

## Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Tipo de Publicación</b>   | Boletín de Revisión                    |
| <b>Fecha de Publicación</b>  | 22-feb-2019                            |
| <b>Fecha Oficial</b>         | 01-mar-2019                            |
| <b>Comité de Expertos</b>    | Monografías de Medicamentos Químicos 3 |
| <b>Motivo de la Revisión</b> | Cumplimiento                           |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 16* para incluir un medicamento aprobado por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico (301-816-8155 o [afc@usp.org](mailto:afc@usp.org)).

## Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Metformina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ).

### IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** 0,5 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio y 0,5 g/L de cloruro de sodio en agua. Antes de la dilución final, ajustar con ácido fosfórico 0,06 M a un pH de 3,85.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:9).

[NOTA—Para mejorar la separación, la composición de acetonitrilo y *Solución amortiguadora* se puede cambiar a 1:19, si fuera necesario.]

**Diluyente:** Solución de acetonitrilo al 1,25% en agua

**Solución estándar:** ( $L/4000$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Diluyente*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg, de clorhidrato de metformina en cada Tableta.

**Solución madre de aptitud del sistema:** 12,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Metformina USP y de ER Compuesto Relacionado C de Metformina USP en *Diluyente*

**Solución de aptitud del sistema:** Diluir 0,5 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* con *Solución estándar* hasta 50 mL.

**Solución madre de la muestra:** Reducir a polvo fino no menos de 10 Tabletas. Transferir una cantidad de polvo, equivalente al peso promedio por Tableta, a un vaso de homogeneización y agregar 500 mL de solución de acetonitrilo al 10%. Alternativamente, homogeneizar y dejar que se empape hasta que la muestra se haya homogeneizado por completo. [NOTA—Una secuencia de homogeneización sugerida es la siguiente. Homogeneizar la muestra usando cinco pulsos, de 5 segundos cada uno, a aproximadamente 20 000 rpm, y dejar que se empape durante 2 minutos. Repetir estos pasos dos veces más.]

**Solución muestra:** Pasar una porción de *Solución madre de la muestra* a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado. Transferir 25 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con agua a volumen.

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 218 nm

**Columna:** 3,9 mm × 30 cm; relleno L1 de 10 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** Hasta después del sitio de elución de compuesto relacionado C de metformina

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado B de metformina, metformina y compuesto relacionado C de metformina son 0,86; 1,0 y 2,1–2,3, respectivamente. El compuesto relacionado C de metformina puede tener un tiempo de retención

variable. La composición de la *Fase móvil* se puede cambiar a 1:19, si eluye a un tiempo de retención relativo menor de 2,1.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre los picos debidos a compuesto relacionado B de metformina y metformina

**Factor de asimetría:** No menos de 0,8 y no más de 2,0 para el pico de metformina

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,5% para el pico de metformina y no más de 10% para cada uno de los picos debidos a compuesto relacionado B de metformina y compuesto relacionado C de metformina

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Metformina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de clorhidrato de metformina en la *Solución muestra*

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

## PRUEBAS DE DESEMPEÑO

### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Detector:** UV 232 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S)] \times (100/L)$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

$V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

$C_{60}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

$C_{180}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%) |
|------------|--|--|
| 1          | 20–40                                    | 22–42                                    |
| 3          | 45–65                                    | 49–69                                    |
| 10         | No menos de 85                           | No menos de 85                           |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

**Medio:** Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2; 6 y 10 h

**Detector:** UV 232 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_i$ ), en *Medio* en cada tiempo de muestreo ( $t$ ):

$$\text{Resultado} = (A_U \times C_S \times D_U) / A_S$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$C_S$  = concentración de clorhidrato de metformina en la *Solución estándar* (mg/mL)

$D_U$  = factor de dilución de la solución en análisis

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo, usando las siguientes fórmulas.

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el primer tiempo de muestreo (1 hora):

$$\text{Resultado} = (C_1 \times V \times 100) / L$$

$C_1$  = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el primer intervalo de tiempo (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el segundo tiempo de muestreo (2 horas):

$$\text{Resultado} = [C_2 \times (V - SV_1) + C_1 \times SV_1] \times (100/L)$$

$C_2$  = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el segundo intervalo de tiempo (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$SV_1$  = volumen de la muestra retirada a la primera hora (mL)

$C_1$  = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* a la primera hora (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el tiempo de muestreo  $n$ :

$$\text{Resultado} = \{C_n \times [V - (n - 1)V_S] + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) \times V_S\} \times (100/L)$$

$C_n$  = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el intervalo de tiempo  $n$  (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$n$  = intervalo de tiempo de interés

$V_S$  = volumen de la muestra retirada en cada intervalo de tiempo (mL)

$C$  = como  $C_1, C_2, C_3, \dots, C_{n-1}$ , el contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en cada intervalo de tiempo (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 20–40                 |
| 2          | 35–55                 |
| 6          | 65–85                 |
| 10         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

**Medio, Aparato 1 y Aparato 2:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

**Tiempos:** 1; 2; 5 y 12 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg; y 1; 3 y 10 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Detector:** UV 232 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{120} \times V_S) + (C_{300} \times V_S) + (C_{720} \times V_S)] \times 100\} / L$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

$V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

$C_{60}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

$C_{120}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 2 horas (mg/mL)

$C_{300}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 5 horas (mg/mL)

$C_{720}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 12 horas (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver las *Tablas 3 y 4*.

**Tabla 3. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 20–40                 |
| 2          | 35–55                 |
| 5          | 60–80                 |
| 12         | No menos de 85        |

**Tabla 4. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 750 mg**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 22–42                 |
| 3          | 49–69                 |
| 10         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

**Medio:** Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 3; 6 y 10 h

**Detector:** UV 250 nm (hombro)

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_i$ ), en *Medio* en cada

tiempo de muestreo ( $t$ ), usando las fórmulas especificadas en la *Prueba 2*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

**Tabla 5**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 20–40                 |
| 3          | 45–65                 |
| 6          | 65–85                 |
| 10         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL, desgasificado

**Aparato 1:** 100 rpm, con el portamuestras vertical que se describe en la *Figura 1* y la *Figura 2*.

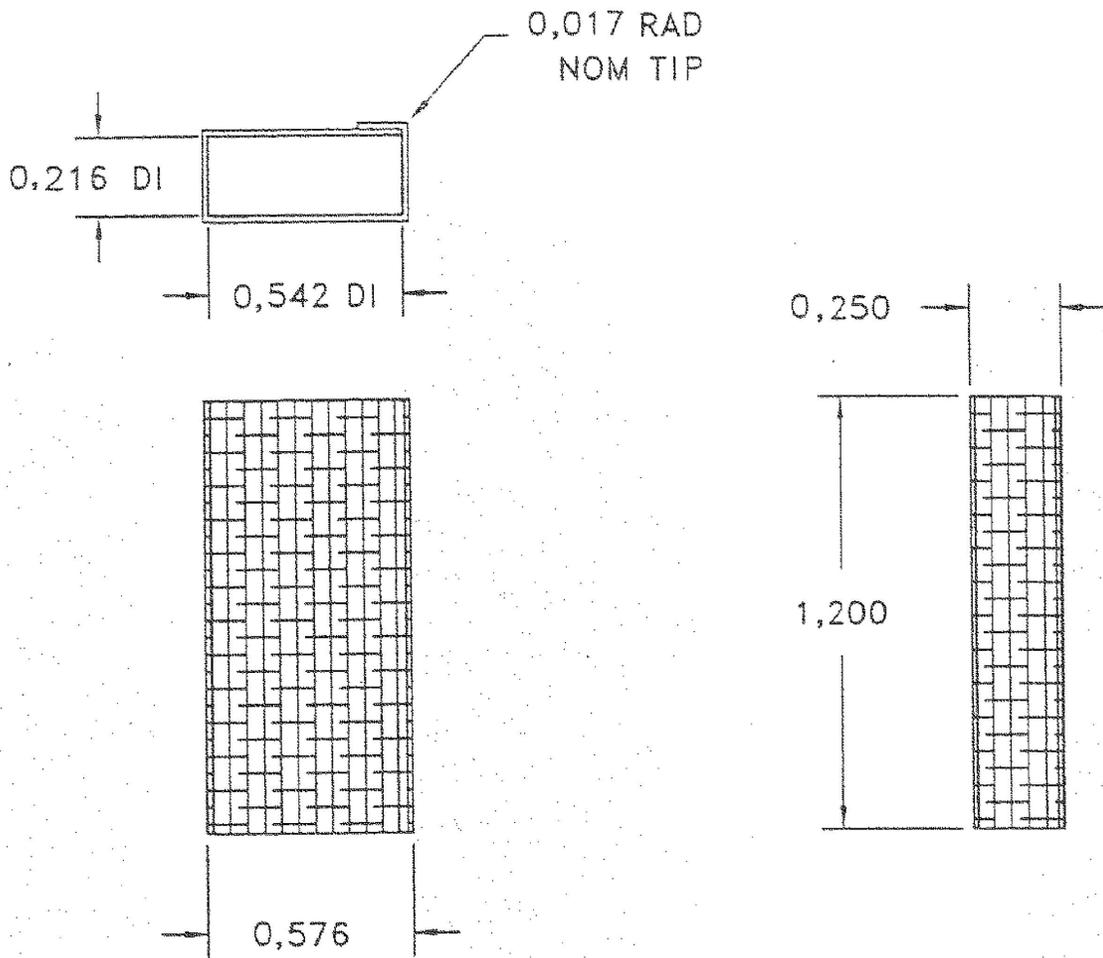
**Tiempos:** 2; 8 y 16 h

**Detector:** UV 250 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

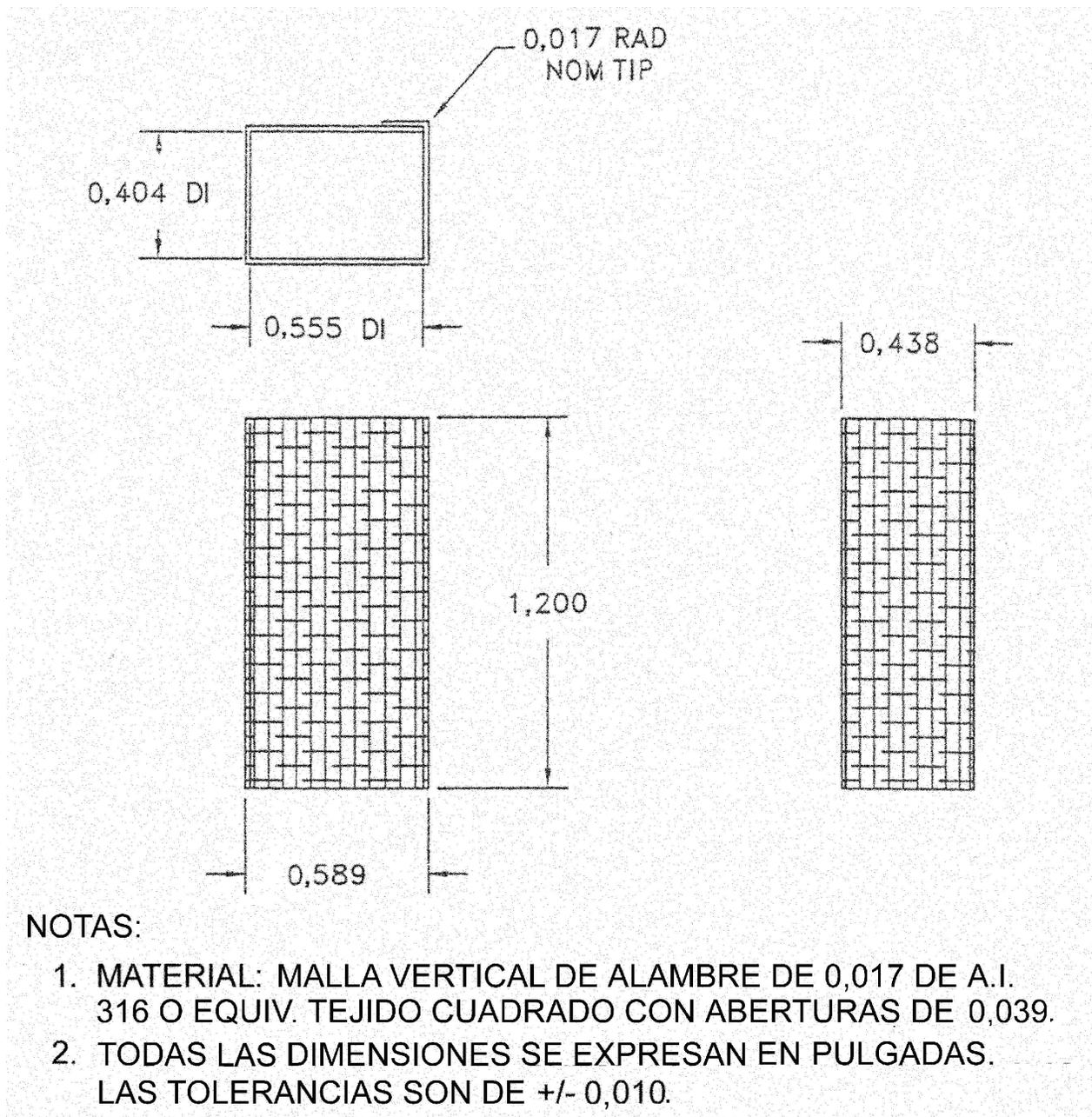
**Análisis:** Colocar un portamuestras vertical en cada canastilla (ver las *Figuras 1 y 2*). Colocar 1 Tableta dentro del portamuestras, asegurándose de que las Tabletas queden en posición vertical en el fondo de las canastillas. Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_i$ ), en *Medio* en cada tiempo de muestreo ( $t$ ), usando las fórmulas especificadas en la *Prueba 2*.



**NOTAS:**

1. MATERIAL: MALLA VERTICAL DE ALAMBRE DE 0,017 DE A.I. 316 O EQUIV. TEJIDO CUADRADO CON ABERTURAS DE 0,039.
2. TODAS LAS DIMENSIONES SE EXPRESAN EN PULGADAS. LAS TOLERANCIAS SON DE +/- 0,010.

Figura 1



Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

**Tabla 6**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 1000 mg (%) |
|------------|--|---|
| 2          | No más de 30                             | No más de 30                              |
| 8          | 60–85                                    | 65–90                                     |
| 16         | No menos de 90                           | No menos de 90                            |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

Figura 2

**Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL, desgasificado

**Aparato 2:** 100 rpm, con dispositivo de sumersión USP, si fuera necesario.

**Detector:** UV 233 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)  
 $V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)  
 $C_{60}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)  
 $C_{180}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)  
 $C_{600}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 7*.

**Tabla 7**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%) |
|------------|--|--|
| 1          | 20–40                                    | 20–40                                    |
| 3          | 45–65                                    | 45–65                                    |
| 10         | No menos de 85                           | No menos de 85                           |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 7:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

**Medio:** Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivo de sumersión USP, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Detector:** UV 232 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)  
 $V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)  
 $C_{60}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

$C_{180}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)

$C_{600}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 8*.

**Tabla 8**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%) |
|------------|--|--|
| 1          | 20–40                                    | 20–40                                    |
| 3          | 45–65                                    | 40–60                                    |
| 10         | No menos de 85                           | No menos de 80                           |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 8:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

**Medio:** Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm, con dispositivo de sumersión, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 2; 6 y 10 h

**Detector:** UV 232 nm

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu\text{m}$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{120} \times V_S) + (C_{360} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

$V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

$C_{60}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

$C_{120}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 2 horas (mg/mL)

$C_{360}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 6 horas (mg/mL)

$C_{600}$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 9*.

**Tabla 9**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%) |
|------------|--|--|
| 1          | 20–40                                    | 20–40                                    |

**Tabla 9** (continuación)

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%) | Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%) |
|------------|--|--|
| 2          | 30–50                                    | 35–55                                    |
| 6          | 65–85                                    | 75–95                                    |
| 10         | No menos de 85                           | No menos de 85                           |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 9:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 9* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm, para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 5; 12 y 20 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg; y 1; 4; 10 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Solución estándar:** 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

**Detector:** UV 232 nm

**Longitud de paso:** 0,01 cm, celda de flujo

**Blanco:** *Medio*

**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_1 \times V_S) + (C_2 \times V_S) + (C_3 \times V_S) + (C_4 \times V_S)] \times 100\} / L$$

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $V$  = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)  
 $V_S$  = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)  
 $C_1$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el primer tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $C_2$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el segundo tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $C_3$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el tercer tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $C_4$  = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el cuarto tiempo de muestreo (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver las *Tablas 10 y 11*.

**Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 20–40                 |

**Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg** (continuación)

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 5          | 45–65                 |
| 12         | 70–90                 |
| 20         | No menos de 85        |

**Tabla 11. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 750 mg**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 20–45                 |
| 4          | 45–70                 |
| 10         | 70–95                 |
| 24         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 10:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 10* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M (que se prepara disolviendo 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua, agregando 77 mL de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 mL de agua, ajustando con hidróxido de sodio 2 N o ácido clorhídrico 2 N a un pH de 6,8 y diluyendo con agua hasta 1000 mL.)

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Solución estándar:** ( $L/100\,000$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Esta solución permanece estable durante 72 horas a temperatura ambiente.

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio* previamente equilibrado a  $37,0 \pm 0,5^\circ$ . Centrifugar a 2500 rpm durante 10 minutos. Diluir una porción del sobrenadante con *Medio* hasta obtener una concentración teórica de ( $L/100\,000$ ) mg/mL, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Detector:** UV 233 nm

**Longitud de paso:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis:** Calcular la concentración, en mg/mL, de clorhidrato de metformina ( $C$ ) en cada tiempo de muestreo:

$$C_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje acumulado de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

## 8 Metformina

Boletín de Revisión  
Oficial: marzo 1, 2019

A  $i = 1$ :

$$Q_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A  $i = 3$ :

$$Q_3 = [C_3(V - V_s) + (C_1 \times V_s)] \times 100/L$$

A  $i = 10$ :

$$Q_{10} = [C_{10}(V - 2V_s) + (C_1 + C_3)V_s] \times 100/L$$

$V$  = volumen inicial de *Medio*, 1000 mL

$V_s$  = volumen de muestreo, 10 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 12*.

**Tabla 12**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 25–45                 |
| 3          | 50–70                 |
| 10         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 11:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 11* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Solución estándar:** 7,5  $\mu$ g/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasarla a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros 3 mL del filtrado. Diluir 3,0 mL del filtrado con *Medio* hasta 200 mL. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg, diluir 2,0 mL del filtrado con *Medio* hasta 200 mL. Reemplazar el volumen de *Medio* tomado con el mismo volumen de *Medio* precalentado a  $37,0 \pm 0,5^\circ$ .

**Detector:** UV 232 nm

**Longitud de paso:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis:** Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$Q_i = (A_U/A_S) \times (C_5/L) \times V \times D \times 100$$

A 1 h:

$$\text{Resultado} = Q_1$$

A 3 h:

$$\text{Resultado} = Q_3 + [(Q_1 \times 10)/V]$$

A 10 h:

$$\text{Resultado} = Q_{10} + \{[(Q_1 \times 10)/V] + [(Q_3 \times 10)/V]\}$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_5$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 13*.

**Tabla 13**

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1          | 25–45                 |
| 3          | 50–70                 |
| 10         | No menos de 80        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 12:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 12* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 4 y 12 h

**Solución madre del estándar:** 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución estándar:** 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*, previamente equilibrado a  $37,0 \pm 0,5^\circ$ . Pasarla a través de un filtro adecuado, desechando los primeros mL del filtrado.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:**

Diluir 2,0 mL del filtrado con agua hasta 100 mL.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:**

Diluir 1,0 mL del filtrado con agua hasta 100 mL.

**Detector:** UV 232 nm

**Blanco:** Diluir 1 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

**Análisis:** Calcular la concentración ( $C_i$ ), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_5 \times D$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_5$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta ( $Q_i$ ) de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo  $i$  (mg/mL)  
 $V$  = volumen inicial de *Medio*, 1000 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_s$  = volumen de la *Solución muestra* retirada, 10 mL

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 14*.

**Tabla 14**

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1                      | 1          | No más de 15          |
| 2                      | 4          | 35-65                 |
| 3                      | 12         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 13:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 13* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 4; 6 y 14 h

**Solución madre del estándar:** 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Metformina USP a un matraz volumétrico apropiado. Disolver, agregando *Medio* hasta completar el 50% del volumen del matraz y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en agua

**Solución madre de la muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con el mismo volumen de *Medio*, precalentado a  $37,0 \pm 0,5^\circ$ . Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros mL y usar el filtrado.

**Solución muestra**

**Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:**

Diluir 2 mL de *Solución madre de la muestra* con agua hasta 100 mL.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:**

Diluir 1 mL de *Solución madre de la muestra* con agua hasta 100 mL.

**Condiciones instrumentales**

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 232 nm

**Blanco**

**Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:**

Diluir 2 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:**

Diluir 1 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Calcular la concentración ( $C_i$ ), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

$D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$C_i$  = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_s$  = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 15*.

**Tabla 15**

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1                      | 1          | No más de 20          |
| 2                      | 4          | 45-65                 |
| 3                      | 6          | 65-85                 |
| 4                      | 14         | No menos de 85        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 14:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 14* de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

**Aparato 2:** 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Solución estándar:** 7,5  $\mu$ g/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con el mismo volumen de *Medio*. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10  $\mu$ m. Pasar una porción de la solución filtrada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros mililitros. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 232 nm

**Blanco:** Medio**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar, Solución muestra y Blanco  
Calcular la concentración ( $C_i$ ), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de la Solución estándar ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $D$  = factor de dilución de la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_7 \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio, 1000 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con Medio (mL)

**Tolerancias:** Ver la Tabla 16.**Tabla 16**

| Tiempo de Muestreo ( $i$ ) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |                    |
|----------------------------|------------|-----------------------|--------------------|
|                            |            | Tabletas de 500 mg    | Tabletas de 750 mg |
| 1                          | 1          | 30–50                 | 25–45              |
| 2                          | 3          | 55–75                 | 50–70              |
| 3                          | 10         | No menos de 85        | No menos de 85     |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

▲ **Prueba 16:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 16 de la USP.

**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 3 y 10 h

**Solución estándar:** 0,015 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en Medio. Someter a ultrasonido, según sea necesario.

**Solución madre de la muestra:** En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasarla a través de un filtro adecuado.

**Solución muestra**

**Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:**  
Diluir 3 mL de Solución madre de la muestra con Medio hasta 100 mL.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg:**  
Diluir 2 mL de Solución madre de la muestra con Medio hasta 100 mL.

**Condiciones instrumentales**

(Ver Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857).)

**Modo:** UV-Vis

**Longitud de onda analítica:** UV 232 nm

**Longitud de paso:** 1 cm

**Blanco:** Medio

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** Solución estándar

**Requisitos de aptitud**

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra  
Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de la Solución estándar (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución de la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en el tiempo de muestreo especificado:

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_7 \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times (V - V_3)) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio, 1000 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $V_3$  = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Ver la Tabla 18.**Tabla 18**

| Tiempo de Muestreo ( $i$ ) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------------------|------------|-----------------------|
| 1                          | 1          | 25–45                 |
| 2                          | 3          | 50–70                 |
| 3                          | 10         | No menos de 80        |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2. ▲ (BR 1-Mar-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):**  
Cumplen con los requisitos.

**IMPUREZAS**• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

**Fase móvil, Solución muestra y Sistema cromatográfico:**  
Proceder según se indica en la Valoración.

**Análisis:** A partir del cromatograma de la Solución muestra obtenida en la Valoración, calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

- $r_U$  = respuesta del pico de cada impureza

$r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos

**Criterios de aceptación**

**Impurezas individuales:** No más de 0,1%

**Impurezas totales:** No más de 0,6%

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,05% y no tomar en cuenta los picos observados en el blanco.]

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de disolución, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
  - ER Clorhidrato de Metformina USP
  - ER Compuesto Relacionado B de Metformina USP  
Clorhidrato de 1-metilbiguanida.  
 $C_3H_9N_5HCl$  151,60
  - ER Compuesto Relacionado C de Metformina USP  
*N,N*-Dimetil-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina.  
 $C_5H_{10}N_6$  154,17