**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

# ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE CIPROFLOXACINO QUE SE COMERCIALIZAN EN MÉXICO

**Por**

**MARÍA ESTHER MARTÍNEZ TERÁN**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de MAESTRÍA EN CIENCIAS con Orientación en Farmacia**

**Abril, 2010**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE CIPROFLOXACINO QUE SE COMERCIALIZAN EN MÉXICO**

Aprobación de la Tesis:

_____

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez
Presidente

_____

Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora
Secretario

_____

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez
Vocal

_____

Dra. María Teresa Garza González
Subdirector de Estudios de Posgrado

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE CIPROFLOXACINO QUE SE COMERCIALIZAN EN MÉXICO**

Comisión de Revisión de la Tesis:

_____

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez

_____

Dra. Ivonne Antonieta Camacho Mora

_____

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez

_____

Dra. Elizabeth Orozco Beltrán

_____

Dra. Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas

**RESUMEN**

**María Esther Martínez Terán** **Fecha de graduación Abril, 2010**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del Estudio: Estudio comparativo de la calidad de tabletas de Ciprofloxacino que se comercializan en México**

**Número de páginas: 122** **Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia**

**Área de Estudio: Farmacia**

**Propósito y Método del Estudio:** Evaluar la calidad de diferentes marcas de medicamentos genéricos de ciprofloxacino y comparar si sus perfiles de disolución son similares a los del medicamento innovador Ciproxina®, para determinar si cumplen como una alternativa segura y eficaz para apoyar al sector público y privado en la reducción del costo de los medicamentos.

En la parte experimental se evaluó la calidad de los medicamentos genéricos, genéricos intercambiables e innovador mediante pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas basadas en la FEUM 8° Ed. y USP 29/NF 24; además con base en lo descrito en la NOM-177-SSA1-1998, que establece las normas y los procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable, se compararon los perfiles de disolución de los medicamentos estudiados.

**Contribuciones y Conclusión:** Este estudio proporciona información acerca de la calidad farmacéutica de los medicamentos que se comercializan en el país.

Todos los medicamentos analizados en este estudio cumplen con las pruebas de calidad descritas para tabletas; sin embargo, al comparar los perfiles de disolución se presentaron diferencias en algunos de los medicamentos estudiados frente al medicamento innovador y algunos presentan diferencias interlote, por lo que algunos de los medicamentos estudiados no cumplen con los criterios de equivalencia *in vitro*.

**FIRMA DEL ASESOR** **FIRMA DEL CO-ASESOR**

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios primeramente por ser mi fortaleza, darme todo lo que tengo y no dejarme caer nunca.

A CONACyT por el apoyo económico brindado.

Al personal Directivo y Administrativo de la Facultad de Ciencias Químicas por brindarme todas las facilidades en estos años de formación académica.

A la Dra.Sandra Gracia Vásquez por compartirme su conocimiento, asesorarme a lo largo de ésta tesis y acompañarme en este camino que hoy culmina en el presente proyecto.

A la Dra. Ivonne Camacho Mora por su dedicación, guía y apoyo incondicional que amablemente aportó para la conclusión de este trabajo.

A la Dra. Yolanda Gracia Vásquez, la Dra. Lucía Cantú Cárdenas y la Dra. Elizabeth Orozco Beltrán por su apoyo, sus asesorías, seguimiento y revisiones para que este trabajo se pudiera concluir satisfactoriamente.

A la Dra. Patricia González Barranco por su apoyo y amistad, además de las facilidades otorgadas en el Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Ciencias Químicas, UANL.

Al Dr. Jorge Luis Guzmán Mar por su gran ayuda y consejos en la realización de los ensayos de cromatografía de alta resolución.

## DEDICATORIA

A mis padres Javier y María Esther por ser los mejores y estar conmigo incondicionalmente, gracias porque sin ellos y sus enseñanzas no estaría aquí ni sería quien soy ahora, a ellos dedico esta tesis.

A mi hermano Toño, tíos y primos por su gran cariño y comprensión.

A mis amigos: Arelí, Claudia, Linda, Carlos, Jorge Antonio, Jorge Luis y Jorge Alberto porque gracias a ustedes sé lo que es la verdadera amistad, un valor importante en mi vida, gracias por los consejos, regaños, risas y llantos a lo largo de estos años.

A mis amigos de la Universidad: Brenda, Flor, Maye, Claudia, Amanda, Paty y Abdieel por permitirme conocerlos y ser parte de su vida. Por ayudarme y estar conmigo a lo largo de este camino y aún después.

A mis compañeros de Maestría: Magi, Mine, Raúl, Ivette, Juan Manuel, Claudia, Julian, Nats, Isaac, Rosy, Pedro, Allan, Ángel, Eder, Olivia, Laura, Diana, Mayela y Laurita gracias por las horas de estudio y todos los momentos que compartimos.

A mi abue Eduardo que sé que me ves y estás orgulloso de mí.

*Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.*
*Detrás de cada logro, hay otro desafío.*
*Si extrañas lo que hacías, vuelve a hacerlo.*
*Sigue aunque todos esperen que abandones.*
*No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.*

*(Madre Teresa de Calcuta)*

## TABLA DE CONTENIDO

**Capítulo** **Página**


1 INTRODUCCIÓN. . . . . 1

1.1.Medicamentos en México. . . . . 1
1.2.Quinolonas. . . . . 5
1.2.1. Estructura química. . . . . 5
1.2.2. Clasificación. . . . . 6
1.3.Ciprofloxacino. . . . . 7
1.3.1. Estructura química. . . . . 7
1.3.2. Propiedades físicas. . . . . 8
1.3.3. Mecanismo de acción. . . . . 8
1.3.4. Espectro antimicrobiano. . . . . 10
1.3.5. Farmacocinética. . . . . 10
1.3.5.1. Absorción-Biodisponibilidad. . . . 10
1.3.5.2. Distribución. . . . . 11
1.3.5.3. Metabolismo. . . . . 11
1.3.5.4. Eliminación. . . . . 12
1.3.6. Efectos adversos. . . . . 12
1.3.7. Dosificación. . . . . 12
1.4.Pruebas de control de calidad. . . . . 13
1.4.1. Diámetro y espesor. . . . . 14
1.4.2. Peso. . . . . 15
1.4.3. Dureza. . . . . 16
1.4.4. Friabilidad. . . . . 17
1.4.5. Tiempo de desintegración. . . . . 18
1.4.6. Ensayo de identidad. . . . . 20
1.4.7. Valoración del principio activo. . . . . 20
1.4.8. Uniformidad de dosis. . . . . 21
1.4.8.1. Variación de masa. . . . . 21
1.4.8.2. Uniformidad de contenido. . . . . 22
1.4.9. Prueba de disolución. . . . . 22
1.4.10. Sistema de clasificación biofarmacéutica. . 24
1.4.11. Aparato II de disolución. . . . . 27
1.4.12. Perfil de disolución. . . . . 29
1.4.13. Validación del método analítico. . . . . 29
1.4.13.1.Exactitud. . . . . 31
1.4.13.2.Precisión. . . . . 31

1.4.13.2.1. Repetibilidad. . . . 31
1.4.13.2.2. Precisión intermedia. 32
1.4.13.2.3. Reproducibilidad. . 32
1.4.13.3.Especificidad. . . . . 32
1.4.13.4.Linealidad. . . . . 33
1.4.13.5.Intervalo. . . . . 33
1.4.13.6.Robustez. . . . . 34
1.5.Antecedentes. . . . . 34
1.6.Justificación. . . . . 36
1.7. Hipótesis. . . . . 37
1.8.Objetivo general. . . . . 38
1.8.1. Objetivos específicos. . . . . 38

2 MATERIALES Y MÉTODOS. . . . . 39

2.1. Selección de medicamentos. . . . . 39
2.2. Reactivos. . . . . 42
2.3. Equipos. . . . . 42
2.4. Pruebas de control de calidad. . . . . 44
2.4.1. Diámetro y espesor. . . . . 44
2.4.2. Peso. . . . . 44
2.4.3. Dureza. . . . . 44
2.4.4. Friabilidad. . . . . 44
2.4.5. Tiempo de desintegración. . . . . 45
2.4.6. Ensayos de identidad. . . . . 45
2.4.6.1. CLAR. . . . . 45
2.4.6.2. Cromatografía en capa delgada. . . 45
2.4.6.3. Cloruros. . . . . 46
2.4.7. Valoración del principio activo. . . . . 47
2.4.7.1. CLAR. . . . . 47
2.4.7.2. Determinación por UV. Método Validado. . . . . 48
2.4.8. Uniformidad de dosis. . . . . 49
2.4.8.1. Variación de masa. . . . . 49
2.4.8.2. Uniformidad de contenido. . . . . 49
2.4.9. Prueba de disolución. . . . . 50
2.5. Perfiles de disolución. . . . . 51
2.6. Validación del método analítico para la cuantificación de ciprofloxacino en tabletas. . . . . 52
2.6.1. Parámetros de validación del sistema. . . . 52
2.6.1.1. Linealidad. . . . . 52
2.6.1.2. Precisión. . . . . 53
2.6.2. Parámetros de validación del método. . . . 53
2.6.2.1. Linealidad. . . . . 53
2.6.2.2. Exactitud. . . . . 54
2.6.2.3. Precisión. . . . . 54

2.6.2.3.1. Repetibilidad. . . . . 54
2.6.2.3.2. Reproducibilidad. . . . . 54
2.6.2.4. Estabilidad de la muestra. . . . . 55
2.6.2.5. Selectividad. . . . . 55
2.7. Análisis estadístico. . . . . 55
2.8. Disposición y manejo de residuos. . . . . 56

3 RESULTADOS. . . . . 57

3.1. Pruebas de control de calidad. . . . . 57
3.1.1. Diámetro y espesor. . . . . 57
3.1.2. Peso. . . . . 58
3.1.3. Dureza. . . . . 59
3.1.4. Friabilidad. . . . . 59
3.1.5. Tiempo de desintegración. . . . . 60
3.1.6. Ensayos de identidad. . . . . 61
3.1.6.1. CLAR. . . . . 61
3.1.6.2. Cromatografía en capa delgada. . . 62
3.1.6.3. Cloruros. . . . . 62
3.1.6.4. Espectrofotometría (UV). . . . . 63
3.1.7. Valoración del principio activo. . . . . 63
3.1.8. Uniformidad de dosis. . . . . 65
3.1.9. Prueba de disolución. . . . . 66
3.2. Perfiles de disolución. . . . . 67
3.3. Validación del método analítico. . . . . 81

4 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS. . . . . 83

5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES. . . . . 90

REFERENCIAS. . . . . 92

APÉNDICES. . . . . 99
Apéndice A.- Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad para considerar a un medicamento como genérico. . . . . 100
Apéndice B.- Ensayo de identidad: CLAR. . . . . 105
Apéndice C.- Ensayo de identidad: UV. . . . . 114

## LISTA DE TABLAS


| Tabla | | Página |
|---|---|---|
| I. | Esquema de dosificación para adultos. . . . . | 13 |
| II. | Datos requeridos para la validación de un método analítico. | 30 |
| III. | Relación de medicamentos analizados. . . . . | 41 |
| IV. | Determinación de diámetro. . . . . | 57 |
| V. | Determinación de espesor. . . . . | 58 |
| VI. | Determinación de peso. . . . . | 58 |
| VII. | Determinación de dureza. . . . . | 59 |
| VIII. | Determinación de friabilidad. . . . . | 60 |
| IX. | Determinación del tiempo de desintegración. . . . . | 61 |
| X. | Identificación del ion cloruro. . . . . | 63 |
| XI. | Valoración del principio activo por espectrofotometría UV. | 64 |
| XII. | Valoración del principio activo por CLAR. . . . . | 64 |
| XIII. | Variación de masa. . . . . | 65 |
| XIV. | Uniformidad de contenido. . . . . | 66 |
| XV. | Prueba de disolución al minuto 30. . . . . | 67 |
| XVI. | Perfil de disolución del medicamento de referencia (I) . . . | 68 |
| XVIIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (A) . . . . . | 69 |
| XVIIb. | $f_2$ del medicamento genérico (A). . . . . | 69 |
| XVIIIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (B) . . . . . | 70 |
| XVIIIb. | $f_2$ del medicamento genérico (B). . . . . | 70 |
| XIXa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (C) . . . . . | 71 |
| XIXb. | $f_2$ del medicamento genérico (C). . . . . | 71 |
| XXa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (D) . . . . . | 72 |
| XXb. | $f_2$ del medicamento genérico (D). . . . . | 72 |
| XXIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_F$) . . . . . | 73 |
| XXIb. | $f_2$ del medicamento genérico ($E_F$). . . . . | 73 |
| XXIIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_A$) . . . . | 74 |
| XXIIb. | $f_2$ del medicamento genérico ($E_A$). . . . . | 74 |
| XXIIIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (F) . . . . . | 75 |
| XXIVa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (G) . . . . . | 76 |
| XXIVb. | $f_2$ del medicamento genérico (G). . . . . | 76 |
| XXVa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (H) . . . . . | 77 |
| XXVb. | $f_2$ del medicamento genérico (H). . . . . | 77 |
| XXVIa. | Perfil de disolución del medicamento genérico (J) . . . . . | 78 |

XXVIb. $f_2$ del medicamento genérico (J). . . . . 78
XXVIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (K) . . . . . 79
XXVIIb. $f_2$ del medicamento genérico (K). . . . . 79
XXVIIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (L) . . . . . 80
XXVIIIb. $f_2$ del medicamento genérico (L). . . . . 80

## LISTA DE FIGURAS


| Figura | | Página |
|---|---|---|
| 1 | Estructura básica de las quinolonas. | 5 |
| 2 | Estructura de ciprofloxacino. | 7 |
| 3 | Calibrador Vernier. | 15 |
| 4 | Durómetro. | 16 |
| 5 | Friabilizador Roche. | 17 |
| 6 | Desintegrador. | 19 |
| 7 | Esquema de los procesos farmacocinéticos de los fármacos. | 23 |
| 8 | Paleta del disolutor. Aparato II. | 28 |
| 9 | Medicamentos genéricos intercambiables (GI) | 40 |
| 10 | Medicamentos genéricos de marca. | 40 |
| 11 | Medicamento de referencia. | 40 |
| 12 | Cromatografía en capa delgada. | 62 |
| 13 | Perfil de disolución del medicamento de referencia (I) | 68 |
| 14 | Perfil de disolución del medicamento genérico (A) | 69 |
| 15 | Perfil de disolución del medicamento genérico (B) | 70 |
| 16 | Perfil de disolución del medicamento genérico (C) | 71 |
| 17 | Perfil de disolución del medicamento genérico (D) | 72 |
| 18 | Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_F$) | 73 |
| 19 | Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_A$) | 74 |
| 20 | Perfil de disolución del medicamento genérico (F) | 75 |
| 21 | Perfil de disolución del medicamento genérico (G) | 76 |
| 22 | Perfil de disolución del medicamento genérico (H) | 77 |
| 23 | Perfil de disolución del medicamento genérico (J) | 78 |
| 24 | Perfil de disolución del medicamento genérico (K) | 79 |
| 25 | Perfil de disolución del medicamento genérico (L) | 80 |
| 26 | Linealidad del sistema. | 82 |
| 27 | Linealidad del método. | 82 |

## LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|---|---|
| % | Por ciento |
| + | Positivo |
| ± | Más menos |
| ≤ | Menor o igual que |
| ® | Marca registrada |
| ℃ | Grados Celsius |

## NOMENCLATURA

| | |
|---|---|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| $AgNO_3$ | Nitrato de plata |
| ATP | Adenosin trifosfato |
| Aparato I | Canastas |
| Aparato II | Paletas |
| CCD | Cromatografía en capa delgada |
| CLAR | Cromatografía de líquidos de alta resolución |
| $Cl_{cr}$ | Depuración renal de creatinina |
| cm | Centímetro |
| CV | Coeficiente de variación |
| DS | Desviación estándar |
| $f_2$ | Factor de similitud |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEUM | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos |
| g/mol | gramo/mol |
| GI | Genérico intercambiable |
| $HNO_3$ | Ácido nítrico |
| IVIVC | Correlación *in vivo- in vitro* |
| kg | Kilogramo |
| kp | Kilopondio |
| L | Litro |
| $m^2$ | Metro cuadrado |
| mg | Miligramo |
| MGA | Método general de análisis |
| mL | Mililitro |
| mL/min | Mililitro/minuto |
| mm | Milímetro |

| | |
|---|---|
| N | Normal |
| $NH_4OH$ | Hidróxido de amonio |
| nm | Nanómetro |
| NOM | Norma Oficial Mexicana |
| PA | Principio activo |
| r | Coeficiente de regresión |
| $r^2$ | Coeficiente de correlación |
| $R_f$ | Factor de retardo |
| rpm | Revoluciones por minuto |
| $S_{Ref}$ | Sustancia de referencia |
| SS | Secretaría de Salud |
| $T_{50\%}$ | Tiempo de vaciamiento gástrico medio |
| USP | Farmacopea de los Estados Unidos |
| UV | Ultravioleta |
| $\overline{X}$ | Media |
| μg/mL | Microgramo/mililitro |
| μL | Microlitro |
| μm | Micrómetro |

## GLOSARIO

**Antibiótico**: sustancia química producida por diversas especies de microorganismos como bacterias, hongos o por síntesis química, que ha sido utilizado para suprimir y destruir la proliferación de otros microorganismos.

**Biodisponibilidad**: proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**Curva de calibración**: conjunto de concentraciones que describen el rango en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

**Eficacia**: capacidad de ejercer el efecto terapéutico que se persigue al actuar sobre un receptor celular.

**Equivalencia farmacéutica**: son los medicamentos que contienen la misma cantidad de una misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**Equivalencia terapéutica**: medicamento que contiene el mismo fármaco o parte molecular activa de otro y que presenta desde el punto de vista clínico, la misma eficacia y seguridad que el medicamento tomado como referencia, cuya eficacia y seguridad se han establecido previamente.

**Fármaco o principio activo**: toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas,

químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Medicamento**: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**Medicamento genérico intercambiable**: especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, se ha comprobado que sus perfiles de disolución, su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica.

**Medicamento innovador**: medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

**Medicamento de referencia**: medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal y cumpla con los criterios señalados.

**Perfil de disolución**: determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

**Sustancia de referencia**: sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

# CAPÍTULO 1

# INTRODUCCIÓN

## 1.1 Medicamentos en México

Para alcanzar el pleno desarrollo de una sociedad así como su bienestar, es importante que ésta sea una sociedad saludable, y para lograrlo los medicamentos desempeñan un papel importante en la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las enfermedades, gracias al avance tecnológico que la industria farmacéutica ha desarrollado a través de los últimos años, en lo que se refiere al desarrollo de fármacos más específicos y eficaces, así como el desarrollo de nuevas formulaciones que garanticen su eficacia y seguridad.

En México, el mercado farmacéutico comercializa una gran diversidad de medicamentos que contienen el mismo principio activo a través de dos grupos debidamente estructurados que operan de manera independiente: el sector público, cuya demanda comprende principalmente medicamentos genéricos intercambiables y el sector privado que maneja medicamentos innovadores y medicamentos genéricos no intercambiables de bajo precio que se comercializan en las farmacias (Enríquez-Rubio, *et al*, 2005, Montes de Oca-Rosas, *et. al.*, 2006, Molina, *et. al.*, 2008, Moïse y Docteur 2008). Sin embargo, en los últimos años en México como en algunos países de América Latina han surgido los denominados medicamentos "similares", que debido a su

publicidad llegan a anunciar hasta un 70% de ahorro en comparación con los medicamentos innovadores, esto ocasiona un problema de desinformación entre la comunidad médica y la población en general. (Leal y Martínez 2001, Palma 2005, Vacca, *et. al.*, 2006)

Con base a la legislación sanitaria actual, los medicamentos se clasifican en innovador y no innovador. Un medicamento innovador, es aquel que ha demostrado su seguridad y eficacia mediante la investigación preclínica y clínica que usualmente es costosa y prolongada, solamente puede ser fabricado por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló, además cuenta con la patente original a nivel mundial y se identifica por el nombre del principio activo y su nombre comercial. (Secretaría de Salud 1998, Enríquez-Rubio, *et. al.*, 2005, Montes de Oca-Rosas, *et. al.*, 2006, COFEPRIS 2008)

Una vez que vence la patente del medicamento innovador a nivel internacional, las instituciones oficiales nacionales inscriben en la farmacopea nacional el principio activo bajo su denominación genérica, es entonces, cuando otros laboratorios farmacéuticos pueden comercializarlo, registrando solamente el nombre comercial dando lugar a los medicamentos genéricos, (Mendoza, *et. al.*, 2004) los cuales no requieren de la investigación clínica que se realiza en los medicamentos innovadores, (Enríquez-Rubio, *et. al.*, 2005) pero deben de cumplir con las pruebas de control de calidad al igual que el medicamento innovador. Esto trae como resultado una competencia en el mercado que se ve reflejada en una reducción del costo del medicamento y el paciente se ve beneficiado al poder elegir entre diferentes marcas. (García, *et. al.*, 2003)

Sin embargo, aunque el principio activo sea el mismo que del el medicamento innovador, los excipientes utilizados en la formulación y la forma de elaboración pueden variar haciendo que la biodisponibilidad del medicamento genérico sea diferente a la del medicamento innovador.

Es en este punto donde surge la discusión sobre el uso de los medicamentos genéricos. Quienes declaran estar a favor de su uso argumentan que el paciente obtiene un beneficio económico, mientras quienes se pronuncian en contra dudan de que se cumpla con la equivalencia terapéutica deseada cuando se cambia un producto por otro. (Leal, *et. al.*, 2001, Mendoza, *et. al.*, 2004, Montes de Oca-Rosas, *et. al.*, 2006)

Una forma de probar que un medicamento genérico garantiza su seguridad y eficacia es mediante las pruebas de intercambiabilidad, las cuales consisten en demostrar que un medicamento con el mismo principio activo y la misma forma farmacéutica que el medicamento innovador puede sustituir a este último sin perjuicio de su eficacia y seguridad. Para esto, la prueba de biodisponibilidad o el perfil de disolución, según sea el caso (Apéndice A), sirven como una validación de la calidad del medicamento, además es una forma más breve y más económica que la de la investigación clínica, (Enríquez-Rubio, *et. al.*, 2005, COFEPRIS 2008) esto da origen a los medicamentos genéricos intercambiables.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se define a un medicamento genérico intercambiable (GI) y se establecen las pruebas y procedimientos

que deben realizarse para demostrar la equivalencia de un medicamento. (Secretaría de Salud 1998, COFEPRIS 2008)

Los perfiles de disolución o la prueba de biodisponibilidad generalmente se llevan a cabo para demostrar la intercambiabilidad de un medicamento.

Estudios realizados en el periodo de 1990 - 2004 demuestran que entre los medicamentos de mayor prescripción se encuentran los antibióticos, antipsicóticos, tranquilizantes, broncodilatadores, corticoesteroides, antihipertensivos, antidiabéticos, medicamentos para disminuir el colesterol, antirretrovirales, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos y antireumáticos, principalmente. (Wirtz, *et. al.*, 2008)

Con el descubrimiento de los antibióticos hace más de 70 años, se inició una revolución en la medicina moderna. (Vargas-Alvarado, *et. al.*, 2008)

Los antibióticos que se han utilizado en la terapia de enfermedades infecciosas muestran diferentes propiedades físicas, químicas, farmacológicas, mecanismos de acción y espectros antimicrobianos. (Petri y Mandell 1996, Beltrán 2004) Entre los grupos de antibióticos más recetados se encuentran betalactámicos y derivados, aminoglucósidos, sulfonamidas, lincosamidas, imidazoles y quinolonas. (Benavides-Plascencia, *et. al.*, 2005, Papa, *et. al.*, 2007)

## 1.2 Quinolonas

Las quinolonas son derivados de la síntesis de la cloroquina, siendo el ácido nalidíxico el primer compuesto identificado en 1962 por Lesher.

### 1.2.1 Estructura química

La estructura básica de las quinolonas (1-4-dihidro-4-oxo-piridina-3-ácido carboxílico) (Figura 1) está formada por dos anillos con un átomo de nitrógeno en la posición 1, un grupo carboxilo en la posición 3 y un grupo carbonilo en la posición 4.

Las modificaciones de los grupos en las posiciones C-5, C-7, C-8 y N-1 han permitido el desarrollo de nuevas quinolonas que presentan mayores actividades antimicrobianas y mejores características farmacocinéticas. (Da Silva, *et. al.,* 2003)

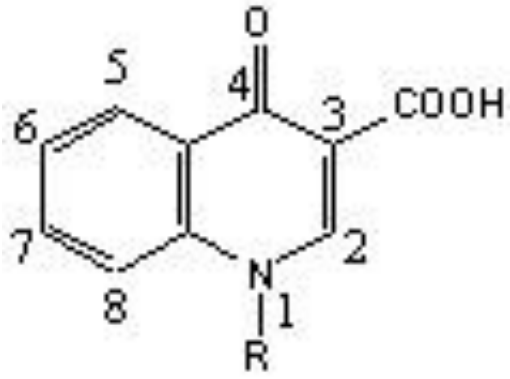



Figura 1. Estructura básica de las quinolonas

### 1.2.2 Clasificación

Debido a su espectro antimicrobiano, las quinolonas han sido clasificadas en cuatro generaciones. Las de primera generación corresponden al ácido nalidíxico, ácido oxolínico, cinoxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico y flumeqinas, que se caracterizan por la ausencia del radical 6-fluoro, presentan un reducido espectro de actividad por lo que son sólo útiles en infecciones del tracto urinario.

Las quinolonas de segunda generación presentan en la posición 6 un átomo de flúor entre ellas se encuentran ciprofloxacino, norfloxacino, enoxacino, pefloxacino, fleroxacino, lomefloxacino, ofloxacino, rufloxacino, con una mayor actividad antimicrobiana utilizados principalmente en infecciones graves.

Por otro lado, las quinolonas de tercera generación presentan una actividad levemente mayor sobre bacterias anaerobias que las de segunda generación. En este grupo se encuentran: sparfloxacino, levofloxacino, tosufloxacino, gatifloxacino, pazufloxacino y grepafloxacino.

Algunos autores sugieren que debido a su actividad antibacteriana bien definida debería considerarse al trovafloxacino, clinafloxacino, sitfloxacino, gemifloxacino y moxifloxacino como quinolonas de cuarta generación y pueden ser utilizadas en infecciones polimicrobianas. (Mella, *et. al.*, 2000)

A la fecha se siguen investigando nuevas quinolonas con una mejor acción antibacteriana, excelente biodisponibilidad y buena tolerancia. (Petri y Mandell 1996, Mella, *et. al.*, 2000, Nuñez 2007)

## 1.3 Ciprofloxacino

### 1.3.1 Estructura química

El nombre químico del ciprofloxacino es 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004)

Es una estructura bicíclica heteroaromática, constituida por un núcleo piridona-β-ácido carboxílico y un anillo aromático. (Figura 2)

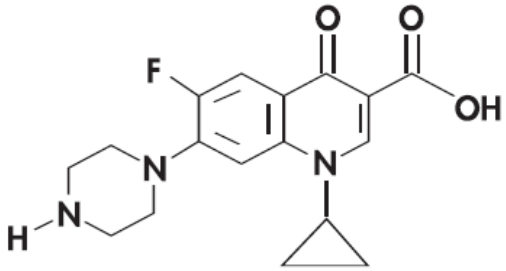



Figura 2. Estructura de ciprofloxacino

En la posición 1, a nivel N1 el ciclopropil combina favorables propiedades estéricas, espaciales y de interacción electrónica, de esta manera exhibe una potente actividad sobre enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. En las posiciones 3 y 4 la

presencia de los grupos carboxilo (C3) y ceto (C4) juegan un papel fundamental ya que permiten la unión a las topoisomerasas bacterianas mediante la formación de puentes de hidrógeno y enlaces covalentes. En la posición 6 la presencia del átomo de flúor aumenta de 2 a 17 veces la unión al complejo topoisomerasa-ADN y de 1 a 70 veces su penetración celular. En la posición 7 se presenta el grupo piperazinilo, anillo heterocíclico, el cual le confiere una buena actividad biológica. (Mella, *et. al.*, 2000)

### 1.3.2 Propiedades físicas

La fórmula química del clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado es $C_{17}H_{18}FN_3O_3HCl\cdot H_2O$ y su peso molecular es de 385,82 g/mol, es un polvo cristalino de color amarillo claro, soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y ácido acético, muy ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, hexano y cloruro de metilo, su punto de fusión es 255 -257 $^{o}$C. Presenta un pH de 3,7, en una solución acuosa al 2,0%. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004, United States Pharmacopeial Convention 2006)

### 1.3.3 Mecanismo de acción

Para que se pueda llevar a cabo la síntesis de los ácidos nucléicos es necesario que los cordones de la doble hélice del ADN se encuentren separados. Dicha separación ocasiona un desenrollado o súper desenrollado positivo del ADN ante el punto de separación. Para eliminar el obstáculo mecánico, la enzima ADN-girasa es la encargada de la introducción continúa de súper-espiras negativas en el ADN, reacción dependiente

de ATP que además requiere del corte de los cordones de ADN para que pase el segmento través del espacio producido, una vez terminado el paso, se llevan de nuevo los cordones.

El ciprofloxacino es un antibiótico contra bacterias gramnegativas y grampositivas, penetra en la bacteria a través de las porinas sin afectar la integridad de la pared celular, una vez dentro de la célula actúa inhibiendo la enzima ADN-girasa, de esta manera bloquea la reacción de superenrollamiento dependiente de ATP y catalizada por la girasa. El ciprofloxacino, en concentraciones mayores a las necesarias para inhibir la ADN-girasa, también inhibe a la topoisomerasa II que presenta una secuencia de aminoácidos homóloga a la girasa, que también desempeña un papel importante en el superenrollamiento del ADN. (Petri y Mandell 1996, Vázquez, *et. al.*, 2001, Zhanel, *et. al.*, 2002, Avendaño 2004, Mitscher 2005,)

El mecanismo de resistencia bacteriano que se ha desarrollado contra el ciprofloxacino involucra una o más mutaciones en las enzimas blanco, cuando generalmente confieren resistencia a otros principios activos de la misma clase. Por otro lado, la bomba de efusión y el mecanismo de permeabilidad de resistencia pueden conferir resistencia variable a principios activos de otras clases. (Pfaller, *et. al.*, 2000, Calva-Mercado, *et. al.*, 2005, Benavides-Plascencia, *et. al.*, 2005)

### 1.3.4 Espectro antimicrobiano

Desde la introducción del ciprofloxacino hace poco más de 20 años, esta fluoroquinolona ha demostrado ser una buena opción para los diferentes regímenes terapéuticos de acuerdo a la dosis, tipo, localización y severidad de las infecciones causadas por:

- Microorganismos grampositivos como: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes.*
- Microorganismos gramnegativos como: *Campylobacter jejuni, Citrobacter diversus, C. freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, P. vulgaris, Providencia rettgeri, P. stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Serratia marcescens, Shigella boydii, S. dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei.*
- Así como la exposición y/o inhalación de esporas de *Bacillus anthracis.* (Koch, *et. al.*, 2006, DynaMed 2009, Drug Information on line 2009)

### 1.3.5 Farmacocinética

#### 1.3.5.1 Absorción- Biodisponibilidad

El ciprofloxacino se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal donde sufre metabolismo de primer paso de manera insignificante.

La biodisponibilidad de las tabletas administradas por vía oral en adultos sanos es del 50,0 al 85,0 % y el pico de concentración máximo se alcanza entre 0,5 y 2,3 horas en un rango de 0,78 a 2,5 μg/mL después de la administración. El efecto de los alimentos o de los productos lácteos sobre la absorción del ciprofloxacino varía dependiendo de la forma farmacéutica (tabletas, tabletas de liberación prolongada, solución oral). (Thomson 2006, DynaMed 2009)

#### 1.3.5.2 Distribución

El ciprofloxacino es ampliamente distribuido en los tejidos y fluidos tras la administración oral o intravenosa. Se alcanzan altas concentraciones en bilis, pulmones, riñones, hígado, vesícula biliar, útero, líquido seminal, tejido prostático, amígdalas. Además se distribuye en huesos, humor acuoso, esputo, saliva, secreciones nasales, piel, músculo, tejido adiposo, leche materna, cartílago, tejido cardiaco. Atraviesa placenta y se distribuye en el líquido amniótico. Presenta unión a proteínas de un 16,0 a 43,0 %. (Thomson 2006, DynaMed 2009)

#### 1.3.5.3 Metabolismo

Se metaboliza parcialmente en hígado por lo menos en 4 metabolitos de menor actividad; sin embargo, algunos de ellos presentan una actividad similar o mayor que otras quinolonas. (Thomson 2006, DynaMed 2009)

#### 1.3.5.4 Eliminación

La vida media en pacientes adultos con función renal normal es de 3 a 7 horas; en pacientes pediátricos es de 4 a 5 horas y en geriátricos la vida media es ligeramente mayor. En pacientes con deterioro hepático, la vida media puede ser prolongada, y en deterioro de la función renal, las concentraciones en suero suelen ser mayores y la vida media prolongada. La vida media de ciprofloxacino es de 4,4 – 12,6 horas en adultos que presentan $Cl_{cr} \leq 30$ mL/min. (Thomson 2006, DynaMed 2009, Drug Information on line 2009)

### 1.3.6 Efectos adversos

Entre los efectos adversos que se han reportado con mayor frecuencia se encuentran las alteraciones en el sistema digestivo tales como náusea y diarrea; mientras que en piel y tejidos blandos se presentan erupciones cutáneas.

Así mismo, en estudios de post-comercialización se han reportado casos de necrosis hepática y renal, pancitopenia, tendinitis, ruptura del tendón de Aquiles, psicosis, sindrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica (síndrome de Lyells). (Thomson 2006, DynaMed 2009, Drug Information on line 2009)

### 1.3.7 Dosificación

El esquema de dosificación generalmente indicado para adultos se presenta en la Tabla I. (Thomson 2006)

Tabla I. Esquema de dosificación para adultos.

| Tratamiento | Suspensión | Comprimidos | Intravenosa |
|---|---|---|---|
| **Infecciones de las vías respiratorias de acuerdo a la gravedad del microorganismo** | 5 a 10 mL cada 12 horas | 250-500 mg cada 12 horas | 200-400 mg cada 12 horas |
| **Infecciones de las vías urinarias** | | | |
| **a) Agudas no complicadas** | 2,5 – 5 mL cada 12 horas | 250 mg cada 12 horas | 100 mg cada 12 horas |
| **b) Cistitis en mujeres embarazadas** | 5 mL cada 12 horas | 250mg dosis única | 100 mg dosis única |
| **c) Complicadas** | 5-10 mL cada 12 horas | 250-500 mg cada 12 horas | 200 mg cada 12 horas |
| **Diarrea** | 10 mL cada 12 horas | 500mg cada 12 horas | 200 mg cada 12 horas |
| **Gonorrea aguda no complicada** | 5 mL dosis única | 250 mg dosis única | 100 mg dosis única |
| **Gonorrea extragenital** | --- | 125 mg cada 12 horas | 100 mg cada 12 horas |
| **Otro tipo de infecciones** | 10 mL cada 12 horas | 500 mg cada 12 horas | 200-400 mg cada 12 horas |
| **Infecciones graves o que amenazan la vida** | 15 mL cada 12 horas | 750 mg cada 12 horas | 400 mg cada 8 horas |
| **Ántrax por inhalación (post-exposición )** | 10 mL cada 12 horas | 500 mg cada 12 horas por 60 días | 400 mg cada 12 horas por 60 días |

### 1.4 Pruebas de control de calidad

Para las formas farmacéuticas sólidas tales como las tabletas existen diversas pruebas de control de calidad, esto con el fin de garantizar que no existen variaciones en la producción de un lote a otro. A continuación se describen dichas pruebas.

### 1.4.1 Diámetro y espesor

El diámetro y espesor de una tableta son propiedades que se utilizan para evaluar comprimidos en apariencia idéntica, además permiten asegurar que cada lote en producción pueda envasarse de manera adecuada en los recipientes de dosis única y múltiple.

En el diámetro y espesor de los comprimidos puede haber cierto tipo de variaciones sin que se presenten cambios en el peso de la tableta, esto puede deberse a las diferencias en la densidad de la granulación, la presión y velocidad aplicada en la compresión de las tabletas, las cuales conducen a una modificación en los tiempos de desintegración y de disolución.

El diámetro y espesor de una tableta se pueden determinar por medio de un calibre o medidor de espesor (Figura 3), generalmente se trabaja en las unidades de milímetros o pulgadas; actualmente existen aparatos para esta medición integrados al equipo que mide su dureza.

El límite de variación establecido es de ± 5,0% o más según el tamaño de la tableta. (Rudnic y Schwartz 2000, Roja 2004)

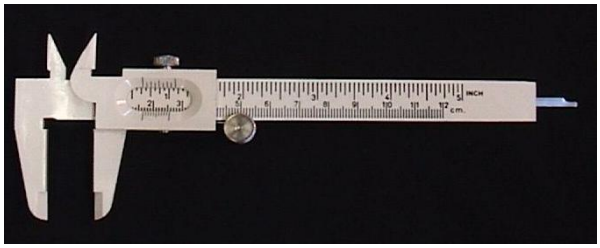


Figura 3. Calibrador Vernier

### 1.4.2 Peso

El peso de una tableta se determina con base a la geometría de la matriz y del punzón utilizado. La variación de peso se debe principalmente a problemas de dosificación en la máquina tableteadora y de granulación tales como:

- La capacidad de flujo del granulado puede causar llenados discontinuos en las matrices.
- Inadecuado mezclado del aglutinante.
- Granulados de tamaño grande influyen negativamente en el llenado de las matrices.
- Diferencias mínimas en la longitud del punzón.
- Aseo inadecuado en el punzón
- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de velocidad de compresión y humedad

La variación del peso promedio con respecto al peso de cada tableta no debe de diferir en más de dos tabletas del promedio obtenido. (Rudnic y Schwartz 2000, Roja 2004)

### 1.4.3 Dureza

Es una propiedad de las tabletas que se utiliza para determinar la fuerza necesaria para producir su ruptura, dicho valor ayuda a predecir si resistirá a las etapas de envasado, transporte y manipulación por parte del paciente.

Este análisis se utiliza para regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso de manufactura. En caso de presentarse un valor de dureza elevado, la tableta no podrá desintegrarse en el tiempo establecido o en su defecto no cumplirá con las especificaciones de disolución; en caso contrario, la tableta no soportará las manipulaciones del proceso tales como envasado y transporte.

La dureza se determina a través de un durómetro (Figura 4) el cual mide la fuerza requerida para romper una tableta cuando se le aplica una fuerza; las unidades utilizadas son kilopondios (kp) y se considera un valor de 4,0 kp como el mínimo satisfactorio. (Rudnic y Schwartz 2000)

Figura 4. Durómetro

### 1.4.4 Friabilidad

Esta prueba permite evaluar la capacidad que presentan las tabletas de resistir la fricción y los golpes sin que se pierda su integridad durante las etapas de manufactura, envasado, transporte y manipulación. Los defectos originados como laminado, fragmentación, etc. ocasionan problemas en la uniformidad de dosis, así como la poca aceptación del producto por parte del paciente.

Para llevar a cabo esta prueba se utiliza un friabilizador Roche, (Figura 5) y una cantidad de tabletas debidamente pesadas que son depositadas en el tambor del aparato, las tabletas son sometidas a continuos rodamientos y choques que resultan en una caída libre dentro del tambor. Una vez que finalizan las rotaciones, se evalúa la pérdida en peso.

Figura 5. Friabilizador Roche

Tanto la Farmacopea Nacional como la Americana establecen como límite permisible que la pérdida en peso debe no ser mayor al 1,0 %. (Comisión Permanente de

la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004, United States Pharmacopeial Convention 2006)

Un valor alto de friabilidad indica un desgaste en los punzones, o un valor de humedad relativamente bajo (<1,0 %) tenderá a producir tabletas más friables. (Rudnic y Schwartz 2000)

### 1.4.5 Tiempo de desintegración

La prueba mide el tiempo necesario para que una tableta se desintegre en un medio líquido bajo condiciones de operación predeterminados, esto con el fin originar gránulos que finalmente se disolverán. La desintegración de una tableta no asegura que el principio activo se encuentre completamente disuelto.

El equipo de desintegración que especifica la FEUM (Figura 6) consta de un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos de vidrio cilíndricos. Cada tubo mide 77,5 mm $\pm$ 2,5 mm de longitud y 21,5 mm de diámetro interior, la pared presenta un espesor de 2,0 mm. Los tubos se mantienen verticales mediante dos placas separadas y superpuestas por un material plástico transparente de 88,0 a 92,0 mm de diámetro y de 5,0 a 7,0 mm de espesor, atravesadas cada una por 6 orificios. Bajo la placa inferior se fija un tamiz de acero inoxidable de malla 10. Las placas se mantienen en esta posición a una distancia de 77,5 mm por medio de un eje central de acero inoxidable de cerca de 180,0 mm cuyo extremo superior termina en una ranura que permite ensamblar la canastilla a un dispositivo mecánico destinado a asegurar un movimiento vertical alternativo y regular

sin desviación horizontal cuya amplitud es de 53,0 a 57,0 mm. El número de desplazamientos completos (ascenso y descenso) es de 29 a 32 por minuto.

Se coloca una tableta en cada cilindro y la canasta se sumerge en un envase de 1 L ya sea con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a una temperatura de 37 $\pm$ 2 °C con el fin de evitar que las tabletas floten se utilizan discos de un material plástico transparente.

La canasta debe quedar por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido y cuando se encuentre en su posición más baja debe encontrarse por lo menos 25 mm del fondo del recipiente.

Figura 6. Desintegrador

Generalmente para tabletas no recubiertas se establece un tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos, a menos que se especifique otro tiempo en la monografía individual de cada producto.

Transcurrido el tiempo especificado todas las tabletas deben haberse desintegrado en su totalidad. En caso de no ocurrir así con una o dos tabletas, se debe

repetir la prueba con 12 unidades más; de un total de 18 tabletas al menos 16 deben desintegrarse completamente. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004, United States Pharmacopeial Convention 2006)

Existen factores que pueden interferir en la desintegración de una tableta, como lo son el tipo y cantidad de diluyente, aglutinante, desintegrante y/o lubricante, así como el método de manufactura y la presión en la compactación. (Rudnic y Schwartz 2000, Roja 2004)

### 1.4.6 Ensayo de identidad

La determinación de la identidad de un principio activo se efectúa mediante técnicas cromatográficas, espectrofotométricas (UV-Vis), espectrométricas de infrarrojo, masas, resonancia magnética nuclear, etc., en las que se compara la sustancia de prueba con la de referencia. (Roja 2004)

### 1.4.7 Valoración del principio activo

Esta prueba se utiliza para determinar la cantidad promedio de principio activo que se encuentra en una forma de dosificación, ya que es importante que ésta contenga la cantidad de principio activo que se encuentra declarada en el marbete.

Generalmente esta prueba se realiza con base en la monografía del preparado farmacéutico que establece la metodología para llevar a cabo la cuantificación, así

mismo se indican los límites de contenido del principio activo e impurezas permitidas. (Roja 2004)

### 1.4.8 Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis depende de la distribución homogénea del fármaco en la mezcla del granulado, la segregación del polvo o granulado durante los procesos de manufactura y de la variación del peso de la tableta. Además, esta prueba se realiza con la finalidad de que cada unidad posea la misma cantidad de fármaco y sobre todo que exista poca variación de un lote a otro.

Generalmente el peso de una tableta no se utiliza como un indicador de la potencia de un principio activo a no ser que esta cantidad corresponda al 90,0 – 95,0 % del peso total. Sin embargo, para tabletas que presentan pequeñas concentraciones de un principio activo una variación en el peso no asegura una buena uniformidad. (Roja 2004)

De acuerdo a la Farmacopea Mexicana la uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o por uniformidad de contenido.

#### 1.4.8.1 Variación de masa

Este método consiste en evaluar la variación de masa de las unidades de dosis de prueba relacionando la cantidad de principio activo obtenido en la valoración de principio activo suponiendo una distribución homogénea. Del mismo modo este método

se aplica en formas farmacéuticas que contengan 50 mg o más de principio activo. La variación de masa se expresa en términos de desviación estándar relativa. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004)

#### 1.4.8.2 Uniformidad de contenido

El método se lleva a cabo cuantificando de manera individual el principio activo contenido en 20 unidades, esto con el fin de determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa se encuentra dentro de los límites establecidos. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004)

### 1.4.9 Prueba de disolución

Debido a que la prueba de desintegración no proporciona información sobre la liberación del principio activo se debe realizar una prueba de disolución ya que primeramente una tableta debe ser disuelta en el tracto gastrointestinal para su absorción posterior. (Figura 7) (Roja 2004)

Figura 7. Esquema de los procesos farmacocinéticos de los fármacos

La prueba de disolución mide la capacidad de un principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida para disolverse en un medio determinado, bajo condiciones experimentales controladas. Esta se considera una de las pruebas de control de calidad más importantes ya que además de proporcionar información acerca de la biodisponibilidad de un fármaco también provee información sobre la uniformidad de un lote a otro. (Vinod 2001)

En la monografía de cada preparado farmacéutico se describen el tipo de aparato para llevar a cabo la prueba así como el medio de disolución, la velocidad de agitación y el porcentaje del fármaco que deberá disolverse en un tiempo determinado, dichas condiciones son determinadas con base a las propiedades intrínsecas del fármaco y a su comportamiento de disolución.

Los resultados se expresan como la concentración de principio activo en el medio de disolución con respecto al tiempo.

### 1.4.10 Sistema de clasificación biofarmacéutica

La FDA adoptó un sistema para clasificar a los fármacos de acuerdo a las propiedades que modifican su biodisponibilidad como son la solubilidad y la permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución en sistemas de liberación inmediata. La clasificación se presenta de la siguiente manera:

Clase I: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Clase II: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Clase III: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Clase IV: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

La clasificación de la solubilidad de un fármaco consiste en disolver la concentración más alta de un producto de liberación inmediata en 250 mL o menos de una solución acuosa con un pH de 1,0 a 7,5. Dicho volumen es el que se utiliza en los estudios de bioequivalencia para probar un medicamento en humanos.

Se considera un fármaco altamente soluble cuando cumple con este requisito, en caso contrario se clasifica como un fármaco de baja solubilidad.

La clasificación de la permeabilidad puede ser medida de manera directa, la cual consiste en la extensión de absorción intestinal del fármaco en humanos, o de una manera indirecta mediante la medición de la velocidad de transferencia de masa a través de una membrana intestinal humana.

Un fármaco se considera altamente permeable cuando la extensión de la absorción intestinal es mayor o igual al 90,0 %, de otra forma se considera como un fármaco de baja permeabilidad.

La velocidad de disolución de un fármaco en un sistema de liberación inmediata, se considera rápida cuando se disuelve una cantidad igual o mayor al 85,0 % del fármaco declarado en el marbete a los 30 minutos utilizando el Aparato I a una velocidad de 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm en un volumen de 900 mL de los medios:

- Ácido HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas
- Buffer pH 4,5
- Buffer pH 6,8 o fluido intestinal simulado sin enzimas

En caso contrario se considera al fármaco de lenta disolución.

Con base a esta clasificación se sugiere que los fármacos que presentan alta solubilidad y alta permeabilidad (clase I) y en algunos casos, para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (clase III), una disolución del 85,0 % del principio activo en HCl 0,1 N en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no se encuentra limitada por la disolución, sino por la velocidad del vaciamiento gástrico.

Cabe recordar que el tiempo de vaciamiento gástrico medio ($T_{50\%}$) es de 15 a 20 minutos bajo condiciones de ayuno. Con base a esto, un fármaco que experimenta una disolución del 85,0 % en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución en HCl

0,1 N se debe comportar como una solución que por lo general no debería presentar algún problema de biodisponibilidad.

Los fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad (clase II), la disolución puede ser la etapa limitante en la velocidad para la absorción, por lo que se puede esperar una correlación *in vivo - in vitro* (IVIVC). Para este tipo de fármacos se recomienda realizar un perfil de disolución en medios múltiples.

Los fármacos que presentan una alta solubilidad pero una baja permeabilidad (clase III), la permeabilidad es el paso limitante para el control de velocidad por lo que se puede obtener una IVIVC limitada, de acuerdo a las velocidades relativas de disolución y de tránsito intestinal.

Los fármacos pertenecientes a la clase IV, es decir, que presentan baja solubilidad y baja permeabilidad presentan problemas significativos en la administración por vía oral del fármaco (Yu, *et. al.,* 2002, CDER 2008, Cook, *et. al.,* 2008).

Dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, el ciprofloxacino presenta características intermedias entre la clase II y III, debido a que altamente soluble a valores de pH menores a 6,0, pero a valores superiores de pH presenta un baja solubilidad, además de presentar una baja permeabilidad. (TSRL Inc. 2008, Boustani-Kyriacos, *et. al.,* 2009, Brevedan, *et. al.,* 2009)

### 1.4.11 Aparato II de disolución

Los equipos comerciales de este tipo constan de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad de 1 000 mL; debe tener una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación, además de que permita la introducción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, el cual debe tener un ligero movimiento constante y mantener la temperatura del medio de disolución a 37,0 ± 0,5 °C. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra.

El diámetro del eje transmisor debe medir entre 9,4 a 10,1 mm, debe de ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo.

El eje transmisor debe estar colocado en el centro del vaso de tal manera que no quede a más de 2,0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado en la monografía de cada producto, generalmente oscila entre 25 y 150 rpm, con una variación de ± 4,0 %.

La hélice agitadora es una paleta de 4,0 ± 1,0 mm de espesor y de 19 ± 0,5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41,5 ± 1,0 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42,0 ± 1,0 mm y de 74,5 ± 0,5 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo.

La distancia entre la base de la paleta hacia el centro del círculo imaginario es de 35,8 ± 1,0 mm. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42,0 mm de la misma quede perpendicular al eje trasmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar cubierta con un polímero de flurocarbono o de cualquier otro material inerte. (Figura 8)

Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25,0 ± 0,2 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso. (Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004)

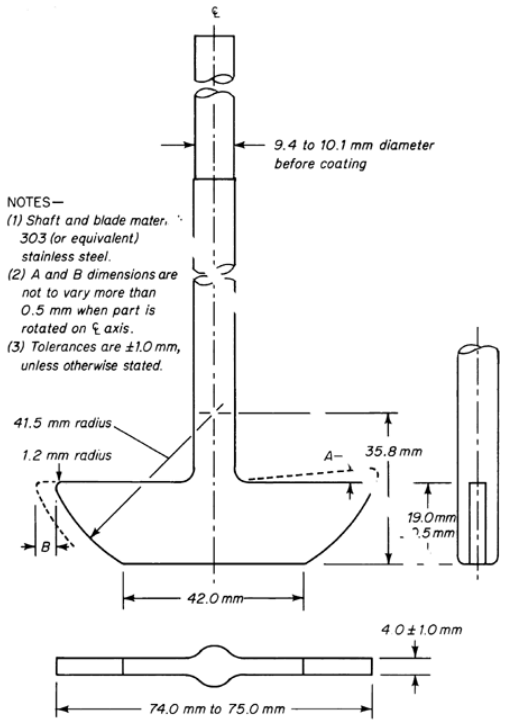



Figura 8. Paleta del Disolutor. Aparato II

### 1.4.12 Perfil de disolución

Un perfil de disolución consiste en determinar en diferentes tiempos la cantidad de principio activo disuelto durante la prueba. Esto con el fin de evaluar y comparar las propiedades de la formulación de una tableta en estudio con las formulaciones de referencia. (Domínguez y Hurtado 1996)

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-1998 para llevar a cabo la comparación de los perfiles de disolución se realiza el cálculo del factor de similitud ($f_2$); el cual es una relación de los porcentajes de disolución entre el medicamento de prueba y el de referencia. Un valor de $f_2$ entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución son similares. (Secretaría de Salud 1998)

Se ha considerado que al existir una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* con respecto a la biodisponibilidad es posible predecir el comportamiento del medicamento *in vivo*. (Dressman 2000, Arzamastesev, *et. al.*, 2003, Tong, *et. al.*, 2009)

### 1.4.13 Validación del método analítico

La validación de un método analítico se refiere a la evidencia experimental en donde se establece que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

Debido a la variedad de métodos analíticos, existen diferentes esquemas de validación, las categorías más habituales son:

- Categoría I: Para métodos analíticos basados en la cuantificación de los componentes principales del fármaco, materia prima y producto terminado.
- Categoría II: Agrupa a los métodos donde se determinan impurezas en fármacos, materia prima o bien productos de degradación en producto terminado. Este tipo de métodos incluye análisis cuantitativos y pruebas límite.
- Categoría III: Se dirige a los métodos analíticos dedicados a la determinación de desempeño tales como disolución, liberación del principio activo, entre otros.
- Categoría IV: Dedicado a las pruebas de identificación. (United States Pharmacopeial Convention 2006)

En la Tabla II se indican los parámetros que generalmente se requieren para cada una de las categorías de análisis.

Tabla II. Datos requeridos para la validación de un método analítico.

| **Características de desempeño analítico** | **Categoría I de valoración** | **Categoría II de valoración** | | **Categoría III de valoración** | **Categoría IV de valoración** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Prueba límite cuantitativa | Prueba límite cualitativa | | |
| **Exactitud** | Si | Si | * | * | No |
| **Precisión** | Si | Si | No | Si | No |
| **Especificidad** | Si | Si | Si | * | Si |
| **Límite de detección** | No | No | Si | * | No |
| **Límite de cuantificación** | No | Si | No | * | No |
| **Linealidad** | Si | Si | No | * | No |
| **Intervalo** | Si | Si | * | * | No |

*Pueden requerirse dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Las características de desempeño que debe cumplir un método analítico según la FEUM y la UPS se describen a continuación.

#### 1.4.13.1 Exactitud

Se define como la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante el método analítico y el valor verdadero. La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida del analito añadido a la muestra, esta se evalúa llevando a cabo un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración.

#### 1.4.13.2 Precisión

Se expresa como el grado de concordancia entre los resultado de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a múltiples muestras de una muestra homogénea. Se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea que permita calcular estadísticamente estimaciones válidas de la desviación estándar relativa. Se expresa generalmente como la desviación estándar relativa de una serie de mediciones, se puede determinar mediante la repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

##### 1.4.13.2.1 Repetibilidad

Se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo de tiempo corto realizado por el mismo analista con el mismo equipo. Se

evalúa utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración o un mínimo de seis determinaciones al 100,0 % de la concentración de prueba.

#### 1.4.13.2.2 Precisión intermedia

Expresa la variación en diferentes días, con diferentes analistas o con equipo diferente dentro de un mismo laboratorio.

#### 1.4.13.2.3 Reproducibilidad

Expresa la variación del análisis de muestras tomadas de un lote homogéneo en dos días, dos analistas y tres determinaciones independientes por día y analista en diferentes laboratorios.

### 1.4.13.3 Especificidad

Se define como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. En el caso de las valoraciones, ésta proporciona un resultado puntual que permite una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra evidenciando de esta manera que el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes.

#### 1.4.13.4 Linealidad

Se refiera a la capacidad de un método para obtener resultados proporcionales, ya sea de manera directa o indirecta, por medio de una transformación matemática bien definida a la concentración del analito en muestras en un intervalo dado.

La linealidad debe establecerse en el intervalo completo del procedimiento analítico y puede evaluarse mediante un examen visual de una gráfica de señales en función de la concentración del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba podrán evaluarse mediante métodos estadísticos como el cálculo de la línea de regresión por el método de mínimos cuadrados.

Para establecer la linealidad, se debe utilizar un mínimo de cinco concentraciones y presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje de las ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales.

#### 1.4.13.5 Intervalo

El intervalo en un método analítico se refiere a la amplitud entre las concentraciones inferior y superior en el cual se puede determinar el analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. Se deriva de los estudios de linealidad y se expresa en los resultados de los análisis, en el caso de la valoración de un principio activo el intervalo se debe encontrar entre un 80,0 a 120,0% de la concentración de prueba.

#### 1.4.13.6 Robustez

Es una medida de la capacidad de un método analítico para no resultar afectado por pequeñas variaciones en los parámetros del método, así mismo indica su confiabilidad durante su uso normal.

Las variaciones típicas son la estabilidad de las soluciones, del equipo analítico y de los analistas. (United States Pharmacopeial Convention 2006)

## 1.5 Antecedentes

Desde los puntos de vista clínico y económico, los medicamentos genéricos presentan la ventaja de ser seguros, efectivos y de menor costo, por lo que se debe asegurar que estos productos sean de calidad. Para ello las pruebas de control de calidad así como la prueba de disolución permiten confirmar que los preparados farmacéuticos sólidos de liberación inmediata cumplen con los estándares de calidad además de ayudar a prevenir problemas de bioinequivalencia.

Sin embargo, a nivel internacional se ha reportado que ciertos medicamentos como carbamazepina (Davidson 1995), furosemida (Qureshi y McGilveray 1998), alendronato (Epstein, *et. al.*, 2003), claritromicina (Nightingale 2005), amoxicilina (Karlage y Myrdal 2005), ranitidina (Otsuka, *et. al.*, 2007), tacrolimus (Petan, *et. al.*, 2008), simvastatina (Veronin y Nguyen 2008), presentan deficiencias en su calidad así como en sus pruebas de disolución.

México se ha sumado a los Organismos Internacionales de garantía de la calidad y desafortunadamente estudios realizados en carbamazepina (Jung, *et. al.,* 1997), metformina y tolbutamida (Gracia, *et. al.,* 2004), albendazol (Huratado, *et. al.,* 2003, Mayet, *et. al.,* 2008), naproxeno (Hernández-Abad, *et. al.,* 2008) no demuestran similitud en sus perfiles de disolución.

En lo que se refiere a ciprofloxacino, estudios en otros países han demostrado que medicamentos genéricos con este principio activo presentan menor calidad que el medicamento innovador; (Adegbolagun, *et. al.,* 2007, Trefi, *et. al.,* 2007, Boustani-Kyriacos, *et. al.,* 2009, Brevedan, *et. al.,* 2009) incluso se ha demostrado que la misma especialidad farmacéutica de un mismo laboratorio fabricada en diferentes países presenta diferencias tratándose de la misma fórmula. (Pérez Lozano, *et. al.,* 2003)

Actualmente existen cerca de 40 laboratorios que producen periódicamente tabletas de ciprofloxacino (Thomson 2006, COFEPRIS 2008) presentándose una variedad en el costo de este medicamento; así como el uso de diferentes excipientes en sus formulaciones y procesos de manufactura con respecto al medicamento innovador, lo que pudiera ser un factor para comprometer la calidad y biodisponibilidad del producto, por lo que es conveniente demostrar si existen o no diferencias entre los medicamentos no innovadores con el medicamento de referencia.

## 1.6 Justificación

Con esta investigación se pretende asegurar que las tabletas genéricas de ciprofloxacino de 250 mg elaboradas por laboratorios farmacéuticos mexicanos son de buena calidad y sus perfiles de disolución comparados frente al medicamento innovador bajo la misma concentración son similares con el fin de demostrar una equivalencia farmacéutica.

Para la industria farmacéutica nacional resulta de vital importancia este tipo de estudios ya que por medio de éstos es posible determinar si un producto está cumpliendo con el fin para el cual ha sido desarrollado, garantizar a la población que es de calidad y sobretodo de confiabilidad terapéutica con la ventaja de tener un costo de adquisición menor al del medicamento innovador.

## 1.7 Hipótesis

Los medicamentos que se comercializan en México bajo la denominación de no innovador: genérico y genérico intercambiable que contienen como principio activo ciprofloxacino en la forma farmacéutica de tabletas de 250 mg cumplen con especificaciones farmacopeicas de control de calidad y sus perfiles de disolución son similares al del medicamento innovador.

## 1.8 Objetivo general

Evaluar la calidad de diferentes marcas de tabletas de 250 mg de ciprofloxacino que se comercializan en México bajo la denominación de medicamento genérico y genérico intercambiable y compararla frente al medicamento de referencia.

### 1.8.1 Objetivos específicos

1. Evaluar mediante pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas el control de calidad de las tabletas de ciprofloxaciono.
2. Llevar a cabo el perfil de disolución de cada una de las marcas seleccionadas y compararlo frente al medicamento de referencia: Ciproxina®.
3. Realizar la validación de un método analítico para llevar a cabo la valoración de clorhidrato de ciprofloxacino en tabletas.

# CAPÍTULO 2

# MATERIALES Y MÉTODOS

## 2.1 Selección de medicamentos

Se seleccionaron tabletas de ciprofloxacino de 250 mg de seis laboratorios que se encuentran registrados en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables, (Figura 9) cinco medicamentos genéricos de marca de los más vendidos (Figura 10) de acuerdo a la disponibilidad en el Área Metropolitana de Monterrey y el medicamento de referencia (Figura 11). De cada medicamento seleccionado se adquirieron dos lotes por compra directa a través de mayoristas, distribuidoras y farmacias del sector privado con el apoyo económico de la Facultad de Ciencias Químicas, UANL. A cada producto se le asignó una clave para su identificación (Tabla III), a excepción del medicamento identificado como F del cual solo se obtuvo un lote.

Figura 9. Medicamentos genéricos intercambiables (GI)

Figura 10. Medicamentos genéricos de marca

Figura 11. Medicamento de referencia

Tabla III. Relación de medicamentos analizados.

| Marca | Laboratorio | Registro sanitario | Lote | Caducidad | Costo/ presentación | Clave |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **GI** | Kendrick | 250M90 SSA IV | 7J5787 | oct-09 | $50,00 | A1 |
| | | | 7L5985 | dic-09 | $50,00 | A2 |
| **GI** | QUIFA | 057M97 SSA IV | 8D080 | abr-11 | $39,30 | B1 |
| | | | 8G009 | jul-11 | $39,30 | B2 |
| **GI** | Ultra | 051M2003 SSA IV | 08D089 | abr-11 | $10,75 | C1 |
| | | | 08K038 | oct-11 | $24,00 | C2 |
| **GI** | Best | 226M93 SSA IV | O71151 | nov-09 | $35,00 | D1 |
| | | | O801104 | ene-10 | $35,00 | D2 |
| **GI** | Protein | 025M96 SSA IV | 6I1861 | sep-11 | $94,90 | E1 |
| | | | 8E0765R | may-13 | $75,90 | E3 |
| **GI** | Protein | 025M96 SSA IV | 8E0764 | may-13 | $52,10 | E2 |
| | | | 8L2199 | dic-13 | $52,00 | E4 |
| **GI** | Alpharma | 125M96 SSA IV | 808901 | ago-10 | $17,50 | F1 |
| **Ciprofur** | Ivax | 252M90 SSA IV | 705179A | may-10 | $36,94 | G1 |
| | | | 712409A | dic-10 | $94,90 | G2 |
| **Z-xin** | Biomep | 474M97 SSA IV | SC0867 | mar-10 | $12,50 | H1 |
| | | | SI0852 | sep-10 | $18,60 | H2 |
| **Ciproxina** | Bayer | 261M87 SSA IV | R279 | dic-13 | $127,01 | I1 |
| | | | S331 | ago-13 | $169,34 | I2 |
| **Novoquin** | Farmacéuticos | 216M94 SSA IV | 7843 | dic-09 | $26,00 | J1 |
| | Rayere | | 8711 | sep-10 | $32,60 | J2 |
| **Microrgan** | Liomont | 018M91 SSA IV | P05109 | abr-10 | $111,65 | K1 |
| | | | T01130 | ene-11 | $109,00 | K2 |
| **Suiflox** | Sandoz | 167M98 SSA IV | NOO02 | oct-10 | $147,60 | L1 |
| | | | N0001B | jul-09 | $166,07 | L2 |

## 2.2 Reactivos

Se adquirió el estándar de clorhidrato de ciprofloxacino marca USP lote 10C265. Los reactivos utilizados para las pruebas farmacopeicas fueron:

- Cloruro de metileno y acetonitrilo grado reactivo marca Chemika.
- Metanol, ácido fosfórico y trietilamina grado reactivo marca CTR Scientific
- Hidróxido de amonio, ácido nítrico y ácido clorhídrico grado reactivo marca Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A de C.V
- Acetonitrilo grado HPLC marca Tedia.
- Nitrato de plata grado reactivo
- Agua deionizada y agua destilada nanopura.
- Placas para cromatografía de capa delgada de sílica gel con soporte de aluminio de 20,0 x 20,0 cm con indicador de fluorescencia marca Sigma-Aldrich.
- Membranas de filtración de nylon tamaño de poro 0,45 μm, diámetro de 47,0 mm marca Sigma-Aldrich.
- Papel filtro diámetro 110,0 mm marca Whatman No. 41.
- Filtro Millex-HV hydrophillic PVDF tamaño de poro 0,45 μm marca Millipore.
- Filtro Puradisc 25,0 mm tamaño de poro 0,2 μm PES marca Whatman.

## 2.3 Equipos

- Durómetro y medidor de espesor

  Marca: Vankel modelo: VK 200 No. de serie: 8987-0399
- Friabilizador

Marca: Vankel modelo: 47-1200 No. de serie 4-1785-0399

- Disolutor

  Marca Vankel modelo VK 7000 No. de serie: 1-4904-0399

- Desintegrador

  Marca: Vankel modelo: VK 100 No. de serie: 20-992-1098

- Balanza analítica

  Marca: AND modelo: HR-200 No. de serie: 12309042

- Espectrofotómetro UV-Vis

  Marca: Perkin Elmer modelo: Lambda 2S No. de serie: 7055

- Medidor de pH

  Marca: Corning modelo: 430 No. de serie: 012799

- Baño de ultrasonido

  Marca: Branson modelo: 2510R-MTH No. de serie: RLB100156004D

- Agitador Vortex Maxi mix plus

  Marca: Barnstead/Thermolyne modelo: M63215 No. de serie: 632001077391

- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución

  Marca Waters modelo: 2695 No. de serie: F035M4151M

- Bomba de vacío

  Marca: Felisa modelo: Fe-1500L No. de serie: 0505059

- Centrífuga

  Marca: Thermo Electron Corporation modelo: Centra CL3-R No. de serie: 37552310

- Vernier

## 2.4 Pruebas de control de calidad

(Rudnic y Schwartz 2000, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004, United States Pharmacopeial Convention 2006)

### 2.4.1 Diámetro y espesor

Con el vernier se midió el diámetro y espesor de 10 tabletas de cada uno de los lotes analizados.

### 2.4.2 Peso

Se pesaron de manera individual 20 tabletas de cada lote en la balanza analítica.

### 2.4.3 Dureza

Se determinó la dureza de 10 tabletas de cada uno de los lotes analizados en el durómetro marca Vankel.

### 2.4.4 Friabilidad

Se pesaron en conjunto 10 tabletas de cada uno de los lotes analizados en la balanza analítica, se colocaron en el friabilizador Vankel y se llevó a cabo la medición después de cuatro minutos de rotación a 25 rpm. Trascurrido ese tiempo, se retiraron las tabletas del tambor y se retiró el polvo de la superficie de las mismas, nuevamente se pesaron en la balanza analítica, se determinó la diferencia en peso y se calculó el porcentaje de pérdida de peso.

### 2.4.5 Tiempo de desintegración

#### MGA 0261, Desintegración

Se depositó en cada uno de los seis tubos de la canastilla una tableta y se puso en operación el desintegrador utilizando como líquido de inmersión agua deionizada a 37 ± 2 °C, se registró el tiempo en que las seis tabletas se disgregaron y no quedó ninguna partícula sobre la malla.

### 2.4.6 Ensayos de identidad

#### 2.4.6.1 MGA 0241, CLAR

Se procedió como se indica en la valoración.

#### 2.4.6.2 MGA 0241. Cromatografía en capa delgada

Se utilizaron como soporte placas de gel de sílice. Se preparó como fase móvil cloruro de metileno: metanol: hidróxido de amonio: acetonitrilo (4:4:2:1). Para la preparación de la solución de referencia se pesó una cantidad de $S_{Ref}$ clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado equivalente a 12 mg de ciprofloxacino, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó al aforo con agua deionizada y se mezcló, obteniendo una concentración de 120 μg/mL de ciprofloxacino.

Para preparar la solución de la muestra se pesaron 10 tabletas de cada marca, se calculó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino, se pesó la cantidad de polvo

equivalente a 75 mg de ciprofloxacino, se pasaron a un matraz volumétrico de 100 mL con agua deionizada, se sometió a la acción del baño ultrasónico durante 20 minutos, se llevó al aforo y mezcló. Se centrifugó una porción de la suspensión y se pasó una alícuota de 4 mL del sobrenadante claro a un matraz volumétrico de 25 mL, se aforó con agua deionizada y se mezcló.

Se aplicaron en la cromatoplaca bandas de 2,0 cm en carriles separados de 5 µL de la preparación de referencia y 5 µL de la preparación de muestra, se colocó la cromatoplaca en una atmósfera de hidróxido de amonio durante 15 minutos y posteriormente se colocó en una cámara no saturada empleando la fase móvil. Se desarrolló el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación. Finalmente se retiró la cromatoplaca de la cámara, se dejó secar con corriente de aire seco por 15 minutos y se observó bajo una lámpara de luz ultravioleta.

#### 2.4.6.3 MGA 0511. Cloruros

Se pesaron 10 tabletas del lote por analizar, se calculó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de ciprofloxacino, se adicionaron 100 mL de agua deionizada, se agitó y filtró. El filtrado se hizo reaccionar con una solución de nitrato de plata 0,1 N produciendo un precipitado blanco grumoso, a una porción se le añadió ácido nítrico y a la otra parte una solución de hidróxido de amonio 6,0 N como pruebas confirmatorias de la presencia del ion cloruro.

### 2.4.7 Valoración del principio activo

#### 2.4.7.1 MGA 0241. CLAR

Se preparó una solución buffer formada con agua: acetonitrilo: trietilamina (83:16:1) ajustada a un pH de 3,4 con ácido fosfórico.

Como fase móvil se utilizó la solución buffer y acetonitrilo (94:6) previamente filtrado y desgasificado.

Para preparar la solución stock de referencia se pesó una cantidad equivalente de 10 mg de clorhidrato de ciprofloxacino $S_{Ref}$ monohidratado, se pasó a un matraz volumétrico de 10 mL, se disolvió con la solución buffer con una concentración final de 1 000 μg/mL.

A partir de la solución stock se tomaron diferentes volúmenes desde 10 hasta 60 μL para preparar la curva de calibración, las alícuotas se transfirieron a matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con la solución buffer; se mezclaron y filtraron a través de un filtro Puradisc 25,0 mm tamaño de poro 0,2 μm PES marca Whatman y se colocaron en un vial.

La preparación de la muestra consistió en pesar 10 tabletas de cada lote analizado, se calculó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino, posteriormente se transfirieron 25 mg equivalentes de ciprofloxacino a un matraz volumétrico de 25

mL, se adicionó agua destilada y se sometió a ultrasonido durante 20 minutos, posteriormente se llevó al aforo con agua destilada y se mezcló. Se pasó una alícuota de 300 μL de la solución preparada a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con agua y se mezcló, posteriormente se filtró a través de un filtro Puradisc 25,0 mm tamaño de poro 0,2 μm PES marca Whatman y se colocó en un vial. El análisis se realizó por duplicado.

El equipo que se utilizó fue una columna Phenomenx de 25,0 cm X 4,0 mm empacada con C18 a una temperatura de 25 °C, un flujo de 1,2 mL/min, con un volumen de inyección de 100 μL, se utilizó un detector a una longitud de onda de 278 nm.

Posteriormente se obtuvieron los cromatogramas, se calculó el área bajo la curva y se calculó la cantidad de ciprofloxacino en la muestra.

**2.4.7.2 Determinación por UV. Método validado** (Patel, *et. al.*, 2006)

Para preparar la solución stock de referencia se pesó una cantidad equivalente de 10 mg de ciprofloxacino $S_{Ref}$, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió con HCl 0,01N y se obtuvo una concentración final de 100 μg/mL.

A partir de la solución stock se tomaron diferentes volúmenes desde 1 hasta 5 mL para preparar la curva de calibración, las alícuotas se transfirieron a matraces volumétricos de 50 mL y se aforaron con HCl 0,01 N se mezclaron y filtraron a través de un filtro Puradisc 25,0 mm tamaño de poro 0,2 μm PES marca Whatman.

La preparación de la muestra consistió en pesar 10 tabletas de cada lote, se calculó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino, posteriormente se transfirieron 10 mg equivalentes de ciprofloxacino a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionó HCl 0,01 N y se sometió a ultrasonido durante 20 minutos, posteriormente se llevó al aforo con HCl 0,01 N y se mezcló. Se pasó una alícuota de 3 mL de la solución preparada a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevó al aforo con agua y se mezcló, posteriormente se filtró a través de un filtro Puradisc 25,0 mm tamaño de poro 0,2 μm PES marca Whatman y se analizó en un espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 276 nm. El análisis se realizó por triplicado. Se calculó la cantidad de ciprofloxacino en la muestra.

### 2.4.8 Uniformidad de dosis

#### 2.4.8.1 MGA 0299. Variación de masa

Se pesaron 10 tabletas de manera individual de cada lote en la balanza analítica. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido, se calculó el contenido de principio activo en cada una de las tabletas.

#### 2.4.8.2 MGA 0299. Uniformidad de contenido

Se analizaron 10 tabletas de manera individual tal como se describe en valoración del principio activo por el método de espectrofotometría UV.

### 2.4.9 Prueba de disolución

**MGA 0291. Disolución**

La prueba de disolución de tabletas de ciprofloxacino se realizó en el Aparato II. La solución stock de referencia se preparó pesando una cantidad equivalente de 10 mg de ciprofloxacino $S_{Ref}$, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió con HCl 0,01 N obteniéndose una concentración final de 100 μg/mL.

A partir de la solución stock se tomaron diferentes volúmenes desde 0,5 hasta 4 mL para preparar la curva de calibración, las alícuotas se transfirieron a matraces volumétricos de 50 mL y se aforaron con HCl 0,01 N se mezcló y filtró a través de un filtro Millex-HV hydrophillic PVDF tamaño de poro 0,45 μm marca Millipore.

Se utilizó el Aparato II de disolución analizando 12 tabletas en un medio con 900 mL de ácido clorhídrico 0,01 N a 37 $\pm$ 0,5 °C a una velocidad de 50 rpm.

A los 30 minutos, se tomó una muestra de 5,0 mL con reposición del medio, se filtró a través de un filtro Millex-HV hydrophillic PVDF tamaño de poro 0,45 μm marca Millipore y se pasó 1 mL del filtrado a un matraz de 100 mL en donde se llevó a volumen con HCl 0,01 N y se mezcló.

Se elaboró una curva de calibración para la medición por espectrofotometría UV en el rango de concentraciones de 1 a 8 μg/mL con el estándar de referencia. Se

midieron las absorbancias de los estándares y de las muestras a una longitud de onda de 276 nm, la concentración de ciprofloxacino se obtuvo por la interpolación en la curva de calibración.

### 2.5 Perfiles de disolución

Se llevaron a cabo perfiles de disolución para el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba siguiendo los lineamientos de la USP 29/NF 24. Se utilizó el Aparato II de disolución analizando 12 tabletas en un medio con 900 mL de ácido clorhídrico 0,01 N a 37 $\pm$ 0,5 °C a una velocidad de 50 rpm.

Los tiempos de muestreo fueron de 7, 12, 20, 30 y 45 minutos, de los cuales se extrajo una alícuota de 5 mL del medio de disolución de cada vaso a cada tiempo con reemplazo del mismo.

Las muestras tomadas se filtraron a través de un filtro Millex-HV hydrophillic PVDF tamaño de poro 0,45 μm marca Millipore y se pasó 1 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL en donde se llevó a volumen con HCl 0,01 N y se mezcló.

Se elaboró una curva de calibración para la medición por espectrofotometría UV en el rango de concentraciones de 1 a 8 μg/mL con el estándar de referencia. Se midieron las absorbancias de los estándares a una longitud de onda de 276 nm; para cada tiempo de muestreo se obtuvo por interpolación en la curva de calibración la concentración de ciprofloxacino.

Se construyeron las gráficas de los perfiles de disolución para cada uno de los lotes, se calcularon los coeficientes de variación de los porcentajes disueltos para cada uno de los lotes, con los resultados obtenidos se realizó la comparación de los perfiles de disolución de lote a lote y de los medicamentos de prueba contra el medicamento de referencia mediante el cálculo del factor de similitud $f_2$ utilizando la ecuación que se muestra a continuación:

$$f2 = 50 \times \log \left| \frac{100}{\sqrt[2]{1 + \frac{1}{n}\sum_{t=1}^{n}(Rt - Pt)^2}} \right|$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

Rt = porcentaje promedio disuelto en el tiempo (t) del medicamento de referencia.

Pt = porcentaje promedio disuelto en el tiempo (t) del medicamento de prueba.

## 2.6 Validación del método analítico para la cuantificación de ciprofloxacino en tabletas

### 2.6.1 Parámetros de validación del sistema

#### 2.6.1.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración con cinco puntos a partir de una solución patrón en un rango de 2 a 10 μg/mL, se calculó la ecuación de la recta, el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión. Esto se realizó por triplicado. Como

criterio de aceptación se estableció que el coeficiente de regresión (r) debe encontrarse entre 0,98 y 1,00, el valor del coeficiente de correlación ($r^2$) deber ser mayor de 0,995 y un error relativo a la regresión no mayor al 2,0 %.

#### 2.6.1.2 Precisión

Con base a los datos de linealidad se calculó el coeficiente de variación del factor de respuesta el cual debe ser menor al 2,0 %.

### 2.6.2 Parámetros de validación del método

La validación del método analítico se realizó por el método de adición de estándar. Se llevó a cabo el ensayo de valoración en muestras del medicamento innovador, una vez que se obtuvo un valor promedio, se agregaron cantidades conocidas de la solución de referencia para determinar:

#### 2.6.2.1 Linealidad

A las muestras del medicamento innovador se agregaron diferentes volúmenes de la solución de referencia en un rango de 2 a 10 μg/mL. Dicho procedimiento se realizó por triplicado. Se calculó el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión y se estableció como criterio de aceptación que el valor de r debe encontrarse entre 0,98 y 1,00, el valor de $r^2$ deber ser mayor de 0,995 y un error relativo a la regresión no mayor al 3,0 %.

#### 2.6.2.2 Exactitud

Se calculó el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad y se calculó la desviación estándar relativa; se estableció como criterio de aceptación que el porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debería variar con respecto a la cantidad nominal en no más del 3,0% en cada punto.

#### 2.6.2.3 Precisión

Se determinó mediante los siguientes parámetros:

##### 2.6.2.3.1 Repetibilidad

Se determinó el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad y se estableció como criterio de aceptación que debía presentarse un valor menor al 3,0 %.

##### 2.6.2.3.2 Reproducibilidad

Se evalúo por triplicado el efecto en la precisión del método analítico en diferentes días mediante una muestra homogénea del medicamento innovador, y se calculó el coeficiente de variación global, cuyo valor debía ser menor al 3,0 %.

#### 2.6.2.4 Estabilidad de la muestra

Las muestras se analizaron en un periodo de 72 horas con la finalidad de demostrar que el compuesto permanece estable.

#### 2.6.2.5 Selectividad

Con la finalidad de demostrar que el método es específico para cuantificar ciprofloxacino o que pudiera presentarse alguna interferencia se analizaron soluciones estándar de ciprofloxacino en presencia de excipientes como almidón, talco y otras quinolonas como ofloxacino y levofloxacino tanto a la misma concentración que la solución estándar como a nivel de impurezas.

### 2.7 Análisis estadístico

De los resultados obtenidos en las pruebas de diámetro, espesor, peso, dureza, valoración, uniformidad de dosis, disolución y perfil de disolución se calculó el valor promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de cada lote.

Se realizó un análisis estadístico para las pruebas de control de calidad utilizando la prueba de Duncan a través del programa SPSS versión 11,0, esto con la finalidad de determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el medicamento de referencia y los medicamentos no innovadores.

## 2.8 Manejo y disposición final de residuos

Las soluciones de ciprofloxacino, soluciones ácidas y bases inorgánicas utilizadas en este estudio fueron neutralizadas a pH 6,8 con hidróxido de sodio y depositadas en el contendor de residuos “A”; las fases móviles y solventes orgánicos fueron depositados en el contenedor de residuos “D” de acuerdo a lo establecido en el reglamento de disposición de residuos de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL.

# CAPÍTULO 3

# RESULTADOS

## 3.1 Pruebas de control de calidad

### 3.1.1 Diámetro y espesor

En la Tabla IV se muestran los resultados de la medición de diámetro y en la Tabla V los resultados del espesor para cada uno de los lotes analizados.

Tabla IV. Determinación de diámetro.

| Diámetro (mm) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** |
| **A** | 9,9 ± 0,06 | 0,64 | 9,9 ± 0,04 | 0,43 |
| **B** | 13,0 ± 0,04 | 0,32 | 13,2 ± 0,04 | 0,32 |
| **C** | 9,8 ± 0,07 | 0,69 | 9,9 ± 0,03 | 0,32 |
| **D** | 10,9 ± 0,06 | 0,52 | 11,0 ± 0,05 | 0,48 |
| **$E_F$** | 10,2 ± 0,05 | 0,46 | 10,4 ± 0,05 | 0,50 |
| **$E_A$** | 10,2 ± 0,07 | 0,65 | 10,4 ± 0,05 | 0,50 |
| **F** | 11,0 ± 0,03 | 0,29 | - | - |
| **G** | 9,9 ± 0,00 | 0,00 | 9,9 ± 0,04 | 0,43 |
| **H** | 10,9 ± 0,03 | 0,29 | 10,8 ± 0,05 | 0,48 |
| **I** | 10,9 ± 0,05 | 0,44 | 10,8 ± 0,05 | 0,48 |
| **J** | 13,0 ± 0,05 | 0,37 | 13,0 ± 0,07 | 0,54 |
| **K** | 9,9 ± 0,05 | 0,49 | 10,1 ± 0,05 | 0,48 |
| **L** | 9,9 ± 0,05 | 0,53 | 10,0 ± 0,05 | 0,48 |

Tabla V. Determinación de espesor.

| Espesor (mm) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** |
| **A** | 5,2 ± 0,05 | 0,99 | 5,4 ± 0,08 | 1,55 |
| **B** | 4,0 ± 0,00 | 0,00 | 4,0 ± 0,03 | 0,79 |
| **C** | 5,5 ± 0,05 | 0,95 | 5,3 ± 0,07 | 1,33 |
| **D** | 4,3 ± 0,00 | 0,00 | 4,3 ± 0,00 | 0,00 |
| **$E_F$** | 4,0 ± 0,00 | 0,00 | 4,0 ± 0,05 | 1,28 |
| **$E_A$** | 4,0 ± 0,00 | 0,00 | 4,1 ± 0,07 | 1,75 |
| **F** | 3,3 ± 0,05 | 1,55 | - | - |
| **G** | 4,5 ± 0,08 | 1,76 | 4,1 ± 0,10 | 2,43 |
| **H** | 4,0 ± 0,00 | 0,00 | 3,7 ± 0,05 | 1,41 |
| **I** | 3,9 ± 0,05 | 1,23 | 3,9 ± 0,04 | 1,08 |
| **J** | 4,4 ± 0,04 | 0,95 | 4,3 ± 0,10 | 2,31 |
| **K** | 4,6 ± 0,04 | 0,92 | 4,9 ± 0,05 | 1,05 |
| **L** | 4,3 ± 0,04 | 0,98 | 4,6 ± 0,05 | 1,04 |

### 3.1.2 Peso

En la Tabla VI se muestra el peso promedio para cada uno de los lotes analizados.

Tabla VI. Determinación de peso.

| Peso (mg) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** | **$\bar{X}$ ± DS** | **% CV** |
| **A** | 385,6 ± 3,25 | 0,84 | 390,2 ± 3,90 | 1,00 |
| **B** | 515,4 ± 9,60 | 1,86 | 514,4 ± 6,68 | 1,30 |
| **C** | 423,7 ± 10,49 | 2,48 | 418,6 ± 3,58 | 0,86 |
| **D** | 405,0 ± 1,63 | 0,40 | 405,8 ± 2,01 | 0,49 |
| **$E_F$** | 350,1 ± 4,08 | 1,16 | 345,7 ± 2,45 | 0,71 |
| **$E_A$** | 344,5 ± 4,26 | 1,24 | 336,9 ± 3,27 | 0,97 |
| **F** | 397,1 ± 9,04 | 2,28 | - | - |
| **G** | 384,4 ± 9,48 | 2,47 | 385,3 ± 10,29 | 2,67 |
| **H** | 443,5 ± 5,86 | 1,32 | 440,5 ± 2,71 | 0,62 |
| **I** | 381,5 ± 4,83 | 1,27 | 383,0 ± 4,26 | 1,11 |
| **J** | 627,1 ± 4,13 | 0,66 | 610,1 ± 8,74 | 1,43 |
| **K** | 355,2 ± 6,38 | 1,80 | 337,6 ± 4,07 | 1,21 |
| **L** | 390,2 ± 7,84 | 2,01 | 392,5 ± 4,39 | 1,12 |

### 3.1.3 Dureza

En la Tabla VII se presentan los valores obtenidos de la dureza de los lotes analizados.

Tabla VII. Determinación de dureza.

| Dureza (kp) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** |
| **A** | 7,6 ± 0,82 | 10,80 | 9,6 ± 1,03 | 10,83 |
| **B** | 6,4 ± 0,90 | 13,97 | 6,8 ± 0,57 | 8,37 |
| **C** | 7,3 ± 1,56 | 21,33 | 12,0 ± 1,40 | 11,66 |
| **D** | 16,0 ± 0,46 | 2,85 | 14,2 ± 0,52 | 3,68 |
| **$E_F$** | 8,9 ± 1,23 | 13,89 | 8,6 ± 0,60 | 6,93 |
| **$E_A$** | 6,9 ± 0,72 | 10,54 | 9,4 ± 1,04 | 11,11 |
| **F** | 10,7 ± 2,48 | 23,05 | - | - |
| **G** | 21,1 ± 2,49 | 11,80 | 26,5 ± 1,85 | 7,00 |
| **H** | 6,5 ± 0,87 | 13,31 | 5,0 ± 0,28 | 5,73 |
| **I** | 11,0 ± 0,94 | 8,54 | 10,8 ± 1,05 | 9,72 |
| **J** | 13,2 ± 0,63 | 4,79 | 26,2 ± 1,90 | 7,24 |
| **K** | 10,0 ± 0,88 | 8,77 | 6,8 ± 0,69 | 10,09 |
| **L** | 25,9 ± 3,56 | 13,77 | 18,5 ± 3,00 | 16,22 |

En el caso de la dureza no existe alguna especificación farmacopeica, pero se considera un valor de 4,0 kp como el mínimo satisfactorio, de esta manera todos los lotes analizados se encuentran en el rango de 5,0 hasta 26,5 kp.

### 3.1.4 Friabilidad

En la Tabla VIII se presentan los resultados de la prueba de friabilidad para cada lote.

Tabla VIII. Determinación de friabilidad.

| Pérdida de peso (%) | | |
|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | **Lote 2** |
| **A** | 0,000 | 0,005 |
| **B** | 0,097 | 0,023 |
| **C** | 0,136 | 0,174 |
| **D** | 0,030 | 0,040 |
| **$E_F$** | 0,077 | 0,046 |
| **$E_A$** | 0,049 | 0,044 |
| **F** | 0,161 | - |
| **G** | 0,065 | 0,083 |
| **H** | 0,465 | 0,697 |
| **I** | 0,005 | 0,028 |
| **J** | 0,002 | 0,015 |
| **K** | 0,006 | 0,020 |
| **L** | 0,010 | 0,040 |

Los lotes de las marcas analizadas muestran que cumplen satisfactoriamente con la especificación de FEUM y USP, la cual indica que no debe haber un porcentaje de pérdida mayor al 1,0 %.

### 3.1.5 Tiempo de desintegración

Los resultados del tiempo de desintegración de los lotes analizados se presentan en la Tabla IX.

Tabla IX. Determinación del tiempo de desintegración.

| Tiempo de desintegración (min) | | |
|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | **Lote 2** |
| **A** | 03:02 | 05:02 |
| **B** | 00:58 | 00:37 |
| **C** | 21:20 | 05:03 |
| **D** | 03:46 | 02:39 |
| **$E_F$** | 03:17 | 02:18 |
| **$E_A$** | 01:04 | 02:54 |
| **F** | 13:49 | - |
| **G** | 02:00 | 06:24 |
| **H** | 03:46 | 19:54 |
| **I** | 01:21 | 02:27 |
| **J** | 01:10 | 05:59 |
| **K** | 01:36 | 01:11 |
| **L** | 07:28 | 03:23 |

A pesar que los lotes analizados presentan diferentes tiempos de desintegración, cumplen con la especificación de FEUM, la cual indican que todas las tabletas deben desintegrarse en un tiempo no mayor a 30 minutos.

### 3.1.6 Ensayos de identidad

#### 3.1.6.1 CLAR

Los cromatogramas de los lotes analizados corresponden al cromatograma de la sustancia de referencia presentando un tiempo de retención promedio de 7,31 min, de esta manera cumplen con la especificación de FEUM. (Apéndice B)

### 3.1.6.2 Cromatografía en capa delgada

Las manchas obtenidas en los cromatogramas de las muestras de los lotes analizados (Figura 12) presentaron un tamaño, color de mancha y un $R_f$ entre 0,70 – 0,73 similar al cromatograma con la preparación de referencia.

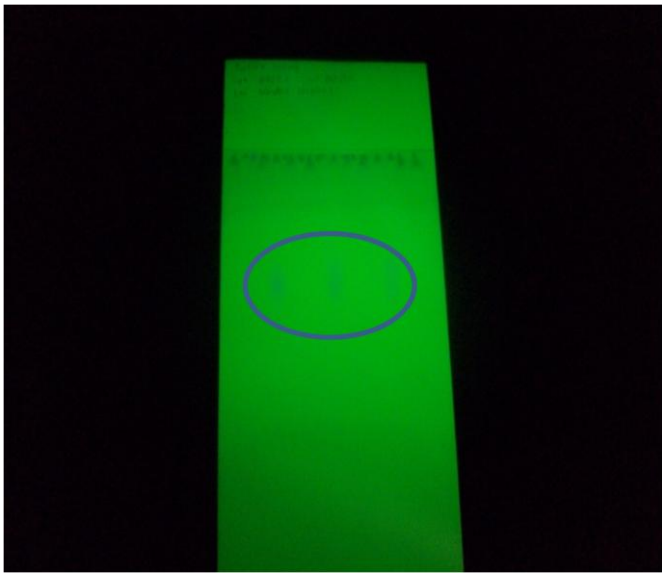


Figura 12. Cromatografía en capa delgada

### 3.1.6.3 Cloruros

Los resultados de la identificación del ion cloruro de los lotes analizados se presentan en la Tabla X.

Tabla X. Identificación del ion cloruro.

| Reacción del ion cloruro | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | | **Lote 2** | | |
| | $AgNO_3$ | $HNO_3$ | $NH_4OH$ | $AgNO_3$ | $HNO_3$ | $NH_4OH$ |
| **A** | + | + | + | + | + | + |
| **B** | + | + | + | + | + | + |
| **C** | + | + | + | + | + | + |
| **D** | + | + | + | + | + | + |
| **$E_F$** | + | + | + | + | + | + |
| **$E_A$** | + | + | + | + | + | + |
| **F** | + | + | + | + | + | + |
| **G** | + | + | + | + | + | + |
| **H** | + | + | + | + | + | + |
| **I** | + | + | + | + | + | + |
| **J** | + | + | + | + | + | + |
| **K** | + | + | + | + | + | + |
| **L** | + | + | + | + | + | + |

Las muestras de los lotes analizados presentan una reacción positiva en presencia de una solución de nitrato de plata indicativa de la presencia del ion cloruro.

#### 3.1.6.4 Espectrofotometría (UV)

En todos los lotes analizados así como en la sustancia de referencia se presentó el pico de máxima absorbancia a una longitud de onda de 276 nm que corresponde a ciprofloxacino comparado con el de literatura. (Apéndice C)

### 3.1.7 Valoración de principio activo

En la Tabla XI se muestran los resultados de la cuantificación de ciprofloxacino por el método de espectrofotometría UV y en la Tabla XII por CLAR.

Tabla XI. Valoración de principio activo por Espectrofotometría UV.

| Cantidad de ciprofloxacino (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** |
| **A** | 99,0 ± 0,90 | 0,91 | 102,6 ± 0,93 | 0,90 |
| **B** | 108,3 ± 4,17 | 3,85 | 108,3 ± 0,63 | 0,58 |
| **C** | 107,1 ± 1,20 | 1,12 | 102,7 ± 1,40 | 1,36 |
| **D** | 102,4 ± 1,19 | 1,16 | 101,4 ± 0,60 | 0,59 |
| **$E_F$** | 102,7 ± 0,33 | 0,33 | 101,5 ± 0,60 | 0,59 |
| **$E_A$** | 100,8 ± 0,56 | 0,56 | 99,5 ± 0,70 | 0,70 |
| **F** | 102,7 ± 0,47 | 0,46 | - | - |
| **G** | 94,4 ± 0,22 | 0,23 | 102,6 ± 0,39 | 0,38 |
| **H** | 104,1 ± 0,31 | 0,30 | 104,7 ± 2,04 | 1,95 |
| **I** | 104,0 ± 0,77 | 0,74 | 99,5 ± 4,01 | 4,02 |
| **J** | 90,5 ± 4,42 | 4,88 | 93,7 ± 1,91 | 2,04 |
| **K** | 109,0 ± 4,87 | 4,47 | 97,8 ± 6,34 | 6,49 |
| **L** | 98,9 ± 1,41 | 1,42 | 100,7 ± 1,65 | 1,64 |

Tabla XII. Valoración de principio activo por CLAR.

| Cantidad de ciprofloxacino (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** | **$\bar{X} \pm$ DS** | **% CV** |
| **A** | 105,1 ± 0,51 | 0,19 | 101,6 ± 0,68 | 0,67 |
| **B** | 108,0 ± 4,81 | 4,46 | 111,6 ± 0,11 | 0,09 |
| **C** | 92,7 ± 0,05 | 0,05 | 109,7 ± 0,19 | 0,18 |
| **D** | 109,8 ± 0,08 | 0,07 | 110,1 ± 1,79 | 1,63 |
| **$E_F$** | 101,9 ± 6,59 | 6,47 | 107,6 ± 0,27 | 0,25 |
| **$E_A$** | 111,7 ± 3,11 | 2,78 | 103,2 ± 9,02 | 8,74 |
| **F** | 103,5 ± 5,48 | 5,29 | - | - |
| **G** | 95,7 ± 0,63 | 0,66 | 106,6 ± 0,61 | 0,57 |
| **H** | 106,3 ± 4,48 | 4,21 | 106,0 ± 1,82 | 1,72 |
| **I** | 97,2 ± 2,21 | 2,28 | 103,3 ± 3,03 | 2,94 |
| **J** | 107,3 ± 0,88 | 0,82 | 102,2 ± 4,31 | 4,21 |
| **K** | 104,3 ± 1,63 | 1,56 | 105,8 ± 0,27 | 0,25 |
| **L** | 106,9 ± 2,95 | 2,76 | 99,7 ± 5,18 | 5,20 |

La valoración de los lotes de las marcas analizadas por el método espectrofotométrico UV se encuentran dentro del rango establecido por FEUM y USP,

los cuales establecen que no debe haber un porcentaje menor del 90,0 % pero no mayor del 110,0 % de la cantidad especificada en el marbete. Sin embargo, al ser analizados por el método farmacopéico (CLAR) los lotes B2 y $E_A1$ no cumplen con ésta especificación, superando el rango establecido.

### 3.1.8 Uniformidad de dosis

En la Tabla XIII se resume la prueba de variación de masa y en la Tabla XIV la uniformidad de contenido de los lotes analizados.

Tabla XIII. Variación de masa.

| Cantidad de ciprofloxacino (mg/tableta) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | $\bar{X} \pm DS$ | **% CV** | $\bar{X} \pm DS$ | **% CV** |
| **A** | 247,5 ± 2,35 | 0,95 | 256,6 ± 1,43 | 0,56 |
| **B** | 270,9 ± 2,97 | 1,09 | 270,8 ± 4,36 | 1,61 |
| **C** | 267,7 ± 9,04 | 3,38 | 256,8 ± 3,60 | 1,40 |
| **D** | 255,6 ± 1,84 | 0,72 | 253,6 ± 1,26 | 0,50 |
| **$E_F$** | 256,6 ± 3,68 | 1,43 | 253,8 ± 1,97 | 0,78 |
| **$E_A$** | 251,9 ± 4,42 | 1,75 | 248,8 ± 3,03 | 1,22 |
| **F** | 256,8 ± 4,76 | 1,85 | - | - |
| **G** | 236,1 ± 4,38 | 1,86 | 256,5 ± 5,80 | 2,26 |
| **H** | 260,3 ± 3,05 | 1,17 | 261,8 ± 1,58 | 0,60 |
| **I** | 260,0 ± 2,56 | 0,99 | 248,8 ± 1,95 | 0,78 |
| **J** | 226,2 ± 2,80 | 1,24 | 234,3 ± 3,51 | 1,50 |
| **K** | 272,4 ± 3,69 | 1,35 | 244,4 ± 1,91 | 0,78 |
| **L** | 247,2 ± 5,29 | 2,14 | 251,7 ± 3,03 | 1,20 |

Tabla XIV. Uniformidad de contenido.

| Cantidad de ciprofloxacino (%/tableta) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X} \pm DS$** | **% CV** | **$\bar{X} \pm DS$** | **% CV** |
| **A** | 97,4 ± 3,23 | 3,32 | 100,8 ± 1,55 | 1,54 |
| **B** | 110,7 ± 2,65 | 2,40 | 106,7 ± 5,20 | 4,87 |
| **C** | 107,1 ± 3,25 | 3,03 | 103,6 ± 1,32 | 1,27 |
| **D** | 102,2 ± 1,99 | 1,95 | 101,9 ± 2,04 | 2,00 |
| **$E_F$** | 103,0 ± 2,14 | 2,08 | 102,8 ± 2,00 | 1,95 |
| **$E_A$** | 101,8 ± 3,01 | 2,95 | 100,1 ± 1,90 | 1,89 |
| **F** | 105,2 ± 1,63 | 1,55 | - | - |
| **G** | 101,3 ± 2,32 | 2,29 | 101,3 ± 1,75 | 1,73 |
| **H** | 105,6 ± 1,45 | 1,38 | 103,4 ± 1,35 | 1,31 |
| **I** | 103,7 ± 1,71 | 1,65 | 102,7 ± 1,89 | 1,84 |
| **J** | 96,3 ± 5,39 | 5,60 | 94,4 ± 3,62 | 3,83 |
| **K** | 103,3 ± 3,17 | 3,07 | 94,3 ± 4,90 | 5,20 |
| **L** | 99,9 ± 2,53 | 2,53 | 102,1± 2,24 | 2,19 |

Los resultados muestran que los porcentajes de contenido de ciprofloxacino se encuentran dentro de los límites generales establecidos por FEUM y USP para tabletas: no menos del 85,0 % y no más del 115,0 % con una desviación estándar relativa menor al 6,0 %.

### 3.1.9 Prueba de disolución

En la Tabla XV se presenta el porcentaje de disolución de los lotes analizados al minuto 30 especificado por FEUM y USP.

Tabla XV. Prueba de disolución al minuto 30.

| Cantidad de ciprofloxacino (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Marca** | **Lote 1** | | **Lote 2** | |
| | **$\bar{X} \pm DS$** | **% CV** | **$\bar{X} \pm DS$** | **% CV** |
| **A** | 98,1 ± 4,86 | 4,95 | 100,5 ± 2,19 | 2,17 |
| **B** | 107,3 ± 2,72 | 2,54 | 103,4 ± 3,02 | 2,92 |
| **C** | 97,0 ± 3,25 | 3,35 | 101,3 ± 1,99 | 1,96 |
| **D** | 99,1 ± 2,15 | 2,17 | 101,0 ± 2,05 | 2,03 |
| **$E_F$** | 95,6 ± 1,85 | 1,93 | 95,9 ± 1,45 | 1,52 |
| **$E_A$** | 99,8 ± 2,46 | 2,47 | 94,9 ± 1,80 | 1,90 |
| **F** | 94,1 ± 1,23 | 1,30 | - | - |
| **G** | 89,5 ± 2,63 | 2,94 | 96,7 ± 3,70 | 3,82 |
| **H** | 101,4 ± 1,51 | 1,48 | 94,1 ± 3,60 | 3,83 |
| **I** | 98,2 ± 2,14 | 2,18 | 94,0 ± 3,90 | 4,15 |
| **J** | 95,2 ± 6,06 | 6,36 | 94,5 ± 4,56 | 4,82 |
| **K** | 99,1 ± 2,82 | 2,85 | 95,9 ± 1,48 | 1,55 |
| **L** | 95,3 ± 3,11 | 3,26 | 98,5 ± 1,90 | 1,93 |

En esta prueba tanto la especificación de la FEUM como de USP establecen que al minuto 30 debe estar disuelto una cantidad de ciprofloxacino mayor o igual al 80,0 %, en este caso todos los lotes analizados cumplen satisfactoriamente con este requisito en un rango de 89,5 % para el lote G1 hasta 107,3 % para el lote B1.

### 3.2 Perfiles de disolución

Debido a que la prueba de disolución es específica para un solo tiempo de muestreo, es importante tomar en cuenta el comportamiento general de la disolución, es por eso que se analizaron los perfiles de disolución de cada lote en un periodo de 45 minutos.

En la tabla XVI se presentan los resultados de los perfiles de disolución obtenidos para el medicamento de referencia, Ciproxina®, (Figura 13) medicamento frente al cual se compararon los perfiles de cada marca analizada y su factor de similitud ($f_2$) interlote.

Tabla XVI. Perfil de disolución del medicamento de referencia (I)

| | Lote I1 | | Lote I2 | |
|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 82,2 | 9,27 | 80,0 | 5,16 |
| **12** | 95,0 | 3,77 | 90,6 | 3,90 |
| **20** | 98,2 | 2,32 | 93,0 | 3,66 |
| **30** | 98,2 | 2,18 | 94,0 | 4,15 |
| **45** | 96,9 | 5,75 | 94,8 | 3,39 |

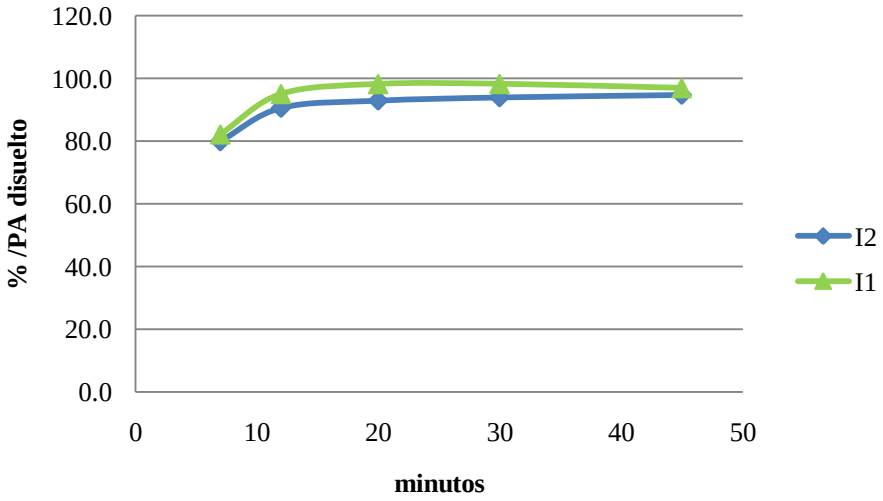



Figura 13. Perfil de disolución del medicamento de referencia (I)

El resultado del factor de similitud entre los dos lotes innovadores fue: $f_2 = 70$

En las Tablas XVIIa - XXVIIIa se presentan los resultados de los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba (Figuras 14 – 25) y en las tablas XVIIb –

XXVIIIb el factor de similitud ($f_2$) calculado entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba, además del factor de similitud ($f_2$) entre el lote 1 y el lote 2 de cada marca.

Tabla XVIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (A)

| | Lote A1 | | Lote A2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 81,7 | 9,85 | 72,5 | 14,13 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 95,5 | 3,36 | 95,5 | 4,25 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 97,7 | 4,14 | 99,9 | 1,98 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 98,1 | 4,95 | 100,5 | 2,17 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 98,3 | 3,99 | 100,6 | 1,85 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XVIIb. $f_2$ del medicamento genérico (A)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **A1 vs A2** | 67 |
| **A1 vs I1** | 95 |
| **A2 vs I1** | 65 |

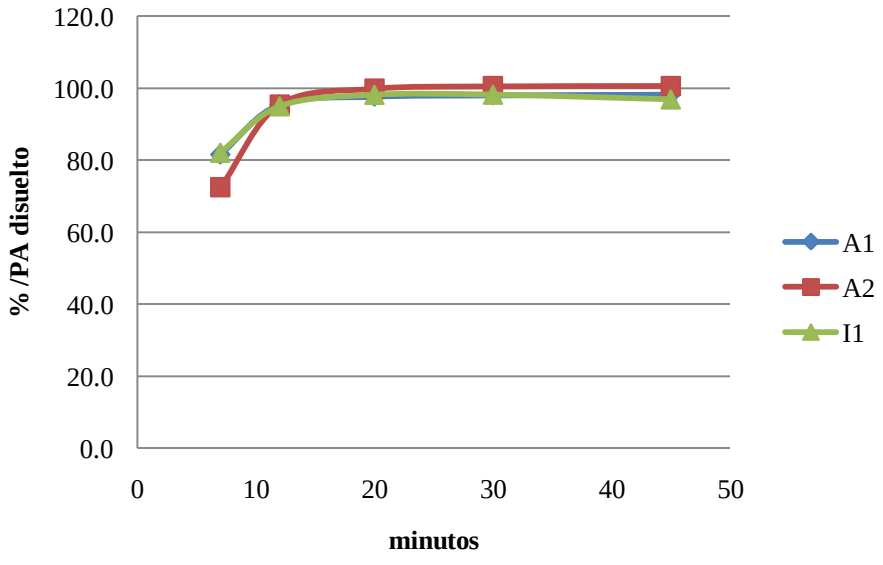



Figura 14. Perfil de disolución del medicamento genérico (A)

Tabla XVIIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (B)

| | Lote B1 | | Lote B2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 97,1 | 4,97 | 93,0 | 3,78 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 104,4 | 2,86 | 101,6 | 2,70 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 106,3 | 2,63 | 102,5 | 2,38 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 107,3 | 2,54 | 103,4 | 2,92 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 107,2 | 2,43 | 103,5 | 1,75 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XVIIIa. $f_2$ del medicamento genérico (B)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **B1 vs B2** | 71 |
| **B1 vs I1** | 49 |
| **B2 vs I1** | 57 |

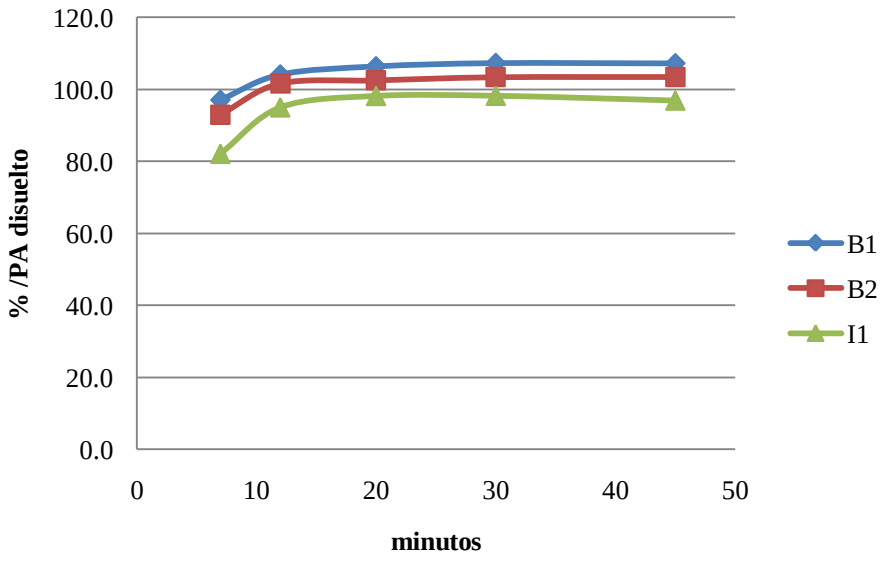



Figura 15. Perfil de disolución del medicamento genérico (B)

Tabla XIXa. Perfil de disolución del medicamento genérico (C)

| | Lote C1 | | Lote C2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 71,7 | 15,63 | 70,3 | 4,93 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 89,1 | 6,37 | 92,3 | 4,02 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 95,8 | 3,09 | 99,8 | 2,59 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 97,0 | 3,35 | 101,3 | 1,96 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 98,0 | 3,94 | 101,9 | 2,31 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XIXb. $f_2$ del medicamento genérico (C)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **C1 vs C2** | 72 |
| **C1 vs I1** | 62 |
| **C2 vs I1** | 60 |

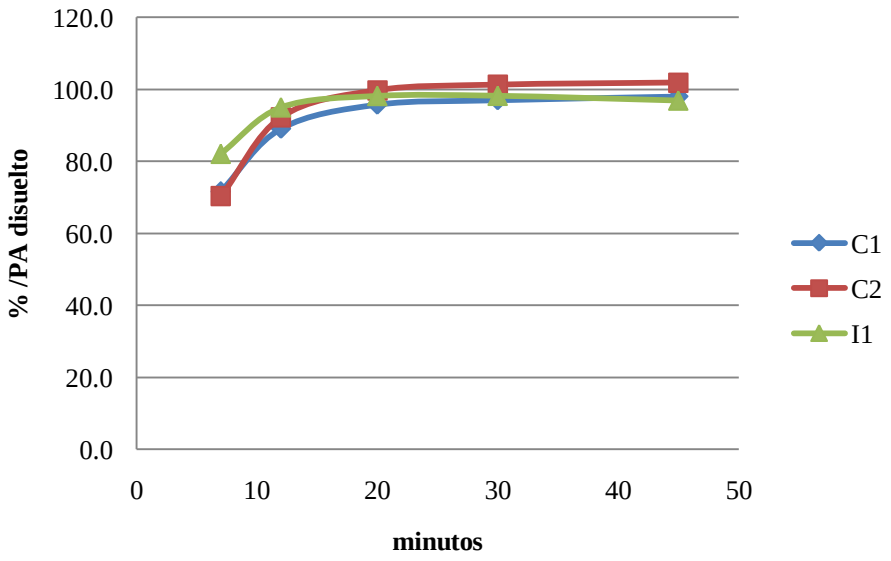



Figura 16. Perfil de disolución del medicamento genérico (C)

Tabla XXa. Perfil de disolución del medicamento genérico (D)

| | Lote D1 | | Lote D2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 89,9 | 2,90 | 88,0 | 7,37 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 98,6 | 2,12 | 97,6 | 2,86 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 99,4 | 2,14 | 100,6 | 2,83 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 99,1 | 2,17 | 101,0 | 2,03 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 98,8 | 1,87 | 101,1 | 1,99 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXb. $f_2$ del medicamento genérico (D)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **D1 vs D2** | 85 |
| **D1 vs I1** | 70 |
| **D2 vs I1** | 71 |

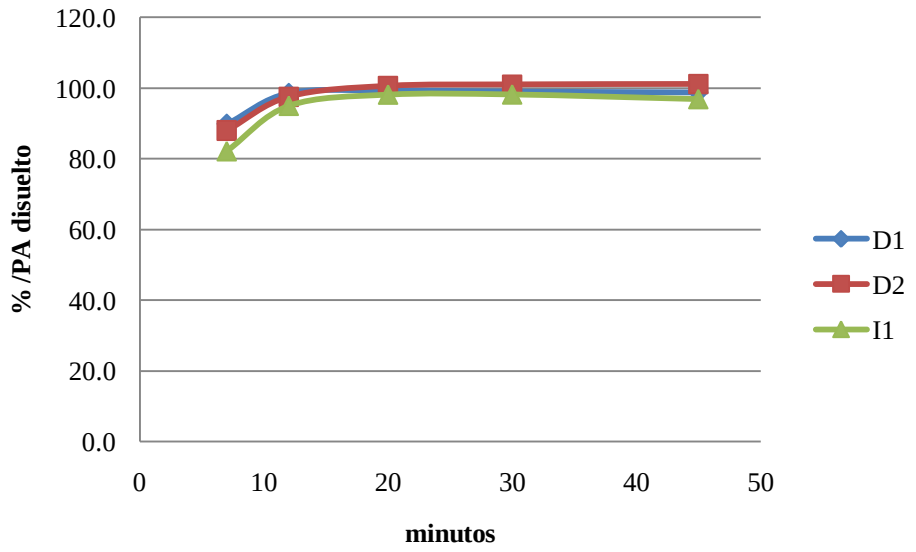



Figura 17. Perfil de disolución del medicamento genérico (D)

Tabla XXIa Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_F$)

| | Lote E1 | | Lote E3 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 83,5 | 6,08 | 84,2 | 5,26 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 92,0 | 3,06 | 92,4 | 3,30 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 94,6 | 1,51 | 94,0 | 2,50 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 95,6 | 1,93 | 95,9 | 1,52 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 96,3 | 1,60 | 96,5 | 1,68 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXIb. $f_2$ del medicamento genérico ($E_F$)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **E1 vs E3** | 98 |
| **E1 vs I1** | 79 |
| **E3 vs I1** | 78 |

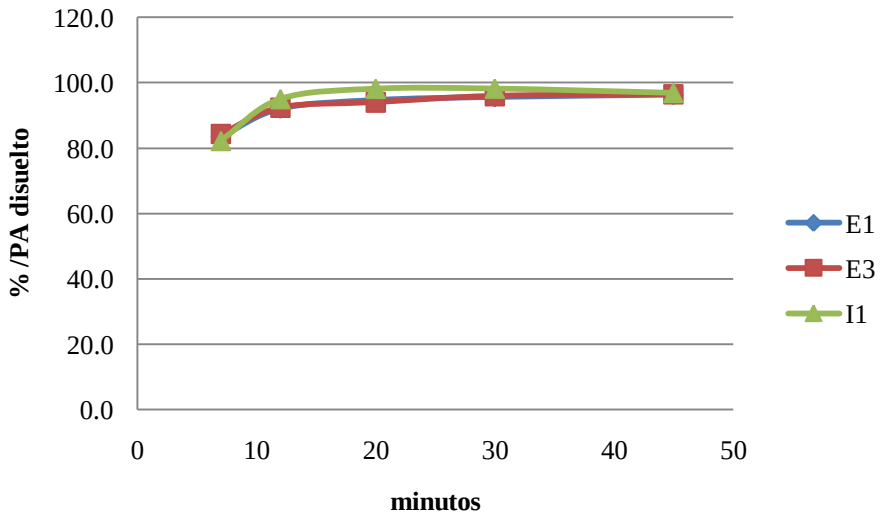



Figura 18. Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_F$)

Tabla XXIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_A$)

| | Lote E2 | | Lote E4 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 94,9 | 1,29 | 73,8 | 13,22 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 97,5 | 2,48 | 87,4 | 6,30 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 99,1 | 2,29 | 93,3 | 2,57 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 99,8 | 2,47 | 94,9 | 1,90 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 100,2 | 2,45 | 96,3 | 1,91 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXIIb. $f_2$ del medicamento genérico ($E_A$)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **E2 vs E4** | 50 |
| **E2 vs I1** | 67 |
| **E4 vs I1** | 65 |

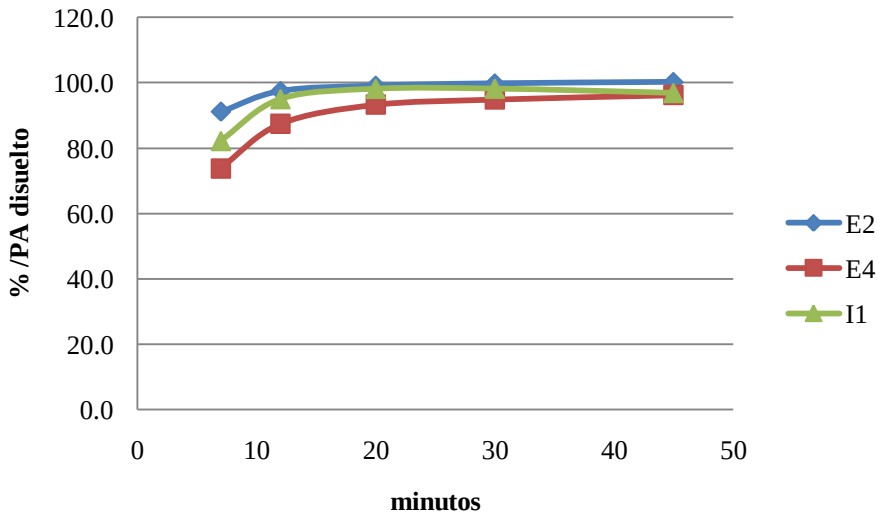



Figura 19. Perfil de disolución del medicamento genérico ($E_A$)

Tabla XXIIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (F)

| | Lote F1 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 47,6 | 8,83 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 66,8 | 6,59 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 85,3 | 4,63 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 94,1 | 1,30 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 99,6 | 2,81 | 96,9 | 5,75 |

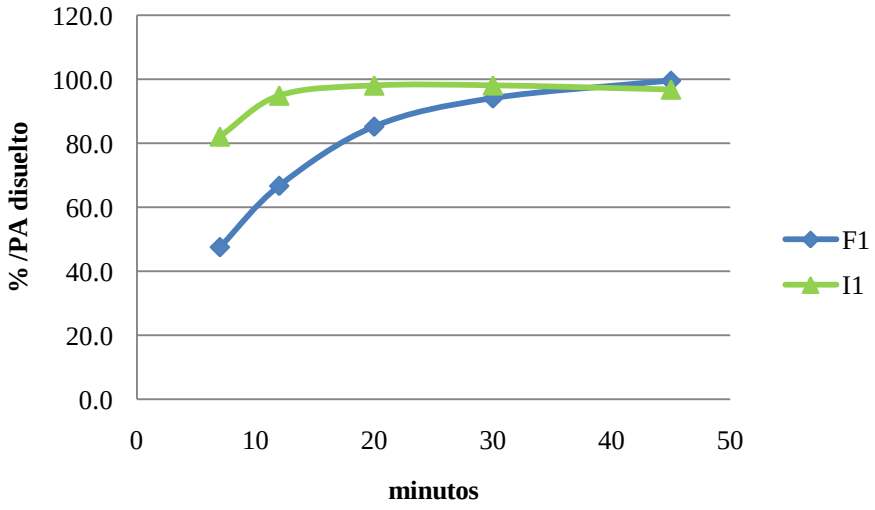



Figura 20. Perfil de disolución del medicamento genérico (F)

El resultado del factor de similitud entre los medicamentos F1 e I1 fue: $f_2 = 34$

Tabla XXIVa. Perfil de disolución del medicamento genérico (G)

| | Lote G1 | | Lote G2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 80,8 | 5,54 | 77,8 | 11,19 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 85,3 | 3,75 | 94,5 | 3,92 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 87,5 | 2,92 | 96,7 | 3,68 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 89,5 | 2,94 | 96,7 | 3,82 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 90,1 | 3,21 | 97,6 | 2,85 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXIVb. $f_2$ del medicamento genérico (G)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **G1 vs G2** | 56 |
| **G1 vs I1** | 54 |
| **G2 vs I1** | 80 |

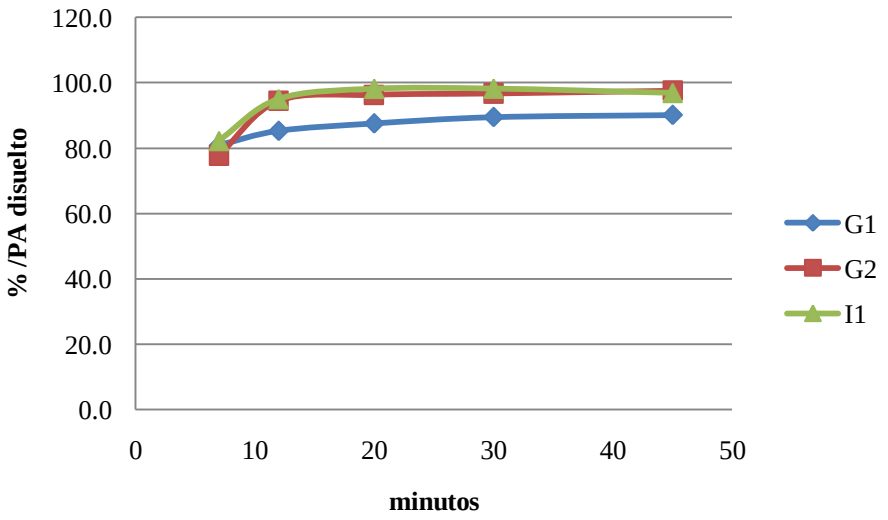



Figura 21. Perfil de disolución del medicamento genérico (G)

Tabla XXVa. Perfil de disolución del medicamento genérico (H)

| | Lote H1 | | Lote H2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 76,8 | 10,90 | 16,6 | 10,51 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 96,1 | 4,19 | 34,3 | 6,97 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 99,8 | 3,60 | 60,9 | 6,74 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 101,4 | 1,48 | 94,1 | 3,83 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 101,9 | 1,41 | 102,1 | 2,28 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXVb. $f_2$ del medicamento genérico (H)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **H1 vs H2** | 19 |
| **H1 vs I1** | 71 |
| **H2 vs I1** | 18 |

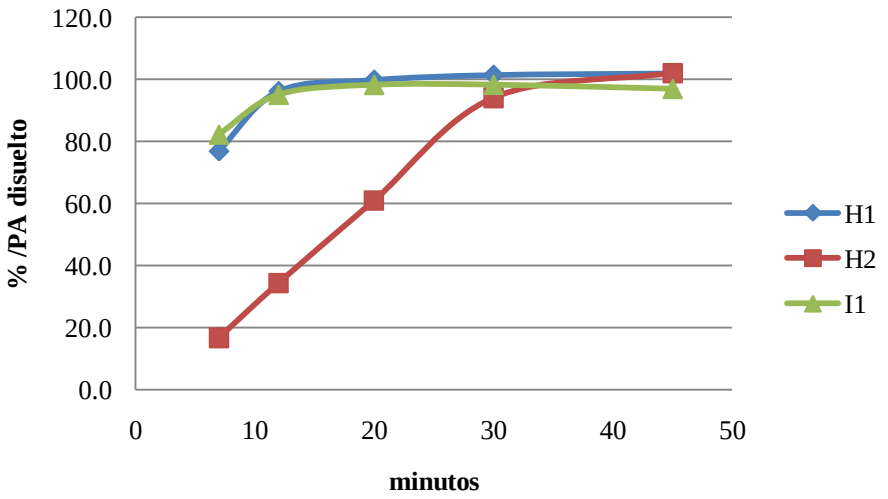



Figura 22. Perfil de disolución del medicamento genérico (H)

Tabla XXVIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (J)

| | Lote J1 | | Lote J2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 76,7 | 9,25 | 58,5 | 14,43 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 83,7 | 9,69 | 82,3 | 5,64 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 90,6 | 8,66 | 89,1 | 6,53 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 95,2 | 6,36 | 94,5 | 4,82 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 97,9 | 5,75 | 96,7 | 4,63 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXVIb. $f_2$ del medicamento genérico (J)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **J1 vs J2** | 54 |
| **J1 vs I1** | 58 |
| **J2 vs I1** | 45 |

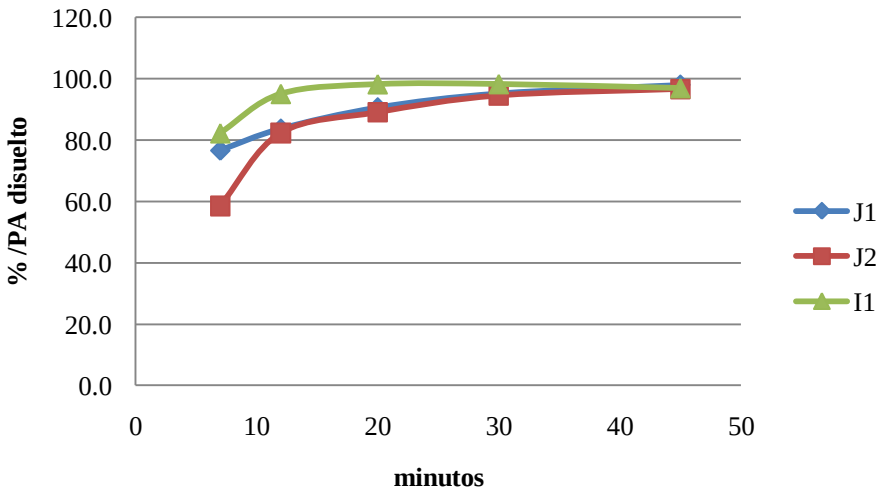



Figura 23. Perfil de disolución del medicamento genérico (J)

Tabla XXVIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (K)

| | Lote K1 | | Lote K2 | | Lote Referencia I1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 72,1 | 6,75 | 76,2 | 5,25 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 87,6 | 4,96 | 85,9 | 2,21 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 96,7 | 3,16 | 93,0 | 2,67 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 99,1 | 2,85 | 95,9 | 1,55 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 100,4 | 2,75 | 97,3 | 1,36 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXVIIb. f2 del medicamento genérico (K)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **K1 vs K2** | 73 |
| **K1 vs I1** | 86 |
| **K2 vs I1** | 63 |

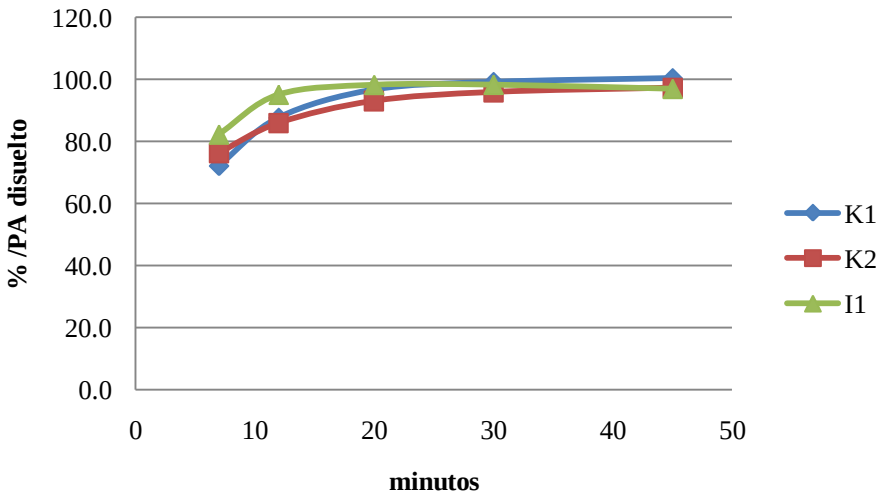



Figura 24. Perfil de disolución del medicamento genérico (K)

Tabla XXVIIIa. Perfil de disolución del medicamento genérico (L)

| | Lote L1 | | Lote L2 | | Lote Referencia | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Min** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** | **% Disuelto** | **% CV** |
| **7** | 52,1 | 12,42 | 80,6 | 6,04 | 82,2 | 9,27 |
| **12** | 82,5 | 6,54 | 94,6 | 2,93 | 95,0 | 3,77 |
| **20** | 93,0 | 7,59 | 97,9 | 2,03 | 98,2 | 2,32 |
| **30** | 95,3 | 3,26 | 98,5 | 1,93 | 98,2 | 2,18 |
| **45** | 96,0 | 3,35 | 99,2 | 2,44 | 96,9 | 5,75 |

Tabla XXVIIIb. $f_2$ del medicamento genérico (L)

| Comparación | $f_2$ |
|---|---|
| **L1 vs L2** | 42 |
| **L1 vs I1** | 41 |
| **L2 vs I1** | 89 |

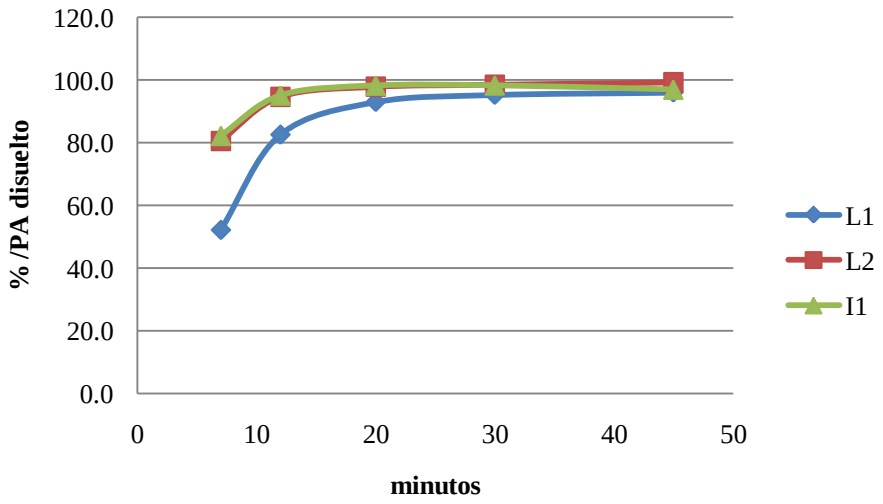



Figura 25. Perfil de disolución del medicamento genérico (L)

### 3.3 Validación del método analítico

El sistema espectrofotométrico empleado mostró una linealidad en el rango de concentración de 2 a 10 μg/mL (Figura 26) con un coeficiente de correlación de 0,9999 y un error relativo de 0,005 %.

La precisión del sistema también resultó satisfactoria para las concentraciones analizadas, obteniéndose un coeficiente de variación promedio de 0,93 % y un coeficiente de variación máximo de 1,81 % para la concentración de 8,0 μg/mL.

El método para llevar a cabo la cuantificación de ciprofloxacino en tabletas mostró una linealidad satisfactoria (Figura 27), con coeficiente de correlación de 0,9998, pendiente de 0,1142 y error relativo de 0,007 %. El método resultó preciso y exacto a la vez. Por otro lado, los espectros de absorción no se presentaron interferencias de otras quinolonas ni de excipientes contenidos en las tabletas a la longitud de onda de análisis.

Dado que el método espectrofotométrico cumple con los criterios de linealidad, precisión y exactitud establecidos en la FEUM y USP, se consideró que es adecuado para utilizarse en la cuantificación de ciprofloxacino en tabletas.

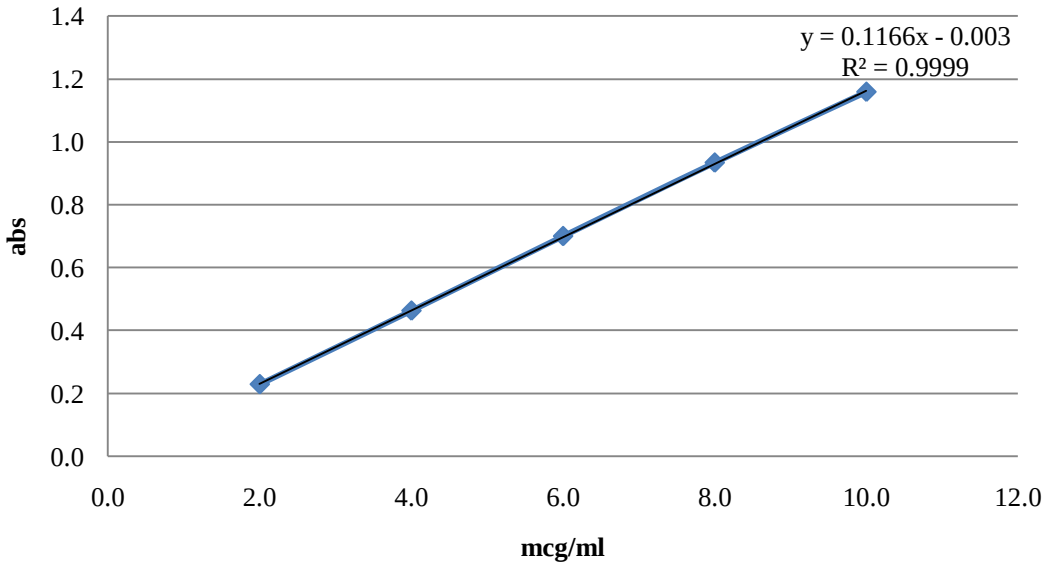



Figura 26. Linealidad del sistema

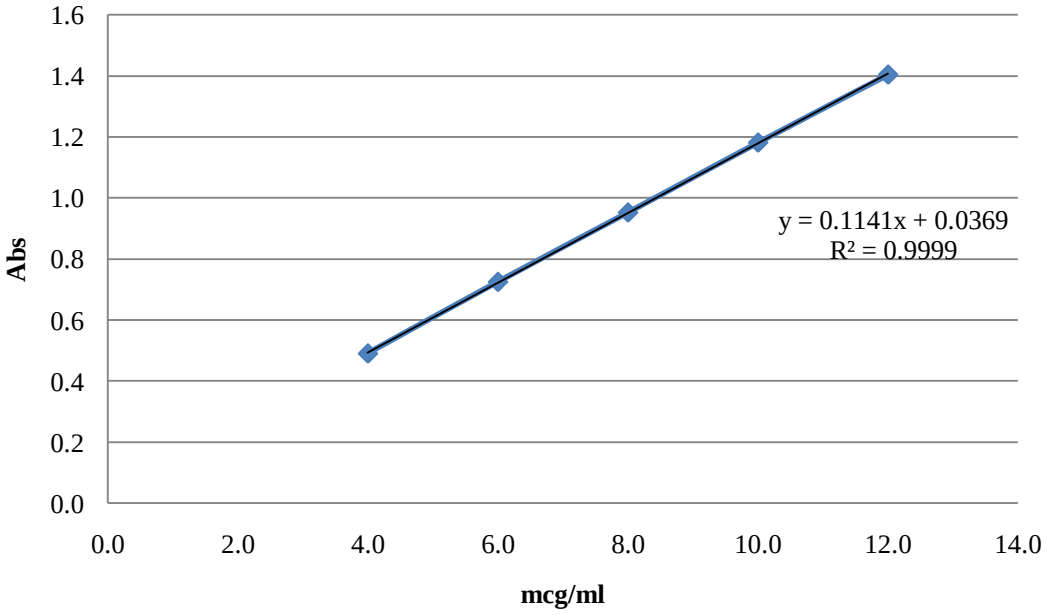



Figura 27. Linealidad del método

# CAPÍTULO 4

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La finalidad de este estudio fue comparar los parámetros de control de calidad establecidos en la Farmacopea Nacional, así como establecer una intercambiabilidad *in vitro*, mediante la comparación de los perfiles de disolución entre los medicamentos no innovadores y el medicamento innovador.

Se encontró en la determinación de diámetro, que en los lotes D1, H1 y D2 no existe diferencia estadísticamente significativa *($p<0,05$)*.

En el ensayo de espesor todos los lotes analizados presentaron una desviación estándar relativa menor al 5,0 % del límite establecido, lo cual refleja que se manejan dimensiones estándares y homogéneas para cada producto; sin embargo, todas las marcas son estadísticamente diferentes al medicamento de referencia en este parámetro *($p<0,05$)*.

Se presentó una desviación estándar relativa menor al 5,0 % del límite establecido para el peso de las tabletas de todos los lotes analizados, indicando la existencia de una mínima variabilidad en el proceso de elaboración para cada marca. Los lotes A1, G1, G2 e I2 no presentan diferencias estadísticamente significativas con el medicamento de referencia *($p<0,05$)*.

Para el parámetro de dureza, se encontró que los lotes F1, K1, C2 e I2 son estadísticamente iguales al medicamento de referencia *(p<0,05)*. Al comparar los lotes B1, B2, H2 y K2 con respecto al medicamento de referencia presentaron una menor dureza, lo cual indica la presencia de poco aglutinante o una débil compresión que puede acelerar la disolución del principio activo; caso contrario se presenta con los lotes L1, J2 cuya dureza es mayor con respecto al medicamento de referencia, siendo un indicativo de una mayor presencia de aglutinante o una compresión mayor de la máquina tableteadora, lo cual pudiera retrasar la disolución del principio activo que a su vez puede disminuir la biodisponibilidad del principio activo.

En la prueba de friabilidad, todos los lotes analizados presentaron un porcentaje de pérdida menor al 1,0 % esto comprueba que las tabletas presentan una buena resistencia al desgaste durante las etapas de manufactura y manipulación.

Los tiempos de desintegración de los lotes B1 y B2 son menores a los del medicamento de referencia, esto puede deberse a la presencia de una mayor cantidad de desintegrante acelerando la disolución del principio activo. Los lotes C1, F1, H2 y L1 presentaron un tiempo mayor que el de referencia indicando la presencia de una menor cantidad de agente desintegrante en sus formulaciones o una variación en proceso de compresión dando lugar a un retraso en la disolución del principio activo.

Todos los lotes analizados presentaron una concentración de principio activo en el rango establecido por Farmacopea, 100,0 $\pm$ 10,0 %. Los lotes A2, C1, C2, D1, D2, E1,

E2, E3, E4, F1, G2, H1, H2, I2 y L2 son estadísticamente iguales en potencia con respecto al medicamento de referencia *(p<0,05)*.

Los resultados obtenidos mostraron que cada lote analizado cumple con las especificaciones farmacopeicas tanto en la prueba de uniformidad de dosis, uniformidad de contenido y variación de masa presentando un coeficiente de variación menor del 6,0% indicando de esta manera que presentan una cantidad homogénea de principio activo. Al ser analizados los datos se encontró que los lotes C2, D1, D2, E1, E2, E3, F1, G1, G2, H1, H2, I2 y K1 no presentaron una diferencia estadísticamente significativa con respecto al medicamento de referencia *(p<0,05)*.

En la prueba de disolución, todos los lotes analizados presentaron más del 80,0 % del principio activo disuelto a los 30 minutos cumpliendo con la especificación de FEUM y USP. Tras analizar los datos se encontró que los lotes A1, A2, C1, D1, E1, E2, E3, G2, K1, K2 y L2 no presentaron una diferencia estadísticamente significativa con respecto al medicamento de referencia *(p<0,05)*.

A pesar de que los lotes estudiados cumplen con las pruebas de control de calidad, se observa una amplia variación en los parámetros farmacotécnicos intra e interlote, este aspecto también se observó en los estudios realizados por Adegbolagun, *et. al.*, 2007, Boustani-Kyriacos, *et. al.*, 2009 y Brevedan, *et. al.*, 2009 cuando analizaron solamente un lote de diferentes marcas.

Los lotes del medicamento de referencia: I1 e I2 mostraron un perfil característico correspondiente a una completa y rápida velocidad de disolución.

Al aplicar la prueba $f_2$, los perfiles de disolución de los lotes B1, F1, H2, J2 y L1 presentaron un valor menor a 50 con respecto al medicamento de referencia (I1), este comportamiento puede deberse a diferencias en su formulación o a los procesos de manufactura principalmente.

Los lotes B1 y B2 presentaron una velocidad de disolución mayor comparada a la del medicamento de referencia, mostrando en todos los tiempos una mayor concentración de principio activo disuelto. Tras establecer una relación entre el tiempo de desintegración y disolución, se encontró que los lotes B1 y B2 presentaron una desintegración muy rápida. En el caso de los lotes F1, H2, J2 y L1 se observaron marcadas diferencias en el comportamiento de la velocidad de disolución sobre todo en los tiempos iniciales al compararse con el medicamento de referencia. A pesar de que el lote F1 es estadísticamente igual al medicamento de referencia en el parámetro de dureza, no lo es en el tiempo de desintegración siendo 10,2 veces mayor que el de referencia, mostrando que una menor cantidad de desintegrante puede retardar la disolución del principio activo. Para los lotes J2 y L1 al establecer una relación entre la dureza y la disolución se encontró que presentan una dureza 2,4 veces mayor que el de referencia indicando que la presencia del agente aglutinante en la formulación puede retardar la liberación y posterior disolución del principio activo.

Por otro lado, los perfiles de disolución permiten asegurar el comportamiento uniforme de liberación y disolución del principio activo tanto entre unidades de un mismo lote como entre distintos lotes de una misma marca. Al analizar los coeficientes de variación y siguiendo las especificaciones establecidas en la NOM-177-SSA1 -1998, no más del 20,0 % para el primer tiempo y no más del 10,0 % para los tiempos subsecuentes, se observó que todos los lotes analizados presentaron un comportamiento uniforme entre las unidades de un mismo lote.

Sin embargo, tras calcular el valor de $f_2$ con la finalidad de demostrar la similitud entre un lote y otro de una misma marca, se encontró que los lotes pertenecientes a las marcas H y L resultan ser no similares entre sus perfiles de disolución. Al analizar los tiempos de desintegración se encontró que el lote H2 presenta un tiempo de desintegración tres veces mayor que al del lote H1, lo cual indica que la presencia de una mayor cantidad de agente aglutinante en su formulación. En lo que se refiere a la marca L tras analizar los tiempos de desintegración y dureza de los dos lotes, se encontró que el lote L1 presenta un valor mayor tanto en el tiempo de desintegración como en la dureza con respecto al lote L2 esto indica una mayor cantidad de desintegrante y aglutinante en la formulación. Tal como lo demuestra Pérez Lozano, *et. al.*, 2003 aún tratándose de la misma especialidad farmacéutica de un mismo laboratorio, a una variación en la proporción de los excipientes en la fórmula o variaciones durante el proceso de manufactura pueden afectar la disolución del principio activo.

Por otro lado, existen factores que pueden afectar la prueba de disolución entre ellos se encuentran los que están relacionados con las propiedades fisicoquímicas del

principio activo como son la solubilidad, tamaño de partícula, estado cristalino, polimorfismo, entre otros; de igual manera existen factores que afectan la prueba como la temperatura, la viscosidad del medio y la velocidad de agitación principalmente. Es importante mencionar que los factores que están relacionados con la forma farmacéutica como son la naturaleza y composición de los excipientes así como una variación en su formulación, además de los factores relacionados en la elaboración de sólidos orales como lo es la adecuada fuerza de compresión pueden influir significativamente en la disolución del principio activo.

Los valores de costo/unidad presentan una gran dispersión, observándose un valor mínimo de $1,34 y un máximo de $14,11, para las muestras C1 e I2 respectivamente (Tabla III); así mismo es importante mencionar que existe una variación importante en el costo de un mismo producto que se comercializa ya sea entre diferentes distribuidoras y/o farmacias, tal es el caso de las marcas C, E, G, H y L principalmente.

Los lotes A1, E1 y L2 presentan un desempeño de disolución comparable al medicamento de referencia, sin embargo tienen un costo 1,7 veces menor al innovador. Por otro lado, los lotes B1, F1, H2 y J2 que muestran un costo 6,3 veces menor al innovador presentaron una menor eficiencia en la disolución. En el caso del lote L1 que presenta una disolución menor y además es un medicamento que no siempre se encuentran entre los más accesibles en términos de costo para el paciente.

Uno de los objetivos de este estudio fue demostrar que el método espectrofotométrico puede ser un método analítico sensible, de uso sencillo, rápido y de

menor costo para llevar a cabo la cuantificación de clorhidrato de ciprofloxacino en tabletas.

El método fue reproducible y consistente con los resultados obtenidos por el método de CLAR, método establecido por la Farmacopea, que mediante un análisis de varianza de una sola vía, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas *($p<0,05$)*. Así mismo, presentó una buena precisión. Por otro lado, los excipientes utilizados en tabletas, como otras quinolonas no presentaron interferencia con el procedimiento ni con el resultado.

# CAPÍTULO 5

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Todos los lotes analizados en este estudio cumplieron satisfactoriamente con las pruebas oficiales de control de calidad descritas en la FEUM y USP.

Se demostró que el método espectrofotométrico puede ser un método analítico sensible, de uso sencillo, rápido y de menor costo para llevar a cabo la cuantificación de clorhidrato de ciprofloxacino en tabletas.

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que los perfiles de disolución de las marcas B, F, H, J y L son diferentes al medicamento de referencia.

Las marcas H y L presentan diferencias en sus perfiles de disolución interlote, esto debido a una variación en la composición de los excipientes en la fórmula o variaciones durante el proceso de manufactura que finalmente afecten la disolución y muy probablemente se verá afectada la biodisponibilidad del medicamento.

Los lotes A1, E1 y L2 se pueden considerar como equivalentes farmacéuticos, además de que poseen un menor costo que el medicamento innovador.

El perfil de disolución es una herramienta de calidad que permite evaluar la eficacia durante el proceso de manufactura de los sólidos orales con la finalidad de

controlar la homogeneidad interlote y con respecto al innovador, además de ser una prueba que permite establecer bioequivalencia para algunos medicamentos.

Es conveniente llevar a cabo un estudio de bioequivalencia con el fin de establecer si existen diferencias significativas entre el perfil de disolución *in-vitro* y el comportamiento del medicamento *in-vivo*.

## REFERENCIAS


Adegbolagun OA, Olalade OA, Osumah SE. Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. Trop J Pharmaceut Res 2007; 6(3): 737-45.

Avendaño C. La inhibición enzimática como objetivo en el diseño de fármacos (I). Agentes quimioterápicos. En Avendaño C Editor. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª Ed. España: Ed. Mc GrawHill; 2004. p. 239-40.

Arzamastesev AP, Sadchikova NP, Lutteseva TY. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control. Pharm Chem J 2003; 37(1): 39-45.

Beltrán C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: utilidad práctica. Rev Chil Infect 2004; 21 Suppl 1: S39-44.

Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. Salud Pública de México 2005; 47(3): 219-26.

Boustani Kyriacos S, Boukarim C, Safi W, Mroueh M, Bou Maoun A, El-Khoury G, Shehayeb R. In vitro testing of ciprofloxacin formulations and preliminary study of BCS biowaiver. J Food Drug Anal 2009; 17(2): 78-84.

Brevedan MI, Varillas MA, González Vidal NG, Pizzorno MT. Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de ciprofloxacino del mercado argentino. Lat Am J Pharm 2009; 28(5): 768-74.

Calva-Mercado JJ, Castillo G, López-Vidal Y. Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: Estudio epidemiológico en cinco ciudades de la República Mexicana. Gac Méd Méx 2005; 141(4): 253-8.

(CDER), Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailabilityand bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutichs classification system. U.S Department of Health and Human Services. Disponible en: http://www.fda.gov./cder/guidance/3618fnl.pdf. [Acceso octubre 2008].

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Medicamentos Genéricos Intercambiables. Disponible en: http://www.cofepris.gob.mx/pyp/gi/gi_faq.htm [Acceso 1 Abril, 2008].

Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Ed. México: Secretaría de Salud; 2004. p. 53-4, 384-7, 392-400, 462, 1510-1, 2133-5.

Cook J, Addicks W, Wu YH. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development- an industrial view. The AAPS Journal 2008; 10(2): 306-10.

Da Silva AD, De Almeida MV, De Souza MVN, Couri MRC. Biological activity and synthetic metodologies for the preparation of fluoroquinolones, a class of potent antibacterial agents. Current Medical Chemestry 2003; 10(1): 21-39.

Davidson AG. A multinational survey of the quality of carbamazepine tablets. Drug Dev Ind Pharm 1995; 21(19): 2167-86.

Domínguez AM, Hurtado y de la Peña M. Perfiles de disolución de productos comerciales de paracetamol. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 1996; 27(1): 13-9

Dressman J. Dissolution testing of immediate release products and it application for forecasting in vivo performance. En: Dressman J, Lennernäs, editores. Oral drug absorption: prediction and assessement. lª Ed. E.U.A: Ed. Marcel Dekker; 2000. p. 155-81.

Drug Information Online. Ciprofloxacin. Disponible en: http://www.drugs.com/pro/ciprofloxacin.html [Acceso 30 Julio 2009]

DynaMed. EBSCO. Ciprofloxacin. Disponible en: http://dynaweb.ebscohost.com/Detail.aspx?id=233387&sid=ead29dbf-9563-4bc7-abb2-67ac45521871@SRCSM2 [Acceso 30 Julio 2009.]

Enríquez-Rubio E, Frati-Munari AC, González-Pier E. Hacia una política farmacéutica integral para México. Secretaría de Salud. México. 2005. p. 13, 31, 42.

Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, Johnson MA, Leyes AE. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). Curr Med Res Opin 2003; 19(8): 781-9.

García AJ, Martos F, Sánchez de la Cuesta F. Genéricos: ¿buenos o malos? Conocimientos y actitudes de los médicos ante los medicamentos genéricos. Gac Sanit 2003; 17(2): 144-9.

Gracia Vásquez SL, Hernández Benítez MA, Nájera Martínez B. Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. Ciencia UANL 2004; 7(2): 184-9.

Guay DRP. Quinolones. En Piscitelli SC, Rodvold K editores. Drug interactions in infectious diseases. 8°ed. Totawa: Ed. Human Press Inc; 2005. p. 215-53.

Hernández-Abad VJ, Castaneda-Hernández G, Garcia-Jimenez S, Marroquin-Segura R, Sanchez-Gonzalez E. Evaluation of the quality of four mexican drug products containing sodium naproxen. J Clin Pharm Therapeut 2008; 33(3): 237-42.

Hurtado y de la Peña, M, Vargas Alvarado Y, Dominguez-Ramirez AM, Cortes Arroyo AR. Comparison of dissolution profiles for albendazol tablets using USP apparatus 2 and 4. Drug Dev Ind Pharm 2003; 29 (7): 777-84.

Jung H, Milan RC, Girard ME, Leon F, Montoya MA. Bioequivalence study of carbamazepine tablets: in vitro/in vivo correlation. Int J Pharm 1997; 152(1): 37-44.

Karlage KL, Myrdal PB. Comparison of three pharmaceutical products obtained from Mexico and the United States: A case study. Drug Dev Ind Pharm 2005; 31(10): 993-1000.

Koch H, Landen H, Stauch K. Intravenous or sequential ciprofloxacin therapy in hospitalised patients with a broad spectrum of infections a post-marketing surveillance study. Clin Drug Invest 2006; 26(11): 645-54.

Leal G, Martínez C. Puntos de vista sobre la industria químico-farmacéutica. Un parpadeo sobre un actor de la arena de la política pública de salud y seguridad social. El cotidiano 2001; 17(2): 89-104.

Lee SL, Raw AS, Yu L. Dissolution testing. En: Krishna R, Yu L editores. Biopharmaceutics applications in drug development. 1ª Ed. E.U.A: Ed. Springer; 2008. p. 47-74.

Mayet CL, Jung-Cook H, Mendoza AO, Rodriguez JM. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2008; 39(4): 4-8.

Mella S, Acuña G, Muñoz M, Perez C, Labarca J, Gonzalez G, Bello H, Dominguez M, Zemelman R. Quinolonas: aspectos generales sobre su estructura y clasificación. Rev Chil Infect 2000; 17(1): 53-66.

Mendoza Patiño N, Figueroa Hernández JL. Medicamentos genéricos o nombres genéricos de los medicamentos. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM 2004; 47(4): 164-5

Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agentes. Chem Rev 2005; 105(2): 559-92.

Moïse P, Docteur E. Las políticas de precios y reembolsos farmacéuticos en México, OCDE, 2007. Salud Pública de México 2008; 50 Suppl 4: S504-10.

Molina Salazar RE, González Marín E, Carbajar de Nova C. Competencia y precios en el mercado farmacéutico mexicano. Salud Pública de México 2008; 50 Suppl 4: S496-S503.

Montes de Oca-Rosas D, Mijares-Torres R, Montes de Oca-Fernández E. Estudio de los medicamentos genéricos intercambiables como una alternativa en la prescripción médica. Rev Sanid Milit Mex 2006; 60(3): 181-5.

Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. Clin Drug Invest 2005; 52(2): 135-52.

Núñez FB. Programa Uso racional de antibióticos, Módulo VI. Las quinolonas. p. 19-25, Bristol-Myers Squibb, Ecuador 2007. Disponible en: http://www.usfq.edu.ec/ura/pdf6/mod6.pdf [Acceso 3 Abril 2008].

Otsuka M, Akizuki Y, Otsuka K, Yanagisawa S, Kamae I, Jorgenson JA. A comparison of the technical quality of american and japanese ranitidine tablets. Dissolution Technologies 2007; 14(3): 22-8.

Palma Aguirre JA. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? Rev Med IMSS 2005; 43(4): 277-9.

Papa E, Fick J, Lindberg R, Johansson M, Gramatica P, Andersson P. Multivariate chemical mapping of antibiotics and identificacion of structurally representative substance. Environ Sci Technol 2007; 41(5): 1653-61.

Patel SA, Patel NM, Patel MM. Simultaneous spectrophotometric estimation of ciprofloxacin and ornidazole in tablets. Indian J Pharm Sci 2006; 68(5): 665-7.

Pérez Lozano P, García Montoya E, Orriols Reig A. Estudio comparativo de cinéticas de disolución de una misma especialidad farmacéutica y diferentes países europeos. (VI Congreso SEFIG y 3as Jornadas TF del 9 al 11 Febrero 2003). Granada, España 2003. p. 365-8.

Petan J, Undre N, First M, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physiochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. Transplant Proc 2008; 40(5): 1439-42.

Petri W, Mandell G. Fármacos antimicrobianos: sulfonaminas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de vías urinarias. En: Bruton L, Laza J, Editores. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman & Gilman. 9ª Ed. México: Mc GrawHill Inteamericana; 1996. p. 1132-6.

Pfaller MA, Jones RN. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 46 T2: 25-37.

Qureshi SA, McGilveray IJ. Assessment of pharmaceutical quality of furosemide tablets from multinational markets. Drug Dev Ind Pharm 1998; 24(11): 995-1005.

Roja Camargo JJ. Farmacotecnia I. Módulo 10. Parámetros de calidad de los comprimidos. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia 2004. Disponible en: http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/intro.html [Acceso 30 Julio 2009]

Rudnic EM, Schwartz JD. Oral Solid Dosage Forms. En: Gennaro AR editor. Remington The Science and Practice of Pharmacy. 20ª Ed. E.U.A: ed. Lippincot Williams & Wilkins; 2000. p. 882-5.

Secretaría de Salud. 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.

Disponible en: http://www.cofepris.gob.mx/bv/mj/noms/177ssa1.pdf [Acceso 7 Marzo, 2008].

Therapeutic Systems Research Laboratories (TSRL). Biopharmaceutics Classification System (BCS). Disponible en: http://www.tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm [Acceso 1 Febrero, 2009].

Thomson. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. ed. 52. México 2006. p. 166.

Tong C, Lozano R, Mao Y, Mirza T, Löbenberg, Nickerson B, Gray V, Wang Q. The value of in vitro dissolution in drug development. A position paper from the AAPS in vitro release and dissolution focus group. Pharm Tech 2009; 33(4): 52-64.

Trefi S, Gilard V, Malet-Martino M, Martino R. Generic ciprofloxacin tablets contain the stated amount of drug and different impurity profiles. J Pharmaceut Biomed Anal 2007; 44(3): 743–54.

United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 29/NF 24. Easton (PA): Ed. Mack; 2006. p. 3324.

Vacca González CP, Fitzgerald J, Bermúdez JA. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Amércias. Rev Panam Salud Pública 2006; 20(5): 314-23.

Vargas-Alvarado Y, López-Moreno A, Poot-López L.F. Importancia terapéutica de los antibióticos y su resistencia bacteriana. Informacéutico 2008; 15(4): 14-8.

Vázquez JL, Montero MT, Merino S, Domenech O, Berlanga M, Viñas M, Hernandez-Borrell J. Location and nature of the surface membrane binding site of ciprofloxacin: a fluorescence study. Langmuir 2001; 17(4): 1009-14.

Veronin MA, Nguyen NT. Comparison of simvastatin tablets from the US and International market obtained via the internet. Ann Pharmacother 2008; 42(7): 613-20.

Vinod S. Dissolution: a quality control test vs. a bioequivalence test. Dissolution Technologies 2001; 8(4): 1-2.

Wirtz VJ, Reich MR, Leyva Flores R, Dreser A. Medicines in Mexico, 1990-2004: systematic review of research on access and use. Salud pública de México 2008; 50 Suppl 4: S470-79.

Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP, Shah VP, Lesko LJ, Chen ML, Lee VHL, Hussain AS. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extension. Pharmaceutical Research 2002; 19(7): 921-5.

Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ. A critical review of the fluorquinoles. Drugs 2002; 62(1): 13-59.

**APÉDICES**

## APÉNDICE A

## CRITERIOS PARA DETERMINAR EL TIPO DE PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD PARA CONSIDERAR A UN MEDICAMENTO COMO GENÉRICO

I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:

- **a.** Soluciones acuosas para uso parenteral
- **b.** Soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos
- **c.** Gases
- **d.** Medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo
- **e.** Medicamentos para inhalación en solución acuosa
- **f.** Medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador.

Los medicamentos que aparece en la "Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos", se determinan las pruebas que deberán aplicarse y señala el producto de referencia designado y el listado denominado: "Designación general de pruebas de intercambiabilidad", la prueba de intercambiabilidad a que se refiere el inciso (I) se identifica con la letra "A".

II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción, deberán someterse a

pruebas de perfil de disolución. Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que, sin estar incluidos en cualquiera de los supuestos anteriores, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1,2, 4,5 y 6,8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro.

En la relación de medicamentos que aparece en el artículo segundo del presente Acuerdo, la prueba de intercambiabilidad a que se refiere el inciso (II) se identifica con la letra "B".

III. Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia se seguirán los siguientes criterios:

CRITERIO 1: FORMA FARMACÉUTICA

i. Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata
ii. Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada
iii. Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas)
iv. Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión
v. Formas farmacéuticas con combinación de activos

CRITERIO 2: MARGEN TERAPÉUTICO ESTRECHO

i. Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre su concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos aquellos medicamentos que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas.

CRITERIO 3: GRUPO TERAPÉUTICO

i. Todos aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizados para el tratamiento de padecimientos graves:
    1. Antibióticos
    2. Hormonales
    3. Antineoplásicos
    4. Cardiotónicos
    5. Antiepilépticos
    6. Inmunosupresores
    7. Virostáticos
    8. Hipoglucemiantes

CRITERIO 4: FARMACOCINÉTICO

i. Medicamentos con farmacocinética no lineal
ii. Medicamentos con baja absorción conocida
iii. Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%)
iv. Medicamentos con vías metabólicas combinadas

v. Medicamentos sin información sobre su farmacocinética

CRITERIO 5: FISICOQUÍMICO

i. Fármacos con baja solubilidad.

ii. Fármacos con polimorfismo

iii. Fármacos altamente inestables

Todos los fármacos que se encuentren en cualquiera de los supuestos anteriores deberán presentar para su inclusión en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables una prueba de Bioequivalencia.

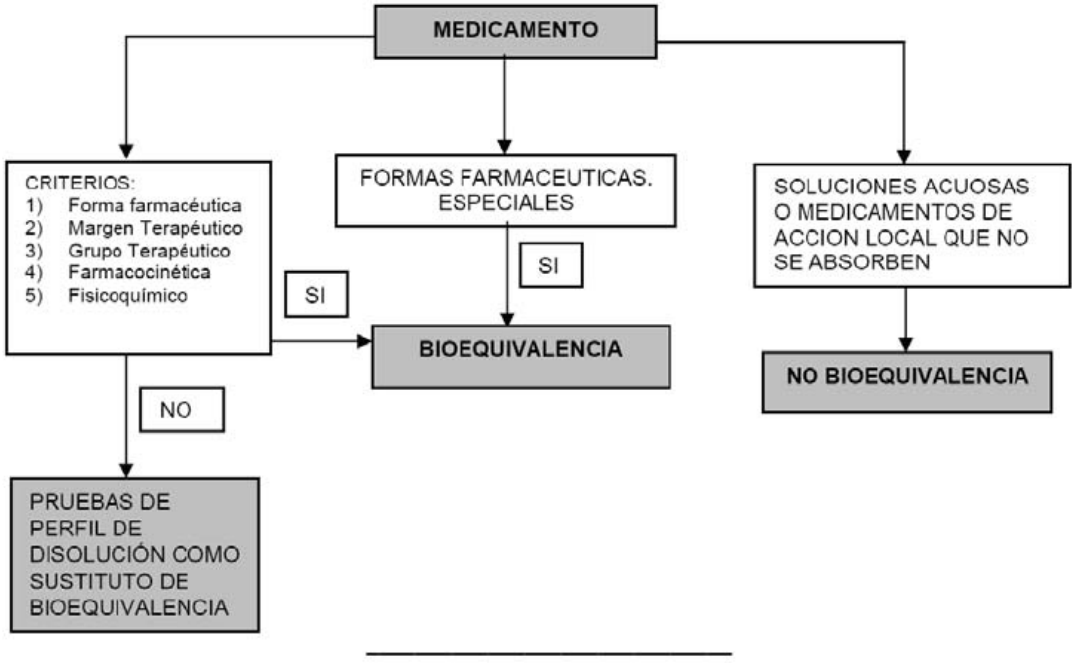
En la relación de medicamentos que aparece en el artículo segundo del presente Acuerdo, la prueba de intercambiabilidad a que se refiere el inciso (III) se identifica con la letra "C".

En el diagrama anexo se describe la secuencia de decisiones para asignar, a determinado medicamento, la prueba de intercambiabilidad que le corresponde.

En caso de no existir información suficiente de un medicamento, debidamente acreditada en publicaciones internacionales, se deberá en todos los casos realizar la prueba de Bioequivalencia, aun cuando no se encuentre en ninguno de los supuestos anteriores.

Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, se deben llevar a cabo según lo establecido en la 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 prueba, vigente.

En el diagrama anexo se describe la secuencia de decisiones para asignar a los medicamentos la prueba de intercambiabilidad.

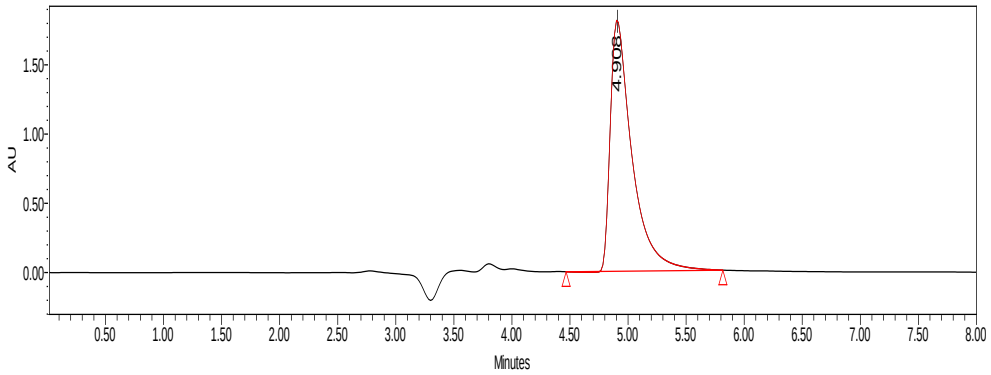


## APÉNDICE B

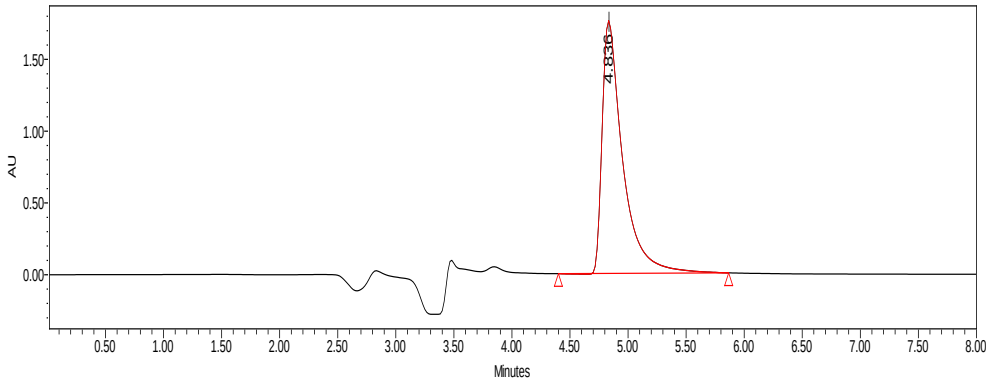
## ENSAYO DE IDENTIDAD

## CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

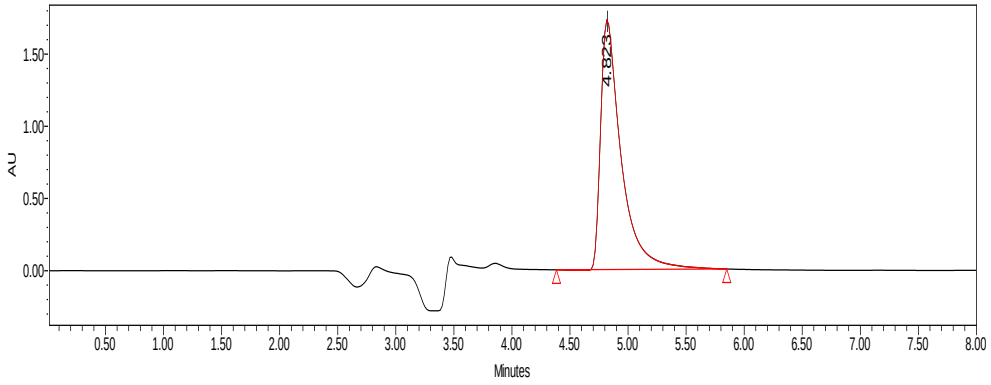
1. Cromatograma de la sustancia de referencia.



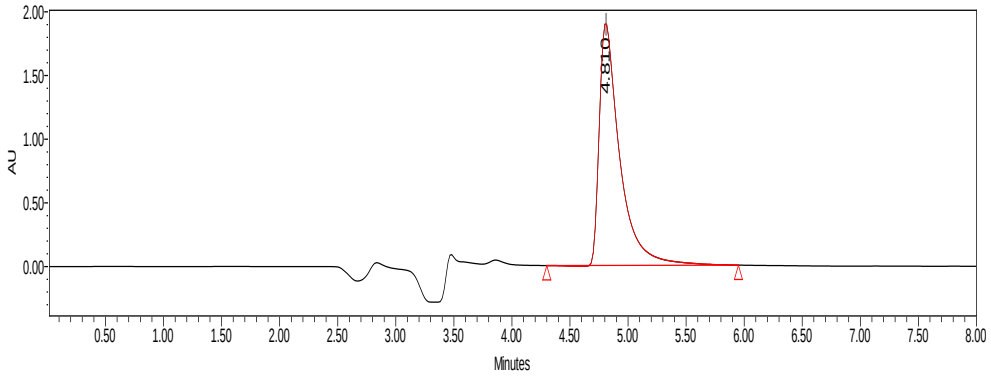

2. Cromatograma de la muestra A1.



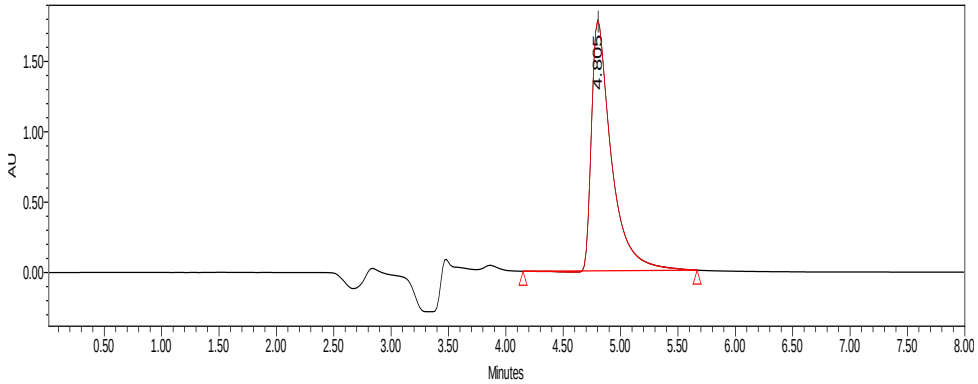
3. Cromatograma de la muestra A2.



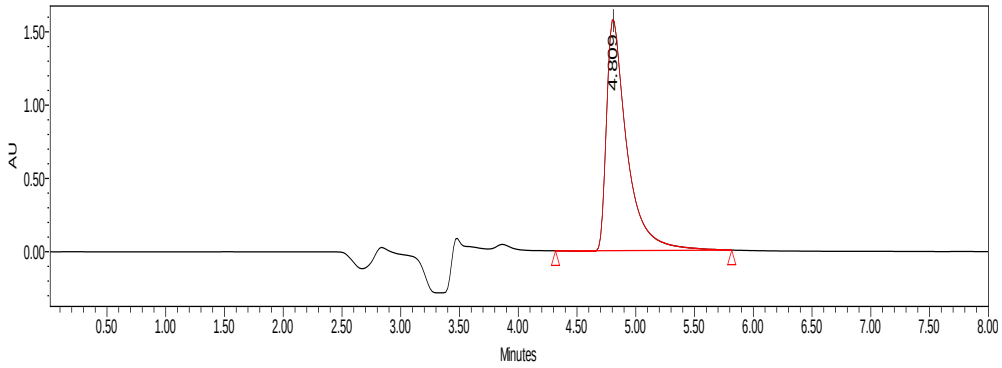

4. Cromatograma de la muestra B1.



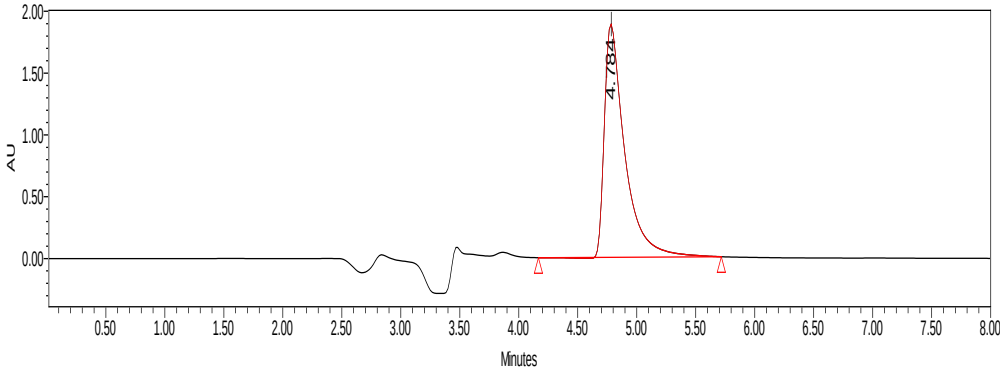

5. Cromatograma de la muestra B2.



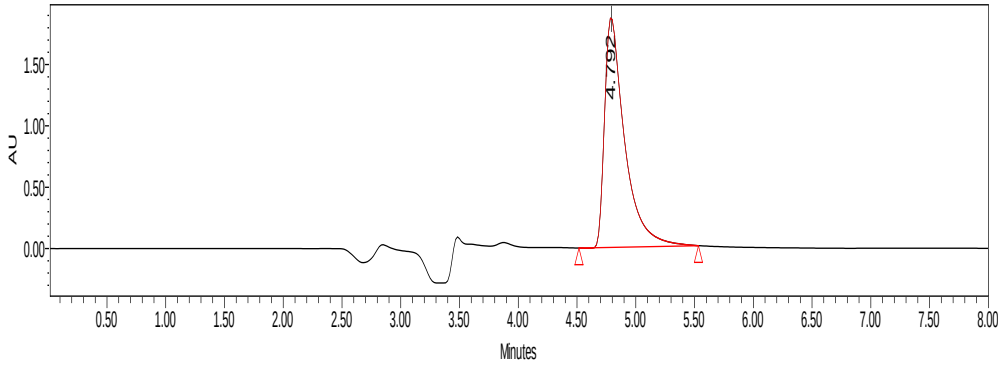
6. Cromatograma de la muestra C1.



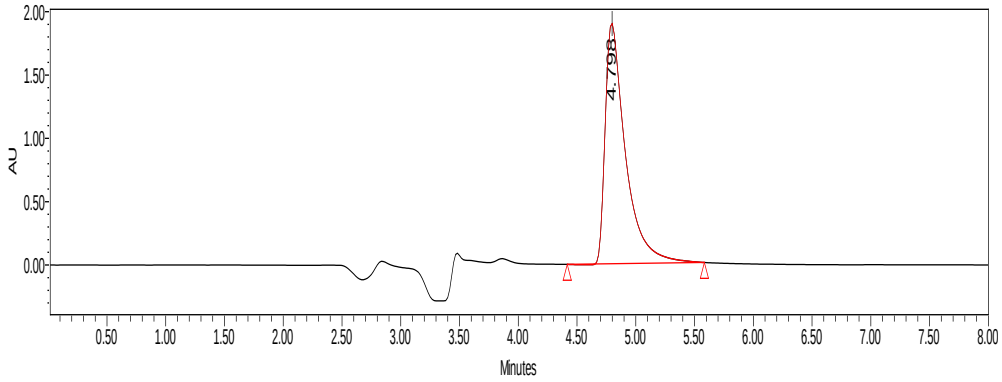

7. Cromatograma de la muestra C2.



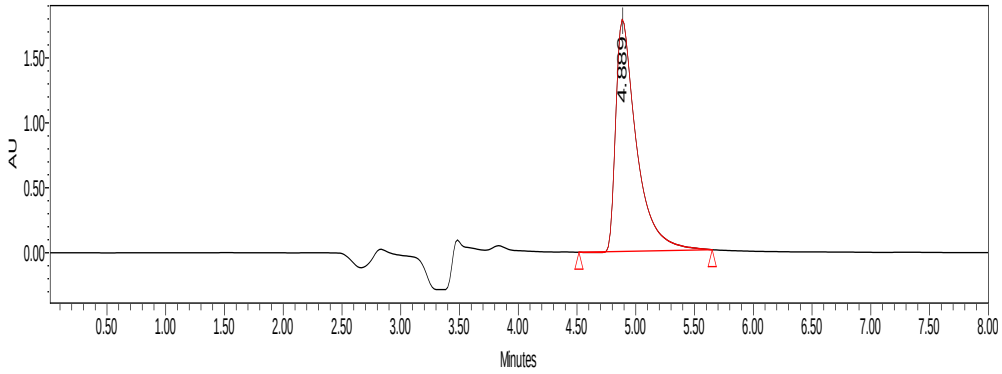

8. Cromatograma de la muestra D1.



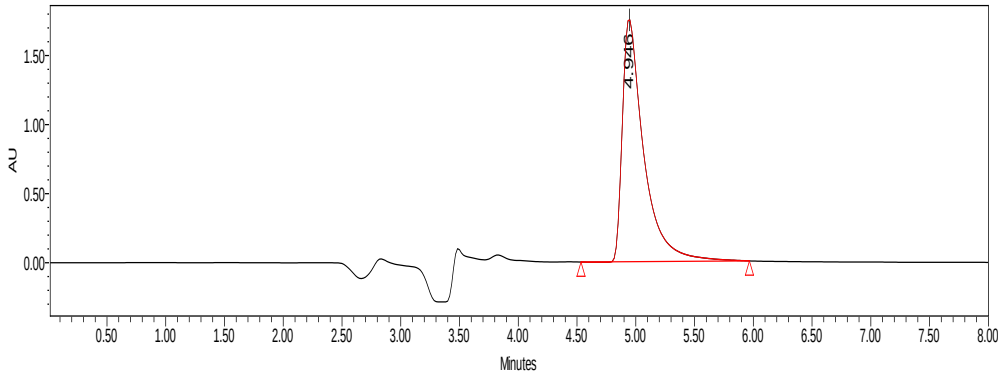
9. Cromatograma de la muestra D2.



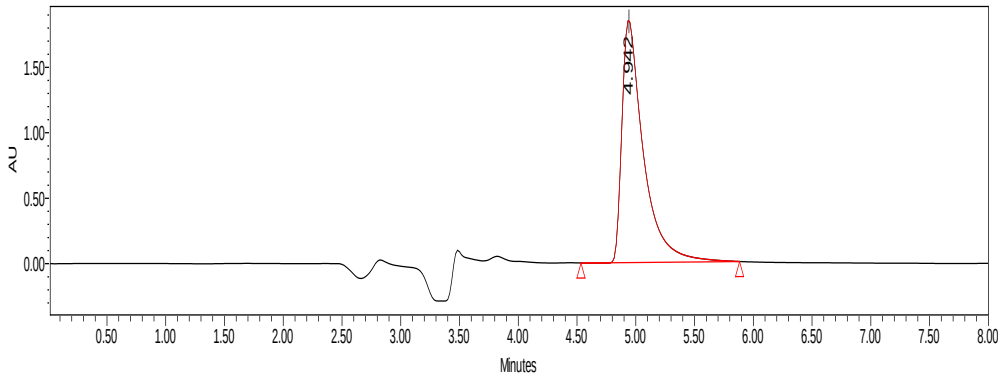

10. Cromatograma de la muestra E1.



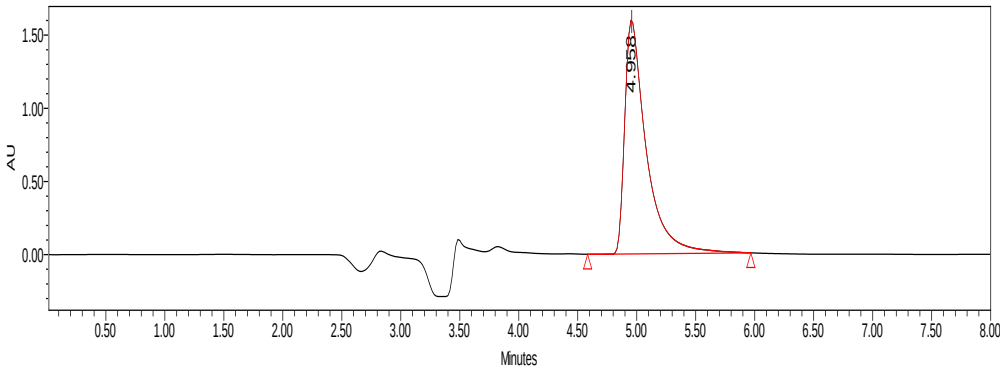

11. Cromatograma de la muestra E3.



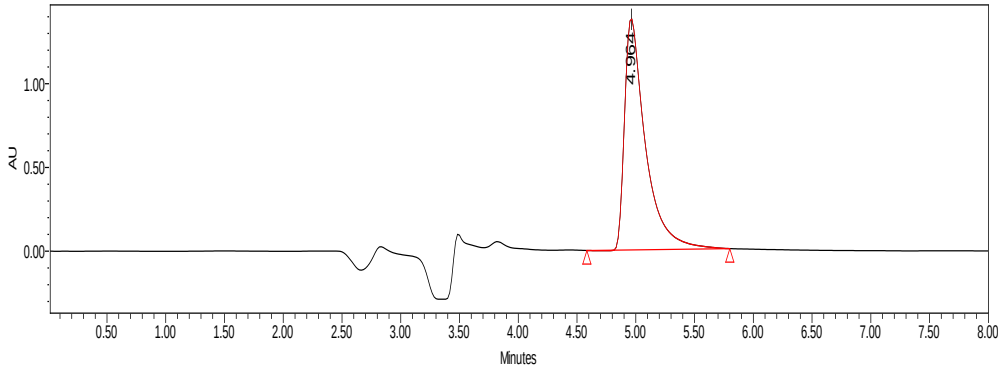
12. Cromatograma de la muestra E2.



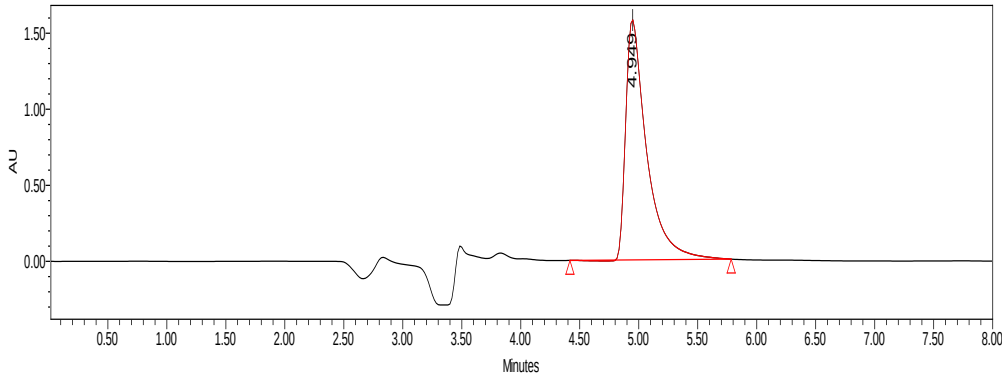

13. Cromatograma de la muestra E4.



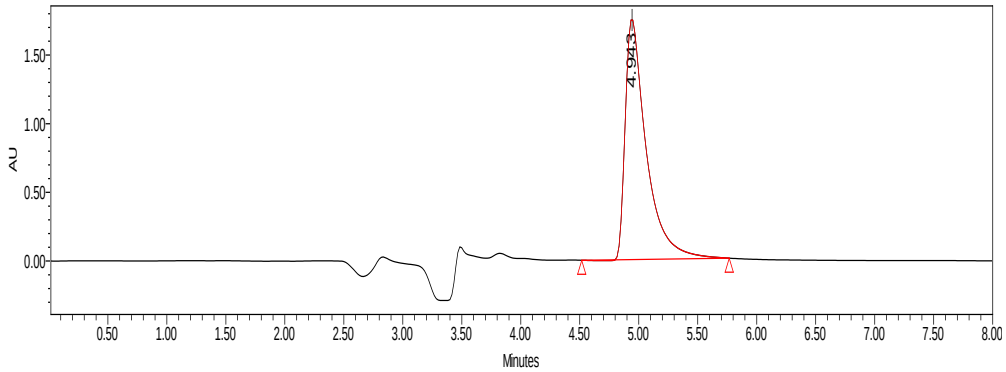

14. Cromatograma de la muestra F1.



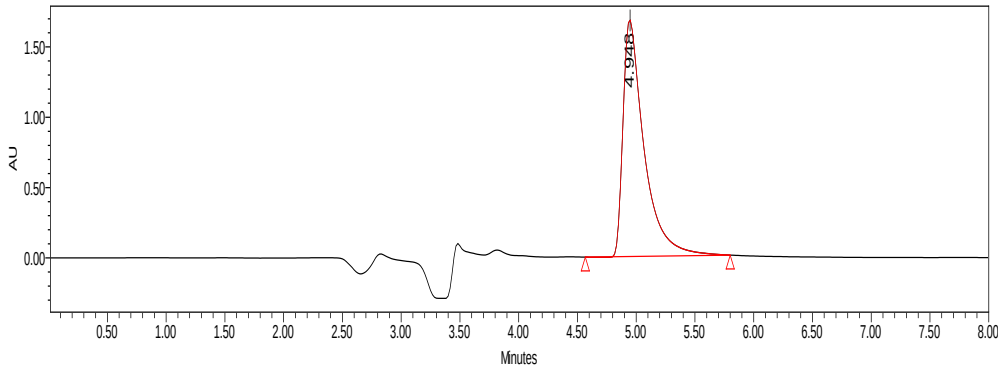
15. Cromatograma de la muestra G1.



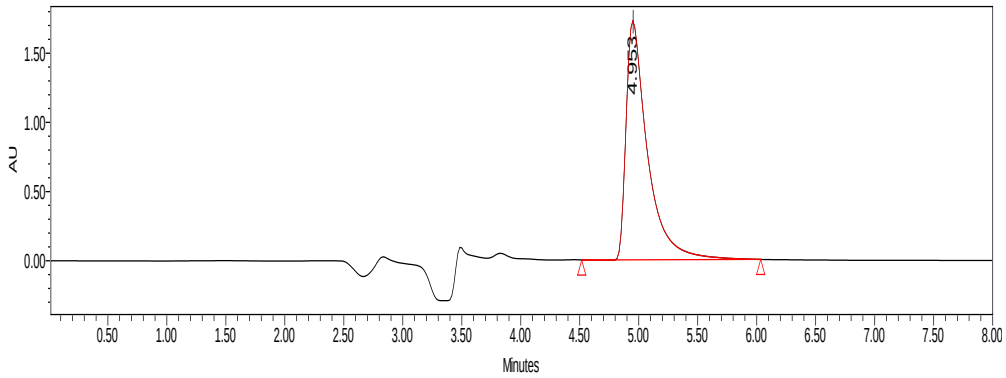

16. Cromatograma de la muestra G2.



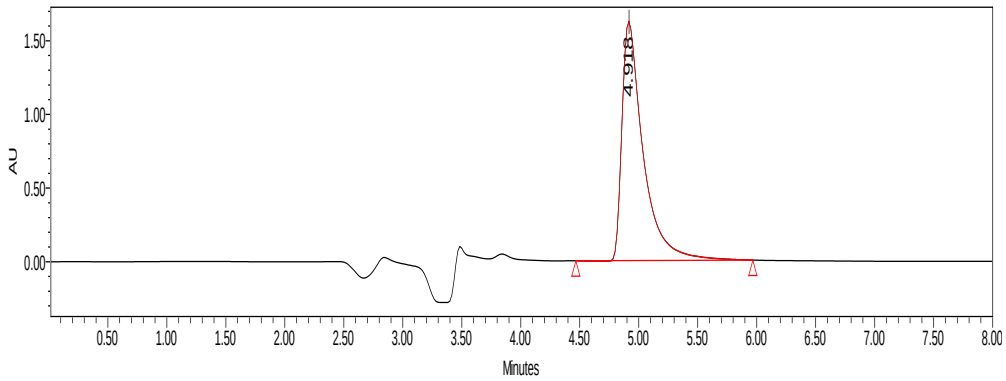

17. Cromatograma de la muestra H1.



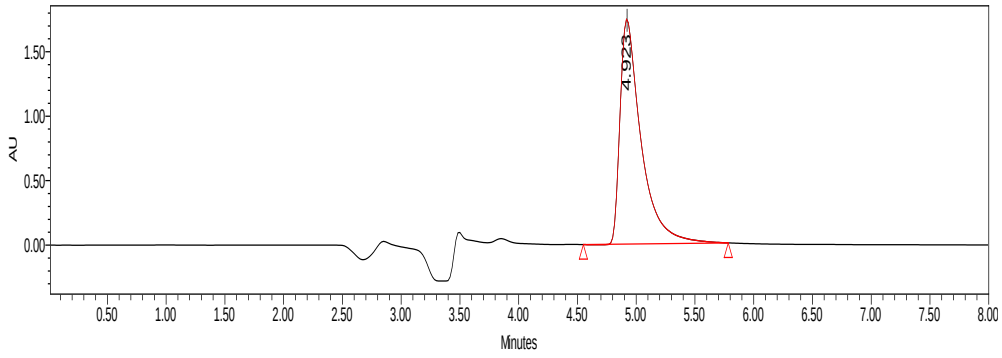
18. Cromatograma de la muestra H2.



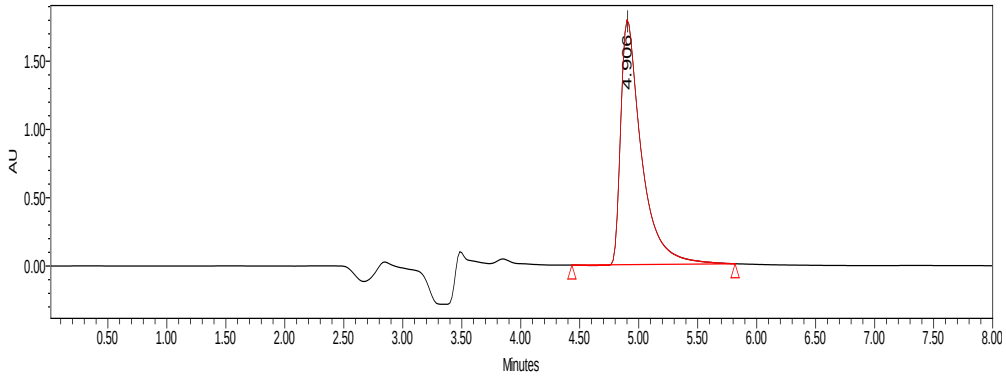

19. Cromatograma de la muestra I1.



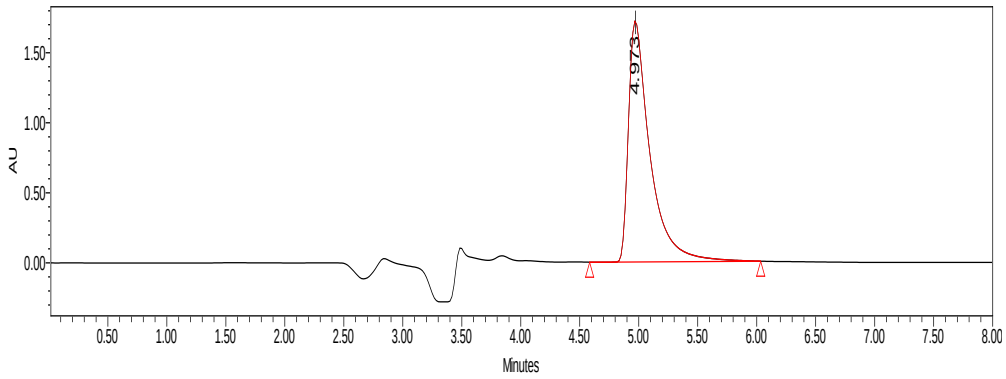

20. Cromatograma de la muestra I2.



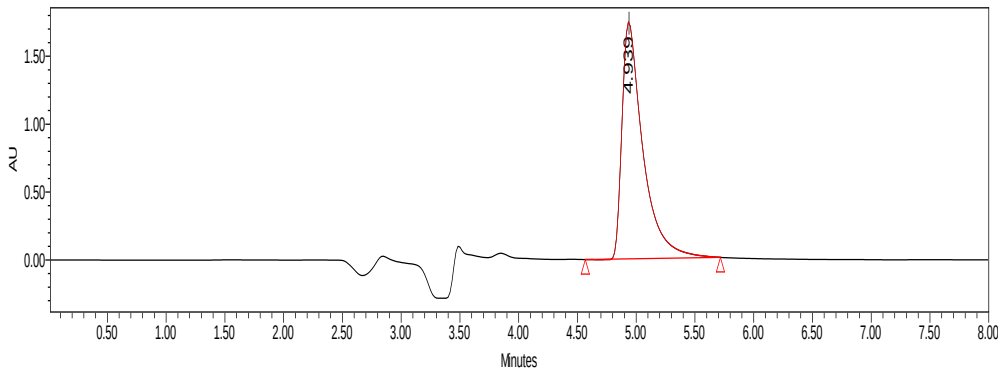
21. Cromatograma de la muestra J1.



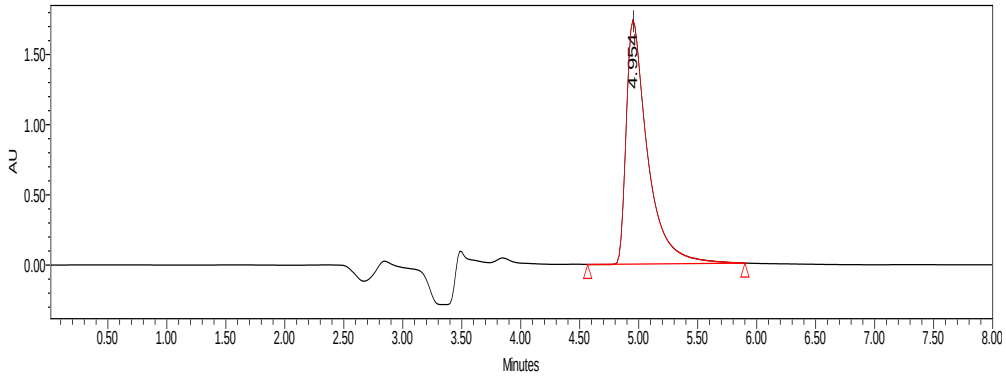

22. Cromatograma de la muestra J2.



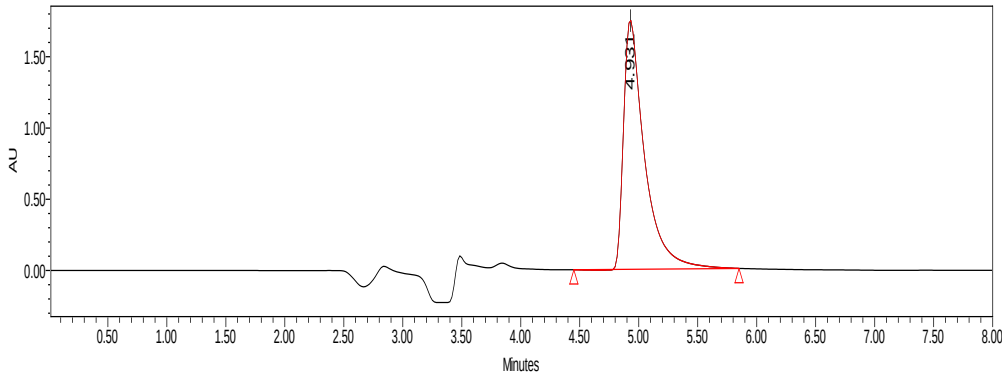

23. Cromatograma de la muestra K1.



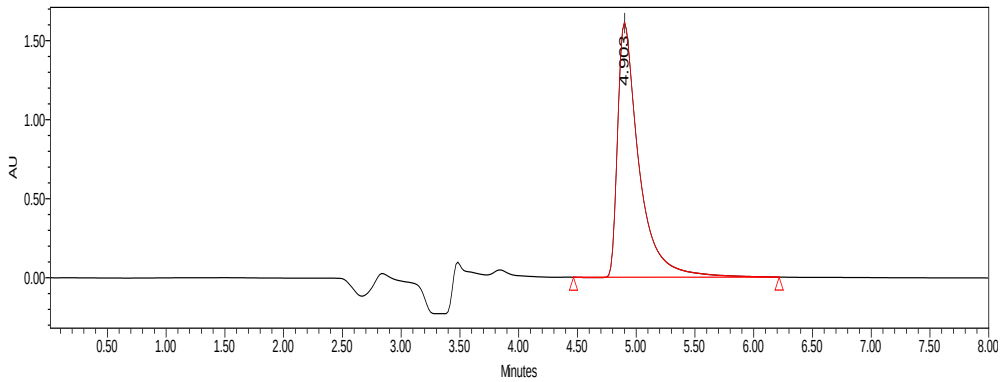
24. Cromatograma de la muestra K2.




25. Cromatograma de la muestra L1.




26. Cromatograma de la muestra L2.

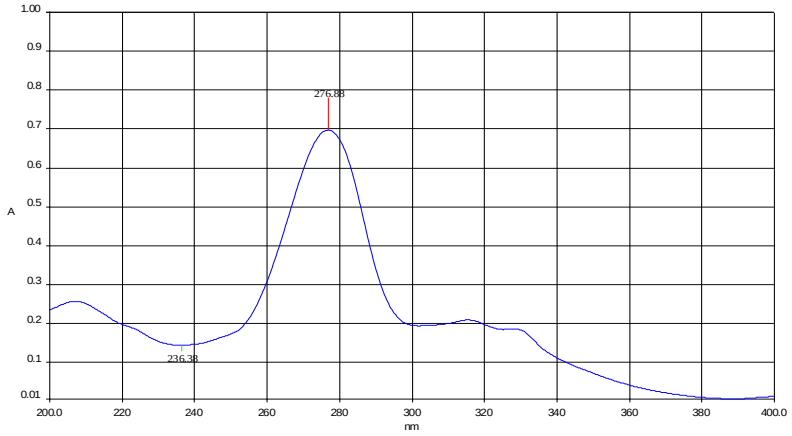


# APÉNDICE C

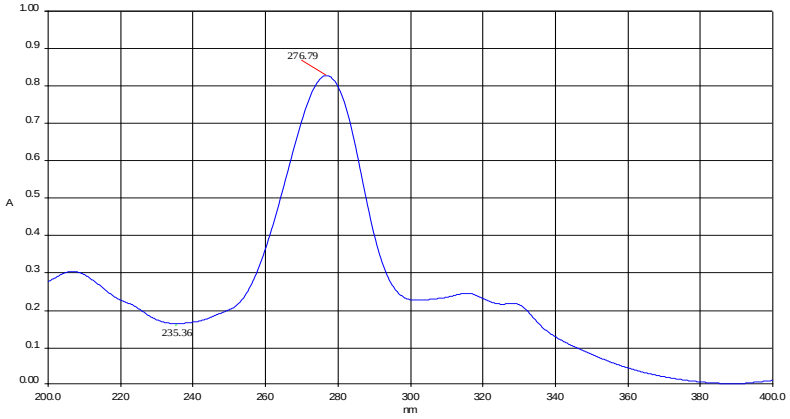
## ENSAYO DE IDENTIDAD

## ESPECTROFOTOMETRÍA ULTRAVIOLETA (UV)

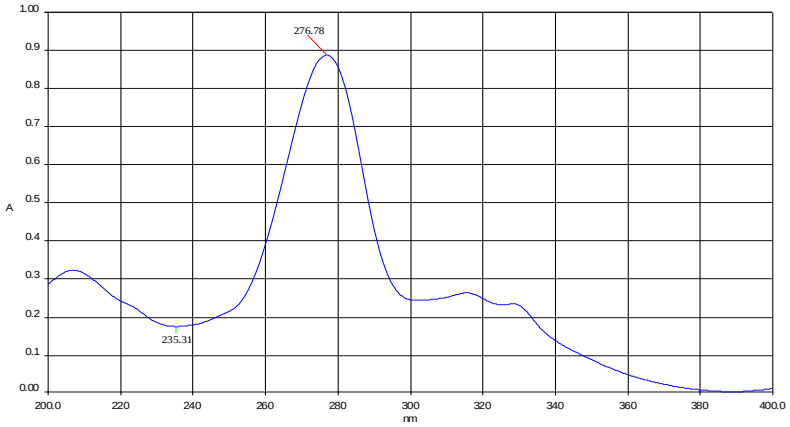
1. Espectro de absorción de la sustancia de referencia.



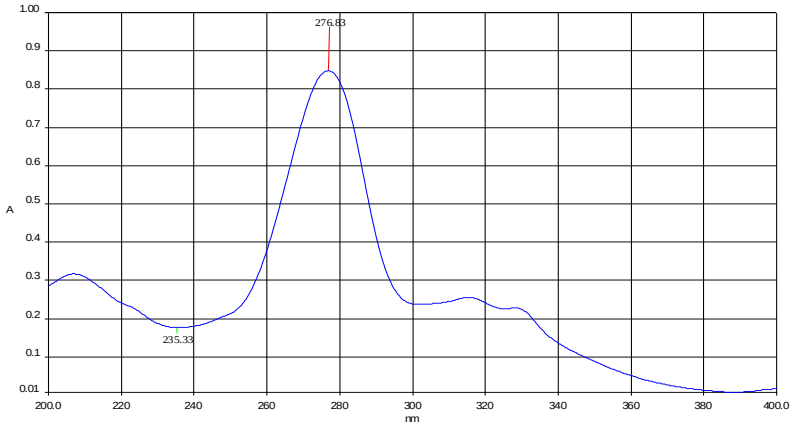

2. Espectro de absorción de la muestra A1.



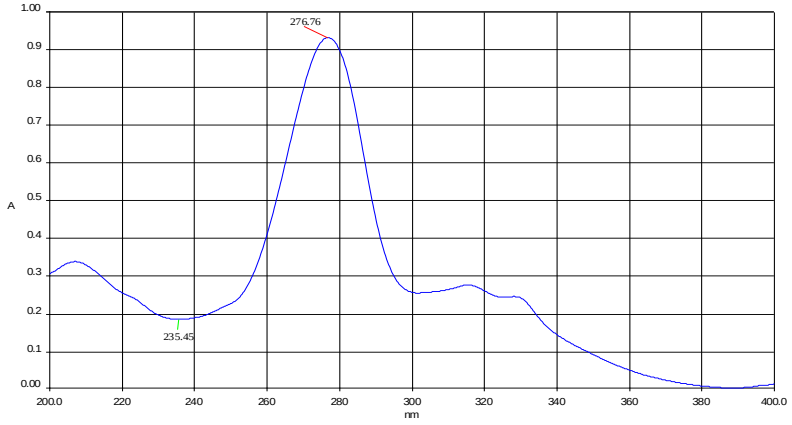
3. Espectro de absorción de la muestra A2.



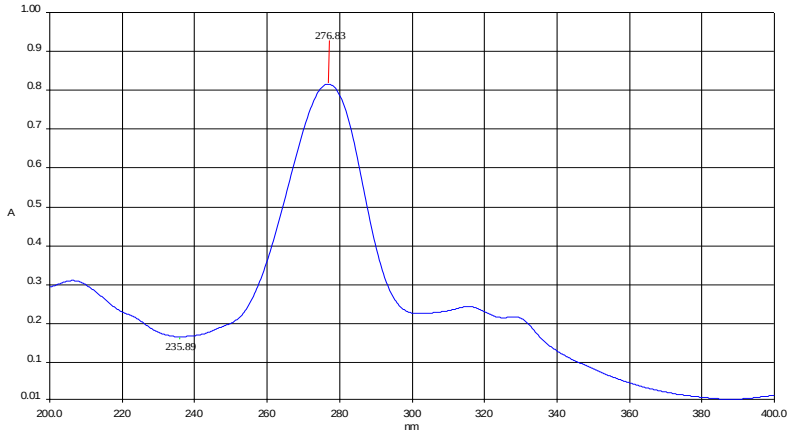

4. Espectro de absorción de la muestra B1.



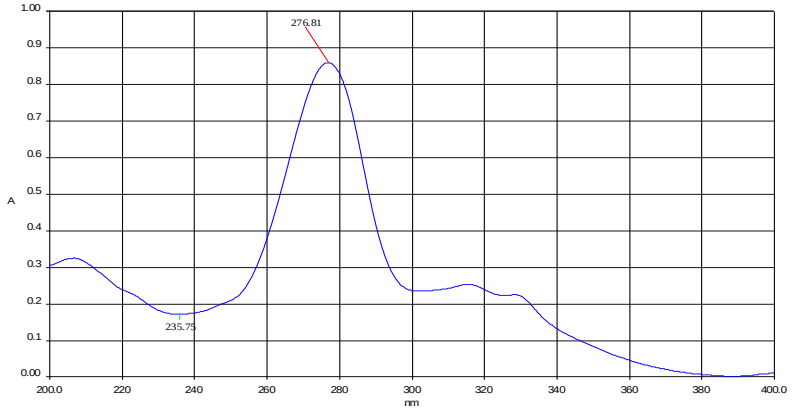

5. Espectro de absorción de la muestra B2.



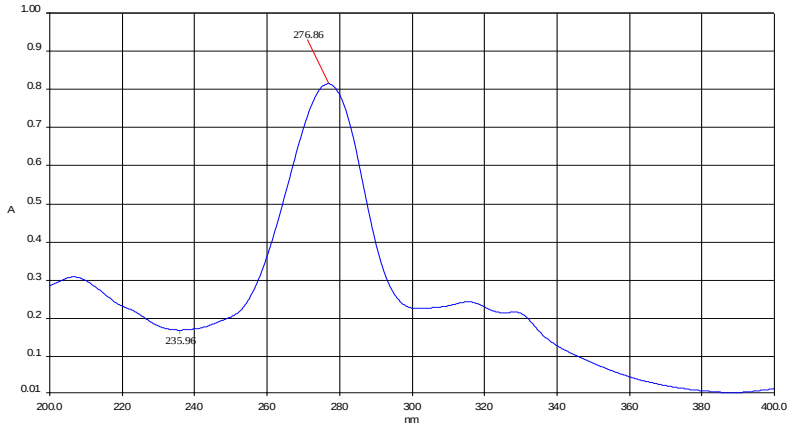
6. Espectro de absorción de la muestra C1.



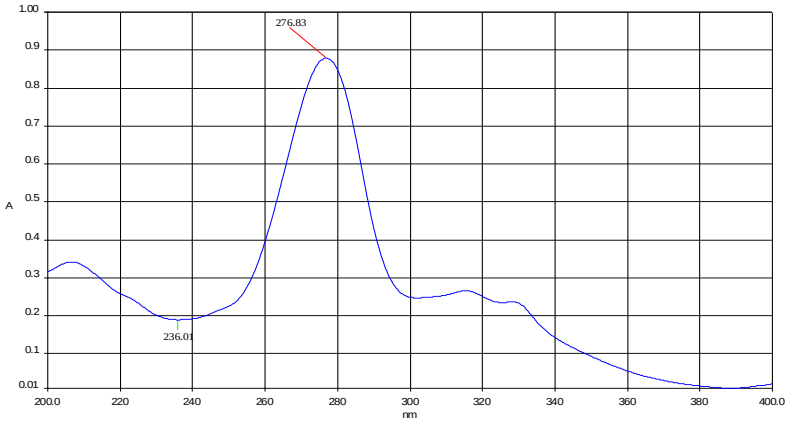

7. Espectro de absorción de la muestra C2.



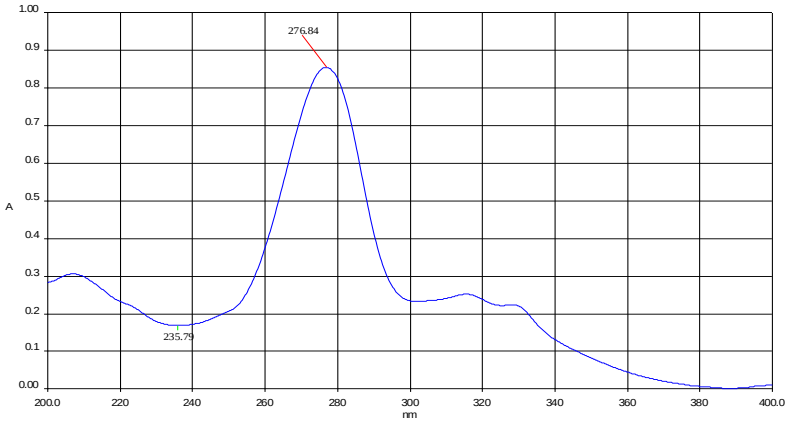

8. Espectro de absorción de la muestra D1.



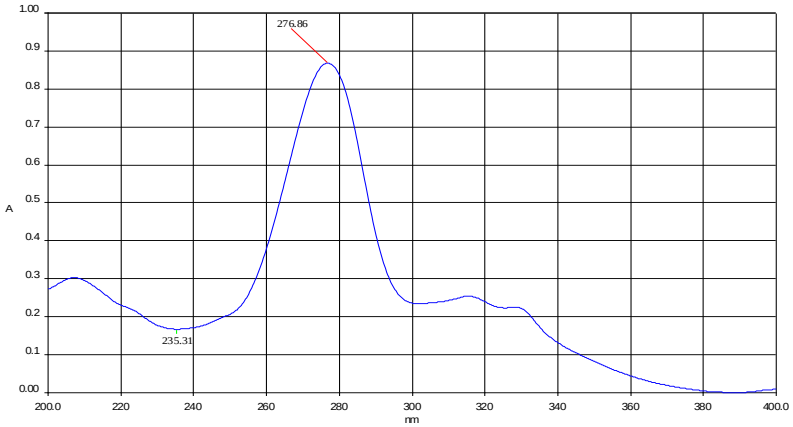
9. Espectro de absorción de la muestra D2.



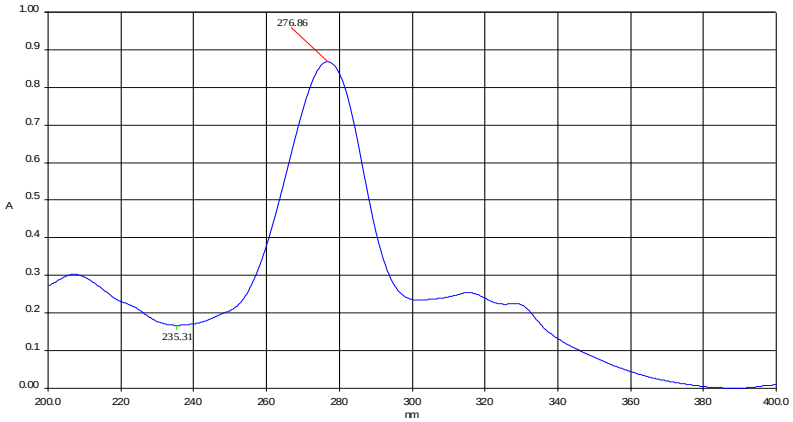

10. Espectro de absorción de la muestra E1.



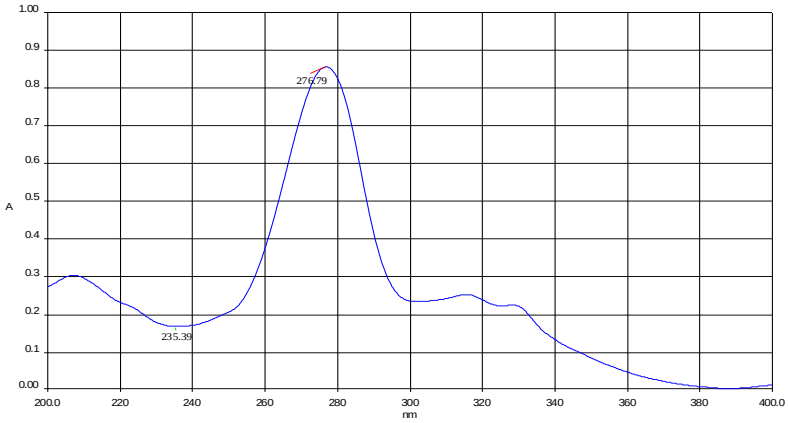

11. Espectro de absorción de la muestra E3.



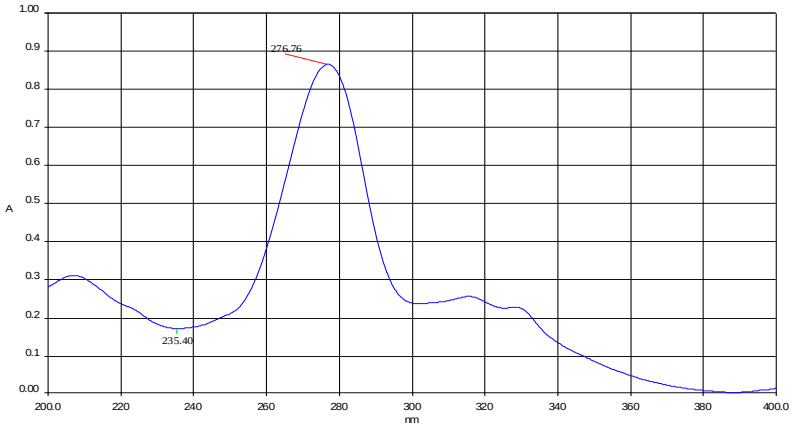
12. Espectro de absorción de la muestra E2.



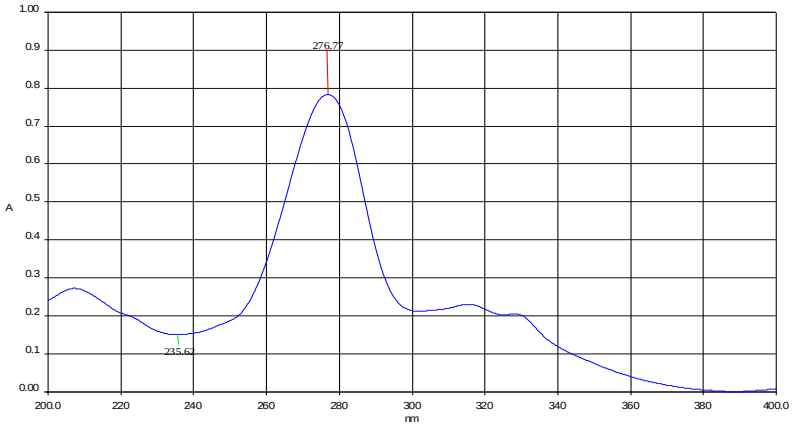

13. Espectro de absorción de la muestra E4.



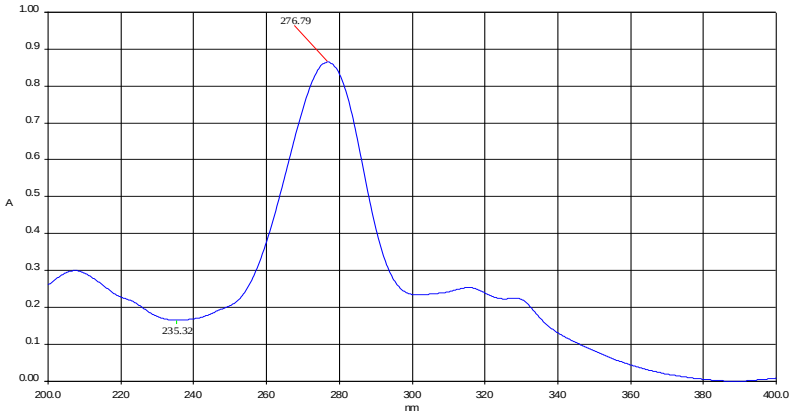

14. Espectro de absorción de la muestra F1.



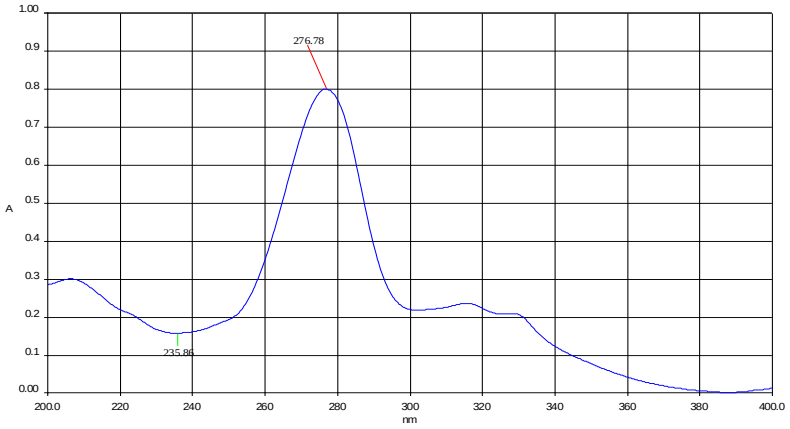
15. Espectro de absorción de la muestra G1.



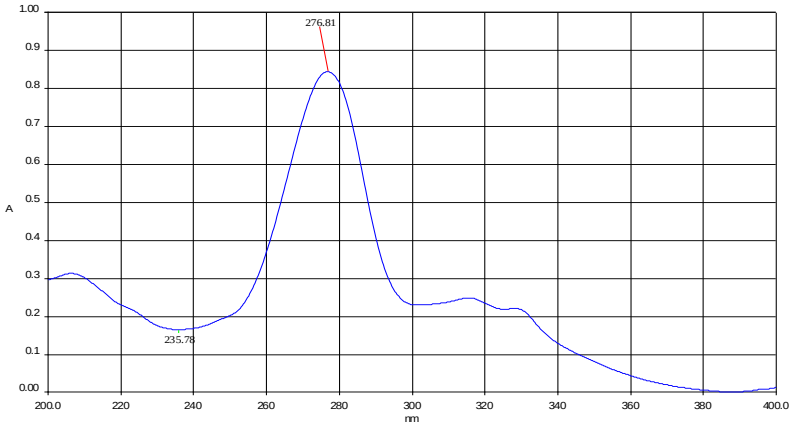

16. Espectro de absorción de la muestra G2.



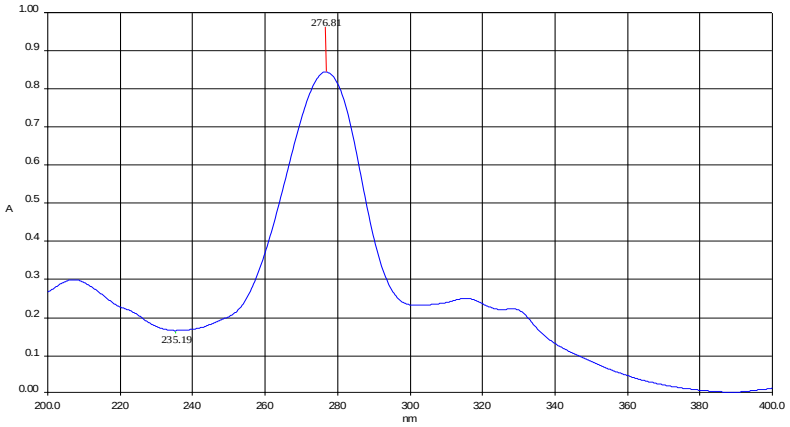

17. Espectro de absorción de la muestra H1.



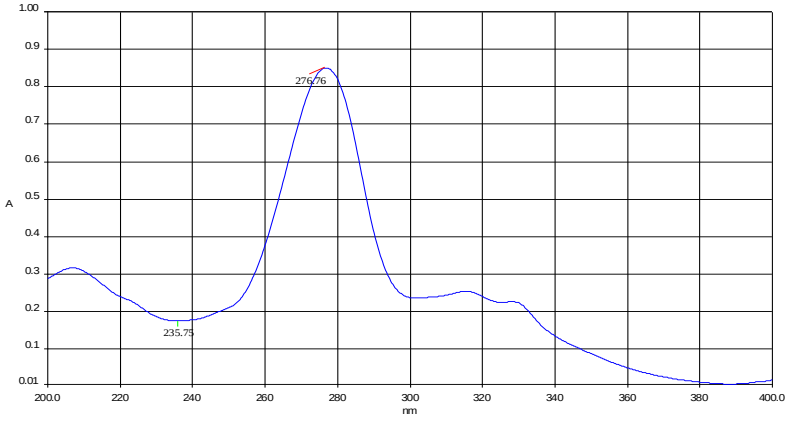
18. Espectro de absorción de la muestra H2.



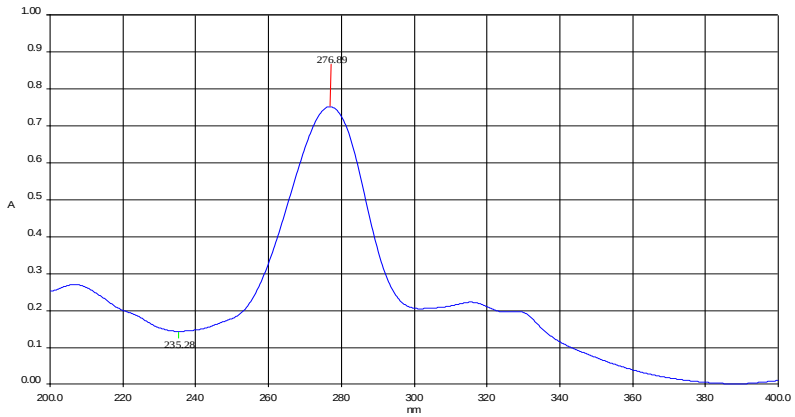

19. Espectro de absorción de la muestra I1.



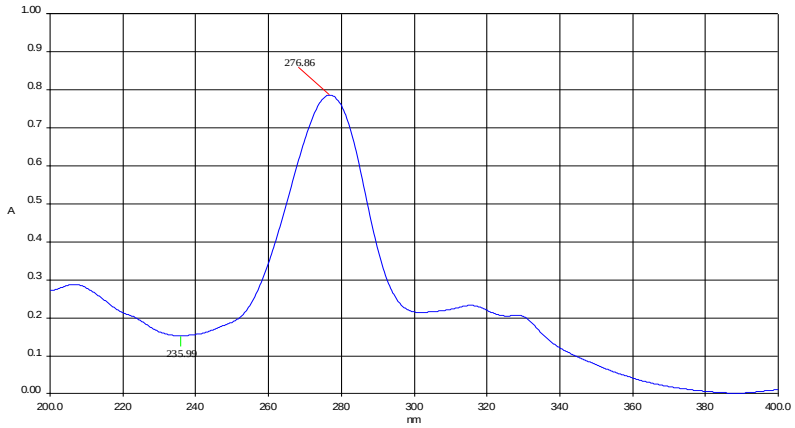

20. Espectro de absorción de la muestra I2.



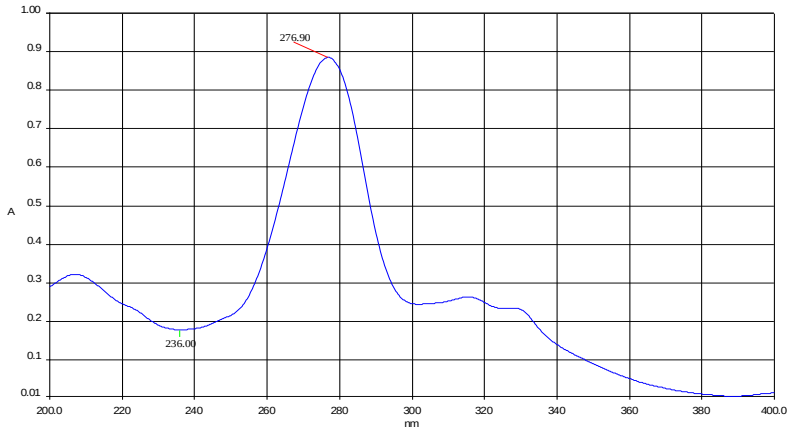
21. Espectro de absorción de la muestra J1.



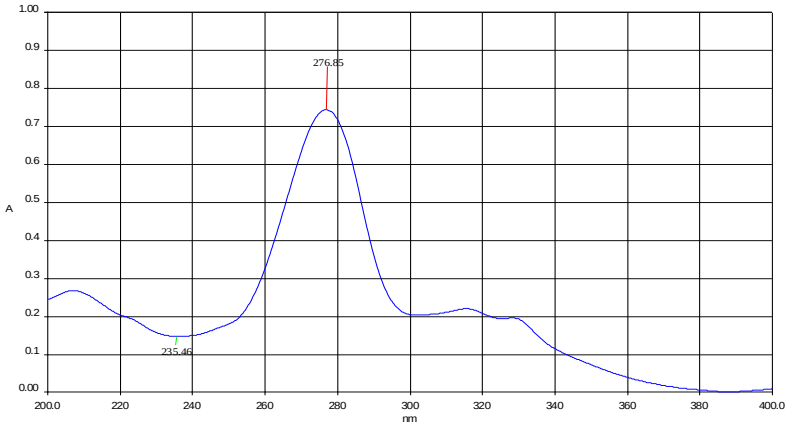

22. Espectro de absorción de la muestra J2.



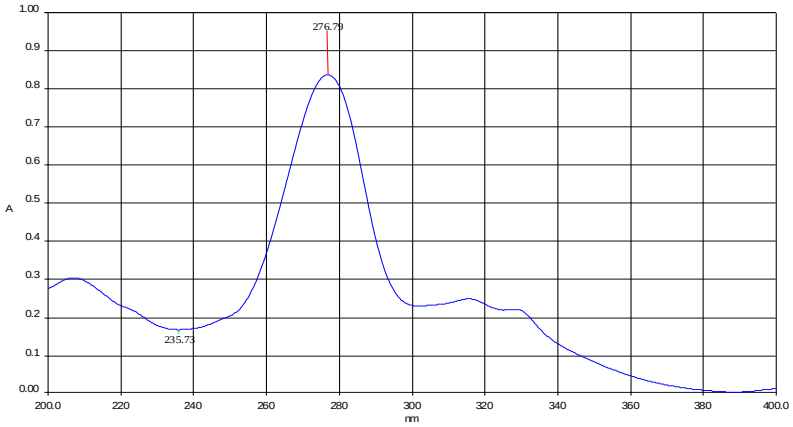

23. Espectro de absorción de la muestra K1.

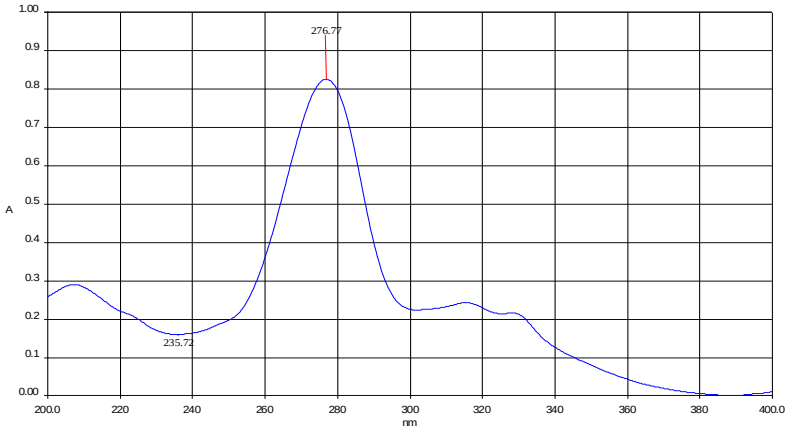


24. Espectro de absorción de la muestra K2.




25. Espectro de absorción de la muestra L1.




26. Espectro de absorción de la muestra L2.