

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE METFORMINA DE PATENTE CON TABLETAS DE METFORMINA INTERCAMBIABLES DE VENTA EN LA CIUDAD DE GUANAJUATO

Carrillo Puga, María Saraf (1), Morales Zapata, Juan Ramón (2), Alonso Castro, Ángel Josabad (3)

1 [Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [ms.carrillopuga@ugto.mx]

2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [mzrj@hotmail.com]

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [angeljosabad@hotmail.com]

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus es de las enfermedades más frecuentes en la actualidad que conlleva un alto gasto en el sector salud, dentro de los medicamentos utilizados para su tratamiento se encuentra la Metformina. Debido a los costos elevados del tratamiento es necesario buscar alternativas de medicamentos que demuestren cumplir con los estándares de calidad que le permitan reemplazar al medicamento de patente por el medicamento intercambiable asegurando el mismo efecto farmacológico. **Materiales y métodos:** Se utilizaron tabletas de patente como intercambiables, se evaluaron caracteres mecánicos: dureza y friabilidad; caracteres posológicos: uniformidad de peso, caracteres de biodisponibilidad: tiempo de desintegración y perfil de disolución en base a lo referido a la NOM-177-SSA1-2013, para el perfil de disolución previamente se validó un método por espectrofotometría UV-Vis, el cual fue utilizado en este estudio. **Resultados:** Las tabletas cumplieron con los ensayos realizados: dureza, friabilidad, uniformidad de peso y tiempo de desintegración, el método analítico utilizado para la cuantificación de Metformina demostró ser lineal, preciso y exacto, en cuanto al perfil de disolución fue necesario realizar el cálculo de F2. **Conclusión:** Tanto los medicamentos de patente como intercambiable de metformina cumplen con los parámetros de calidad y un perfil de disolución similar.

Abstract

Introduction: Currently, Diabetes Mellitus is the most common disease, which carries high expenditures in the health sector, including the medications for its treatment, such as Metformin. Due to the high expenditure for the treatment of Diabetes Mellitus, it is necessary to find alternative medicines, which meet quality standards for replacing the patent drug with exchangeable drug, and ensuring the same pharmacological effect. **Materials and Methods:** Patent and interchangeably tablets were used, mechanical characteristics were evaluated: hardness and friability; dosage characters: weight uniformity, bioavailability characters: disintegration time and dissolution profile, based on what referred to the NOM-177-SSA1-2013 to the dissolution profile of a method previously validated by UV-Vis spectrophotometry, the which it was used in this study. **Results:** The tablets met the performed tests: hardness, friability, uniformity of weight and disintegration time, the analytical method used for quantitation of metformin proved linear, precise and accurate, as regards the dissolution profile was necessary to perform the calculation F2. **Conclusion:** Both patent and generic drug Metformin meet the quality parameters and similar dissolution profile.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 y su tratamiento

En la actualidad la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad donde existe un gran número de personas que la padece y que cada día cobra más víctimas mortales. La DM2 es una enfermedad que se caracteriza por un déficit en la producción de insulina.

El tratamiento de la DM2 va depender de la evolución y diagnóstico de la misma. Aun así conlleva un gasto monetario muy alto para el sector salud debido a la incidencia con que se presenta y por lo tanto también para la población que en general que no cuente con algún esquema de salud pues los costos de los medicamentos son elevados.

Entre los principales medicamentos usados para tratar la enfermedad tenemos los hipoglucemiantes orales como lo son la Metformina y la Glibenclamida.

Metformina

La Metformina es una de las biguanidas obtenidas de la lila francesa (*Galega officinalis*) [1], actualmente es considerada como la primera línea de tratamiento para la DM2, en conjunto con la modificación del estilo de vida [2], debido a su seguridad, eficacia y coste relativamente más bajo [3].

El efecto antihiperoglucemiante de la Metformina es través de acciones extrapancreáticas, siendo su principal mecanismo de acción el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol) [3].

La DM2 es una enfermedad de importancia nacional que representa un alto gasto para las personas que la padecen y utilizan para su tratamiento medicamentos de patente, sin embargo cuando estos son sustituidos por medicamentos intercambiables el costo del

tratamiento disminuye considerablemente hasta un 75%. Para que el medicamento pueda considerarse intercambiable es necesario que se realicen pruebas de calidad farmacéutica, perfil de disolución y así demostrar que es bioequivalente al de patente.

Durante el presente proyecto se comparó la calidad entre tabletas de Metformina de patente y tabletas de Metformina intercambiables con la finalidad de demostrar que el medicamento intercambiable puede reemplazar al de patente al cumplir con parámetros de calidad y bioequivalencia in vitro y por lo tanto es posible que tenga la misma seguridad, biodisponibilidad y eficacia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Medicamentos: Metformina de patente 850 mg (Dabex) Lote:M45754, Metformina intercambiable 850 mg Lote:UI5F059, Metformina de patente 500 mg (Dabex) Lote: M54514, Metformina intercambiable A 500 mg Lote:0658016 y Metformina intercambiable B 500 mg. Los medicamentos fueron adquiridos directamente de farmacias ISSEG y de otras farmacias de la ciudad de Guanajuato.

Estándar de Metformina "USP Metformine hydrochloride, 200 mg, Cat no. 1396309 USP ROCKVILLE, MD, Lote IOH236"

Fosfato monobásico de potasio KH_2PO_4 , Cristales, "Baker Analyzed". Reactivo J.T. Baker.

Hidróxido de sodio NaOH, Reactivo analítico. Jalmek.

Control de calidad de los medicamentos

A los medicamentos utilizados en este estudio se les realizaron pruebas de calidad que incluyen caracteres mecánicos: dureza y friabilidad, caracteres posológicos: uniformidad de peso y caracteres de biodisponibilidad: tiempo de desintegración y perfil de disolución de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 [4] y a la FEUM [5].

Método analítico para la cuantificación de metformina

El método analítico para Metformina (curva en un rango de concentraciones de 1 µg – 20 µg) se basó en los requerimientos normativos de la NOM-177-SSA1-2013 [4]. Para el método se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión y exactitud del sistema y del método así como la selectividad del método. La validación del método para la cuantificación de Metformina se realizó en un espectrofotómetro UV-Vis (Thermo Scientific) a $\lambda=233$ nm.

Determinación de los perfiles de disolución

Los estudios de perfil de disolución se llevaron a cabo en un aparato Sotax, calibrado, operado con paletas y 6 vasos. El medio de disolución consistió en Buffer de fosfato de potasio con pH de 6.8, se colocaron 900 ml de medio de disolución en los vasos del equipo, la temperatura a $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y una velocidad de las paletas de 50 RPM. Se tomarán muestras de cada uno de los 6 vasos, siendo el máximo volumen permitido el de 10 mL. Los tiempos en que se tomaron las muestras fueron los siguientes: 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 min para Metformina de 850 mg y 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 90 min para Metformina de 500 mg, ambos sin reposición de medio, las muestras se filtraron a través de una membrana de $0.45\mu\text{m}$. Posteriormente se tomaron 200 µl de las muestras, se diluyeron con 10mL del medio de disolución y se midió la absorbancia a 233 nm. Los valores de la respuesta obtenida se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día de la prueba. Se analizaron 12 unidades de dosificación tanto para medicamento de patente como medicamento genérico para Metformina de 850 mg y 6 unidades de dosificación para Metformina de 500 mg.

Análisis de datos

Para las pruebas de Control de Calidad se calculó la media aritmética, desviación estándar y desviación estándar relativa, mientras que para los perfiles de disolución se graficó el % disuelto vs tiempo para cada medicamento.

Para comparar los perfiles de disolución de los productos, se utilizó el factor de similitud f_2

tomando al de patente como producto de referencia de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 [4] con la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{1 + \frac{1}{t} \sum_i (R_i - P_i)^2} \right]$$

Donde:

t = número de tiempos de muestreo.

Ri = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Pi = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para las tabletas de Metformina de 850 (Tabla 1) mg y 500 mg (Tabla 2) tanto de patente como o intercambiables analizadas en el estudio, se obtuvo lo siguiente: dureza aceptable, friabilidad < 0.8 %, uniformidad de peso tolerada según U.S.P y B.P, tiempo de desintegración < 20 minutos.

Para la cuantificación de Metformina, el método analítico utilizado, demostró ser lineal, preciso y exacto. (Figura 1)

En lo que respecta al perfil de disolución, al comparar los medicamentos intercambiables contra patente, el porcentaje de disolución a los 15 min aún no se encontraba al 85 %, por lo que se realizó el cálculo de F_2 , dando un valor de $F_2 < 50$. A pesar que el valor de F_2 es menor de 50, se encontró que ambos medicamentos tienen un porcentaje de disolución mayor del 85 % antes de

la hora y por consecuencia tendrá un comportamiento similar. (Figura 2, Figura 3).

Con los resultados que se obtuvieron en el presente proyecto, no se puede afirmar que los medicamentos se consideran intercambiables pues faltaría realizar las pruebas de bioequivalencia "in vivo", los resultados que obtuvimos y presentamos de los medicamentos

evaluados muestran que han cumplido las dos primeras etapas: pruebas de calidad y perfil de disolución.

Tabla 1: Resultados para metformina de 850 mg

Parámetro evaluado	Metformina de 850 mg		
	Patente	Intercambiable	Valor de referencia
1. Dureza (Kg/cm ³)	13,05	12,31	N.A
2. Friabilidad (%F)	0,02	0,67	< 0,8 %
3. Uniformidad de peso (g)	0,89 ± 0,01	0,98 ± 0,01	N.A
4. Desintegración (min.seg)	9,51 ± 0,81	10,25 ± 0,47	< 20 min
5. Perfil de disolución	F ₂ <50		

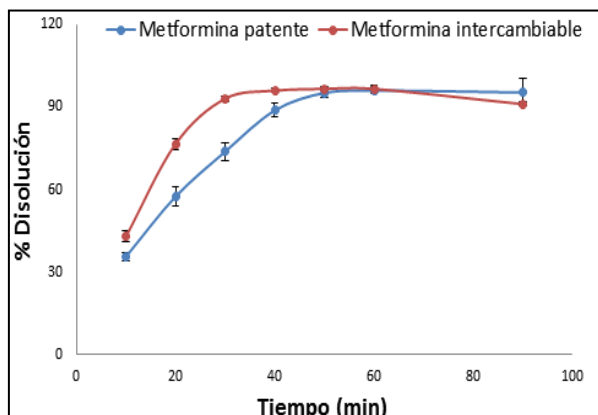


Figura 2: Gráfico del perfil de disolución de metformina de 850 mg en buffer de fosfato de potasio a pH 6.8, a una temperatura de 37°C ± 0,5

Tabla 2: Resultados para metformina de 500 mg

Parámetro evaluado	Metformina de 500 mg			Valor de referencia
	Patente	Intercambiable A	Intercambiable B	
1. Dureza (Kg/cm ³)	11,5	13,98	10,08	N.A
2. Friabilidad (%F)	0,01	0,28	0,87	< 0,8 %
3. Uniformidad de peso (g)	0,52±0,00	0,616 ±0,00	0,70±0,03	N.A
4. Desintegración (min.seg)	7,81±0,98	15,02 ± 3,60	8,89±0,51	< 20 min
5. Perfil de disolución	F ₂ <50			F ₂ >50

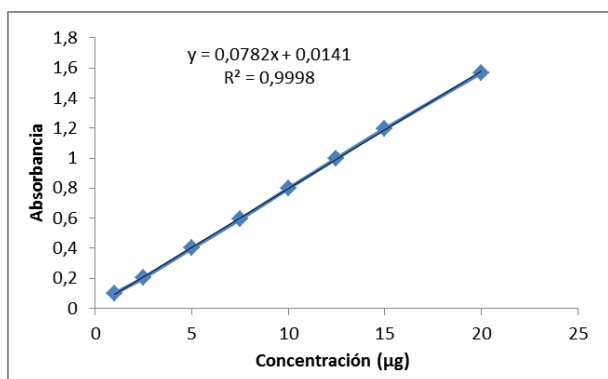


Figura 1. Curva de calibración de Metformina en buffer de fosfato de potasio a pH 6.8

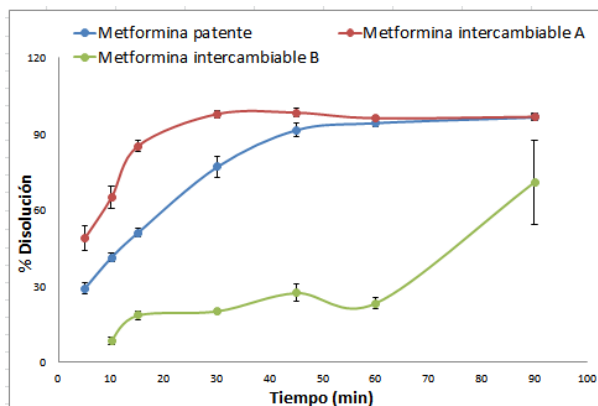


Figura 3: Gráfico del perfil de disolución de metformina de 500 mg en buffer de fosfato de potasio a pH 6.8, a una temperatura de 37°C ± 0,5

CONCLUSIONES

Las tabletas de Metformina de patente e intercambiable de 850 y 500 mg cumplen con los ensayos de calidad que se realizaron.

El método analítico validado para la cuantificación de Metformina cumplió con los criterios de aceptación.

Respecto al perfil de disolución, tanto en la tableta de 850 como la de 500 mg los medicamentos intercambiables presentaron un perfil similar al de patente.

Los resultados de los perfiles de disolución muestran un porcentaje de disolución mayor del 85 % antes de la hora y por consecuencia tendrá un comportamiento similar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato por el apoyo otorgado (Convocatoria Institucional de Investigación Científica; 1070/2016).

Agradezco el apoyo técnico brindado por el Ing. Víctor Hugo Rángel Picón y la M. en C. Karina Sánchez Sánchez.

REFERENCIAS

- [1] Ramos-Peñafiel, C.O., Santoyo-Sánchez, A., Olarte-Carrillo, I., Queipo-García, G.E., & col., (2015), Metformina: un arma noble para tiempos más civilizados. *Med Int Méx*, 31(6), 719-732.
- [2] Napolitano A., Miller S., Nicholls AW., Baker D., Van Horn S., et al. (2014) Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 9(7), 1-14.
- [3] Crespo Herrera, S., (2009), Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Rev Cient Cienc Med*, 12 (2), 23-25
- [4] NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- [5] Córdoba Villalobos J.A., Arriola Peñalosa M.A.; et al., (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (décima edición).

México: Comisión permanente de la FEUM FARMACOPEA de los Estados Unidos Mexicanos.