

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

Ixta Velázquez Daniela (1), Zapata Morales Juan Ramón (2), Ramírez Morales Marco (3), Claudia Leticia Mendoza Macías (4)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [dany_ixvel@hotmail.com]

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

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [marco.ramirezmo@hotmail.com]

4 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [cl.mendoza@ugto.mx]

Resumen

En este trabajo se evaluó la calidad de tabletas de patente con tabletas genéricas o intercambiables de la combinación de Metformina/Glibenclamida. Se evaluaron caracteres mecánicos como dureza y friabilidad; caracteres posológicos como uniformidad de peso, además se realizó la prueba de desintegración y el perfil de disolución en base a lo referido a la NOM-177-SSA1-2013, para el perfil de disolución se validó previamente un método por espectrofotometría UV-Vis para cuantificación de los principios activos. Las tabletas cumplieron con las pruebas realizadas: dureza, friabilidad, uniformidad de peso. El método analítico para la cuantificación de Metformina y Glibenclamida demostró ser lineal, preciso y exacto. En el perfil de disolución se realizó el cálculo de f_2 . Los medicamentos de patente como los genéricos de Metformina con Glibenclamida cumplen con los parámetros de calidad y el perfil de disolución de Metformina fue similar.

Abstract

In this work, it was evaluated the quality of patent tablets with generic or interchangeable tablets of the combination of Metformine/Glibenclamide. Mechanical characteristics were evaluated such as hardness and friability; dosage characters such as weight uniformity; in addition, the disintegration test and the dissolution profile were performed based on the NOM-177-SSA1-2013, for the dissolution profile, a UV-Vis spectrophotometry method for the quantification of the active substances. The tablets complied with the tests performed: hardness, friability, uniformity of weight, the analytical method used for quantitation of Metformin and Glibenclamide proved linear, precise, and accurate. In the dissolution profile the calculation of F_2 . Both patent and generic drug Metformin with Glibenclamide meet the quality parameters and the dissolution profile of Metformin was similar.

Palabras Clave

Diabetes; Combinado; Calidad; Cuantificación; Disolución.

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas que se presentan en consecuencia de un efecto hiperglucémico provocado por un defecto en la secreción de la insulina y/o su acción en el cuerpo humano. La diabetes mellitus tipo 1 tanto como la tipo 2 ha ido aumentando en todo el mundo, sin embargo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se incrementa a gran velocidad debido al aumento de factores como la obesidad y el senderismo.

La DM2 es un trastorno metabólico en el cual del 90 a 95% de las personas que padecen diabetes presentan este tipo de diabetes. Este trastorno es caracterizado por dos procesos, los cuales son la resistencia de tejidos a la acción de insulina y una disfunción de insulina. El diagnóstico se da por la observación en la multifactorialidad con ausencia de destrucción de las células β . [1]

- *Tratamiento para DM2*

La mayoría de las personas que padecen DM2 presentan sobrepeso, así que la primera recomendación en su tratamiento es cambiar sus hábitos alimenticios teniendo una dieta saludable, disminuyendo las grasas saturadas y reduciendo las calorías a consumir. El tratamiento farmacológico puede ser ideal para tratar la DM2. Hay fármacos que estimulan la secreción de insulina debido a que estimulan a las células β para la secreción de insulina. [1]

Algunos tratamientos para controlar la DM2 son los siguientes:

Glibenclamida, es un derivado de las sulfonilureas que se absorbe bien por vía oral. Su efecto ocurre por la estimulación sobre la secreción de insulina, debido a que las sulfonilureas se unen a un receptor de membrana llamado receptor de sulfonilureas, ocasionando el bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP en las células β , y esto estimula la secreción de insulina. [2]

Otro fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la DM2 es la metformina, este fármaco pertenece al grupo de las biguanidas,

mejora la acción de la insulina sobre los músculos obteniendo una mejor captación de glucosa y la síntesis de glucógeno, así mismo la metformina inhibe la gluconeogénesis y por consecuencia disminuye el nivel de glucosa en plasma. [2]

Actualmente se ha demostrado la eficacia de un tratamiento combinado en la DM2, esto es combinar 2 fármacos para el tratamiento de la DM2 con mecanismo de acción diferente como es la combinación de la glibenclamida con metformina, esta combinación es ampliamente utilizada en el tratamiento de la DM2 debido a su efectividad por los mecanismos de acción involucrados.

- *Medicamentos genérico o intercambiable.*

Un medicamento genérico o intercambiable es aquel que tiene el mismo principio activo, así como la misma forma farmacéutica, dosis, potencia y vía de administración. Se considera un medicamento genérico o intercambiable siempre y cuando se haya comprobado los requerimientos que señala la NOM-177-SSA1-2013 como su control de calidad, además de su biodisponibilidad con respecto al medicamento de patente o de referencia. [3]

- *Control de calidad*

El control de calidad de las tabletas o comprimidos son determinados mediante las Farmacopeas como la FEUM, USP, BRITISH PH, ETC. Y ahí se indican los requisitos que debe tener la forma farmacéutica para que pueda ser útil.

- *Perfil de disolución*

El perfil de disolución determina la cantidad de fármaco disuelto en condiciones específicas controladas. Es un procedimiento que involucra el movimiento de partículas de un sólido en un disolvente donde las partículas entran en solución. Por lo tanto, es un proceso cinético y la cantidad de fármaco liberada a lo largo del tiempo especifica su rendimiento. [4]

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 en el perfil de disolución se realiza el cálculo de factor de similitud (f_2), esto para determinar la relación de los porcentajes disueltos del medicamento de patente o de referencia con el medicamento genérico o intercambiable. También indica que un f_2 entre 50 a 100% indica un perfil de disolución

similar por lo tanto el medicamento genérico o intercambiable no es diferente al de patente. [3]

Justificación

Un tratamiento combinado se puede referir a dos fármacos o más para el tratamiento de una enfermedad en este caso la DM2, en la actualidad ya hay fármacos en los cuales se encuentran combinados dos o más principios activos, esto para que al adquirirlos sea menos costoso, pero aun así estos tratamientos, sobre todo los de patente son un gasto alto para personas que lo requieren comparado con los medicamentos genéricos, por tal motivo es importante realizar estudios de comparación entre medicamentos de patente con medicamentos intercambiables con el fin de demostrar que los medicamentos intercambiables que se encuentran a un precio más bajo funcionan igual que los de patente, esto demostrado mediante pruebas de control de calidad y de biodisponibilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Medicamentos

Los medicamentos a analizar fueron los siguientes: Medicamentos de patente Metformina/Glibenclamida de 500 mg/2.5 mg (Glucovance) con un lote: M61035. Y medicamentos intercambiables de Metformina/Glibenclamida a 500 mg/2.5 mg con un lote: SD1651. Estos medicamentos fueron adquiridos en la farmacia ISSEG de la ciudad de Guanajuato.

Pruebas de control de calidad

Las pruebas de control de calidad que se realizaron fueron las siguientes: determinación de caracteres organolépticos, caracteres geométricos, dureza, friabilidad, uniformidad de peso y pruebas de biodisponibilidad que son el tiempo de desintegración y el perfil de disolución. Todas estas pruebas se realizaron de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) [5] y la NOM-177-SSA1-2013[3].

Método analítico para la cuantificación de metformina y glibenclamida

La validación del método analítico para metformina y glibenclamida se basó en los requerimientos de la NOM- 177-SSA1-2013 [3]. Se evaluaron los

parámetros de linealidad, precisión y exactitud del sistema y del método. El método de cuantificación de la metformina (5 a 50 $\mu\text{g/mL}$) y glibenclamida (2.5 a 40 $\mu\text{g/mL}$) se realizó por espectrofotometría UV-VIS (Thermo Scientific a una longitud de onda de 233 nm y 300 nm respectivamente.

Determinación de los perfiles de disolución

El perfil de disolución se llevó a cabo en un aparato Sotax, que se encuentra calibrado, operado con paletas y 6 vasos correctamente instalados, la temperatura se programó a $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ y la velocidad de las paletas fue de 50 rpm. El medio de disolución fue de un Buffer de ácido clorhídrico con un pH de 1.2. Se agregaron 900 mL de este Buffer a cada uno de los vasos del aparato, se tomaron no más de 10 mL de muestra de cada uno de los 6 vasos a tiempos establecidos. Los tiempos en los que se tomaron las muestras fueron de: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min sin reposición de medio, se filtraron las muestras por medio de una membrana de 0.45 μm . Para medir la absorbancia a 233 nm correspondiente a metformina se realizó una dilución 1:10 y luego se procedió a medir la absorbancia. Para glibenclamida no se realizó dilución y se midió su absorbancia a 300 nm. Los valores obtenidos se interpolaron con la curva de calibración correspondiente a cada principio activo medido.

- *Análisis de datos*

En las pruebas de Control de Calidad se calcula la media aritmética, desviación estándar y desviación estándar relativa. En los perfiles de disolución se gráfica el % disuelto vs tiempo de muestro de los medicamentos a analizar.

Por último se compararon los perfiles de disolución del medicamento de patente que se usa como referencia con el intercambiable o genérico mediante el uso del factor de similitud (f_2) la fórmula es de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 [3]:

$$f_2 = 50 * \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{i} \sum_i (\bar{R}_i - \bar{P}_i)^2}} \right]$$

Donde:

t= número de tiempos de muestro.

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 pruebas de control de calidad del medicamento de patente en comparación con el medicamento intercambiable de metformina 500mg / glibenclamida 2.5 mg (Tabla 1), vemos que la dureza, la friabilidad y la uniformidad de peso están dentro de lo establecido en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Tabla 1: Pruebas de control de calidad de tabletas de Metformina/Glibenclamida 500mg/ 2.5mg

Parámetro evaluado	Metformina/Glibenclamida 500mg/2.5 mg		
	Patente	Intercambiable	Valor de referencia
1. Color	Naranja Claro	Blanco	N.A
2. olor	Inodoro	Inodoro	N.A
3. Textura	Lisa	Lisa	N.A
4. Apariencia	Homogénea	Homogénea	N.A
5. Grabados	2.5	No	N.A
6. Ranuras	No	No	N.A
7. Dimensiones	A: 0.525 ± 0.02 D: 1.595 ± 0.04	A:0.505 ±0.05 D:1.79 ±0.03	N.A
8. Dureza (Kg/cm ³)	12.58±0.37	8.58±1.24	N.A
9. Friabilidad (%F)	0.00112%	0.3403%	<0.8%
10. Uniformidad de peso (mg)	622.04	706.88	<130 = 10% 130-324=7.5% >324= 5%
11. Perfil de disolución	Metformina: F2<50		F2>50

El método analítico para la cuantificación de metformina (Figura 1) y Glibenclamida (Figura 2) demostró ser lineal, preciso y exacto para la cuantificación de los principios activos.

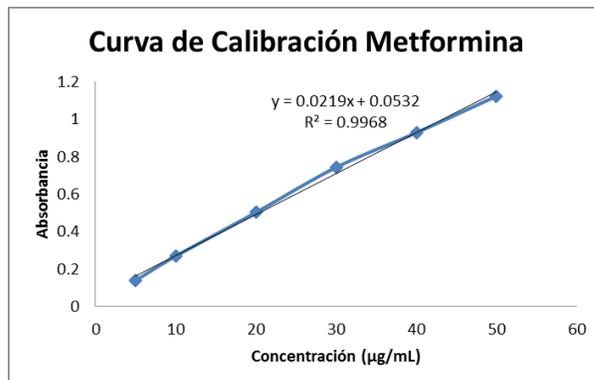


Figura 1: Curva de Calibración de Metformina en Buffer de ácido clorhídrico a pH 1.2. Absorbancia medida a 233 nm

En el perfil de disolución donde se compara el medicamento de patente con el medicamento de prueba, se observa que el porcentaje de disolución a un tiempo de 15 min no se encontraba al 85%, por lo que se debe calcular el f2, al realizar el cálculo de f2, nos dio menor a 50 lo que indica que no son similares, observamos que tanto el medicamento de referencia como el de prueba no alcanza un porcentaje de disolución mayor de 85% en ningún tiempo de muestro (Figura3).

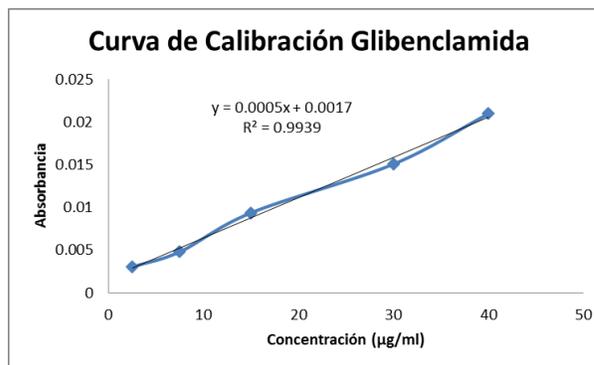


Figura 2: Curva de Calibración de Glibenclamida en Buffer de ácido clorhídrico a pH 1.2. Absorbancia medida a 300 nm

Con los resultados obtenidos vimos que en el buffer de HCl a un pH de 1.2 no alcanzo un porcentaje de disolución del 100%, debido a que la metformina se absorbe principalmente en el intestino delgado el cual tiene un pH de 5 a 7. Además de que con las pruebas realizadas no se

pueden afirmar que el medicamento de prueba sea intercambiable, se requiere realizar las pruebas de bioequivalencia “*in vivo*”. Las pruebas que realizamos son referentes al control de calidad y el perfil de disolución cumpliendo las dos primeras etapas en la determinación de medicamentos intercambiables

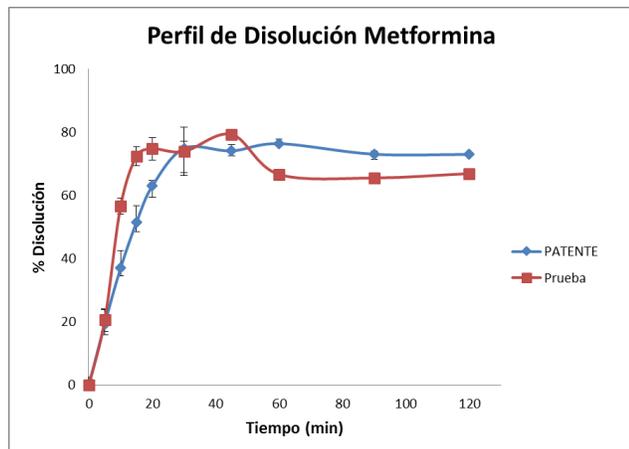


Figura 3: Gráfico del perfil de disolución de Metformina de 500 mg en buffer de ácido clorhídrico a pH 1.2, a una temperatura de 37 °C ± 0.5. Absorbancia medida a 233 nm

CONCLUSIONES

Las tabletas de Metformina 500 mg / Glibenclamida 2.5 mg, cumplen con los ensayos de calidad que se realizaron en el presente estudio.

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

En el perfil de disolución de la Metformina el medicamento de patente con el de prueba no muestra un porcentaje de disolución mayor del 85%, por lo que se necesita evaluar a un pH donde se absorba la metformina (pH entre 5 a 7).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato por el apoyo otorgado (Convocatoria

Institucional de Investigación Científica; 1070/2017)

A la dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado (DAIP) de la Universidad de Guanajuato por la beca otorgada para realizar la estancia del verano de Investigación.

Quiero agradecer el apoyo brindado por el personal de Laboratorio: Ing. Víctor Rangel Picón, M. en C. Karina Sánchez Sánchez

REFERENCIAS

[1] Tébar Massó F.J.; Escobar Jiménez F. (2009). La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. Buenos Aires; Madrid. Médica Panamericana

[2] Lorenzo P.; Moreno A.; Lizasoain I.; Leza J.C.; Moro M.A.; Portolés A. (2008). Farmacología básica y clínica (621-644). Buenos Aires; Madrid. Médica Panamericana.

[3] 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 intercabiabilidad. 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.

[4] Villarroel Stuart A., Clement Y., Sealy P., Löbenberg R., Montane-Jaime L., Maharaj R.G., Maxwell A. (2015). Comparing the Dissolution Profiles of Seven Metformin Formulations in Simulated Intestinal Fluid. Dissolution Technologies. Pp: 17-21 doi: dx.doi.org/10.14227/DT220115P17.

[5] Cordoba Villalobos J.A, Arriola Peñalosa M.A, et al, (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (décima edición).