

## Estudio de biodisponibilidad relativa en tabletas de metronidazol

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA\*  
MARIA ELENA GIRARD-CUESY  
SAMUEL TORRES-DELGADO  
OSCAR MELGAR-MORALES  
CARMEN LILIA TINOCO-SALAZAR

*Se investigó la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de tabletas de metronidazol, al compararlas con una solución de un estándar conocido del fármaco. Los datos obtenidos fundamentan que las formulaciones estudiadas muestran una biodisponibilidad relativa satisfactoria y son bioequivalentes, lo que sugiere una buena absorción del fármaco y la posibilidad de obtener con el mismo un efecto terapéutico adecuado.*

**CLAVES:** Metronidazol, biodisponibilidad, bioequivalencia

El metronidazol es el fármaco más utilizado para el tratamiento de la amibiasis en todas sus formas clínicas, la giardiasis y la tricomoniasis.<sup>1</sup> Es también eficaz en las infecciones graves causadas por gérmenes anaerobios y, experimentalmente, en

otros padecimientos, como el alcoholismo crónico, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.<sup>2-6</sup>

Estudios previos han informado de fallas terapéuticas en algunos pacientes, en tanto que en otros se obtuvo el efecto deseado, cuando se administraron tabletas de metronidazol elaboradas por diferentes fabricantes, no obstante de ser equivalentes desde el punto de vista químico, esto es, que contenían la misma cantidad del principio activo.<sup>7,8</sup> Lo anterior se ha explicado por las diferencias en los aditivos químicos que además del fármaco entran en las formulaciones, los que en gran parte determinan la velocidad y porcentaje de absorción del principio activo y por ende, las concentraciones que éste alcance en la sangre.<sup>9-12</sup> Por esta razón, las tabletas de metronidazol están

Trabajo de ingreso del doctor Miguel Angel Montoya Cabrera a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 29 de julio de 1987.

\*Académico numerario.

Departamento de Estudios Farmacológicos, Jefatura de Control de Calidad, Instituto Mexicano del Seguro Social (MAMC, MEGC, STD y OMM); y Escuela Nacional de Estudios Profesionales (Zaragoza), Universidad Nacional Autónoma de México (CLTS).

consideradas dentro del grupo de medicamentos que potencialmente pueden presentar problemas en su biodisponibilidad.<sup>13</sup>

En México, la infección por *Entamoeba histolytica* exhibe una elevada incidencia, y por ello representa un problema de salud pública de atención prioritaria.<sup>14</sup> Consecuencia de lo anterior es el alto consumo que en el país hay de metronidazol, especialmente bajo la forma de tabletas, de las que existen numerosos fabricantes y productos comerciales. Sobre la base de estos antecedentes, se consideró de interés realizar un estudio de tres formulaciones de tabletas de metronidazol elaboradas por distintos fabricantes, con objeto de determinar si existían diferencias significativas en su biodisponibilidad.

## Material y métodos

El estudio se realizó en las instalaciones y laboratorio del Departamento de Estudios Farmacológicos de la Jefatura de Control de Calidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México. Los lineamientos generales para este tipo de estudio han sido publicados previamente.<sup>15-17</sup>

### I. Voluntarios

El estudio se realizó en 18 voluntarios adultos del sexo masculino, a quienes se informó ampliamente de la naturaleza y fines del estudio, y quienes por escrito dieron su consentimiento para participar en el mismo. Todos se encontraron clínicamente sanos, de acuerdo con los hallazgos del examen físico y la normalidad de los exámenes de laboratorio hematológicos y urinarios que se les practicaron. Su edad varió entre 21 y 30 años ( $25.1 \pm 2.8$ ), su peso entre 60 y 80 kg ( $68.8 \pm 7.1$ ) y su estatura, entre 1.56 y 1.75 m ( $1.69 \pm 0.04$ ). La semana anterior y durante el tiempo que duró el estudio, no ingirieron bebidas alcohólicas ni medicamentos y mantuvieron un ayuno de 12 horas antes de iniciar la investigación.

### II. Formulaciones de metronidazol

Se seleccionaron tres formulaciones de tabletas de metronidazol que contenía 250 mg de principio activo. Para cada marca de medicamento las muestras utilizadas provenían de un mismo lote, escogido al azar. Las dos primeras formulaciones, identificadas con las letras A y B, fueron elaboradas por proveedores del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y se obtuvieron de los almacenes centrales de la institución. La tercera, identificada con la letra C, se compró en una farmacia de venta al público y correspondió a la formulación nacional del producto innovador, o sea aquel para el que primero se obtuvo la patente comercial y que tenía ma-

yor tiempo en el mercado. Como testigo se empleó una solución acuosa de un estándar conocido de metronidazol en concentración de 500 mg /100 ml, cantidad similar a la que se iba a administrar a los voluntarios en la forma de tabletas. La solución se identificó con la letra D, y se preparó en el momento mismo del estudio.

### III. Diseño de la investigación

**Estudios in vitro.** Las tabletas de metronidazol se sometieron a los análisis necesarios de control farmacéutico y como estudio primario, se les practicó la prueba de disolución, siguiendo para el caso la metodología descrita en la farmacopea norteamericana, en su 21a. edición.<sup>18</sup> La prueba se realizó en un disolutor Hanson Research modelo QC-72-RLB, con velocidad de rotación de las canastillas a 100 rpm, temperatura controlada a 37°C, y lectura en un espectrofotómetro Beckman UV modelo DU-7, a 277 nm; como medio de disolución se utilizó ácido clorhídrico 0.1 N, con pH ajustado a  $1.5 \pm 0.05$ .

**Estudios in vivo.** Los voluntarios se dividieron en tres grupos de seis individuos cada uno y éstos a su vez, en dos subgrupos para tomar las tabletas o la solución estándar. A las 7 a m y después de un ayuno de 12 horas, ingirieron una dosis única de 500 mg de las formulaciones (dos tabletas juntas) con 100 ml de agua, siguiendo un diseño cruzado de dos vías, según el cual, el subgrupo que recibió una marca de medicamento ingirió, después de una semana, la solución estándar, o viceversa. Para determinar las concentraciones plasmáticas de metronidazol, se recabaron muestras de sangre venosa, que se colocaron en tubos heparinizados, conforme al siguiente horario: 0, 15, 30, 45 minutos, 1, 1.30, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas. Las muestras de sangre, debidamente identificadas, se centrifugaron inmediatamente después de haberse obtenido y el plasma se separó y congeló a -20°C para su análisis ulterior. En cada ensayo analítico se incluyó un número similar de muestras de cada grupo de voluntarios y las determinaciones se realizaron por duplicado. El metronidazol se cuantió en el plasma mediante cromatografía de líquidos de alta precisión (CLAP),<sup>19,20</sup> para lo que se empleó un cromatógrafo de líquidos Waters modelo 440, equipado con detector de onda fija con filtro a 312 nm, bomba de flujo, inyector automático Wisp 710 B, e integrador automático de datos.

Con los resultados obtenidos con cada una de las formulaciones y su comparación con los de las soluciones de referencia, se determinó su biodisponibilidad relativa mediante el cálculo del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas contra el tiempo que duró el estudio ( $ABC_{0-24}$ ), la concentración plasmática máxima ( $C_{p_{max}}$ ), y el tiempo

necesario para alcanzar ésta última ( $t_{max}$ ). Como estudio colateral se calcularon otras constantes farmacocinéticas que permitieran conocer, aunque parcialmente, el curso temporal del metronidazol en el organismo: constante de absorción ( $K_a$ ), constante de eliminación ( $K_d$ ) y vida media ( $t_{1/2}$ ).

Se aplicó el análisis de varianza a las variables  $ABC_{0-24}$ ,  $Cp_{max}$  y  $t_{max}$ , para determinar si mostraban diferencias estadísticas significativas entre las tabletas y las soluciones testigos. Finalmente, de acuerdo a los porcentajes de biodisponibilidad relativa encontrados, se estableció la bioequivalencia de las tabletas. Los procedimientos empleados para estos cálculos, así como los métodos estadísticos utilizados, han sido publicados con anterioridad.<sup>21-23</sup>

## Resultados

Las tres formulaciones estudiadas cumplieron las pruebas de control farmacéutico concernientes a aspecto, identificación de principio activo, peso promedio, variación de peso y sustancias relacionadas. El contenido de principio activo se encontró dentro de las especificaciones de 95 a 105 por ciento, de la cantidad que señalaban los marbetes (250 mg por cada tableta): A, 240.10 mg (96.04%), B, 245.20 mg (98.08%) y C, 252.30 mg (100.92%).

La prueba de disolución informó resultados acordes a los límites farmacopéicos ( $Q \geq 85\%$  a los 60 minutos); los porcentajes de disolución encontrados fueron los siguientes: A,  $104.73 \pm 1.5\%$ ; B,  $105.55 \pm 1.0\%$ ; y C,  $101.97 \pm 0.9\%$ . Las curvas con los valores promedios de disolución durante el tiempo que duró la prueba, se muestran en la figura 1.

La biodisponibilidad relativa de las formulaciones dio los siguientes porcentajes: formulación A, 103.17%; formulación B, 98.90%; formulación C, 110.43%. Las cifras son muy cercanas a la de 100 por ciento asignada a la biodisponibilidad de las soluciones testigos y en ningún caso rebasaron los límites de  $\pm 20\%$  de esta última. En el cuadro I se resumen los resultados de las  $ABC_{0-24}$ , las  $Cp_{max}$  las  $t_{max}$ , y en las figuras 2, 3 y 4 se muestran las curvas de las concentraciones plasmáticas de metronidazol de las formulaciones y soluciones estándares correspondientes. Se destaca que las tres formulaciones alcanzaron sus picos de concentración plasmática máxima en un tiempo corto de 60 a 90 minutos, en cantidades suficientes para cubrir la concentración terapéutica antiparasitaria (2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y la concentración mínima inhibitoria contra la mayor parte de los gérmenes anaerobios (6.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ); la primera de estas se mantuvo durante un lapso de 8 a 12 horas.

Las otras constantes farmacocinéticas calculadas se anotan en el cuadro II ( $K_a$ ,  $K_d$  y  $t_{1/2}$ ); los resultados obtenidos fueron en general similares a los encontrados en otros estudios efectuados bajo condiciones experimentales parecidas.<sup>9,24</sup> Así, la  $K_a$  de las formulaciones estudiadas varió entre 4.07 a 6.82  $\text{horas}^{-1}$  (referencia: 5.4  $\text{h}^{-1}$ ); la  $K_d$  de 0.08 a 0.11  $\text{horas}^{-1}$  (referencia: 0.11  $\text{h}^{-1}$ ); y la  $t_{1/2}$  de 7.41 a 9.05 horas (referencia: 9.05 h).

El análisis de varianza aplicado a las  $ABC_{0-24}$ ,  $Cp_{max}$  y  $t_{max}$  de las formulaciones y las correspondientes de las soluciones testigos, en ningún caso mostró diferencias estadísticas significativas ( $p > 0.05$ ).

FIGURA 1 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TRES FORMULACIONES DE TABLETAS DE METRONIDAZOL: A (●—●), B (○—○) Y C (▲—▲); ESTA ÚLTIMA CORRESPONDIENTE A LA FORMULACION NACIONAL DEL PRODUCTO INNOVADOR.

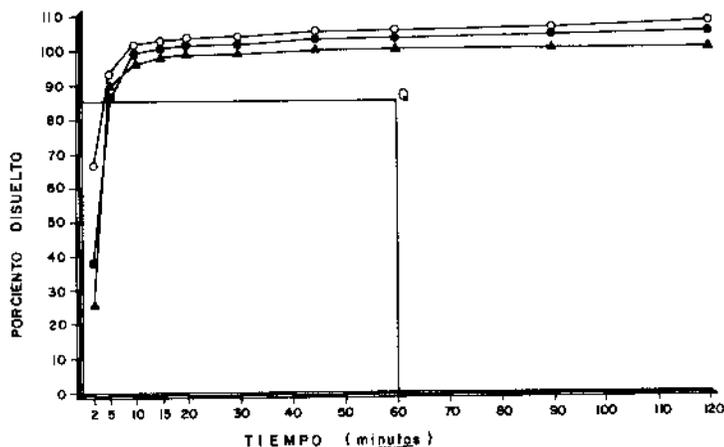
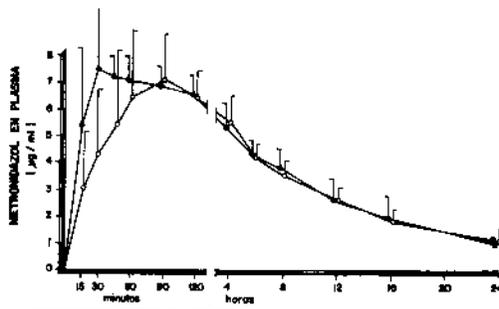


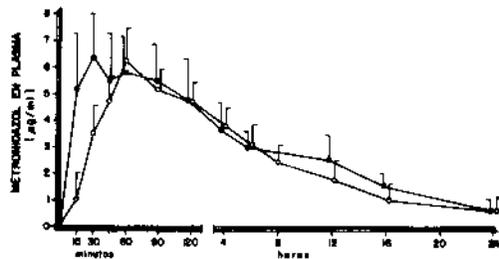
FIG 1. Perfil de disolución de tres formulaciones de tabletas de metronidazol: A (●—●), B (○—○) y C (▲—▲); está última correspondiente a la formulación nacional del producto innovador.

**FIGURA 2** CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE METRONIDAZOL DE LA FORMULACION A (○-○) Y LA SOLUCION DE REFERENCIA D (●-●). LOS VALORES REPRESENTAN EL PROMEDIO ± LA DESVIACION ESTANDAR.



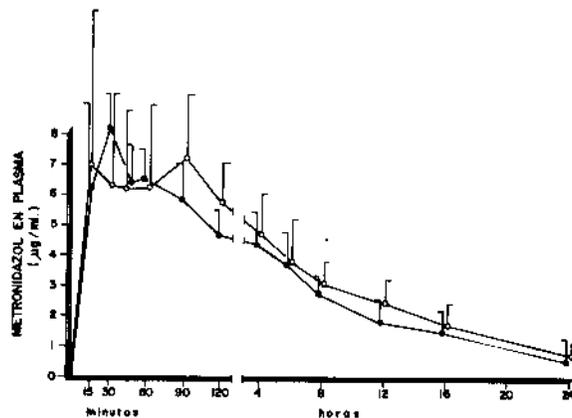
**FIG 2.** Concentraciones plasmáticas de metronidazol de la formulación A (○-○) y la solución de referencia D (●-●). Los valores representan el promedio ± la desviación estándar.

**FIGURA 3** CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE METRONIDAZOL DE LA FORMULACION B (○-○) Y LA SOLUCION DE REFERENCIA D (●-●). LOS VALORES REPRESENTAN EL PROMEDIO ± LA DESVIACION ESTANDAR.



**FIG 3.** Concentraciones plasmáticas de metronidazol de la formulación B (○-○) y la solución de referencia D (●-●). Los valores representan el promedio ± la desviación estándar.

**FIGURA 4** CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE METRONIDAZOL DE LA FORMULACION C (○-○), CORRESPONDIENTE A LA FORMULACION NACIONAL DEL PRODUCTO INNOVADOR, Y LA SOLUCION DE REFERENCIA D (●-●), LOS VALORES REPRESENTAN EL PROMEDIO ± LA DESVIACION ESTANDAR.



**FIG 4.** Concentraciones plasmáticas de metronidazol de la formulación C (○-○), correspondiente a la formulación nacional del producto innovador, y la solución de referencia D (●-●). Los valores representan el promedio ± la desviación estándar.

Cuadro I

## Biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de tabletas de metronidazol.

Formulación	Núm de voluntarios	ABC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g/ml/hora}$ )	Cp <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	t <sub>max</sub> (horas)	Biodisponibilidad relativa (%)
A	6	93.30 $\pm$ 15.36	6.99 $\pm$ 1.85	1.50	103.17
D		90.43 $\pm$ 17.96	7.50 $\pm$ 2.02	0.50	100.00
B	6	62.25 $\pm$ 19.76	6.10 $\pm$ 1.24	1.00	98.90
D		62.94 $\pm$ 15.50	6.49 $\pm$ 1.63	0.50	100.00
C	6	77.70 $\pm$ 23.97	7.15 $\pm$ 1.94	1.50	110.43
D		70.36 $\pm$ 21.51	8.14 $\pm$ 1.11	0.50	100.00

Cuadro II

## Otros parámetros farmacocinéticos obtenidos con las tres formulaciones de metronidazol estudiadas.

Formulación	Constante de absorción (Ka) horas <sup>-1</sup>	Constante de eliminación (Kd) horas <sup>-1</sup>	Vida media (t <sub>1/2</sub> ) horas
A	5.61 $\pm$ 7.20	0.08 $\pm$ 0.02	9.05 $\pm$ 2.70
B	10.97 $\pm$ 8.65	0.08 $\pm$ 0.01	8.00 $\pm$ 1.37
B	6.82 $\pm$ 6.01	0.11 $\pm$ 0.06	7.68 $\pm$ 4.00
D	5.99 $\pm$ 5.25	0.09 $\pm$ 0.10	7.64 $\pm$ 1.55
C	4.07 $\pm$ 3.59	0.09 $\pm$ 0.10	7.41 $\pm$ 1.09
D	7.71 $\pm$ 5.50	0.10 $\pm$ 0.02	7.16 $\pm$ 2.17

## Discusión

La biodisponibilidad se define como la velocidad y proporción con que un fármaco contenido en un medicamento, alcanza la circulación general a partir del sitio donde se absorbió. Es obvio que la biodisponibilidad no es sinónimo de absorción, pero describe y cuantifica el efecto neto de ésta.<sup>25</sup> Su importancia clínica se ha establecido al tenerse informes de *bioequivalencia* entre formas farmacéuticas semejantes (*i.e.*: tabletas, cápsulas, grage-

as) de algunos medicamentos, o sea, diferencias significativas en su biodisponibilidad, no obstante contener la misma concentración del principio farmacológico activo.

En el caso del metronidazol, la bioequivalencia en tabletas que lo contienen se ha explicado por la naturaleza y cantidad de algunos de los aditivos que entran en sus formulaciones, particularmente los agentes aglutinantes. Estos determinan en gran parte, las propiedades humectantes de las tabletas, de las que depende su desintegración y ulterior disolución, propiedad biofarmacéutica ésta última que si se modifica puede ocasionar que la liberación del fármaco y su absorción sean impredecibles, lo mismo que su biodisponibilidad.

Los resultados del estudio motivo de este informe, permiten considerar que su diseño y análisis estadístico fueron satisfactorios ya que permitieron comparar tres formulaciones de tabletas de metronidazol contra una solución testigo y, de esta manera, determinar su biodisponibilidad relativa.

Las tres formulaciones cumplieron las especificaciones de control farmacéutico y la farmacopeica de la prueba de disolución. Esto último seguramente fue un factor determinante para que su biodisponibilidad relativa fuera satisfactoria y similar entre sí, lo que en general sugiere una buena absorción del fármaco y con esto, la potencialidad terapéutica útil de los lotes analizados. Al no exceder en ningún sentido los límites de  $\pm 20\%$  de la biodisponibilidad de las soluciones testigos, se concluye además que las tres formulaciones son bioequivalentes.

Los resultados también evidenciaron la utilidad de la vía bucal para la administración del metronidazol. Después de la ingestión de una dosis única de 500 mg, los picos plasmáticos máximos, los tiempos

para que estos ocurrieran y las vidas medias de eliminación, fueron los necesarios para iniciar un efecto terapéutico antiparasitario y antimicrobiano, y prolongar el primero hasta por doce horas.

Aun cuando las formulaciones analizadas fueron bioequivalentes, se señala la necesidad de continuar llevando a cabo estudios como el presente en aquellos fármacos con antecedentes de bioinequivalencia, lo que puede ser particularmente útil en un país como México, donde la mayor parte de la tecnología farmacéutica ha sido transferida.

### Agradecimientos

Al M. en C. Juan Manuel Rodríguez, Coordinador de Posgrado en Farmacia de la Facultad de Química (UNAM) y al Ing. José Antonio Sepúlveda del laboratorio de Metrología de la Jefatura de Control de Calidad (IMSS), por su valiosa ayuda en el análisis de los resultados del trabajo.

### Referencias

1. Webster L T: *Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. Amoebiasis, giardiasis, and trichomoniasis*. En: Goodman G A, Goodman L S, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7a ed. New York, Mac Millan Publishing Co. Inc., 1985. p 1049.
2. Uccellini D A, Morgan D A, Raymond K: *Relationships among duration of infusion, dose, dose-interval, and steady-state plasma concentration during intermittent intravenous infusions: studies with metronidazole*.
3. George W L, Kirby B D, Sutter V L y col: *Intravenous metronidazole for treatment of infections involving anaerobic bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982;21:441.
4. Al Sharifi M A, Gilbert J N T, Powell J W: *The effect of antiamebic drug therapy on the metabolism of butobarbitone*. *J Pharm Pharmacol*, 1982;34:126.
5. Chapman R W, Selby W S, Jewell D P: *Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis*. *Gut*, 1986;27:1210.
6. Shaffer J L, Kershaw A, Houston J B: *Disposition of metronidazole and its effects on sulphasalazine metabolism in patients with inflammatory bowel disease*. *Br J Clin Pharmacol* 1985;21:431.
7. Kane P O, McFadzean J A, Squires S L: *Absorption and excretion of metronidazole. II. Studies on primary failure*. *Br J Ven Dis*, 1961;37:276.
8. McFadzean J A, Pug I M, Squires S L y col: *Further observations on strain sensitivity of Trichomonas vaginalis, to metronidazole*. *Br J Ven Dis*, 1969;45:161.
9. Bergan T, Bjerke P E M, Fausa O: *Pharmacokinetics of metronidazole in patients with enteric disease compared to normal volunteers*. *Chemother*, 1981;27:233.
10. Bergan T, Arnold E: *Pharmacokinetics of metronidazole in healthy adult volunteers after tablets and suppositories*. *Chemother*, 1980;26:231.
11. Itiola O A, Pilpel N: *Studies on metronidazole tablet formulations*. *J Pharm Pharmacol*, 1986;38:81.
12. Levy R A: *Bioequivalence among drug-dosage forms*. *Am. Pharm.*, 1985;25:28.
13. McGilveray I J, Midha K K, Lou J C K, et al: *The bioavailability of commercial metronidazole formulations*. *Int J Clin Pharmacol*, 1978;16:110.

14. Gutiérrez G: *Epidemiología y control de la amebiasis*. *Arch Invest Méd (Méx)*, 1986;17:(Supl.):375.
15. Werble W: *Guidelines on the design of a single-dose in vivo bioavailability study*. *Quality Control Reports ("The Gold Sheet")*, 1976;10:11.
16. Wagner J G: *An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man*. *Pharmacology*, 1972;8:102.
17. Campbell D B: *Drug assays in the assessment of the clinical value and safety of new compounds*. En: Widdop B, ed. *Therapeutic drug monitoring*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985. p 47.
18. *The United States Pharmacopeia*. Twenty one revision (USP XXI), and National Formulary XVI. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, Inc, 1985. p 691.
19. Nilsson E I, Ursing B, Nilsson E P: *Liquid chromatographic assay for metronidazole and tinidazole: pharmacokinetic and metabolic studies in human subjects*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981;19:754.
20. Gulaid A, Houghton G W, Lewellen O R y col: *Determination of metronidazole and its two major metabolites in biological fluids by high pressure liquid chromatography*. *Br J Clin Pharmacol*, 1978;6:430.
21. Wagner J G: *An overview of the analysis and interpretation of bioavailability studies in man*. *Pharmacology*, 1972;8:102.
22. Bennett R W, Popovich N G: *Statistical inference as applied to bioavailability data - a guide for the practicing pharmacist*. *Am J Hosp Pharm*, 1977;34:712.
23. Evans S J W: *Uses and abuses of the analysis of variance*. *Br J Clin Pharmacol*, 1983;15:629.
24. Ralph E D: *Clinical pharmacokinetics of metronidazole*. *Clin Pharmacokin*, 1983;8:43.
25. Boreus L O: *Principles of pediatric pharmacology*. New York. Churchill Livingstone, 1982. p 2.

### Comentario oficial

GONZALO GUTIERREZ\*

Los problemas que en forma explícita o implícita enfoca el trabajo del doctor Miguel Angel Montoya son de muy diversa índole, pero de extraordinario interés todos ellos. Imposible comentarlos con la extensión y la profundidad que ameritan. Me lo impide no sólo el espacio marcado para este comentario, sino también el desconocimiento de varios te-

\*Académico titular. Laboratorio para Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Subjefatura de Investigación Clínica. Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación. Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

mas por él tratados. Los que con más claridad puedo percibir son los siguientes:

Las posibles causas de los fracasos en el tratamiento médico de la amibiasis.

Las posibles causas de las fallas en el tratamiento con metronidazol.

El problema de la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos.

La calidad de los medicamentos en general y en México en particular.

Con respecto al primero, es necesario señalar que en México, como en todos los países o áreas en donde la amibiasis es endémica, ésta se diagnóstica en un número injustificadamente elevado de casos. Ello es debido a criterios clínicos inadecuados, como el de la supuesta colitis amibiana crónica o a errores en la identificación del parásito, tanto del quiste como del trofozoito, por la utilización de técnicas inadecuadas o por inexperiencia del personal de laboratorio. En pacientes mal diagnosticados, es obvio que no se trata de fracasos terapéuticos de las drogas antiamibianas, sino de una errónea indicación de las mismas. En esta categoría caen la inmensa mayoría de los supuestos fracasos terapéuticos.

Con respecto a las posibles causas de las fallas del metronidazol, se han invocado básicamente dos: la resistencia de algunas cepas amibianas y la mala calidad de los productos farmacéuticos nacionales. La primera es excepcionalmente rara y hasta donde yo sé, no se han encontrado cepas resistentes en México. Las evidencias clínicas en este sentido son muy convincentes, pero hay que reconocer que no se han efectuado suficientes estudios de sensibilidad *in vitro*. Con respecto a la segunda, existen razones para pensar en ello, algunas veces en forma justificada.

El trasfondo del trabajo de Miguel Angel Montoya revela esta inquietud. El nos presenta los estudios de biodisponibilidad relativa, en tabletas de metronidazol elaboradas por tres diferentes fabricantes, uno de ellos el innovador, es decir, el que desarrolló la droga y que sabemos es un laboratorio transnacional. No encontró diferencias significativas con la biodisponibilidad de las tabletas elaboradas por los dos laboratorios nacionales. La metodología seguida en este trabajo es la correcta y por lo tanto, debemos aceptar que los resultados son concluyentes. Pero además y ello está implícito en el trabajo, se realizaron todas las pruebas farmacopeicas necesarias para evaluar los productos en estudio. Sabemos, porque él así nos lo ha expresado, que tampoco hubo diferencias.

Lo anterior no indica que éstas no puedan existir en otros medicamentos. El doctor Montoya y el laboratorio donde él trabaja, han realizado numerosos estudios al respecto. Han publicado los relativos a la biodisponibilidad de diferentes presentaciones

de difenilhidantoinato sódico y de acetoaminofen,<sup>1,2</sup> y están realizando varios más. En el caso del difenilhidantoinato, si hubo diferencias y paradójicamente, en este caso fue el producto innovador el que mostró graves deficiencias.<sup>1</sup>

Las diferencias en la biodisponibilidad de los diferentes productos farmacéuticos, como el mismo doctor Montoya lo menciona, se han explicado por las diferencias en los aditivos químicos que se agregan a las formulaciones, además del fármaco, y que en gran parte determinan la absorción del principio activo y por lo tanto, sus concentraciones en la sangre. Todo ello no es más que un reflejo, muy importante, de la calidad de los productos farmacéuticos en general.

El laboratorio donde trabaja el doctor Miguel Angel Montoya y en general la Jefatura de Control de Calidad del Instituto Mexicano del Seguro Social, se han abocado, entre otras cosas, al estudio de la calidad de los medicamentos que adquiere este organismo. Forma parte de un extenso y complejo sistema que va mas allá de los laboratorios y que me sería imposible describir en este momento.<sup>3</sup> Baste con señalar que las deficiencias encontradas en los medicamentos elaborados en México son importantes, pero menores que las que se imagina el gremio médico, que se encuentran tanto en los productos elaborados por laboratorios nacionales como en los fabricados por los transnacionales; que son similares en los que se expenden en las farmacias públicas y en los que se adquieren en las de los organismos estatales y paraestatales. También es necesario señalar que en los últimos años se han logrado avances significativos en la solución de los problemas antes consignados. Ello se debe, en gran parte, a la labor que realizan profesionales como el doctor Miguel Angel Montoya.

A nombre de la Academia Nacional de Medicina, le doy la más calurosa bienvenida a esta Corporación, seguro de que sus conocimientos y su experiencia en el campo de la toxicología y la farmacología, la enriquecerán. Mi respeto no es tan sólo para el hombre de ciencia, sino para el maestro y para el trabajador de las instituciones de la salud.

#### Referencias

1. Montoya-Cabrera M A, Girard-Cuesy M E, Valle-Zorrilla R y col: *Estudio de biodisponibilidad de tres formulaciones y difenilhidantoinato sódico*. Rev Méd IMSS (Méx), 1985; 23:361.
2. Montoya-Cabrera M A, Girard-Cuesy M E, Aviña-Valencia J y col: *Estudio de biodisponibilidad con cuatro formulaciones de acetoaminofén*. Rev Méd IMSS (Méx), 1986; 24:287.
3. Gutiérrez G: *Control de calidad de medicamentos*. En: *Perspectivas internacionales sobre medicamentos esenciales: La experiencia de México y otros países en vías de desarrollo*. Salud Pú. de Méx; 1985; 27:353.