

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

BOLETIN No. 12

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

INTRODUCCIÓN

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

Es un antihiper glucemiante. 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 glucólisis 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.^{1,2}

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 15 marcas de comprimidos conteniendo 850 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, uniformidad de unidades de dosificación y disolución. Se realizó el ensayo de disolución inmediata y prolongada según el tipo de liberación del principio activo en 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 OMS³ 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 AP BALIARDA L: 098A Vto.: 10/12	Naranja pálido, oblongo, biconvexo, con logo "D 850" en una cara, con logo del laboratorio en la otra, ranurado, recubierto.	Caja: sin indicaciones. Prospecto: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DBI AP METFORMINA MONTPELLIER L: BW0780 Vto.: 04/13	Celeste, oblongo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz. Prospecto: ídem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
DIABESIL AP 850 GADOR L: 08838 Vto.: 10/12	Celeste, oblongo, biconvexo, con logo "AP" en una cara y en la otra "850", ranurado, recubierto.	Caja: conservar en su envase original, a temperatura menor a 30 °C, al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
GLUCAMINOL FORTE ROCHE L: X00650 Vto.: 10/13	Blanco, oblongo, biconvexo, con logo "GF 850" en una cara y en la otra un sol, ranurado, recubierto.	Caja: mantener el envase en un ambiente fresco y seco. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
GLUCOGOOD 850 DENVER FARMA L: 10181 Vto.: 03/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30 °C, en lugar seco. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
GLUCOPHAGE 850 mg MERCK L: 500404 Vto.: 09/15	Blanco, redondo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en lugar seco y en su envase original. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
ISLOTIN RETARD CRAVERI L: 4955 Vto.: 06/13	Amarillo, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30 °C, en lugar seco. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
MECTIN 850 ELEA L: 5809 Vto.: 02/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar entre 15-30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
MEDOBIS 850 LAZAR L: 2031 Vto.: 02/14	Blanco, oblongo, biconvexo, sin ranura.	Caja: conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en lugar seco y en su envase original Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

MELGIB FADA PHARMA L: 1821 Vto.: 03/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30 °C, en su estuche original Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METFORAL 850 MENARINI L: 11001 Vto.: 01/14	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en un sitio seco entre 15 y 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC opaca.
METFORMÍN TEMIS 850 TEMIS LOSTALÓ L: 95739 Vto.: 06/13	Celeste, oblongo, biconvexo, con logo "TL" en una cara, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
METGLUCÓN 850 AP INVESTI L: 00109 Vto.: 04/14	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
OXEMET GLAXOSMITHKLINE L: JK5509 Vto.: 04/13	Blanco, oblongo, cóncavo, ranurado, con logo "M 850", recubierto.	Caja: almacenar a una temperatura inferior a 25 °C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC opaca.
REDUGLUC AP MICROSULES ARGENTINA L: 120541 Vto.: 04/13	Blanco, oblongo, biconvexo, sin ranura, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior de 30 °C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

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 AP	CUMPLE	CUMPLE
DBI AP METFORMINA 850	CUMPLE	CUMPLE
DIABESIL AP 850	CUMPLE	CUMPLE
GLUCAMINOL FORTE	CUMPLE	CUMPLE
GLUCOGOOD 850	CUMPLE	CUMPLE
GLUCOPHAGE 850	CUMPLE	CUMPLE
ISLOTIN RETARD	CUMPLE	CUMPLE
MECTIN 850	CUMPLE	CUMPLE
MEDOBIS 850	CUMPLE	CUMPLE
MELGIB	CUMPLE	CUMPLE
METFORAL	CUMPLE	CUMPLE
METFORMIN TEMIS 850	CUMPLE	CUMPLE
METGLUCÓN 850 AP	CUMPLE	CUMPLE
OXEMET	CUMPLE	CUMPLE
REDUGLUC AP 850	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE METFORMINA CLORHIDRATO:

- Para comprimidos de liberación inmediata: 95-105 % Sobre Valor Declarado (% SDV), según USP 34⁴.
- Para comprimidos de liberación prolongada: 90-110% SVD, según USP 34.⁴

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD:

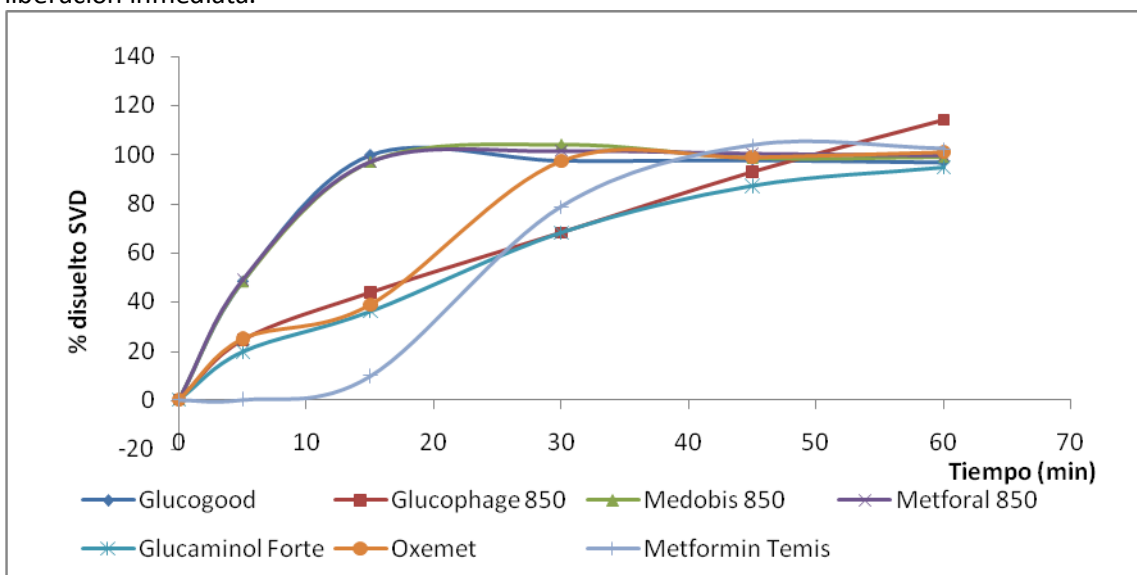
ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Metformina clorhidrato de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115 % SVD y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser $\leq 6\%$, según FA VII ed.⁵

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

PRODUCTO	ETAPA 1
GLUCAMINOL FORTE	CUMPLE
GLUCOGOOD 850	CUMPLE
GLUCOPHAGE 850	CUMPLE
MEDOBIS	CUMPLE
METFORAL	CUMPLE
METFORMÍN TEMIS	CUMPLE
OXEMET	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%).

FIGURA I. Perfiles de disolución de los comprimidos de Metformina clorhidrato 850 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)⁶, de cada producto analizado versus el producto innovador, Glucophage.

Solo Glucaminol Forte tiene un perfil similar $f_2 = 62.49$ (criterio de aceptación: $f_2 > 50$) al innovador.

Mientras que Glucogood 850, Medobis 850, Metforal 850, Metformin Temis 850 y Oxemet obtuvieron valores de f_2 de 23.53, 23.21, 23.48, 32.62 y 41.01 respectivamente, no siendo similares al perfil del producto innovador.

Se observó que Metformin Temis presenta un perfil de disolución marcadamente distinto a los de liberación inmediata. En primera instancia se realizó este test (liberación inmediata) debido a que ni en la caja ni en el prospecto se incluye información acerca del tipo de liberación y por lo tanto se asumió que se trataba de liberación inmediata. Al examinarse la formulación se encontró que uno de los excipientes, Eudragit L-30D, es usado para obtener comprimidos gastro-resistentes por ello se decidió realizarle el test de liberación retardada.

TABLA IV. Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación retardada. (se utilizó el Método II para productos de Liberación Retardada (cubierta entérica) de la FA VII Ed.)

PRODUCTO	ETAPA ACIDA	ETAPA BUFFER
METFORMÍN TEMIS 850	CUMPLE	CUMPLE
ISLOTIN RETARD	NO CUMPLE	NO CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN ETAPA ÁCIDA: En ninguna unidad individual la cantidad disuelta debe ser mayor de 10%.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN ETAPA BUFFER: 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%).

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

PRODUCTO	ENSAYO DE DISOLUCIÓN
BALIGLUC AP	CUMPLE
DBI AP METFORMINA 850	CUMPLE
DIABESIL AP 850	CUMPLE
ISLOTIN RETARD*	NO CUMPLE
MECTIN	NO CUMPLE
MELGIB	NO CUMPLE
METGLUCON 850 AP	NO CUMPLE
REDUGLUC AP	NO CUMPLE

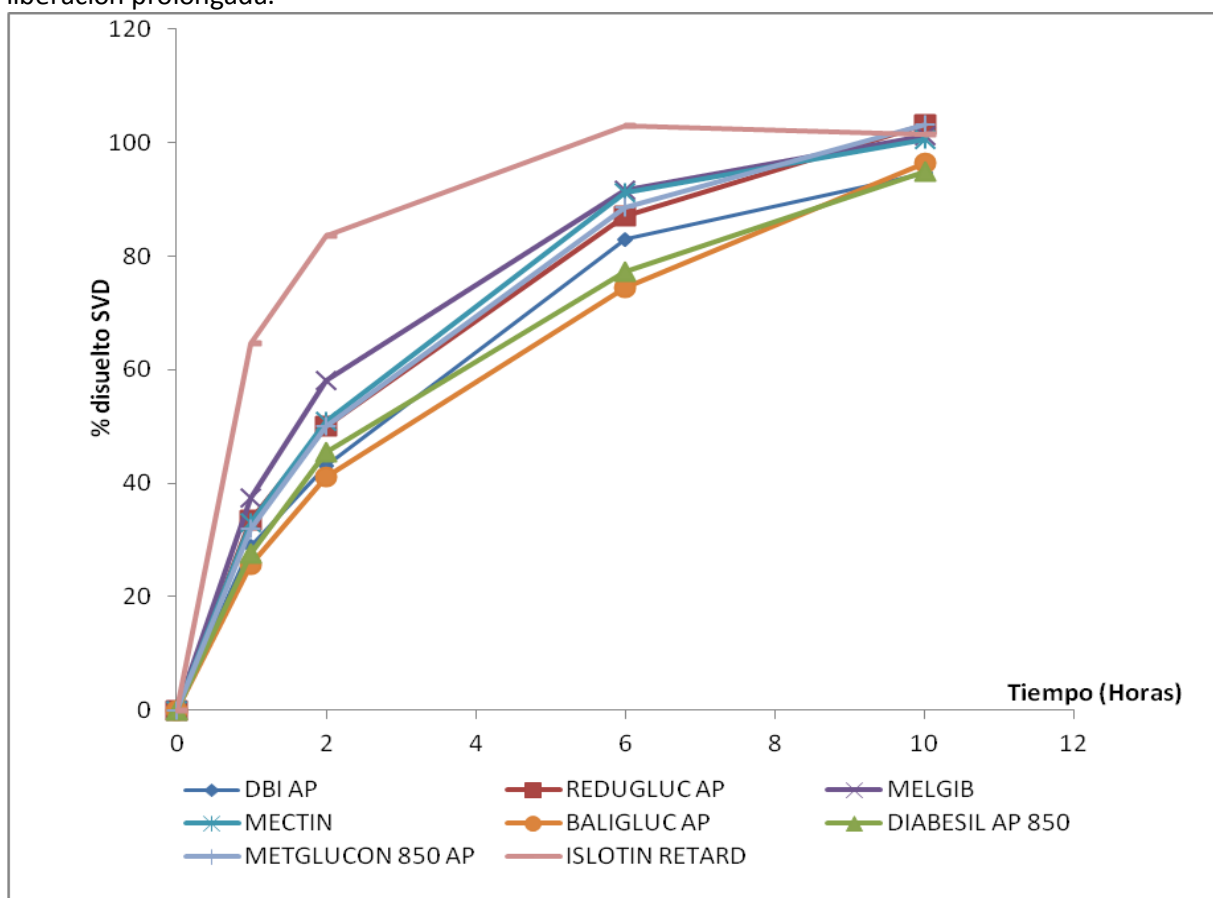
* Se lo incluyó por no cumplir el ensayo de liberación retardada y por el tipo de excipientes que contiene

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: El % disuelto SVD medio de Metformina clorhidrato a cada tiempo especificado se debe encontrar dentro de los límites especificados en la *Tabla de Aceptación*, que se muestra a continuación.

Tabla de Aceptación

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 850 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)⁶, de cada producto analizado versus un **perfil de especificación** calculado utilizando los valores medios de los intervalos establecidos a cada tiempo.

Los perfiles de disolución de los productos Baligluce AP, DBI AP Metformina 850, Diabesil AP 850, Mectin, Metglucon 850 AP y Redugluce AP resultaron similares ($f_2 > 50$) al perfil de especificación, con valores de f_2 de 71.72, 67.89, 82.28, 50.66, 52.11 y 53.02 respectivamente. Mientras que Islotin Retard y Melgib obtuvieron valores de f_2 de 26.27 y 45.86 no siendo similares al perfil de especificación.

CONCLUSIONES

1) No todos los comprimidos conteniendo 850 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, hospitales y depósitos. Las condiciones de almacenamiento deberían indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto.

Todos los productos analizados cumplen con la indicación de la temperatura de almacenamiento, pero DBI AP Metformina 850, Diabesil AP, Mectin 850, Melgib y Oxemet 850 no mencionan que se debe proteger al producto de la humedad.

El producto Baligluce AP de Baliarda no posee ninguna información en la caja, sin embargo en el prospecto las indicaciones de almacenamiento son correctas.

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

3) Todos los productos de liberación inmediata analizados cumplen el ensayo de Disolución en la Etapa 1.

De la comparación de los perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 podemos decir que solo Glucaminol Forte tiene un perfil similar ($f_2 > 50$) al innovador, Glucophage 850, el cual mostró tener un perfil diferente al típico que presentan los productos de liberación inmediata, ya que recién a los 40 minutos libera más del 40 % SVD de principio activo, mientras que lo ideal sería que a los 15 minutos se libere cerca del 90 %. Solo tres de las marcas presentan un perfil de liberación típico: Glucogood, Medobis 850 y Metforal 850.

4) Se observó que Metformin Temis presenta un perfil de disolución que no corresponde con uno de liberación inmediata. En primera instancia se realizó este test debido a que, ni en la caja ni en el prospecto, se incluye información acerca del tipo de liberación y por lo tanto se asumió que se trataba de liberación inmediata. Al examinarse la formulación se encontró que uno de los excipientes, Eudragit L-30D, es usado para obtener comprimidos gastro-resistentes por ello se realizó el test de disolución retardada, el que cumplió exitosamente. Por lo tanto se concluye que se trata de una formulación de liberación retardada, la cual no está declarada como tal en los envases del producto.

5) Al no cumplir Islotin Retard con el ensayo de liberación retardada y observando que los excipientes de su formulación son utilizados para lograr comprimidos de liberación prolongada se decidió realizar dicho ensayo, el cual tampoco cumplió por exceder los límites especificados. Cabe aclarar que tampoco cumpliría con el test de disolución para comprimido de liberación inmediata ya que se observa en el ensayo de liberación prolongada, que transcurrida una hora de la disolución recién se libera alrededor del 60% SVD del principio activo, lo cual se encuentra por debajo de las especificaciones.

6) De los 8 productos de liberación prolongada analizados sólo Baligluce AP, DBI AP Metformina 850 y Diabesil AP 850 cumplen con el ensayo de disolución. Los perfiles de disolución de los productos Baligluce AP, DBI AP metformina 850, Diabesil AP 850, Mectin, Metglucon 850 AP y Redugluce AP resultaron similares ($f_2 > 50$) al perfil de especificación. Mientras que Islotin Retard y Melgib obtuvieron valores de $f_2 < 50$ no siendo similares al perfil de especificación.

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* (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).
7. Eudragit, *Polímeros acrílicos para formas farmacéuticas sólidas.pdf*, www.eudragit.com/e-lab