

Determinación de bioequivalencia de metronidazol tabletas genéricas versus innovador

Determination of bioequivalence of generic versus innovative metronidazole tablets

Ana Alarcón Mite¹, Tatiana Peña Rivera²

RESUMEN

La desinformación que existe en la población respecto a la efectividad que brindan los medicamentos genéricos para los tratamientos de todo tipo de patologías hace que se desconfíe de los mismos y se prefiera el consumo de medicamentos de marca que cuentan con una patente a pesar de ser fármacos que implican un gasto superior. El objetivo de la presente investigación es dar a conocer estos beneficios en el medicamento metronidazol tabletas de 500 mg mediante estudios de perfiles de disolución que van a comprobar la bioequivalencia entre el genérico y el innovador o de marca, estos análisis in vitro van a simular el comportamiento del fármaco dentro del organismo de la persona evaluando su capacidad de disolverse en determinados tiempos. Se determinó que el metronidazol de 500 mg genérico es bioequivalente al innovador ya que cumplió con los rangos de los factores F1 (0-15) y de F2 (50-100)

Palabras clave: Patología, medicamentos, bioequivalencia, metronidazol, perfiles de disolución

ABSTRACT

The misinformation that exists in the population regarding the effectiveness of generic drugs for the treatment of all types of pathologies leads to mistrust and a preference for the consumption of brand-name drugs that have a patent, despite the fact that they are drugs that imply a higher cost. The objective of this research is to show these benefits in the drug metronidazole 500 mg tablets through dissolution profile studies that will prove the bioequivalence between the generic and the innovator or brand name, these in vitro analyses will simulate the behavior of the drug inside the person's organism, evaluating its capacity to dissolve in certain times. It was determined that the generic metronidazole 500 mg is bioequivalent to the innovator since it complied with the ranges of factors F1 (0-15) and F2 (50-100).

Keywords: Pathology, drugs, bioequivalence, metronidazole, dissolution profiles

Received: Marzo 25/12/2024

Accepted: Marzo 25/12/2024

¹ Magister en Farmacia Clínica y Hospitalaria; Química y Farmacéutica; , Docente de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador.

Correo electrónico: ana.alarconm@ug.edu.ec. Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1326-8407>.

² Química – Farmacéutica, estudiante de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: tatiana.peñar@ug.edu.ec.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son de gran importancia para el bienestar físico y emocional de la población, gracias a estos se tratan patologías o se controlan y disminuyen sus síntomas ya que brindan una mejoría en la calidad y forma de vida, a su vez atribuyen a formar comunidades saludables, el avance de la medicina genera un aporte en las investigaciones para fabricar fármacos genéricos a menor costo augurándose que mantengan la misma calidad que los medicamentos de marca (1)

En Ecuador los medicamentos genéricos han estado rodeados de muchas controversias es por esto que algunos servidores de la salud no los ofrecen como una opción a los pacientes a pesar de que en el artículo 14 de la Ley de Medicamentos Genéricos de Uso Humano indica que: “En el desempeño de sus labores, en hospitales, clínicas, dispensarios, consultorios públicos y privados, los profesionales de la salud tienen la obligación de prescribir en sus recetas el nombre del medicamento de marca y el genérico respectivo. Se exceptúan los casos de emergencia médica” (2)

Las fabricaciones de nuevas fórmulas genéricas de fármacos deben pasar por procesos de análisis in vitro y también in vivo, los cuales demuestran la eficiencia que tienen al aportar el mismo porcentaje de principio activo con relación al fármaco de marca o innovador, también estos fármacos genéricos tienen la obligación de comprobar su bioequivalencia con el fármaco de marca para que sea utilizado como intercambio (3)

Con el enfoque a la Bioequivalencia se resalta la importancia para lograr el implemento de fármacos que manifiesten seguridad y eficacia; con el fin de conducir a que muchas organizaciones internacionales como: la Administración de Drogas y Alimentos, la Farmacopea de los Estados Unidos, Conferencia Internacional de Armonización, la Organización Mundial de Salud y otros; hayan planteado a los países el implemento gradual de ensayos de Bioequivalencia (4,5), existen muchos estudios en cuanto a medicamentos genéricos versus innovador Palma & Rivera en el año 2021 analizaron tabletas de metronidazol en la ciudad de Guayaquil para demostrar su bioequivalencia con el medicamento innovador mediante ensayos de control de calidad y un estudio comparativo estadístico, por los cuales lograron establecer que el principio activo metronidazol era el mismo en los tres lotes de genérico y uno de innovador y cumplían con todos los parámetros para ser bioequivalentes (5)

Son ensayos fisicoquímicos que se utilizan para valorar la eficacia de un medicamento, las especificaciones de los perfiles de disolución van a permitir el expendio de nuevos fármacos en el mercado, los factores que van a influir son: las cualidades físicas del medicamento, la facultad de humectación, la facultad de inserción al medio de disolución, transcurso de hinchazón, desintegración, disgregación, propiedades físico-químicas (6)

Los perfiles de disolución de los medicamentos de formas solidas se comparan mediante el análisis de un modelo independiente establecidos en los cálculos de los factores de diferencia (F1) y similitud (F2) propuestos por la FDA en 1997 (7)

El factor de diferencia (F1) es la diferencia que existe entre las curvas determinadas por el porcentaje de disolución en los tiempos establecidos, para que exista una bioequivalencia los valores de esta diferencia deben estar en rangos de (0- 15), el factor de similitud (F2) es el que se utiliza para establecer una comparación en las pruebas de disolución, para que estos perfiles sean aceptados deberán encontrarse en un rango de (50-100) (8).

Las pruebas de disolución se deben realizar al menos en tres etapas, el valor de Q será el que va a indicar la proporción de principio activo que se ha disuelto en las pruebas y se va a expresar en porcentaje (8)

Tabla 1. Tabla de Aceptación (Muestra Unitaria: IR Capsulas , tabletas sin cubierta y tabletas con cubierta simple

Etapas	Número de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Ninguna unidad inferior a Q+ 5%
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q y no más de dos unidades son inferiores a Q-15% y ninguna inferior a Q-25%

Fuente: Farmacopea 33

Tabla 2. Tabla de Aceptación (Muestra Combinada: IR Capsulas , tabletas sin cubierta y tabletas con cubierta simple

Etapas	Número de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	La cantidad disuelta promedio no deberá ser menor que Q + 5
S2	6	La cantidad disuelta promedio [S(1) + S(2)] deberá ser igual o mayor que Q +5%
S3	12	La cantidad disuelta promedio [S(1) + S(2) + S(3)] deberá ser igual o mayor que Q

Fuente: Farmacopea 33

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es de nivel bibliográfico, experimental con enfoque cuantitativo, se desarrolló un procedimiento isocrático de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Método aparato 2 (paleta); medio de disolución ácido clorhídrico 0.1N (HCl)

Materiales y equipos

Equipos: HPLC THERMO SURVEYOR, SONICADOR: VWR , DISOLUTOR: DISTEK, material volumétrico. Asimismo, los reactivos específicos a utilizar: Agua tipo 1; Metanol HPLC Ácido Clorhídrico 0.1N (HCl).

Preparación de la solución estándar para calibración

Se pesó 27,5 mg de Estándar de Metronidazol hasta llegar a una concentración de 0.55 mg/ml, disolver con diluyente en un matraz de 50 mL sonicar por 5 minutos enrasar con medio disolución.

Preparación de muestra

Tomar una tableta de 500mg de Metronidazol por cada vaso disolutor (primera etapa 6 tabletas).

Preparación de fase móvil y condiciones cromatográficas e instrumentales

Fase A: agua HPLC; Fase B: metanol HPLC; Fase móvil: AGUA 80: METANOL: 20; Longitud de onda: 254nm; Temperatura columna: 30°C; Volumen de inyección: 3 uL : Flujo: 0.6 mL/min; Tiempo de corrida: 7 min; Velocidad aparato 2: 100RPM; Tiempo: 60 minutos (se tomaron alícuotas de 10 ml en los tiempos de 7, 15, 30 ,45 y 60 minutos).

RESULTADOS

El comportamiento de las concentraciones del medicamento innovador de acuerdo con los tiempos de muestreo demuestra que a partir de los 15 minutos supera el 50% y después de los 45 minutos un 90% de su concentración es liberada mediante los perfiles de disolución como se muestra en la Tabla 3.

Table 3. Porcentaje y Concentración disuelto del medicamento Innovador

Tiempo(min.)	Disolución %	Concentración mg
7	46.951 %	234.755 mg
15	83.056%	415.28 mg
30	87.866%	439.33 mg
45	92.049%	460.245 mg
60	96.228%	481.14 mg

Fuente: Peña (2022)

Martínez obtuvo en su estudio que al minuto 7 superó un 80% de disolución y que después de 20 minutos alcanzó aproximadamente un 95% de concentración del fármaco, y Hernández et al en el año 2020 concluye que la especificación del ensayo de disolución de metronidazol cumplió en la primera etapa con un 105% (9)

Table 4. Porcentaje disuelto del lote genérico A

Tiempo(min.)	A1	A2	A3
7	45.116 %	45.118%	45.151%
15	79.022 %	79.577%	79.526%
30	82.069%	82.273%	82.354%
45	93.097%	93.606%	93.529%
60	94.238 %	94.575%	94.510%

Fuente: Peña (2022)

Arlene y otros indicó en su publicación que el metronidazol libera un 85% desde los 15 minutos y alcanza su mayor concentración de disolución a los 45 minutos (10), en la tabla 4 y 5 se observan similitudes de los lotes analizados del medicamento genérico, los cuales coinciden con el estudio antes descrito con un 93% aproximado de liberación de l principio activo a los 45 minutos de análisis.

Lima demuestra que las pruebas de disolución referentes con los parámetros de calidad de la USP 40/NF35 en el principio activo metronidazol tabletas se cuantifico en lote A= 103.3%, B=94.93% y C=103.22% (11) este estudio se compara con los resultados obtenidos de ambos lotes genéricos frente al innovador por lo que no existen discrepancias de concentraciones en los perfiles analizados de disolución.

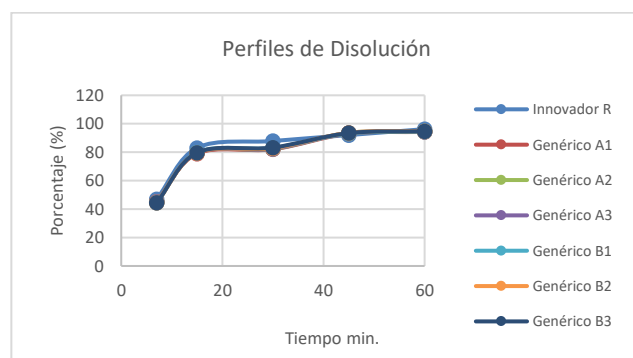
Table 5. Porcentaje disuelto del lote genérico B

Tiempo(min.)	B1	B2	B3
7	44.482%	44.490%	44.464%
15	79.749%	79.460%	79.632%
30	82.999%	82.841%	83.289%
45	93.169%	93.613%	93.447%
60	94.380%	94.737%	94.725%

Fuente: Peña (2022)

Si se observa el gráfico I las curvas del medicamento innovador y las de los lotes genéricos analizados A y B, existe una pequeña desviación en el minuto 30, sin embargo, al minuto 60 los tres lotes liberan el principio activo en el mismo porcentaje.

Figura 1. Comparación del perfil de disolución de los lotes genéricos A Y B frente al innovador



Fuente: Peña (2022)

Factor de similitud

$$f_1 = \left[\frac{\left(\sum_1^n |R_i - T_i| \right)}{\sum_1^n (R_i)} \right] 100$$

Los factores de similitud concluyen si el principio activo de los medicamentos cumplen con la bioequivalencia terapéutica evaluada (12), en algunos estudios Los criterios de aceptación están en un rango de (0 – 15) y F2 (50 – 100), por lo que en la tabla 6 se observa que los promedios de disolución de los lotes analizados frente al innovador cumplen con las especificaciones.

Table 6. Verificación del factor de similitud y diferencia de los promedios de Genéricos A y B frente al innovador

Genéricos	Factor de diferencia F1	Factor de similitud F2	Observaciones
A	3.53	73.17	SI CUMPLE
B	3.44	74.64	SI CUMPLE

Fuente: Peña (2022)

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que existen productos en el mercado ecuatoriano que presentan bioequivalencia terapéutica, aunque existe mucha desconfianza de adquirir medicamentos genéricos y esto se debe a la poca información de los beneficios que poseen estos, que además de ser más económicos son expuestos a varias pruebas que establecen la calidad y seguridad de los mismos.

Los resultados obtenidos de los perfiles de disolución en las tabletas de Metronidazol de 500 mg demuestran que se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por los factores de diferencia F1 y similitud F2 al indicar para el genérico de lote A un factor F1 promedio de 3.53 y un factor F2 de 73.17; y para el genérico lote B un factor F1 de 3.44 y un factor F2 de 74.64 por lo que existe cumplimiento por parte de los dos laboratorios que fueron escogidos para comprobar mediante estos análisis.

Se determinó que los fármacos genéricos que se analizaron mediante las pruebas de disolución cumplen con la bioequivalencia terapéutica con el fármaco de referencia con base al factor de diferencia F1 y al Factor de similitud F2, el ensayo de porcentaje no presentó mayores diferencias.

REFERENCIAS

1. Farmaindustria. Todo lo que aporta el medicamento a la sociedad [internet] 2021 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/todo-lo-que-aporta-el-medicamento-a-la-sociedad/#:~:text=El%20medicamento%20es%20un%20bien,con%20mayor%20esperanza%20de%20vida>
2. Murillo, S. Medicamentos genéricos, qué hay detrás de la desconfianza y falta de promoción [internet] 2020 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/6/medicamentos-geneticos-desconfianza-promocion>
3. Segura, L. A. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Revista Pensamiento Actual [internet] 2017 [citado diciembre 2024]; 17 (28)108-120. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29549>
4. Pazmiño T. Establecimiento de bioequivalencia In Vitro a base del factor F1 y F2 del antihipertensivo Enalapril Maleato comercializado en Ecuador [internet] 2028 [citado diciembre 2024] Disponible en:

- <https://www.dspace.uce.edu.ec/entities/publication/7c8172a5-2eef-49e7-b441-5d162713ace1>
5. Peña Rivera. DETERMINACIÓN DE LA BIOEQUIVALENCIA DEL METRONIDAZOL, TABLETAS GENÉRICO, FRENTE AL INNOVADOR, COMERCIALIZADOS EN ECUADOR MEDIANTE EMPLEO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN [Internet] 2022 [citado diciembre 2024].
6. U.S. Food and Drug Administration. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [internet] 2019 [citado Diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>
7. U.S. Food and Drug Administration. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata [internet] 2018 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
8. Farmacopea 33. Disolución [Internet] Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf
9. Hernández A, Miranda C, Garay A, Caballero H, Pérez D, Fernández M. Calidad farmacéutica de tabletas de metronidazol y cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado hondureño. Revista CON-CIENC [internet] 2020 [citado diciembre 2024]; 1(8): 21-28. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v8n1/v8n1_a04.pdf
10. Stuart, Arlene Villarreal et al. "Investigating the dissolution profiles of amoxicillin, metronidazole, and zidovudine formulations used in Trinidad and Tobago, West Indies." AAPS PharmSciTech [internet] 2014 [citado diciembre 2024]; 15(5): 1060-9. doi:10.1208/s12249-014-0132-9
11. Lima G. Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018 [internet] 2018 [citado diciembre 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/5313?locale-attribute=en>
12. Grande-Ortiz M, Taipei-Cadenillas S, Villodas-Saldaña C, Rodríguez-Calzado J, Moreno-Exebio L. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [internet] 2019 [citado diciembre 2024]; 36(1):74-80. doi:10.17843/rpmesp.2019.361.3912.
13. n