

**ACUERDO DE COOPERACIÓN**  
**COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PLATA - CATEDRA DE CONTROL DE**  
**CALIDAD DE MEDICAMENTOS - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS (UNLP)**

**BOLETIN No. 11**

**EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS  
CONTENIENDO METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**

**INTRODUCCIÓN**

El clorhidrato de Metformina es un principio activo antidiabético de administración oral, del tipo biguánido. Se lo utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, también conocida como diabetes no insulinodependiente, particularmente en pacientes con sobrepeso, así como en niños y personas que presentan una función renal normal.

Es un antihiperglucemiante. No provoca liberación de insulina. Entre las acciones que produce se destacan: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular de la glucolisis anaerobia, reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal.

Se absorbe bien por vía oral; no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, eliminándose casi por completo por orina en forma activa (el 90 % de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día.

Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales: anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea, que aparecen en el 5-20 % de los pacientes. La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, pero sólo aparece si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, alcoholismo o en mujeres embarazadas; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato.<sup>1,2</sup>

**OBJETIVO**

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 16 marcas de comprimidos conteniendo 500 mg de Metformina clorhidrato, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobadas para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas.

Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios, identidad y valoración del principio activo, ensayo de uniformidad de unidades de dosificación y de disolución. Se realizó el ensayo de disolución inmediata y prolongada según el tipo de liberación de principio activo de la formulación.

Nota: Este trabajo fue realizado por las pasantes Srtas. Sofía Schiavi y Yasmina Raggio, alumnas avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de la Prof. Dra. María Guillermina Volonté.

## RESULTADOS

**TABLA I.** Se realizó un estudio comparativo de la descripción de los comprimidos, del envase primario (blíster) y de la información contenida en los rótulos del envase secundario (caja) y prospectos de los productos ensayados. Este fue realizado en base a las indicaciones de la OMS<sup>3</sup> que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos.

PRODUCTO Lab. - Lote - Vto.	DESCRIPCIÓN DEL COMPRIMIDO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
BALIGLUC 500 BALIARDA L: 062 Vto.: 11/12	Amarillo pálido, oblongo, biconvexo, con logo "D 500" en una cara, ranurado, recubierto.	Caja: sin indicaciones. Prospecto: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 ºC.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DBI AP 500 MONTPELLIER L: BU0110 Vto.: 06/13	Celeste, redondo, con logo del laboratorio en ambas caras, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15 y 30 ºC. Proteger de la luz. No retirar del envase hasta el momento de su uso. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DBI METFORMINA MONTPELLIER L: BX0240 Vto.: 03/14	Blanco, redondo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara y en la otra ranurado en cuatro partes, recubierto.	Caja: conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DIABESIL GADOR L: 08953 Vto.: 01/13	Blanco, redondo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara y en la otra "500", sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en su envase original, a temperatura menor a 30 ºC, al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
GLUCOPHAGE MERCK L: 251157 Vto.: 07/15	Blanco, redondo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar a temperatura entre 15 y 30 ºC. En lugar seco y en su envase original. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
GLUCOPHAGE XR 500 MERCK L: 152771 Vto.: 10/13	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "500" en una cara, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar a temperatura entre 15 y 30 ºC. En lugar seco y en su envase original. Prospecto: Conservar en lugar seco y a temperatura no superior a 30 ºC.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
ISLOTIN 500 CRAVERI L: 4634 Vto.: 04/14	Blanco, redondo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara y en la otra ranurado en cuatro partes, recubierto.	Caja: conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30 ºC, en lugar seco. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
MECTIN ELEA L: 5099 Vto.: 10/12	Amarillo, redondo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar entre 15 y 30 ºC. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

MEDOBIS 500 LAZAR L: 2013 Vto.: 02/13	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado.	Caja: conservar entre 15 y 30 °C, en lugar seco y en su envase original. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METFORAL MENARINI L: 10014 Vto.: 12/13	Blanco, redondo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en un sitio seco, entre 15 y 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC opaco.
METFORMIN TEMIS 500 TEMIS LOSTALÓ L: 94288 Vto.: 11/12	Blanco, redondo, biconvexo, con logo "METFORMIN", sin ranura.	Caja: conservar a temperatura inferior a 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METFORMINA VANNIER 500 L: 1321025 Vto.: 01/13	Amarillo, redondo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar a temperatura no mayor a 30 °C. Prospecto: conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METGLUCON 500 INVESTI L: 00015 Vto.: 12/13	Amarillo, redondo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30 °C. Mantener en su envase original hasta su utilización. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
OXEMET GLAXOSMITHKLINE L: HC7354 Vto.: 01/12	Blanco, oblongo, biconvexo, con logo "M 500" en una cara, ranurado, recubierto.	Caja: conservar a una temperatura inferior a los 25 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC opaco.
REDUGLUC MICROSULES ARG L: 110518 Vto.: 02/13	Blanco, redondo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco preferentemente a temperatura inferior a 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METFORMINA 500 mg* L.E.M.P Nº 2 Partida: 27 L: 04 Vto.: 10/12	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado, sin recubrir.	Caja: conservar preferiblemente entre 15 y 20 °C, en envases bien cerrados y al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

\*Presentación hospitalaria.

**TABLA II.** Resultados de los ensayos de Contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de todos los productos.

PRODUCTO	CONTENIDO DE METFORMINA CLORHIDRATO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
		ETAPA 1
BALIGLUC 500	CUMPLE	CUMPLE
DBI METFORMINA	CUMPLE	CUMPLE
DBI AP 500	CUMPLE	CUMPLE
DIABESIL	CUMPLE	CUMPLE
GLUCOPHAGE	CUMPLE	CUMPLE

GLUCOPHAGE XR 500 MG	CUMPLE	CUMPLE
ISLOTIN	CUMPLE	CUMPLE
MECTIN	CUMPLE	CUMPLE
MEDOBIS	CUMPLE	CUMPLE
METFORAL	CUMPLE	CUMPLE
METFORMIN TEMIS	CUMPLE	CUMPLE
METFORMINA VANNIER	CUMPLE	CUMPLE
METGLUCÒN 500	CUMPLE	CUMPLE
OXEMET	CUMPLE	CUMPLE
REDUGLUC	CUMPLE	CUMPLE
METFORMINA 500 L.E.M.P № 2	CUMPLE	CUMPLE

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE METFORMINA CLORHIDRATO:**

- Para comprimidos de liberación inmediata: 95-105 % Sobre Valor Declarado (% SVD), según USP 34.<sup>4</sup>
- Para comprimidos de liberación prolongada: 90-110 % SVD, según USP 34.<sup>4</sup>

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD:**

ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Metformina clorhidrato de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115 % SVD y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser ≤ 6 %, según FA VII ed.<sup>5</sup>

**TABLA III.** Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación inmediata. (Se utilizó la prueba 1 de la USP 34).

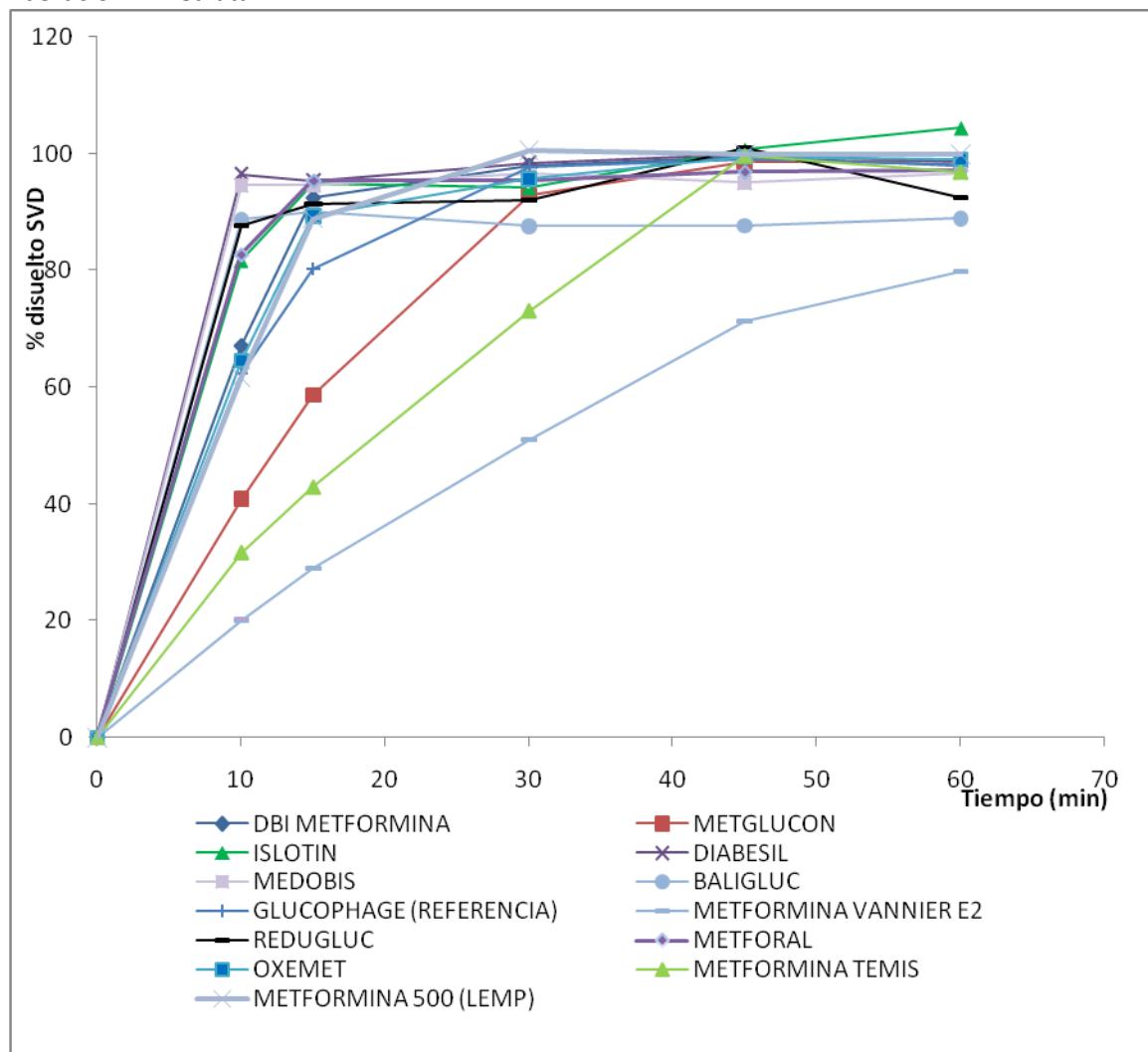
PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2
BALIGLUC 500	CUMPLE	
DBI METFORMINA	CUMPLE	
DIABESIL	CUMPLE	
GLUCOPHAGE	CUMPLE	
ISLOTIN	CUMPLE	
MEDOBIS	CUMPLE	
METFORAL	CUMPLE	
METFORMIN TEMIS	CUMPLE	
METFORMINA VANNIER	NO CUMPLE	CUMPLE
METGLUCÒN 500	CUMPLE	
OXEMET	CUMPLE	
REDUGLUC	CUMPLE	
METFORMINA 500 L.E.M.P № 2	CUMPLE	

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1) SEGÚN USP 34:** Sobre 6 comprimidos ensayados en medio buffer fosfato de pH 6,8, el % disuelto SVD de Metformina clorhidrato de cada uno de los comprimidos ensayados, a los 45 minutos, no debe ser menor del 75%.(Q + 5%).

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2 (E2) SEGÚN USP 34:** Sobre 12 comprimidos ensayados en medio buffer fosfato de pH 6,8, el % disuelto SVD medio de Metformina clorhidrato, a los 45

minutos, no debe ser menor del 70% (Q). Y ninguno de los comprimidos debe presentar un %disuelto SVD que se encuentre por debajo del 55% (Q – 15%).

**FIGURA I.** Perfiles de disolución de los comprimidos de Metformina clorhidrato 500 mg de liberación inmediata.



Se realizó una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud ( $f_2$ )<sup>6</sup>, de cada producto analizado versus el producto innovador, Glucophage; y versus el líder del mercado, DBI.

Los perfiles de disolución de los productos DBI y Oxemet resultaron similares ( $f_2 > 50$ ) al innovador.

Los perfiles de disolución de los productos Islotin, Glucophage, Oxemet y Metforal resultaron similares ( $f_2 > 50$ ) al líder del mercado.

**TABLA IV.** Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación prolongada. (Se utilizó la prueba 2 de la USP 34).

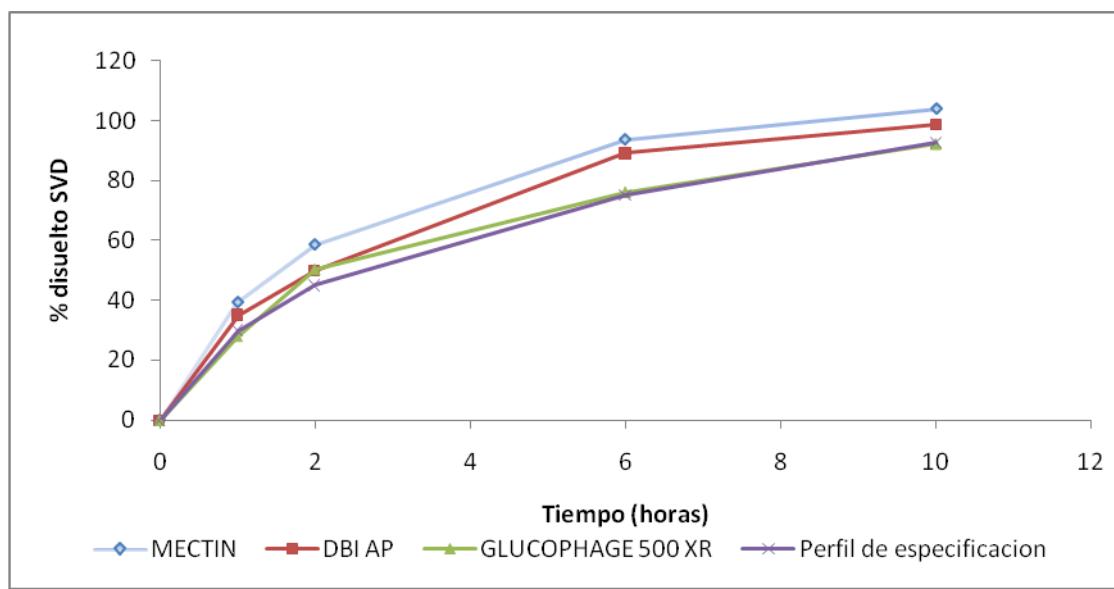
PRODUCTO	ENSAYO DE DISOLUCIÓN
MECTIN	NO CUMPLE
DBI AP 500	NO CUMPLE
GLUCOPHAGE XR 500 MG	CUMPLE

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN:** Sobre una muestra de 6 comprimidos ensayados, ningún valor de % disuelto SVD medio de Metformina clorhidrato a cada tiempo especificado, debe encontrarse fuera de los correspondientes intervalos establecidos y ningún valor individual es menor al establecido para el tiempo final según la *Tabla de Aceptación 2*, que se muestra a continuación.

*Tabla de Aceptación 2:*

Tiempo (horas)	% disuelto SVD medio
1	20 - 40%
2	35 – 55%
6	65 – 85%
10	No menos de 85%

**FIGURA II.** Perfiles de disolución de los comprimidos de Metformina clorhidrato 500 mg de liberación prolongada.



Se realizó una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud ( $f_2$ )<sup>6</sup>, de cada producto analizado versus un “perfil de especificación”, calculado utilizando los valores medios de los intervalos establecidos a cada tiempo:

Tiempo (horas)	% disuelto medio
1	30 %
2	45 %
6	75 %
10	85%

Los perfiles de disolución de los productos DBI AP 500 y Glucophage XR 500 mg resultaron similares ( $f_2 > 50$ ) al “perfil de especificación” con valores de  $f_2$  de 53,68 y 75,51 respectivamente. Mientras que Mectin obtuvo un valor de  $f_2$  de 13,56, no siendo similar al perfil de especificación.

## CONCLUSIONES

1) No todos los comprimidos conteniendo 500 mg de Metformina clorhidrato, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: "Conservar a temperatura ambiente controlada, protegido de la humedad", donde "temperatura ambiente controlada" indica, según USP 34, una temperatura mantenida entre 20 y 25 °C, permitiéndose desviaciones entre 15 y 30 °C experimentadas en farmacias, hospitalares y depósitos. Las condiciones de almacenamiento deberían indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto.

Los productos que no cumplen con la indicación completa son: Baligluc 500, DBI Metformina, DBI AP 500, Diabesil, Mectin, Metformín Temis 500, Matformina Vannier 500 y Oxemet.

El producto que no posee ninguna información en la caja es: Baligluc 500 de Baliarda.

2) Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente los ensayos de contenido y uniformidad de unidades de dosificación.

3) Todos los productos de liberación inmediata cumplen el ensayo de disolución en la Etapa 1; a excepción de Metformina Vannier, que cumple en la Etapa 2. De la comparación de los perfiles de disolución usando el factor de similitud  $f_2$  podemos decir que:

- DBI Metformina, Oxemet y Metfomina 500 L.E.M.P Nº2 tienen un perfil de disolución similar a Glucophage (producto innovador).
- Glucophage, Islotin, Metforal, Oxemet y Metformina 500 L.E.M.P Nº2 tienen un perfil de disolución similar a DBI Metformina (producto líder del mercado).

4) De los tres productos de liberación prolongada analizados sólo Glucophage XR 500 mg cumple con el ensayo de disolución y posee un perfil similar al de especificación. DBI AP 500 no cumple con el ensayo, pero posee un perfil de disolución similar al de especificación. Y el producto Mectin no cumple ninguno de los dos análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (2006).
2. *Farmacología humana 3ª edición* Jesus Florez.
3. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra (1997),
4. USP 34. *Monografía Metformina clorhidrato tabletas*, pág. 3798 (2011).
5. *Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 <740> Uniformidad de Unidades de Dosificación*, pág. 279 (2003).
6. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998).