

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

BOLETIN No. 2

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO METRONIDAZOL 500 mg

INTRODUCCIÓN

El Metronidazol (MTZ) es un antibacteriano específico contra gérmenes anaerobios, tricomónica, amebicida, antiprotozoario, antihelmíntico y giardicida, ampliamente utilizado en infecciones de distinto origen.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las catorce marcas de comprimidos conteniendo 500 mg de MTZ, 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 y prospectos, identidad y contenido de MTZ, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

NOTA: Este trabajo ha sido presentado en el XI Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial y próximamente publicado en el Latin American Journal of Pharmacy ¹

RESULTADOS

TABLA I. Estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de los productos ensayados, realizada en base a las indicaciones de la OMS.²

PRODUCTO	LABORATORIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
NALOX	OMEGA	Caja: conservar entre 8-30 ⁰ C, protegido del calor, humedad y luz solar. Prospecto: conservar el producto entre 15-25 ⁰ C. Proteger de fuentes de calor y luz solar.
DAZOTRON	FABOP	Caja: conservar en ambiente fresco y seco. Prospecto: mantener a una temperatura entre 15 y 30 ⁰ C, lejos de la luz directa y el calor.
METRONIDAZOL BIOL	BIOL	Caja: consérvese en lugar fresco al abrigo de la luz. Prospecto: mantener en lugar fresco y a temperatura ambiente, por debajo de 30 ⁰ C, y protegido de la luz durante el almacenamiento.
COLPOFILIN	LAZAR	Proteger de la luz. Conservar a una temperatura entre 15 y 30 ⁰ C.
TOLBIN	ELEA	Conservar entre 15 y 30 ⁰ C. Proteger de la luz.
METRONIDAZOL VANNIER	VANNIER	Conservar entre 15 y 30 ⁰ C, al abrigo de la luz.
ETRONIL	KLONAL	Caja: conservar a temperatura no mayor a 30 ⁰ C, al abrigo de la luz. Prospecto: sin indicaciones

METRONIDAZOL FADA	FADA PHARMA	Conservar en ambiente seco y fresco.
METRONIDAZOL FABRA	FABRA	Mantener a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30 ⁰ C al abrigo de la luz y la humedad.
GINKAN	BALIARDA	Caja: sin indicaciones Prospecto: almacenar en lugar seco a temperatura no superior a 30 ⁰ C.
TRICOFIN ¹	RAYMOS	Sin indicaciones.
METRAL	MEDISOL	Caja: sin indicaciones Prospecto: almacenar por debajo de los 40 ⁰ C, preferiblemente entre 15 y 30 ⁰ C, en recipiente cerrado protegido de la luz.
METRONIDAZOL DENVER	DENVER FARMA	Sin indicaciones.
FLAGYL	AVENTIS	Conservar a temperatura ambiente. Proteger de la luz.

¹ Único producto cuyo envase primario es inactínico

NOTA: Salvo los casos que se aclaran expresamente las recomendaciones son iguales en el envase secundario (caja) como en el prospecto.

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

PRODUCTO	CONTENIDO DE NAPROXENO	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
NALOX	CUMPLE	CUMPLE
DAZOTRON	CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL BIOL	CUMPLE	CUMPLE
COLPOFILIN	CUMPLE	CUMPLE
TOLBIN	CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL VANNIER	CUMPLE	CUMPLE
ETRONIL	CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL FADA	CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL FABRA	CUMPLE	CUMPLE
GINKAN	CUMPLE	CUMPLE
TRICOFIN	CUMPLE	CUMPLE
METRAL	CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL DENVER	CUMPLE	CUMPLE
FLAGYL	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE MTZ: 90–110% sobre valor declarado (% svd), según USP 29³

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente el contenido de MTZ 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.⁴

TABLA III. Resultados de la Etapa 1 y 2 del Ensayo de Disolución de comprimidos.

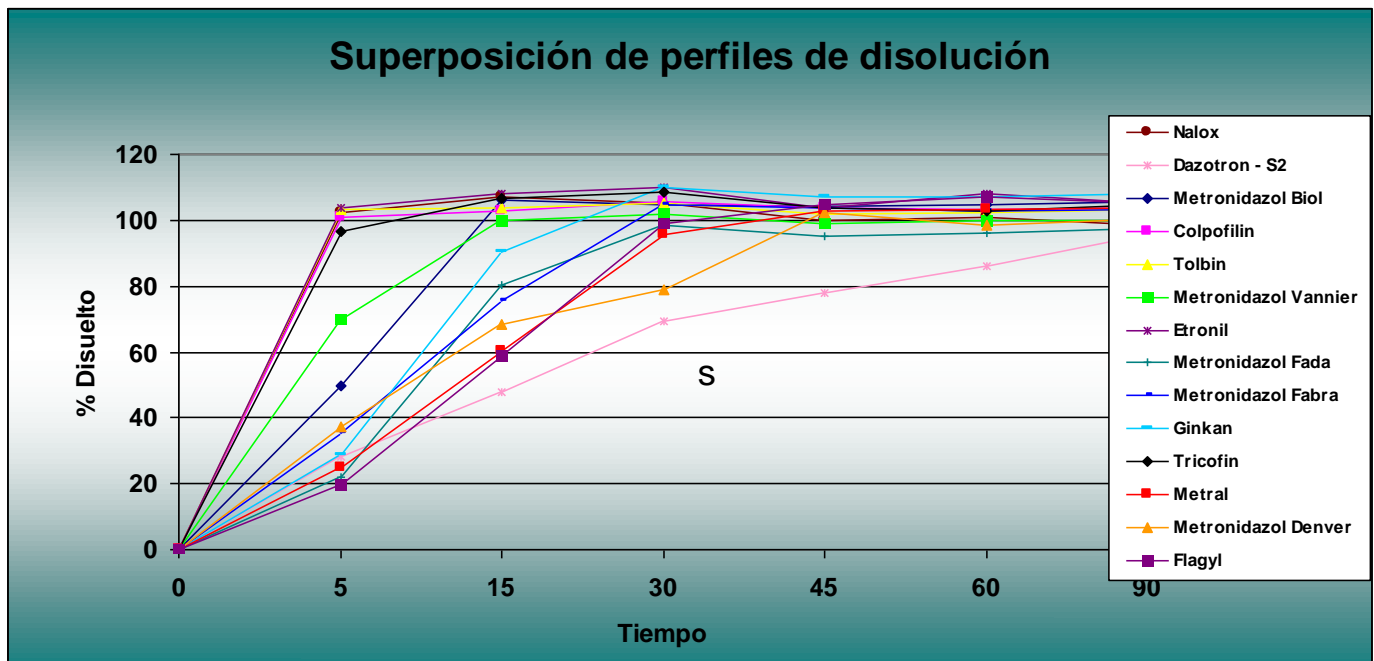
PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2
NALOX	CUMPLE	-
DAZOTRON 1*	NO CUMPLE	CUMPLE
DAZOTRON 2*	NO CUMPLE	CUMPLE
METRONIDAZOL BIOL	CUMPLE	-
COLPOFILIN	CUMPLE	-
TOLBIN	CUMPLE	-
METRONIDAZOL VANNIER	CUMPLE	-
ETRONIL	CUMPLE	-
METRONIDAZOL FADA	CUMPLE	-
METRONIDAZOL FABRA	CUMPLE	-
GINKAN	CUMPLE	-
TRICOFIN	CUMPLE	-
METRAL	CUMPLE	-
METRONIDAZOL DENVER	CUMPLE	-
FLAGYL	CUMPLE	-

* Se ensayaron 2 lotes distintos

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1: sobre 6 comprimidos ensayados cada uno de ellos debe disolver a los 60 minutos no menos de 90% svd de MTZ.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2: sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de MTZ a los 60 minutos debe ser $\geq 85\%$ svd de MTZ y ninguno $< 70\%$ svd de MTZ.

FIGURA 1. Perfiles de disolución de los productos analizados



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 (FLAGYL) no obteniéndose similitud entre todos los productos.

CONCLUSIONES

No todos los comprimidos conteniendo 500 mg de MTZ, 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”. En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar en base a su comportamiento y perfiles de disolución, que solamente el producto Metral es equivalente con Flagyl.

BIBLIOGRAFÍA

1. Volonté, M.G., Ruiz M.E., Rubini M.A., Pozzo R. “Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Metronidazol 500 mg”. XI Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial. Agosto 2007, Buenos Aires, Argentina.
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 29 *Monograph Metronidazole tablets*, pág. 1595 (2006)
4. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 . <740> *Uniformidad de Unidades de Dosificación*, 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)