

Artículo Original/ Original Article

Evaluación de la Calidad vs precio de comprimidos de Metformina de 850mg de producción nacional e importados, comercializados en Paraguay utilizados para el control de diabetes

*Sonia Lorena Fretes de Aquino, Ma. Belén Coronel, Evelyn Armoa, Emile L Fernández, Rocio Vera, Chang Kun Cho Kim, Lourdes A Benítez, Melissa Villamayor, Loren L Chena, Andrea A González, Lorena E Sanabria

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas. Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Fretes SL, Coronel MB, Armoa E, Fernández EL, Vera R, Kim CH, et al. Evaluación de la Calidad vs precio de comprimidos de Metformina de 850mg de producción nacional e importados, comercializados en Paraguay utilizados para el control de diabetes. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2019; 17(1): 93-98

RESUMEN

La metformina es un fármaco de primera elección, solo o combinado, en el tratamiento inicial de pacientes con diabetes tipo 2, cuya prevalencia a nivel nacional es de 8,0% en hombres y 8,3% en mujeres, con un gasto anual de 283 USD/persona. El estudio fue realizado con el objetivo de evaluar la calidad fisicoquímica y precio de comprimidos de 850 mg de metformina comercializados en nuestro país. Se analizaron medicamentos de producción nacional e importada, conteniendo 850 mg de metformina HCl, tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos (*USP 38*). Para evaluar la calidad de los productos se realizaron ensayos físicos químicos, además de los perfiles de disolución según el medio propuesto por la *USP 38*. Los resultados obtenidos se encontraron dentro de las especificaciones de valoración, entre 96% y 101% de metformina y los perfiles de disolución entre 70% y 90% de la cantidad declarada en 20 minutos, con una eficiencia de disolución (EF) entre 58% y 93%, mostrando que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p=0,41$). La variación de precios encontrados fue entre 3,6 USD y 8,4 USD. Los productos analizados pueden ser intercambiables en cuanto a la calidad y los perfiles de disolución *in vitro*, siendo una herramienta para demostrar intercambiabilidad de productos farmacéuticos, buscando el precio más accesible en el mercado nacional y facilitando el tratamiento adecuado sobre todo para la población de escasos recursos manteniendo la calidad y eficacia del mismo.

Palabras clave: metformina, perfiles de disolución, calidad, diabetes mellitus tipo 2.

Quality vs. price evaluation of national and imported 850 mg metformin tablets marketed for the control of diabetes in Paraguay

ABSTRACT

Metformin is the first-line drug, alone or combined, used in the initial treatment of type 2 diabetes patients, which had a prevalence of 8.0% in men and 8.3% in women at the national level with an annual cost of USD 283/person. The study was conducted with the objective of evaluating the physical and chemical quality and price of 850mg metformin tablets marketed in our country. National and imported products were analyzed, containing 850 mg of metformin HCl taking as reference the United States Pharmacopeia (*USP 38*). To evaluate the quality of the products, chemical physical tests were carried out, in addition to

Fecha de recepción: noviembre 2018. Fecha de aceptación: enero 2019

*Autor Correspondiente: **Sonia Lorena Fretes de Aquino**. Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Asunción – Km. 11 Campus Universitario. Teléfono: 595 971976890.

Correo electrónico: soniafretescom@yahoo.com.ar

the dissolution profiles according to the test proposed by USP 38. The results obtained were found within the valuation specifications, between 96% and 101% of metformin and the dissolution profiles were between 70% and 90% of the amount declared in 20 minutes, with a dissolution efficiency (EF) between 58% and 93% with no statistically significant difference ($p = 0.41$). The variation of prices found was between USD 3.6 and USD 8.4. The products analyzed are interchangeable in terms of quality and *in vitro* dissolution profiles, being a tool to demonstrate the interchangeability of pharmaceutical products, looking for the best accessible price in the national market and facilitating the adequate treatment especially for the population of limited resources maintaining its quality and effectiveness.

Keywords: metformin, dissolution profiles, quality, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno del metabolismo con una base genética, en la cual coexisten insulino-acción deficiencia y disfunción betacelular, modulados por factores del medioambiente. Al inicio de la hiperglucemia, se producen defectos difusos y muy severos que afectan a la célula beta, observándose un deterioro progresivo de la función betacelular, lo que impone el tratamiento de reemplazo con insulina sola o combinada a antidiabéticos orales para alcanzar y mantener el control en cuanto a glucemia y hemoglobina glicada (HbA1c)⁽¹⁾.

La DM2 es una patología crónica, acompañada por complicaciones tardías derivadas del daño progresivo en riñón, retina, vasos, corazón y sistema nervioso⁽²⁾ y constituye la forma más común de diabetes, representando aproximadamente el 90% de todos los casos⁽³⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, ya que ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta⁽⁴⁾. En Paraguay, la tasa de mortalidad en 2014 fue de 66,8/1000 habitantes, presentándose una prevalencia de 8,0% en hombres y 8,3% en mujeres y un gasto anual debido a la diabetes de 283,14 USD por persona^(5,6).

En la mayoría de los casos, se utiliza metformina como fármaco de primera elección, solo o combinado, en el tratamiento inicial de pacientes con DM2. Se obtienen efectos no inmediatos, pero ya a las 48-72 h de iniciado el tratamiento se pueden evaluar los resultados. La metformina es el fármaco mejor tolerado, ya que no se liga a las proteínas, no requiere ser metabolizada por el hígado, tiene vida media corta y se elimina por vía renal; además, es diez veces menos inductora de acidosis láctica que la fenformina, por lo que se le prefiere como fármaco de primera elección preventivo y antihiper glucémico en el diabético tipo 2, así como en el síndrome dismetabólico^(7,8).

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF) recomienda en relación a la estrategia de implementación en la región: Garantizar la eficacia, seguridad y calidad para productos en comercialización, emplear métodos *in vivo* e *in vitro* para demostrar la equivalencia terapéutica, y la adopción de un criterio de alto riesgo sanitario para establecer prioridades⁽⁹⁾.

Las pruebas de disolución constituyen una herramienta importante en la industria farmacéutica de genéricos. Son ampliamente utilizados en procesos de formulación y desarrollo, en el monitoreo de procesos de manufactura y en pruebas de control de calidad; también son útiles para predecir el desempeño *in vivo* de ciertos productos. Las pruebas de disolución son de gran ayuda al tomar la decisión de si son necesarios o no los estudios de bioequivalencia durante el escalamiento y cambios posaprobación (SUPAC)⁽¹⁰⁾.

En el presente estudio, se determinó la calidad y la liberación del principio activo a partir de distintas marcas comerciales de tabletas de 850 mg de metformina comercializadas en el país, verificándose si es posible o no la intercambiabilidad de dichos productos en cuanto a calidad; teniendo en cuenta que la equivalencia terapéutica sólo es demostrable si se hacen estudios de bioequivalencia, por consiguiente, en este caso sólo es posible demostrar la calidad de estas marcas comercializadas, la cual influye en las propiedades de liberación, absorción y distribución del fármaco, verificándose si podrían intercambiarse en cuanto a calidad y costo para el paciente. Los precios fueron recabados en las principales cadenas de farmacias de Asunción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Control de calidad

Los productos evaluados fueron tabletas de metformina de 850mg, correspondientes a diez productos de laboratorios de producción paraguaya e importada.

Se realizaron ensayos de desintegración, humedad, identificación, valoración, ensayo de disolución y perfiles de disolución, siguiendo los métodos descritos en la Farmacopea USP38⁽¹¹⁾. Los análisis fueron realizados utilizando un estándar secundario de metformina. Los estudios se realizaron con lotes dentro del período de vida útil y se codificaron por marcas con letras mayúsculas GM, MK, MM, SM, HM, QM, MB, MT, Mm y MC.

Condiciones analíticas para la identificación, valoración y ensayo de disolución

Se utilizó un espectrofotómetro UV/V Genesys, utilizando una longitud de onda de trabajo de 233 nm \pm 2nm según USP 38⁽¹¹⁾, la medición espectrofotométrica se realizó a una temperatura de 25°C, usando como blanco agua destilada.

Preparación del estándar:

Se pesó por duplicado una cantidad equivalente de 25mg de metformina HCl y se disolvió en agua destilada hasta obtener una concentración final de 0,01mg/mL.

Preparación de la muestra:

Se determinó el peso promedio de 20 comprimidos de 850mg de metformina HCl, se pulverizaron finamente y se homogeneizaron. Se tomó una cantidad equivalente a 25mg de metformina HCl de este polvo fino y se disolvió en agua destilada hasta obtener una concentración final de 0,01mg/mL. Las muestras se prepararon por triplicado para cada producto analizado.

Ensayo de disolución: se utilizó un equipo de disolución de la marca QUIMIS[®], siguiendo los delineamientos de la USP 38⁽¹¹⁾. Concentración de las muestras y estándar de metformina HCl de 0,0085mg/mL. Condiciones espectrofotométricas de trabajo similar a la valoración.

Condiciones analíticas para los perfiles de disolución

El medio de disolución se preparó de acuerdo al capítulo general de soluciones buffer de la USP 38⁽¹¹⁾. Las condiciones espectrofotométricas fueron similares a las de la valoración. Se utilizó un equipo QUIMIS[®] DT para 6 vasos en medio de disolución de 1000 mL, analizados con 6 unidades/lote de tabletas de metformina en el medio de disolución. Las muestras fueron tomadas a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos; sin reposición del medio a 37,0 \pm 0,5°C. Se construyeron curvas de concentración vs tiempo para describir la liberación del fármaco de los comprimidos por cada lote y producto; 1,2mL de las alícuotas tomadas se llevaron a volumen con solución buffer en un matraz aforado de 50 ml para los tiempos 5 minutos, y las demás alícuotas tomadas a 1,2mL a los 10, 20,30 y 40 minutos en un matraz aforado de 100 mL

Curva de calibración o preparación del estándar: Las soluciones estándar fueron preparadas en cuatro niveles de concentración, cada una por duplicado, para cada nivel en un rango de 0,0025 mg/mL, 0,0050 mg/ml, 0,0075 mg/mL y 0,010 mg/mL. Las condiciones analíticas de trabajo fueron las mismas que las utilizadas en la valoración de metformina.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características fisicoquímicas de los productos ensayados de tabletas de 850 mg de metformina.

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los comprimidos-tabletas GM, MK, MM, SM, HM, QM, MB, MT, Mm y MC vs precio.

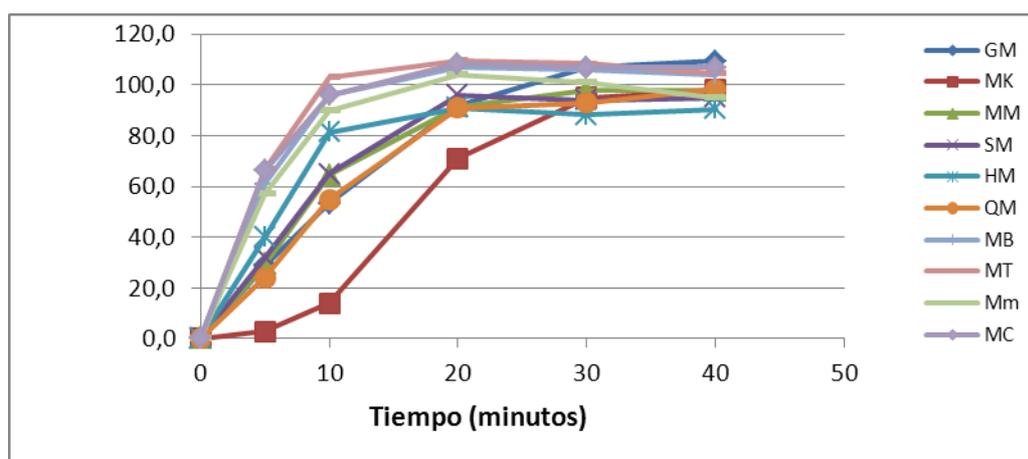
		Principio activo		Metformina HCl							
		Cantidad declarada		850mg							
		Presentación		Comprimidos-Tabletas							
Ensayos	Especificaciones	GM	MK	MM	SM	HM	QM	MB	MT	Mm	MC
Desintegración	No más de 30 minutos	9m 46s	22m	10m	9m 22s	8m	10m 30s	8m 43s	6m 44s	7m 40s	7m 5s
Humedad	-	1,3%	1,3%	1,9%	1,7%	1,1%	1,0%	2,5%	1,7%	4,6%	2,7
Identificación	Absorbancia de la muestra similar al del estándar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	Entre 95,0% y 105,0% de la cantidad declarada de metformina HCl.	99,3%	97,0%	101,0%	96,2%	98,0%	97,3%	101,0%	98,0%	97,8%	100,6%
Ensayo de disolución	No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de metformina HCl.	100,7%	95,0%	97,7%	94,0%	88,1%	93,1%	100,8%	100,4%	101,0%	100,0%
EF (%)	-	70,4	58	77	79,5	84,5	72,9	88,3	91,1	91,7	93
Precio (US\$)	-	4,8	8,4	6,4	5,7	3,8	5,2	7,0	3,6	2,4	5,7

EF (%): Eficiencia de disolución

Los resultados obtenidos satisficieron las especificaciones de la Farmacopea *USP 38*₍₁₁₎, con valores entre 96,2% y 101% para el contenido de principio activo, los cuales se encuentran en los límites de 95,0% a 105,0%. Para la identificación del principio activo se compararon las absorbancias de la solución estándar con la solución muestra obtenida en el ensayo de valoración, evidenciándose que se corresponden en la longitud de onda máxima establecida de 233nm \pm 2nm, entre de las muestras y el estándar de referencia.

El ensayo de disolución también se encontró dentro de los parámetros establecidos por la *USP 38*₍₁₁₎, entre 88% y 101% de la cantidad declarada.

Los perfiles de disolución de los productos evaluados comparándolos entre sí, se muestran en la Figura 1, respectivamente.

**Figura 1.** Comparación de perfiles de disolución promedio en el medio propuesto por la *USP 38*.

Se observan comportamientos de disolución similares entre los mismos liberando aproximadamente entre 70% y 90% de metformina HCl a los 20 minutos.

En cuanto a los perfiles de disolución de las diferentes marcas comercializadas en nuestro país, puede observarse que no existen diferencias significativas realizando el análisis de varianza (ANOVA) en las muestras ensayadas GM, MK, MM, SM, HM, QM, MB,

MT, Mm y MC con una ($p=0,41$) considerándose una diferencia estadísticamente significativa si $p \leq 0,05$.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que las diez marcas comerciales de metformina de 850 mg que son fabricados en Paraguay y las importadas y comercializadas en nuestro país tienen un comportamiento similar, y cada uno de los valores obtenidos se encuentra dentro de los límites establecidos para cada ensayo.

Un primer estudio similar sobre estudios biofarmacéuticos *in vitro* en medios de disolución biorrelevantes, fue realizado en nuestro país con lamotrigina comprimidos de 25mg, demostrándose la similitud entre los productos similares y el producto de referencia según requerimiento de la OMS⁽¹²⁾.

En Colombia, dos estudios en base a las pruebas de disolución *in vitro* para metformina 850mg, demostraron diferencias significativas entre los productos multifuentes y la referencia^(13,14). En Guatemala, dos productos genéricos demostraron similitud con respecto a la referencia de los tres genéricos analizados conteniendo metformina 850mg⁽¹⁵⁾.

Por otro lado, en Brasil un estudio realizado con metformina 850mg demostró que los productos similares y la referencia no resultaron intercambiables⁽¹⁶⁾, al igual, que otro estudio realizado en Trinidad y Tobago con metformina 500mg, que resultaron significativamente diferentes, pero similares en cuanto a la calidad biofarmacéutica⁽¹⁷⁾.

Muchas de estas diferencias significativas entre los productos, pueden deberse a diferencia en cuanto a la formulación y parámetros de control de calidad considerados en cada estudio en particular.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se puede afirmar que los productos pueden intercambiarse en cuanto a la calidad de los productos, ya que demostraron comportamientos similares en los ensayos realizados. También es una herramienta para estudios posteriores como los estudios biofarmacéuticos, debido a que la diferencia de precios observados representa un beneficio importante para las personas, ya que lo económico afecta más a personas de escasos recursos, que de esta forma, podrán acceder a medicamentos de la misma calidad pero con la opción de precios más accesibles, tal como podemos observar en la Tabla 1, con los precios correspondientes a cada producto comercial ensayado.

La proyección de este estudio abrirá las puertas a estudios de equivalencia terapéutica y bioequivalencia, hacia la calidad del consumo y la eficacia para tratar la diabetes, que es lo que realmente se quiere, buscar el mejor tratamiento y demostrar que realmente esos productos farmacéuticos de producción nacional tienen el principio activo declarado y si llega al organismo en un porcentaje terapéutico y no tóxico, serán beneficiosos para el tratamiento final de la población con diabetes.

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas, por el uso de las instalaciones para la realización de dicho trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palacios de Schneider CM. Diabetes Mellitus tipo 2. Análisis de los objetivos, alternativas de tratamiento y riesgos en adultos mayores. An Fac Cienc Méd (Asunción). 2005; 38(3): 30-43.
2. Maidana GM, Lugo GB, Vera Z, Pérez S, Mastroianni PC. Evaluación de un programa de Atención Farmacéutica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Pharm Care Esp 2016; 18(1): 3-15.
3. Organización Panamericana de la Salud. La diabetes en las Américas. Boletín Epidemiológico (Wash) 2001; 22:1-3.
4. Organización Mundial de la Salud. Nota Descriptiva OMS N° 312, datos de la situación mundial de la Diabetes. OMS; 2012.
5. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud,

- Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información y Análisis de Salud: Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos 2016. Washington, D.C., Estados Unidos de América; 2016.
6. Asociación Latinoamericana de Diabetes-ALAD. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD. 2013; 1-142.
7. Salazar Alvarez Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. Rev Cubana Farm (online). 2011; 45(1):157-66.
8. Peniche M. Generalidades Farmacológicas de la Metformina. Secretaria de Salud, SSA.México.2002.

9. Organización Panamericana de la Salud. "Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos". Washington, DC: OPS; 2011.
10. Anand OM, Yu LX, Conner DP, Davit BM, Dissolution testing for generic drugs: An FDA perspective, *The AAPS Journal*, 2011; 13(3): 328.
11. USP-NF | Drupal [Internet]. [citado 1 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/es>
12. Fretes S, Vázquez M, Lugo G. Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2016;14(2):53-60.
13. Pérez M, Orobio Y, Baena Y. Estudio comparativo de la liberación in vitro de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 2013; 42(2): 169-89.
14. Pérez M. Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias; 2013.
15. Fuentes F. Comparación de los perfiles de disolución de clorhidrato de metformina tabletas de 850 mg entre genéricos de producción guatemalteca distribuidos por farmacias comerciales y el producto innovador. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.; 2011.
16. Da Silva C, Roney R. Estudio del perfil de disolución de metformina de referencia y de un similar. *Revista Cubana de Farmacia* 2016; 50(3):37-41.
17. Villarroel A, Clement Y, Sealy P, Löbenberg R, Montane-Jaime L, Maharaj RG, et al. Comparing the dissolution profiles of seven metformin formulations in simulated intestinal fluid. *Dissolution Technologies Journal* 2015; 22(1):17-21.