

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

BOLETIN No. 8

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO NORFLOXACINA 400 mg

INTRODUCCIÓN

La Norfloxacina es un antibiótico perteneciente al grupo de las quinolonas cuyo mecanismo de acción es inhibir la subunidad A de la DNA girasa, alterando la replicación del ADN y llevando eventualmente a la lisis de la célula bacteriana. Demuestra una potente actividad bactericida contra una variedad de organismos incluyendo patógenos bacterianos de las vías urinarias aislados de pacientes infectados. Frente a dichos gérmenes posee mayor efecto antibacteriano que la combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMS-SMZ), cefalexina, cefotaxima, cinoxacina y ácido nalidíxico, pero menor actividad que la ciprofloxacina. Posee una actividad significativamente mayor frente a organismos aeróbicos gram-negativos que frente a gram-positivos o anaerobios. Dentro de los organismos sensibles, se hallan *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *E.coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. La actividad frente a gérmenes gram-positivos es significativamente menor, siendo los estafilococos los organismos más sensibles y los estreptococos los menos sensibles. Los organismos anaeróbicos como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium* sp. son relativamente resistentes a norfloxacina.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 20 marcas de comprimidos conteniendo 400 mg de Norfloxacina, 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 contenido de Norfloxacina, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

NOTA: Este trabajo será enviado para su publicación próximamente al Latin American Journal of Pharmacy ¹

RESULTADOS

TABLA I. Estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de los productos ensayados y características del envase primario (Blister), realizada en base a las indicaciones de la OMS.²

PRODUCTO	LABORATORIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
UROFOS	PANALAB	Caja: conservar a temperatura	Base de

		ambiente entre 15° y 30° C. Prospecto: conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.	aluminio y cubierta de PVC transparente.
NORFLOXACINA CRAVERI	CRAVERI	Caja: conservar a temperatura ambiente no mayor a 30° C, en lugar seco. Proteger de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NORFLOXACINA FABRA	FABRA	Caja: mantener a temperatura ambiente a menos de 40° C, al abrigo de la luz. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. Presenta precortes para dosis individuales.
PARCETIN	DENVER FARMA	Caja: Conservar a temperatura entre 5° y 30° C, al abrigo de la luz y la humedad. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
RITROMINE	FADA PHARMA	Caja: conservar en lugar fresco y seco. Proteger de la luz. Prospecto: conservar en lugar fresco y seco.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
WENFLOX	RAFFO	Caja: conservar en su envase original, a temperatura ambiente (15°-30° C), fuera de la acción directa de la luz y humedad. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC color amarilla.
URO-LINFOL	OMEGA	Caja: conservar entre 8°-25° C, proteger del calor, humedad y luz solar. Prospecto: conservar entre 8°-30° C, proteger del calor y luz solar.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
UROSEPTAL	BAGO	Caja: conservar al abrigo del calor (no mayor a 30° C) y de la humedad excesiva. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NORFLOXACINA RICHET	RICHET	Caja: no figura. Prospecto: mantener a 15°-30° C. Conservar en recipientes herméticos.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
FLOXATRAL	AUSTRAL	Caja: no figura. Prospecto: almacenar por debajo de los 40° C, preferentemente entre 15°-30° C, en recipiente cerrado.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

MEMENTO	MERCK	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura entre 15°-30° C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NOROXIN	MERCK SHARP & DOHME (MSD)	Caja: conservar a no más de 25° C al abrigo de la luz y la humedad. Prospecto: ídem.	Base y cubierta de aluminio.
FLOXAMICIN	BIOTENK	Caja: conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15°-30° C). Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC amarilla.
NORFLOXACINA KLONAL	KLONAL	Caja: conservar a temperatura entre 15°-30° C, al abrigo de la luz. Prospecto: mantener entre 15°-30° C	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NORFLOXACINA NORTHIA	NORTHIA	Caja: conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
BIO-TARBUN	DUNCAN	No se cuenta con la Caja ni el Prospecto.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
UROXACIN	LAZAR	Caja: manténgase lejos del calor y de la luz directa, en su envase original. Conservar a temperatura entre 15° – 30° C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NORFLOXACINA VANNIER	VANNIER	Caja: conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30° C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NEFRONET	RONNET	Caja: conservar a temperatura ambiente, entre 15°-30° C, en su estuche original. Proteger de la luz y del calor. Prospecto: conservar en lugar seco a temperatura entre 15°-30° C, en su estuche original, evitar la exposición a la luz y al calor	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
UROTEM	TEMIS LOSTALO	Caja: mantener alejado del alcance de los niños. Conservar a temperatura inferior a 30° C. Prospecto: conservar en lugar fresco y seco y mantener a temperatura inferior a 30° C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

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

PRODUCTO	CONTENIDO DE NORFLOXACINA	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
		ETAPA 1
UROFOS	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA CRAVERI	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA FABRA	CUMPLE	CUMPLE
PARCETIN	CUMPLE	CUMPLE
RITROMINE	CUMPLE	CUMPLE
WENFLOX	CUMPLE	CUMPLE
URO-LINFOL	CUMPLE	CUMPLE
UROSEPTAL	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA RICHET	CUMPLE	CUMPLE
FLOXATRAL	CUMPLE	CUMPLE
MEMENTO	CUMPLE	CUMPLE
NOROXIN	CUMPLE	CUMPLE
FLOXAMICIN	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA KLONAL	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE
BIO-TARBUN	CUMPLE	CUMPLE
UROXACIN	CUMPLE	CUMPLE
NORFLOXACINA VANNIER	CUMPLE	CUMPLE
NEFRONET	CUMPLE	CUMPLE
UROTEM	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE NORFLOXACINA: 90–110% sobre valor declarado (% svd), según USP 32.³

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD: ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Norfloxacina 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.⁴

TABLA III. Resultados del Ensayo de Disolución de comprimidos.

PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
UROFOS	NO CUMPLE	CUMPLE	-
NORFLOXACINA CRAVERI	CUMPLE	-	-
NORFLOXACINA FABRA	CUMPLE	-	-
PARCETIN	CUMPLE	-	-
RITROMINE	CUMPLE	-	-
WENFLOX	NO CUMPLE	CUMPLE	-
URO-LINFOL	CUMPLE	-	-
UROSEPTAL	CUMPLE	-	-
NORFLOXACINA RICHET	CUMPLE	-	-
FLOXATRAL	CUMPLE	-	-
MEMENTO	NO CUMPLE	CUMPLE	-
NOROXIN	CUMPLE	-	-
FLOXAMICIN	NO CUMPLE	CUMPLE	-
NORFLOXACINA KLONAL	CUMPLE	-	-
NORFLOXACINA NORTHIA	CUMPLE	-	-
BIO-TARBUN	CUMPLE	-	-
UROXACIN	CUMPLE	-	-
NORFLOXACINA VANNIER	CUMPLE	-	-
NEFRONET	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
UROTEM	CUMPLE	-	-

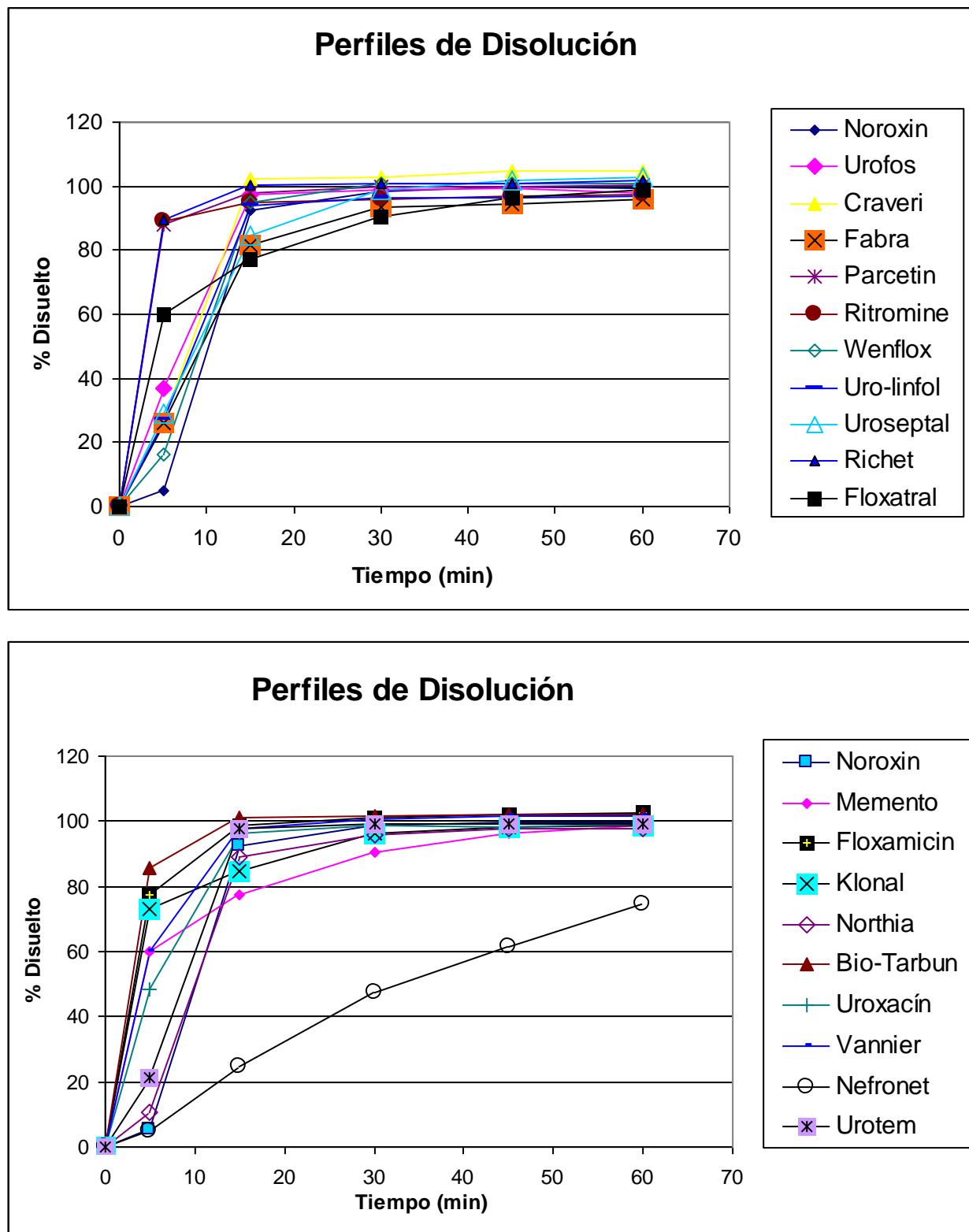
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1): sobre 6 comprimidos ensayados, cada uno de ellos debe disolver a los 30 minutos no menos de 85% svd de Norfloxacina.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2 (E2): el promedio de los 12 comprimidos ensayados (E1 +E2) debe ser $\geq 80\%$ svd de Norfloxacina, y ningún comprimido debe ser menor de 65% svd de Norfloxacina.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3 (E3): sobre 24 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta a los 30 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de Norfloxacina, no más de 2 unidades menores al 65% svd, y ninguna unidad menor del 55% svd.

FIGURA 1. Perfiles de disolución de los productos analizados

NOTA: En cada gráfico se superponen los perfiles con Noroxin (líder).



Se realizó una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud⁵, entre todos los productos y el que consideramos líder del mercado (Noroxin), no obteniéndose similitud entre todos los productos.

CONCLUSIONES

No todos los comprimidos conteniendo 400 mg de Norfloxacina, 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 entre 15-30° C, protegido de la luz y la humedad" y debería indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto. Solamente los siguientes productos cumplen correctamente con esta pauta: Norfloxacina Craveri, Parcetin, Wenflox y Noroxin. Los productos que no poseen ninguna información en la caja son: Richet y Floxatral. En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar, en base a su comportamiento y a los perfiles de disolución, que solamente los productos Norfloxacina Northia, Wenflox, Ritromine y Urotex son equivalentes a Noroxin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gantner M., Peyré M.R., Volonté María G. "Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Norfloxacina 400 mg". *Lat. Am. J. Pharm.* A enviar 2010.
2. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra (1997).
3. USP 32. Monografía Norfloxacina tabletas, pág. 3410 (2009)
4. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 <740> *Uniformidad de Unidades de Dosisificación*, pág. 279 (2003).
5. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998).