

COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE PATENTE, GENÉRICAS Y ELABORADAS PARA EL SECTOR SALUD PARA CONTROL DE DIABETES

SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ, MARÍA AURORA HERNÁNDEZ BENÍTEZ, BLANCA NÁJERA MARTÍNEZ*

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida.

En México, como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos.^{1,2}

A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador y, al igual que los medicamentos de marca, deberá cumplir con las pruebas de control de calidad.³

Sobre la base de la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en México, tanto en el sector privado como en el sector salud, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Así, la sustitución de un medicamento de marca por uno genérico, no implicaría ningún riesgo para la salud.¹

Sin embargo existe preocupación por parte de la Secretaría de Salud y de la población en general con relación al uso de los medicamentos genéricos comercializados y los que ofrece el sector salud, ya que hay evidencia empírica de que existen diferencias terapéuticas entre estos medicamentos y los medicamentos de marca, es decir, se considera que no cumplen con la cantidad especificada en el marbete y por lo tanto no ejercen su acción terapéutica en el tiempo requerido.

La Norma Oficial Mexicana No. 177 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, entre otras pruebas, indica la evaluación de los perfiles de disolución, que comprende la determinación experimental de la velocidad a la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.⁴

Se ha considerado que la caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de una formulación, para comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio y, cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, para predecir el comportamiento *in vivo*.⁵

Una evaluación satisfactoria del perfil de disolución permite una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, el medicamento alcanzaría el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.

Considerando la preocupación de la población en cuanto a la equivalencia terapéutica de los hipoglicemiantes orales, el presente trabajo se enfoca a determinar si los medicamentos seleccionados cumplen con las pruebas de control de calidad: uniformidad de contenido, valoración, desintegración y si los perfiles de disolución de estos medicamentos son equivalentes.^{6,7}

En este estudio se han elegido los medicamentos tolbutamida y metformina los cuales se utilizan

* Facultad de Ciencias Químicas, E-mail: sgracia@ccr.dsi.uanl.mx

en el control de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome causado por una carencia relativa o absoluta de insulina, se caracteriza por una intolerancia sintomática a la glucosa y alteraciones en el metabolismo de lípidos; esto trae consigo el desarrollo de complicaciones que incapacitan al paciente, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Además, la DM se asocia con frecuencia a enfermedades como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia, obesidad y enfermedad vascular cerebral entre otras.^{8,9}

Existen dos componentes principales para el tratamiento de la diabetes: no farmacológico (dieta y ejercicio) y farmacológico (fármacos como la insulina y los hipoglicemiantes orales).^{8,9}

La tolbutamida es una sulfonilurea de primera generación utilizada en el control de la diabetes no dependiente de insulina (tipo 2) cuyo mecanismo de acción consiste en estimular la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas, además de reducir la depuración de la hormona por el hígado.

La metformina es una biguanidina cuyo mecanismo de acción involucra un aumento en el efecto de la acción de la insulina en los tejidos periféricos, así como la reducción de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición de la gluconeogénesis. Otras acciones benéficas de la metformina incluyen una mejoría en el perfil de lípidos (incremento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminución en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de los triglicéridos), además de la disminución de la absorción de glucosa desde el intestino.⁸⁻¹⁰

El presente trabajo comprende un estudio comparativo de disolución de productos comerciales y producidos para el sector salud de tolbutamida (tabletas de 500 mg) tomando como referencia el producto Rastinon Hoechst, y para metformina (tabletas de 500 mg y 850 mg elaboradas para el sector salud), tomando como referencia el producto Dabex.¹¹

Material y métodos

Equipo

Aparato de disolución Vankel, espectrofotómetro UV-Vis Lambda 2S Perkin Elmer, desintegrador Vankel, balanza analítica AND A&D Weighing y un medidor de pH Corning.

Productos y reactivos

En la tabla I se presentan los lotes de los productos estudiados, los cuales fueron amablemente donados por el sector salud. Todos los reactivos empleados fueron de grado analítico.

Control fisicoquímico de los productos

Todos los productos fueron sometidos a las pruebas de control de calidad: tiempo de desintegración, variación en peso, uniformidad de contenido, valoración del principio activo y disolución.⁶

Estudio de disolución

El estudio de los perfiles de disolución para tolbutamida se efectuó siguiendo los lineamientos descritos en la FEUM 7^a. Ed. y en la NOM 177. Se utilizó el aparato 2 (paletas) disolución de seis vasos; como medio de disolución 900 ml de una solución reguladora de fosfatos de pH = 7.4, a una temperatura de 37 +/- 0.5°C, la velocidad de agitación fue de 50 rpm. El estudio se realizó con 12 tabletas por cada lote. Se tomaron alícuotas de 2 ml de medio de disolución, sin reemplazo del mismo a los tiempos: 3, 5, 20, 30 y 45 minutos. Las muestras se filtraron, se diluyeron con agua y se midió su absorbancia a 226 nm, en comparación con una curva de calibración realizada el mismo día de la prueba. El sistema bajo estudio se comportó lineal en el intervalo de concentraciones de 6.6 a 15.4 mcg/ml.

Para metformina el estudio de perfil de disolución se realizó tomando como base las especificaciones de la NOM 177 y de la Farmacopea Europea (EP) debido a que en México la monografía de este fármaco no está aún incluida en la FEUM.^{4,12} Se utilizó el aparato 1 (canastillas) de disolución de

Tabla I. Productos estudiados

Producto	Laboratorio	Lote No.	Mercado
Rastinon Hoechst de 500 mg	Hoechst Maion Roussel	BRY0015	Público
Flusan de 500 mg	Novag Infancia S.A. de C.V.	2841	Público
Tolbutamida	Farmacéuticos Lakeside S.A. de C.V.	1AR086	Sector Salud
Dabex de 500 mg	Merck-México S.A. de C.V.	M11891	Público
Glucophage de 500 mg	Syntex S.A. de C.V.	X10194	Público
Mifelar de 850 mg	Arlex de México S.A. de C.V.	01265	Sector Salud

seis vasos, con 900 ml de una solución al 0.68% p/v de ortofosfato diácido de potasio ajustado a pH 6.8 por la adición de hidróxido de sodio 1M, a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, la velocidad de agitación fue de 50 rpm. El estudio se realizó con 12 tabletas por cada lote. Se tomaron alícuotas de 10 ml de medio de disolución para las tabletas conteniendo 500 mg de metformina y alícuotas de 5 ml para las tabletas de 850 mg de metformina, esto sin reemplazo del mismo a los tiempos: 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Las muestras se filtraron y se aforaron con agua a 100 ml, se tomó una alícuota de 10 ml y se aforó con agua a 100 ml. Se determinó su absorbancia a 233 nm con una curva de calibración realizada el mismo día del análisis. La linealidad del método se determinó a partir de una curva de calibración de cinco estándares con macerado de tabletas en un intervalo de concentraciones por encima y por debajo de la concentración correspondiente al 100%, esto se realizó por triplicado. Para evaluar la exactitud del método se prepararon muestras de macerado de tabletas con cantidades conocidas de la sustancia de referencia y se determinó el porcentaje de recuperación. La precisión se llevó a cabo en la forma de repetibilidad en base al análisis del coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad.

A partir de los datos obtenidos, se construyeron los perfiles de disolución de los productos, se calculó el porcentaje disuelto de fármaco a los 30 y 45 minutos y la cinética de la disolución (éste último parámetro en el caso de metformina).

Resultados y discusión

Control fisicoquímico de los productos

En las tablas II y III se muestran los resultados de las pruebas de control de calidad realizadas a los productos de estudio.¹³⁻¹⁶ Todos ellos cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones de la farmacopea de contenido de principio activo, uniformi-

dad de contenido y uniformidad de peso. Como puede observarse, todos los productos analizados presentan un comportamiento homogéneo en sus propiedades farmacotécnicas. En estas tablas también se incluyen los resultados que se obtienen al aplicar la prueba de disolución farmacopeica. Actualmente la FEUM específica que debe disolverse no menos del 70% de tolbutamida a los 30 minutos. Todos los productos analizados alcanzaron este porcentaje.

Estudio de disolución

El sistema espectrofotométrico empleado para el análisis de metformina es lineal en un rango de concentración de 1 a 9 mcg/ml (figura 1). La repetibilidad del sistema resultó satisfactoria para las concentraciones analizadas, obteniéndose un coeficiente de variación promedio de 1.10. El método para cuantificar metformina en el medio mostró una linealidad satisfactoria (figura 2) con un coeficiente de correlación de 0.9992 y una pendiente de 1.0012. Por otro lado, no se observó interferencia alguna debido a la presencia de excipientes en las tabletas.

Dado que el método espectrofotométrico cumple con los criterios de linealidad, precisión y exactitud establecidos, se consideró adecuado para la cuantificación de metformina disuelto en el medio de disolución.

Los perfiles de disolución de los productos conteniendo metformina se presentan en la figura 3, como puede observarse el producto elaborado para el sector salud se disuelve en más de un 90% en los primeros 15 minutos de la prueba. Por otra parte se determinó el factor de similitud *f* para comparar formulaciones, y se aplicó a la comparación entre el producto de referencia Dabex y el de prueba Glucophage y se encontró un valor de 75 lo cual indica perfiles de disolución similares, dato que se corrobora con la observación de las curvas de disolución de los productos.

Al determinar las cinéticas de disolución para los productos conteniendo metformina Dabex y Glucophage se ajustaron a una cinética de primer orden.

Los perfiles de di-

Tabla II. Pruebas de control fisicoquímico para tabletas de tolbutamida

PRODUCTO	VARIACIÓN EN PESO mg (%CV)	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO mg (%CV)	VALORACIÓN mg /TABLETA	DESINTEGRACIÓN min	% DISUELTO A LOS 30min
Rastinon Hoechst	649.1(1.3)	100.78(1.13)	499.55(99.9)	3	100.8
Flusan	701.0(0.96)	98.79(0.90)	500.45(100.1)	2	107
Tolbutamida (Sector Salud)	586.7(2.0)	98.89(1.92)	496.54(99.3)	1	104

Tabla III. Pruebas de control fisicoquímico para tabletas de metformina.

PRODUCTO	VARIACIÓN EN PESO mg (%CV)	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO mg (%CV)	VALORACIÓN mg /TABLETA(%)	DESINTEGRACIÓN min	% DISUELTO A LOS 45 min
Dabex	526.8(0.72)	99.80(3.43)	494(99)	8	85
Glucophage	534.7(0.82)	98.5(3.32)	490(98)	5	88
Mifelar (Sector Salud)	901.14(1.59)	97.5(1.58)	828(97)	7	89

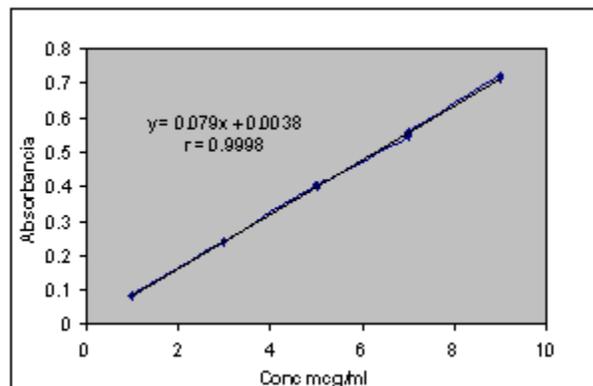


Fig. 1. Gráfica de linealidad del sistema de metformina en solución reguladora de fosfatos de disolución

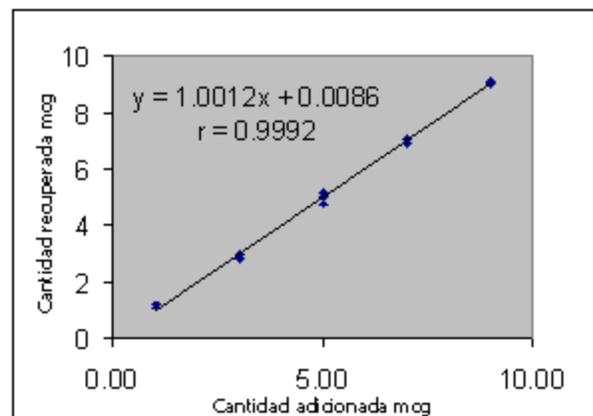


Fig. 2. Gráfica de linealidad del método para cuantificar metformina en el medio de disolución

solución de los productos conteniendo tolbutamida se presentan en la figura 4, en los cuales se puede observar que todos los productos cumplen con las especificaciones de disolución y presentan un comportamiento de disolución similar. El cálculo del factor de similitud f para el producto de referencia (Rastinon Hoechst) vs. el medicamento genérico Flusan fue de 59.8 y para el producto de referencia comparado vs. el medicamento elaborado para el sector salud fue de 50.28; de acuerdo a la NOM

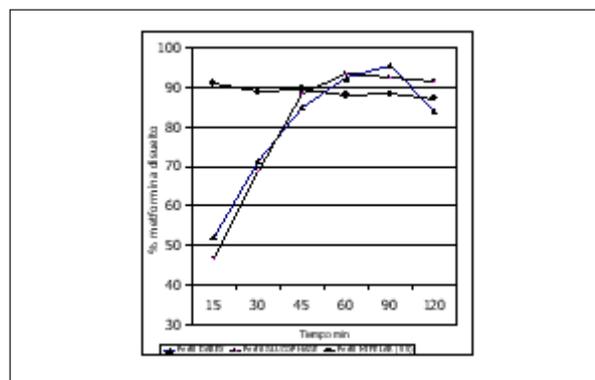


Fig. 3. Perfiles de disolución de productos con metformina como principio activo.

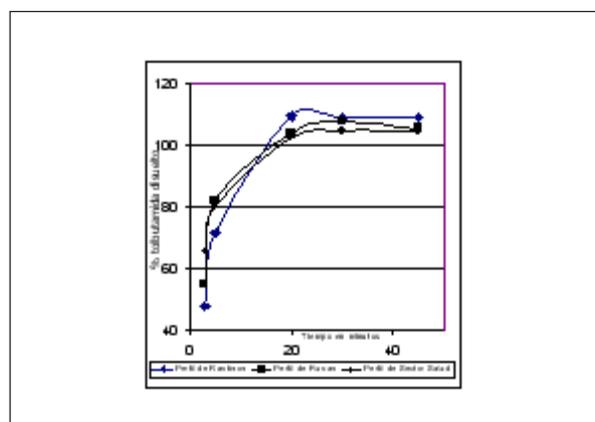


Fig. 4. Perfiles de disolución de productos con tolbutamida como principio activo

177 estos valores indican perfiles de disolución similares.

Los cálculos de la cinética no se realizaron debido a la rápida velocidad de disolución con respecto a los tiempos de muestreo.

Conclusiones

Todos los productos analizados cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de cali-

dad. Para los productos que contienen metformina, Glucophage mostró ser equivalente en cuanto a sus características de disolución al compararse con el producto de referencia. El producto elaborado para el sector salud presentó diferencias en el perfil de disolución debido a que se observa una rápida disolución en comparación con el producto de referencia. Estas divergencias pueden ser atribuibles a diferencias en la formulación y a procesos de fabricación.

Para los productos que contienen tolbutamida los productos Flusan (genérico) y tolbutamida (elaborada para el sector salud), mostraron ser equivalentes en cuanto a las características de disolución cuando se les comparó con el producto de referencia.

Agradecimiento

A las Q.F.B. Nancy Gutiérrez Alfaro, Q.F.B Marilú Lechuga Salinas, Q.F.B Marlene González Castellano, por su valiosa apoyo en el trabajo de laboratorio. A PAICYT por el apoyo al proyecto CA 552-01. A la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León por las facilidades otorgadas para la realización de este estudio.

Resumen

La calidad de los productos farmacéuticos es sin duda un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida.

Se llevó a cabo un estudio para comparar la calidad de tabletas de patente, genéricas y producidas para el sector salud de metformina y tolbutamida, medicamentos utilizados para el control de la diabetes mellitus. Se determinaron los perfiles de disolución, uniformidad de peso y contenido, valoración de principio activo y desintegración, tomando como base al producto de referencia Rastinon Hoechst para tolbutamida y Dabex en el caso de metformina para la comparación de los productos genéricos y elaborados para el sector salud.

Los resultados muestran diferencias en el perfil de disolución *in vitro* para metformina del sector salud al compararse con el medicamento de referencia. En el caso de tolbutamida tanto el producto genérico como el elaborado para el sector salud

mostraron perfiles de disolución similares al producto de referencia. Todos los productos estudiados cumplieron satisfactoriamente con los requerimientos de control de calidad, lo que se traduce en buena calidad de los medicamentos analizados.

Palabras clave: Metformina, Tolbutamida, Perfil de disolución, Medicamentos genéricos.

Abstract

The quality of pharmaceutical products is undoubtedly a very important factor to assure a fast health recovery in individuals, their well being and their quality of life. In order to analyze the quality of patent, generic, and those tablets produced for the Mexican Health Care System, a comparative study of two kinds of drugs used for the treatment of diabetes mellitus was carried out. Dissolution profiles, content uniformity, weight uniformity, drug content and disintegration were carried out, using as a reference product for tolbutamide the Rastinon Hoechst and Dabex for metformin products. Results showed differences in dissolution profiles of metformin produced for the Mexican Health Care System when compared with the reference product. Regarding the tolbutamide products, both, generic and produced for the Mexican Health Care System showed similar dissolution profiles. All the analyzed products satisfied the quality control requirements which concludes that the analyzed drugs are in good quality.

Keywords: Metformin, Tolbutamide, Dissolution profile, Generic drugs.

Referencias

1. Lerdo de T. F., La importancia del consumidor en un mercado de genéricos. *Gac Méd Mex* 1998; 134 (2),175-181
2. Riverro S. O., Los genéricos como recursos terapéuticos. *Gac Méd Mex* 1998; 134 (2), 169
3. Montoya C. MA., Teoría y Práctica en el uso de genéricos. *Gac Méd Mex* 1998; 134 (2), 182-185
4. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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.

5. Cárdenas, R.H.L., Cortés, A. B.R., *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, 1^o. Ed, 1996
6. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2000. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7^o. ed. Secretaría de Salud. México pp 1682-1683
7. United States Pharmacopeial Convention. 1990. *The United States Pharmacopeia*, 22th. /*The National Formulary* 17th. Mack Easton PA p 1386
8. Koda-Kimble MA, Carlisle BA. Diabetes Mellitus in *Applied Therapeutics: The Clinical use of Drugs*. 6 ed. Applied Therapeutics, Inc Vancouver, VA 1999. pp 48-2, 48-36, 48-37
9. Davis SN, Granner DK. Insulina, fármacos hipoglicemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino en: *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 9^o ed . Vol 1, Mc Graw-Hill, México 1996 pp1603-1607
10. Rivera A. J.J, De la Llata R. M, . Enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus. *Cardiología intervencionista*. *Rev Med IMSS* 2000; 38(1):17-2
11. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* PLM. 2000 46a. ed. Ediciones PLM, México
12. European Pharmacopoeia supplement 2000, p 936-938
13. Domínguez AM, Hurtado y de la Peña M. Perfiles de disolución de productos comerciales de paracetamol. *Rev. Mex. C. Farm.*, 1996;27 (1-2)
14. Fuentes, N.I., Ortiz L.G., Rodríguez A.M., Estudio de disolución de diferentes productos nacionales que contienen clorhidrato de verapamilo, *Rev. Mex. C. Farm.* 1996 Vol 27 (4) 14-17
15. Saleh, S.I., Tablets produced under licence. Do they have the same dissolution characteristics and drug content uniformity as the original ones? Example: metformin hydrochloride sustained-release tablets, *Pharma* 1990 6 (8) 598-603
16. Ayres, J.W., Huang Hua Pin, Albert K., Generic tolbutamide tablet dissolution: Intralot and interlot variation. *J. Pharm. Sci.*, 73(11):1629-1634
17. Miller, J.C., Miller, J.N. , *Estadística para química analítica*. 2^o ed, Ed Addison-Wesley Iberoamericana. EUA 1993 pp87-122
18. International Conference on Harmonisation, ICH Harmonised Tripartite Guideline- Text on Validation of Analytical Procedures: Methodology, Fed. Reg. 1996