

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino
500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el
innovador Ciproxina[®] 500. Lima – 2017.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR LA:
Bach. TAIPE SILVERA, Lizeth

AYACUCHO – PERÚ
2018

A Dios y mis padres Alcides y Gladys
por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por darme la oportunidad para mi formación profesional impartiendo conocimientos y principios éticos.

A la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica por acogerme en sus aulas y a los profesores quienes con sus amplios conocimientos me formaron y guiaron en mi formación profesional.

Al Mg. QF. Marco Rolando Arones Jara docente de la E.P de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por su apoyo y asesoramiento incondicional en el presente trabajo.

A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo, sugerencias y consejos durante la ejecución del presente trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes del estudio	3
2.2 Marco conceptual	5
2.2.1 Medicamento innovador o Producto farmacéutico innovador	5
2.2.2 Medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes)	5
2.2.3 Medicamentos similares (copias)	6
2.2.4 Medicamento líder	6
2.2.5 Biodisponibilidad	6
2.2.6 Bioequivalencia	6
2.2.7 Equivalentes terapéuticos	6
2.2.8 Equivalentes farmacéuticos	7
2.2.9 Alternativa farmacéutica	7
2.2.10 Medicamento genérico intercambiable	7
2.2.11 Perfil de disolución	7
2.3 Bases teóricas	8
2.3.1 Bioexención	8
2.3.2 Sistema de Clasificación Biofarmaceutica (SCB)	9
2.3.3 Factor de similitud f2	9
2.4 Monografía del Ciprofloxacino	11
2.4.1 estructura química	11
2.4.2 mecanismo de acción	11
2.4.3 espectro antibacteriano	12
2.4.4 farmacocinética	12
III. MATERIALES Y MÉTODOS	15
3.1 Lugar de ejecución	15

3.2	Definición de la población y la muestra	15
3.2.1	Población	15
3.2.2	Muestra	15
3.2.3	Estándar	15
3.3	Métodos instrumentales para la recolección de datos	15
3.3.1	Requisitos de calidad de Ciprofloxacino 500 mg y Ciproxina ® 500	15
3.3.2	Prueba de disolución	18
3.3.3	Perfil de disolución	19
3.3.4	Evaluación de la intercambiabilidad terapéutica	19
3.4	Diseño de investigación	20
3.5	Análisis de datos	20
IV.	RESULTADOS	21
V.	DISCUSIÓN	29
VI.	CONCLUSIONES	33
VII.	RECOMENDACIONES	35
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX.	ANEXOS	41

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB	9
Tabla 2	Medios de disolución	20
Tabla 3	Requisitos de calidad del medicamento innovador y multifuente. Lima. 2018	23
Tabla 4	Obtención del valor del factor de similitud (f_2) de Ciprofloxacino 500 mg tableta y Ciproxina [®] 500 mg tableta en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2018	27

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima - 2018	24
Figura 2	Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima - 2018	25
Figura 3	Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima - 2018	26

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Resultados del peso promedio de las tabletas de Ciprofloxacino 500 mg genérica y el referencia Ciproxina [®] . Lima 2018	43
Anexo 2. Resultados de la disolución de ciprofloxacino en las tabletas de ciprofloxacino 500 mg genérico y el referencia Ciproxina [®] . Lima 2018	44
Anexo 3. Resultado de la valoración de contenido de ciprofloxacino en ciprofloxacino 500 mg tableta genérica y el referencia Ciproxina [®] 500 tableta Lima 2018.	45
Anexo 4. Resultados de la uniformidad de dosis por variación de peso de Ciprofloxacino en las tabletas de Ciprofloxacino 500 mg genérica y el referencia Ciproxina [®] . Lima 2018.	46
Anexo 5. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 en función del tiempo, a pH 1,2. Lima 2018	47
Anexo 6. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 en función del tiempo, a pH 4,5. Lima 2018.	48
Anexo 7. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina [®] 500 en función del tiempo, a pH 6,8. Lima 2018	49
Anexo 8. Resultados de verificación del disolutor.	50
Anexo 9 Preparación de medios de disolución: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 USP 40	51
Anexo 10. Matriz de consistencia: Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina [®] 500. Lima. 2018	52

RESUMEN

La comparación de perfiles de disolución entre un medicamento genérico y el medicamento innovador es un método aceptado para demostrar intercambiabilidad terapéutica entre ambos medicamentos. La investigación tuvo como objetivo determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y su innovador Ciproxina[®] 500 tableta. Se realizó en los Ambientes del área de producto terminado del departamento de Control de Calidad del laboratorio IQFARMA. Lima; es de tipo descriptivo comparativo; el método utilizado fue los perfiles de disolución, evaluándose 12 tabletas del medicamento multifuente y 12 tabletas del medicamento innovador, en tres medios de disolución (ácido clorhídrico pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8) y el cálculo del factor de similitud (f_2). Se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres medio de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 87$); pH 4,5 ($f_2 = 76$) y pH 6,8 ($f_2 = 62$), concluyendo que el medicamento genérico ciprofloxacina y el medicamento innovador ciproxina[®] son intercambiables terapéuticamente.

Palabras claves: Ciprofloxacino, producto farmacéutico multifuente, innovador, intercambiabilidad terapéutica.

I. INTRODUCCIÓN

La intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos se define como la capacidad de un medicamento de ejercer un mismo efecto farmacológico, mediante las mismas condiciones que otro medicamento con el mismo principio activo e igual dosificación. Se determina la equivalencia terapéutica de un medicamento mediante procedimientos *in vitro*, haciendo uso del perfil de disolución, el fin principal será establecer que el medicamento prueba es fisicoquímicamente igual al medicamento referencia con el que se compara, más no establecer la calidad del medicamento prueba.¹

El Ciprofloxacino es una Quinolona sintética de segunda generación y agente bactericida de amplio espectro, frecuentemente prescrito a nivel hospitalario y ambulatorio para el manejo de infecciones microbiológicas de leves a persistentes.²

El ciprofloxacino está considerado dentro de la lista básica de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerado necesario para un sistema básico de atención de la salud, por lo tanto es un medicamento eficaz y seguro para trastornos prioritarios. Los trastornos prioritarios se seleccionan en función de su importancia actual y futura desde el punto de vista de la salud pública.³

En la actualidad se encuentran disponibles gran número de medicamentos los cuales son distribuidos por varios fabricantes, importadores y distribuidores sin embargo, las leyes y reglamentos para su autorización y control son con frecuencia incompletos, lo que afecta el alcance de los objetivos contenidos en las políticas de salud.⁴

El ciprofloxacino es un antibiótico comúnmente usado a nivel nacional; es por eso que se hace necesario comprobar la eficacia y seguridad a través de estudios que permitan determinar la bioequivalencia terapéutica del producto genérico comparado con el innovador.⁵

El costo de un tratamiento con medicamentos genéricos suele ser inferior respecto al que utiliza otros productos que contienen el mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica, pero con denominaciones comerciales diferentes, sin embargo, la introducción de medicamentos genéricos inicialmente estuvo acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podían afectar la efectividad del tratamiento.⁵

A solicitud de los países miembros, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló los lineamientos sobre este aspecto en 1996. Otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) han desarrollado sus propios lineamientos como es el caso de México, o se han acogido a las publicadas por la OMS. Lo cierto es que en general, hoy en día es imposible que una ARM realice sus evaluaciones para el registro sin tomar en consideración los criterios de intercambiabilidad.⁶

En el Perú no existe legislación que exija estudios para garantizar la intercambiabilidad, la cual se establece como criterio para la obtención del registro sanitario, según el reglamento de productos farmacéuticos, por lo que el cumplimiento de éste requisito es aún incierto.⁷

El ciprofloxacino, fármaco clase III en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB),⁸ donde se establece que existe una correlación *in vivo-in vitro*, muy exitosa para esta clase, se puede asegurar la equivalencia terapéutica del medicamento al cumplir con las pruebas de disolución *in vitro*.⁹

El presente trabajo de investigación propone los siguientes objetivos:

Objetivo general

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y su innovador Ciproxina[®] 500.

Objetivos específicos

- Evaluar los requisitos de calidad del medicamento innovador y multifuente.
- Estimar y comparar el perfil de disolución de Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Ciproxina[®] 500.

Hipótesis:

H₀: Existe intercambiabilidad terapéutica entre el ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina[®] 500.

H_a: No existe intercambiabilidad terapéutica entre el ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina[®] 500.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del estudio

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, se reunió en Ginebra el 28 de septiembre de 1994, para abordar la amplia variedad de asuntos relativos a la garantía global de la calidad de los Productos Farmacéuticos. En el Anexo 9 del Informe 34, se dan las directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable del genérico frente al innovador o de referencia. Posteriormente (2006) en el Anexo 7 del Informe 40 presenta la guía de los Requerimientos de Registro para establecer Intercambiabilidad y la propuesta para obviar los requerimientos de Bioequivalencia *in vivo* para formas de dosificación oral de la lista modelo de los medicamentos esenciales de liberación inmediata.¹⁰

Guerrero, F. 2013. realizó la determinación de la intercambiabilidad terapéutica de capsulas de Fluconazol comercializadas en Ecuador en relación a su innovador Diflucan®, en el que se concluyó que todos los medicamentos estudiados cumplieron con la prueba de disolución al disolverse más del 85% del fármaco en 30 minutos, A pesar que todas cápsulas de Fluconazol analizadas cumplieron con los controles de calidad farmacopeicos, las cápsulas de Flucocid y Fluconazol La Santé presentan perfiles de disolución diferentes y no pueden ser intercambiables con el fármaco innovador Diflucan. Las cápsulas de Flucess y Fluconazol MK presentan perfiles similares demostrando bioequivalencia, por lo que pueden ser considerados equivalentes terapéuticos e intercambiables con el fármaco Diflucan.¹¹

Martínez, L. 2009. Realizó la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución. En la Universidad de San Carlos de Guatemala en el que se concluyó que el 100% de los medicamentos genéricos de Amoxicilina y Doxiciclina al ser comparados con su

innovador cumplieron con los factores (de diferencia f_1 y similitud f_2), por lo que se afirma que son intercambiables; no así los medicamentos de Cloroquina y Metronidazol donde solamente dos genéricos estuvieron dentro de los límites de los factores de diferencia y similitud.¹²

Calle, J. y Copete, C. 2016. Ejecutó el estudio de la bioequivalencia *in vitro* de las tabletas de Ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. Resultados: En el genérico A el valor de F_1 fue 9,49 y F_2 49,81 y en el caso del Genérico B el valor de F_1 fue de 7,06 y el de F_2 48,76 incumpliendo con el valor de F_2 lo que demuestra que el producto no cumplió con el factor de similitud, ya que el rango de aceptación para F_1 : 0 – 15; y F_2 : 50 - 100 concluyendo la determinación de los dos medicamentos genéricos no son intercambiables en relación con el de referencia, esto puede ser debido a variaciones con los excipientes o durante el proceso manufactura que pudieron afectar en la disolución.¹³

Herrera, O. y Grande, M. 2012. Realizó la equivalencia terapéutica de tabletas de Diazepam dispensadas en la ciudad de Ica. Los resultados del estudio de bioequivalencia *in vitro* de tres formulaciones de tabletas genéricas (dos de origen extranjero y uno nacional) de Diazepam fueron comparadas con el medicamento original de referencia: Valium (Diazepam). Se determinaron los perfiles de disolución comparativos de cada una de las formulaciones de Diazepam, a tres valores de pH (1,2; 4,5 y 6,8). Se encontró que el genérico nacional no fue equivalente. Los dos genéricos extranjeros eran bioequivalentes con el Diazepam de referencia.¹⁴

Alva P. y colaboradores. 2013. Evaluaron la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Propranolol 40 mg medicamento multifuente e Inderal[®] y los resultados de perfiles de disolución obtenidos a 3 pH diferentes (pH 1,2; 4,5 y 6,8) mostraron factores de similitud por debajo del rango en los tres medios ensayados, concluyendo que las tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador Inderal[®] no son bioequivalentes *in vitro*.¹⁵

Urquiza, D. y Valencia, K. 2017. Similitud de perfiles de disolución de tabletas de Ranitidina 300mg multifuente e innovador comercializados en el Perú. El proceso fue llevado a cabo de bajo condiciones de temperatura y tiempo, evaluándose 12 tabletas de medicamento multifuente e innovador, en tres medios de disolución (ácido clorhídrico pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8), los

cuales simularon las condiciones fisiológicas a las que están expuestas los medicamentos dentro del organismo. Los valores de f_2 (factor de similitud) encontrados fueron 83,2561; 75,8412 y 71,0231 para los pH 1,2; 4,5; y 6,8 respectivamente, modelo independiente que sirve para comparar los perfiles, encontrándose comprendido entre el rango 50-100, especificación establecida por la Food and drug administration (FDA), para indicar la similitud entre dos perfiles de disolución. Los resultados mostraron que no existe diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual se demostró la similitud del producto multifuente con relación al producto innovador, con base en pruebas de disolución *in vivo*.¹⁶

Alayo, F. y Geronimo, D. 2016. Comparó los perfiles de disolución de ciprofloxacino en tabletas 500 mg multifuente e innovador. Los resultados mostraron que son medicamentos intercambiables debido a que el factor de similitud mostraron valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 87,1330$), pH 4,5 ($f_2 = 53,7428$) y pH 6,8 ($F_2 = 83,8388$).¹⁷

Flores, D. 2015. Realizó la intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el medicamento innovador Zovirax tabletas de 200 mg, donde los resultados mostraron que son medicamentos intercambiables debido a que el factor de similitud mostraron valores mayores a 50 en los tres medio de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 77$), pH 4,5 ($f_2 = 52$) y pH 6,8 ($F_2 = 53$).¹⁸

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Medicamento innovador o Producto farmacéutico innovador

FDA: Es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, o la EMA, donde se entrega las evidencias del estudio. El PA del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años).¹⁹

2.2.2 Medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes)

Son todos los medicamentos diferentes al innovador. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *in vivo*, tiene el mismo principio

activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinamias y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto, ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica. El medicamento genérico no posee derechos de patente, ya que se comercializa libremente al caducar la patente del medicamento innovador.¹⁹

2.2.3 Medicamentos similares (copias)

Producto farmacéutico elaborado luego de la creación del medicamento original, y que contiene los mismos ingredientes activos y excipientes que este. posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y patentes de cada país.²⁰

2.2.4 Medicamento líder

Medicamento que al ser registrado ante la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (DIGEMID), ha demostrado calidad, seguridad y eficacia. La cual puede ser original o genérico; y además es el más utilizado en el país.²¹

2.2.5 Biodisponibilidad

Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción.²²

2.2.6 Bioequivalencia

Comparación de la biodisponibilidades de un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de C_{max} , t_{max} , y grado de absorción de AUC, después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.²¹

2.2.7 Equivalentes terapéuticos

Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y

seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las mismas condiciones específicas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticas, farmacodinámicos, estudios clínicos o *in vitro*.²¹

2.2.8 Equivalentes farmacéuticos

Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingrediente farmacéutico activo, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.²¹

2.2.9 Alternativa farmacéutica

Medicamento que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticas activas, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos versus capsulas), concentración y/o en la composición química (por ejemplo diferente sal o diferente éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son considerados equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.²¹

2.2.10 Medicamento genérico intercambiable

Es el medicamento con el mismo PA 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 requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica.²¹

2.2.11 Perfil de disolución

Consiste en la determinación experimental de la cantidad de fármaco que se disuelve a diferentes tiempos en condiciones controladas durante el proceso de disolución. Los perfiles de disolución se representan mediante una curva entre el porcentaje disuelto en función del tiempo comparando dos productos uno de referencia y otro de prueba.¹¹

2.3 Bases teóricas

2.3.1 Bioexención

Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios *in vivo* para el establecimiento de Equivalencia Terapéutica, la cual puede demostrarse mediante estudios *in vitro*. Por lo tanto, se puede entender que una bioexención es el reemplazo o exención de los estudios de Bioequivalencia *in vivo* por una prueba *in vitro*.²³

Las bioexenciones implica que es posible demostrar la equivalencia terapéutica realizando las pruebas *in vitro* que consisten en comparar los perfiles o cinéticas de disolución del producto de referencia y el producto de prueba en tres medios de disolución de pH diferente: 1,2; 4,5 y 6,8.²⁴

En el año 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publico una guía para solicitar bioexenciones (exceptuar al fabricante de realizar la bioequivalencia *in vivo*) para formas posológicas de liberación inmediata orales solidas en base a un método llamado Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (SCB).²⁴

Una de las mayores ventajas del procedimiento de bioexención es la simplificación y reducción del tiempo requerido para la aprobación del producto, reduciendo así los costos de llevar un producto bioequivalente al mercado. El desarrollo de un estudio *in vitro* de bioexención de un estudio de bioequivalencia *in vivo* para FFSO-LI se basa en el SCB, que entrega una clasificación de los principios activos en base a su solubilidad y permeabilidad.²³

A continuación se listan los criterios de la FDA (2000) para aplicar la bioexención:

- Principios activos de clase I
- Algunas formulaciones con principios activos de clase II que son ácido débiles de disolución rápida (liberación >85% del producto en 30 minutos).
- Algunos de clase III siempre que cumplan ciertos criterios de disolución a $37^{\circ} \pm 0,5$ en medio estándar a pH 1,2; 4,5 y 6,8 más estrictos (disolución muy rápida: liberación >85% del producto en 15 minutos).
- No contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- No incluye un fármaco con un índice terapéutico estrecho.
- Su absorción no este destinada a realizarse en la cavidad oral, como los comprimidos sublinguales o bucales, entre otros.²⁴

Datos para respaldar una solicitud de bioexención: La sustancia medicamentosa para la cual se solicita una exención para demostrar su bioequivalencia son:

- Datos que respaldan la alta solubilidad: Cuando la dosis superior del fármaco es soluble en 250 mL o menos en medio acuoso en un rango de pH de 1,2 – 7,5, a 37°C.
- Datos que respaldan la alta permeabilidad: Se considera que un medicamento es altamente permeable cuando la cantidad absorbida en humanos es mayor 90% de la dosis, según la FDA. Para determinar la permeabilidad se pueden emplear métodos de balance de masa, de biodisponibilidad absoluta, o de perfusión intestinal *in situ – in vivo* (humanos, animales o cultivos celulares).
- Datos que respaldan la disolución rápida y similar: Cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 min, en HCl 0,1 N y tampones a pH 1,2, 4,5 y 6,8.¹⁰

2.3.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Es un sistema desarrollado por Amidon Gordon y colaboradores en 1995 para clasificar a los fármacos de acuerdo a dos de sus propiedades biofarmacéuticas que pueden modificar la absorción vía oral y por ende la biodisponibilidad del medicamento: Solubilidad y Permeabilidad.¹¹

El sistema de clasificación biofarmacéutica divide a los fármacos en cuatro clases.¹⁰

Tabla 1. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB

Clase I	Solubilidad alta	Permeabilidad alta
Clase II	Solubilidad baja	Permeabilidad alta
Clase III	Solubilidad alta	Permeabilidad baja
Clase IV	Solubilidad baja	Permeabilidad baja

2.3.3 Factor de similitud f_2

Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así como para formulaciones de liberación modificada y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*. De igual forma, la guía de la FDA: “Immediate release solid oral dosage forms scale-up and post approval changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation”, recomienda la comparación de perfiles de

disolución para aprobar los diversos niveles de cambio y documentar la semejanza entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio).²⁵

El factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:²⁵

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Dónde:

Log : Logaritmo en base 10.

n : número de tiempos de muestreo.

R_t : porcentaje disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.

T_t : porcentaje disuelto promedio de producto de prueba a tiempo t.

El valor de f_2 varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia.

Hay que hacer notar que el factor f_2 se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados.²⁵

Una de las características importantes para la toma de decisión, es hasta que tiempo de muestreo en relación con el porcentaje disuelto debe tomarse para hacer el cálculo de f_2 . Las agencias internacionales, no han logrado armonizar los criterios para el cálculo del factor de similitud; mientras que la FDA (Food and Drug Administration) establece que sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos, la EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) establece que para el cálculo no debe tomarse más de un tiempo después de haber alcanzado un valor promedio del 85% disuelto de cualquiera de las formulaciones, la OMS (Organización Mundial de la Salud) señala que para el cálculo se debe tomar como máximo un tiempo después de que el producto de referencia haya alcanzado el 85% y que en el caso de no alcanzar el 85% disuelto debido a la baja solubilidad del producto, el cálculo debe realizarse hasta que se haya

alcanzado la asíntota. De igual forma, estas agencias especifican que si el producto se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, no es necesario calcular el valor de f_2 .²⁵

2.4 Monografía del ciprofloxacino

Es una quinolona sintética de segunda generación y agente bactericida de amplio espectro, frecuentemente prescrito a nivel hospitalario y ambulatorio para el manejo de infecciones microbiológicas de leves a persistentes.²⁶

2.4.1 Estructura química:

Químicamente es el ácido 1-ciclopropil- 6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico, de estructura bicíclica heteroaromática, constituida por un núcleo piridona- β -ácido carboxílico y un anillo aromático.²²

En la posición 1, a nivel N_1 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 8 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.²⁷

2.4.2 Mecanismo de acción

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.²⁸

La resistencia bacteriana que se ha desarrollado contra el ciprofloxacino la más importantes clínicamente son de tipo cromosómico, debidas a modificación enzimática de la subunidad A de la girasa o a la impermeabilidad probablemente originada por modificarse los lipopolisacáridos de la pared celular de la bacteria,

con lo que se alterarían las porinas e impedirían la entrada en la bacteria del quimioterápico.²⁸

2.4.3 Espectro antibacteriano

Las fluorquinolonas como ciprofloxacino son también activas sobre micobacterias como:

Microorganismos grampositivos como: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*.²⁸

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*.²⁸

2.4.4 Farmacocinética

Absorción- Biodisponibilidad: El ciprofloxacino se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal donde sufre metabolismo de primer paso de manera insignificante.²⁷

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.²⁷

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 cardíaco. Atraviesa placenta y se distribuye en el líquido amniótico. Presenta unión a proteínas de un 16,0 a 43,0 %.²⁷

Metabolismo: Se metabolizan en el hígado parcialmente por el riñón por lo menos en 4 metabolitos de menor actividad; sin embargo, algunos de ellos presentan una actividad similar o mayor que otras quinolonas.²⁷

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 $C_{lcr} \leq 30$ mL/min. El aclaramiento renal ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa y el 15 % aproximadamente de la dosis de ciprofloxacino administrada por vía intravenosa se elimina por secreción transintestinal.²⁷

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución

Ambientes del área de producto terminado del departamento de Control de Calidad del laboratorio IQFARMA. Lima – Perú.

3.2 Definición de la población y muestra

3.2.1 Población

Medicamento genérico de Ciprofloxacino 500 mg tabletas y el medicamento innovador Ciproxina[®] 500, expandidas en las farmacias de Lima – Perú.

3.2.2 Muestra

Se realizara un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

100 Tabletadas de Ciprofloxacino 500 mg del lote (1) 10971837, 100 tabletas lote (2) 10287197 y lote (3) 10857347 fabricado por el laboratorio FARMINDUSTRIA S.A.

100 Tabletadas de Ciproxina[®] 500 del lote VE03117 fabricado por el laboratorio farmacéutico Bayer.

3.2.3 Estándar

Estándar secundario tipo A proporcionado por el laboratorio IQFARMA S.A

3.3 Métodos instrumentales para la recolección de datos

3.3.1 Requisitos de calidad de Ciprofloxacino 500 mg y Ciproxina[®] 500.²⁹

a) **Peso promedio:** Pesar 20 tabletas de forma individual de cada lote, tanto del medicamento multifuente como del innovador para así obtener un peso promedio que será utilizado para calcular la cantidad del principio activo en mg/tab.²⁹

b) **Uniformidad de dosificación:** Se valoró 10 unidades individualmente usando el método de variación de peso.

Especificación: Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0%

Calculo: $| M - X | + ks$

c) Disolución

Condiciones de disolución: ²⁹

- **Medio de disolución** : Ácido clorhídrico 0,01 N
- **Volumen** : 900 mL
- **Aparato 2 (paletas)** : 50 rpm
- **Tiempo** : 30 minutos

Procedimiento:

Preparación del estándar: Pesar una cantidad equivalente a 28 mg de ciprofloxacino (aproximadamente 31 mg de ciprofloxacino clorhidrato estándar de referencia tal cual) y transferirlo a una fiola de 50 mL. Adicionar aproximadamente 30 mL de medio de disolución y sonicar por 10 minutos. Enfriar si es necesario, completar a volumen con medio de disolución y mezclar. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a fiola de 100 mL y completar a volumen con medio de disolución. (Concentración aproximada: 0,0056mg/mL).²⁹

Preparación de la muestra: concluido el tiempo de disolución establecido, muestrear 20 mL de cada vaso de disolución. Filtrar individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mL. Transferir 1,0 mL a una fiola de 100 mL y completar a volumen con medio de disolución y homogeneizar.²⁹

Lectura:

Determinar las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en un espectrofotómetro UV/VISIBLE a 276 nm, utilizando el ácido clorhidrato 0,01 N como blanco.

Calculo:

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ St} \times \frac{W\ St}{50} \times \frac{1}{100} \times \frac{Pot\ \%t/c}{100} \times \frac{900}{500} \times \frac{100}{1} \times \frac{331,34}{367,81} \times 100$$

Dónde:

- X : Porcentaje de Ciprofloxacino disuelto.
- W st : Peso del estándar de Ciprofloxacino clorhidrato en mg.
- Pot%t/c : Potencia del estándar en el porcentaje de la droga.
- Absmp : Lectura de absorbancia de muestra problema.
- Abs st : Lectura de absorbancia de estándar.
- 331,34/367,81 : Son los pesos moleculares del Ciprofloxacino y Ciprofloxacino HCl.

d) Valoración:

Utilizar un cromatógrafo líquido LaChrom Merck Hitachi UV-VIS con una columna cromatográfica LiChrocar RP 18 (5 µm); 4,6 mm x 250 mm.²⁹

Condiciones cromatográficas:²⁹

- **Longitud de onda** : 278 nm
- **Flujo** : 1,5 mL/min
- **Volumen de inyección** : 10 µL

Preparación de reactivos:²⁹

Solución A: ácido fosfórico 0.025M, (1,68 mL ácido fosfórico al 85% para un litro). Ajustar con trietilamina a un pH de 2,0 ± 0,1.

Solución B: Acetonitrilo y solución A (13:87).

Solución C: Ácido fosfórico 0,025 M (1,68 mL de ácido fosfórico al 85% para un litro). Ajustar con trietilamina a un pH 3,0 ± 0,1.

Fase móvil: Acetonitrilo y solución C (13:87). Filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad y dejar al vacío por 5 minutos.

Preparación del estándar: pesar una cantidad equivalente a 40mg de Ciprofloxacino (aproximadamente 44,4 mg de Ciprofloxacino clorhidrato estándar de referencia tal cual) y transferirlo a una fiola de 200mL. Adicionar 40mL de solución B, y sonicar por 10 minutos o hasta disolver, enfriar si es necesario, completar a volumen con solución B y mezclar. Filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,2 mg/mL).²⁹

Preparación de la muestra: colocar 5 tabletas en una fiola de 500mL, adicionar 400ml de solución B y sonicar por 20 minutos. Enfriar si es necesario, completar a volumen con solución B y mezclar. Filtrar por papel de filtro de celulosa a velocidad media a depósito de vidrio, descartando los primeros mililitros. Transferir 10,0 mL del filtrado a una fiola de 250mL, completar a volumen con solución B y mezclar. Filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: 0,2 mg/mL).²⁹

Calculo:

$$X = \frac{Amp}{ASt} \times \frac{WSt}{200} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{500}{Wmp} \times \frac{250}{10} \times pp \times \frac{331,34}{367,81}$$

Dónde:

- X : mg de Ciprofloxacino /tableta.
- Amp : Lectura de área de muestra problema.
- A st : Lectura de área de estándar.
- W st : Peso del estándar de Ciprofloxacino clorhidrato en mg.
- Wmp : Peso de la muestra problema.
- Pp : Peso promedio de las tabletas, en mg.
- Pot%t/c : Potencia del estándar en el porcentaje de la droga.

331,34/367,81: Son los pesos moleculares del Ciprofloxacino y Ciprofloxacino HCl.

3.3.2 Prueba de disolución

Antes de iniciar la prueba de disolución se constató que el disolutor a utilizar se encuentre en óptimas condiciones y que este previamente verificada.

La prueba de disolución se desarrollará en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con ocho vasos con las siguientes condiciones de trabajo:

a) Condiciones de disolución³⁰

Aparato	: II (paletas)
Velocidad	: 75 rpm
Volumen de medio	: 900 mL.
Temperatura	: 37°C ± 0,5°C.

Para la prueba de disolución se utilizarán 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (multifuelle e innovador) y se procederá de la siguiente manera.

- b) Preparación de la muestra:** transcurrido los tiempos de disolución establecidos, muestrear 10 mL de cada vaso de disolución. Filtrar individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mL. Transferir 1,0 mL del líquido filtrado a una fiola de 100 mL y completar a volumen con medio de disolución y homogeneizar.²⁹
- c) Preparación del estándar:** Pesar una cantidad equivalente a 28 mg de ciprofloxacino (aproximadamente 31 mg de ciprofloxacino clorhidrato estándar de referencia tal cual) y transferirlo a una fiola de 50 mL. Adicionar aproximadamente 30 mL de medio de disolución y sonicar por 10 minutos. Enfriar si es necesario, completar a volumen con medio de disolución y mezclar. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a fiola de 100 mL y completar a volumen con medio de disolución. (Concentración aproximada: 0,0056mg/mL).²⁹
- d) Condiciones de lectura** se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en espectrofotómetro marca Agilent y el software Cary UV, con una cuba de 1 cm, a una longitud de onda de 276 nm, utilizando el medio de disolución como blanco correspondiente.²⁹
- e) Cálculo del porcentaje de disolución:**

Calcular la concentración de ciprofloxacino en la solución estándar, mg/mL

$$C_{st} = (W_{st} \times 1 \times Pot\% t/c \times 331,34) \div (50 \times 100 \times 100 \times 367,81)$$

Dónde:

C_{st} : concentración de droga en la solución estándar, mg/mL.

Pot%t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual:

W_{st} : Peso del estándar de ciprofloxacino clorhidrato en mg.

331,34 y 367,81 : Son los pesos moleculares de ciprofloxacino y ciprofloxacino clorhidrato respectivamente.

Calcular en mg/mL, el contenido de ciprofloxacino, en cada tiempo de muestreo (mg/mL).

$$C_n = (Abs_{mp} \times C_{St (mg/mL)} \times 100/1) / Abs_{st}$$

Dónde:

C_n : contenido de Ciprofloxacino en cada tiempo de muestreo, mg/ mL.

Abs_{st} : Absorbancia del estándar de referencia.

Abs_{mp} : Absorbancia de muestra

C_{St} : Concentración de droga en la solución estándar, mg/ mL.

Calcular el porcentaje de ciprofloxacino en el tiempo correspondiente:

10 minutos

$$\% = (C_1 \times V \times 100) / 500$$

Dónde:

% : Porcentaje de Ciprofloxacino disuelta en 10 minutos.

C_1 : Contenido de Ciprofloxacino en mg/mL obtenido en 10 minutos.

V : Volumen del medio (V = 900 mL).

De igual manera se realizaran los cálculos respectivos para los tiempos de 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

3.3.3 Perfil de disolución

Tiempo de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos

Los tiempos de muestreo se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la "Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos" del Ministerio de Salud de Costa Rica.³¹

3.3.4 Evaluación de la intercambiabilidad terapéutica

Medio de disolución: pH 1,2 solución de ácido clorhídrico; tampón de acetato pH 4,5 y tampón de fosfato pH 6,8

Tabla 2. Medios de disolución.

G _G	pH 1,2	%D	f ₂ ≥50
G _I			
G _G	pH 4,5	%D	f ₂ ≥50
G _I			
G _G	pH 6,8	%D	f ₂ ≥50
G _I			

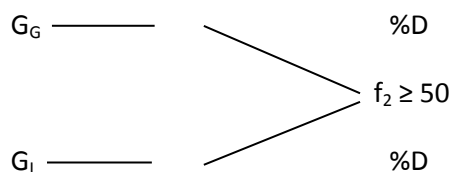
Dónde:

G_G: Grupo genérico

G_I: Grupo innovador

3.4 Diseño de investigación

Pre-experimental.³²



3.5 Análisis de datos

Para el análisis de datos se empleara el cálculo del factor de similitud (f_2), utilizando las ecuaciones siguientes:²⁵

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Dónde:

Log: Logaritmo en base 10.

n: número de tiempos de muestreo.

R_t : porcentaje disuelto promedio del producto de referencia a tiempo t.

T_t : porcentaje disuelto promedio de producto de prueba a tiempo t.

IV. RESULTADOS

Tabla 3. Requisitos de calidad del medicamento innovador y multifuente. Lima. 2018

Producto	Peso promedio mg/tab	Disolución (%)	valoración mg/tab	Uniformidad de dosis AV (%)
Ciproxina® 500 mg tableta	762,1	98.883	516,7 103,3%	4,2
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10287197	771,2	105.370	525,1 105,0%	2,6
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10857347	769,8	106.302	525,5 105,1%	3,3
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10971837	773,7	107.083	525,8 105,2%	3,3

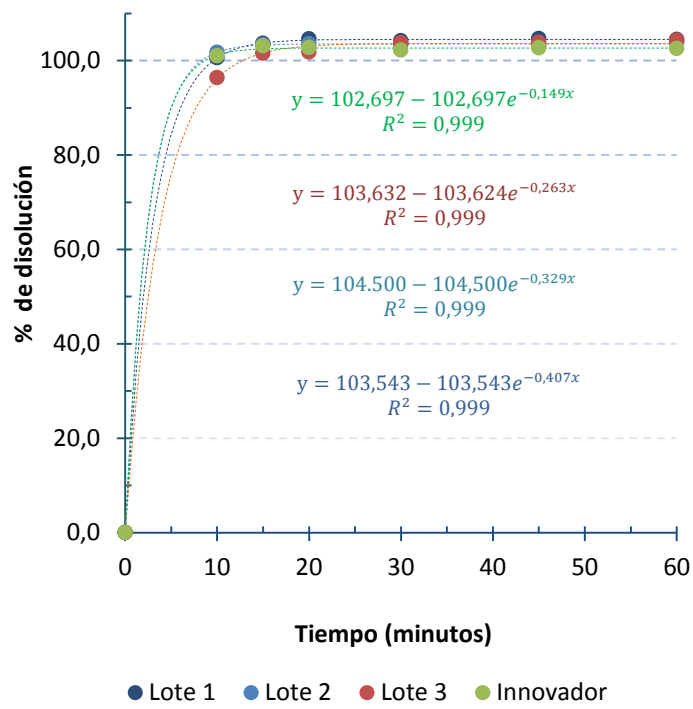


Figura 1. Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina[®] 500 disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima 2018.

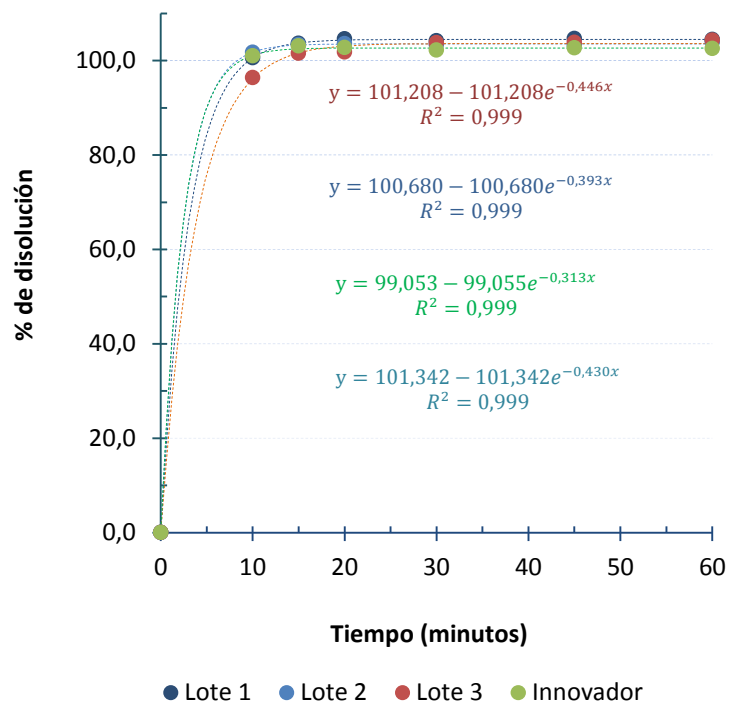


Figura 2. Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina® 500 disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima 2018.

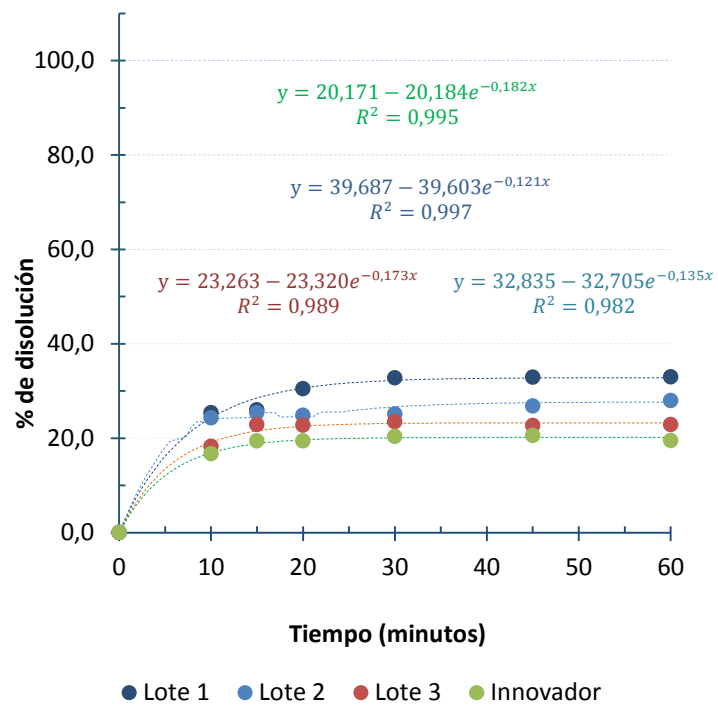


Figura 3. Variación del porcentaje de Ciprofloxacino y Ciproxina[®] 500 disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima 2018.

Tabla 4. Obtención del valor del factor de similitud (f_2) de Ciprofloxacino 500 mg tableta y Ciproxina® 500 mg tableta en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2018.

Producto genérico	Lote	Medio de disolución	Factor de similitud (f_2) (50-100)	Promedio
Ciprofloxacino 500 mg tableta	1	PH 1,2	86	87
	2		94	
	3		80	
	1	PH 4,5	74	76
	2		80	
	3		74	
	1	PH 6,8	51	62
	2		59	
	3		76	

1: Ciprofloxacino 500 mg tableta lote 10971837

2: Ciprofloxacino 500 mg tableta lote 10287197

3: Ciprofloxacino 500 mg tableta lote 10857347

V. DISCUSIÓN

Las grandes agencias regulatorias recomiendan la demostración de equivalencia terapéutica y la declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente.⁷

En nuestro país el acceso a los medicamentos es un problema de Salud Pública relacionado directamente a la dificultad en la adquisición de productos farmacéuticos de calidad, seguridad y eficacia certificada como son los medicamentos innovadores y algunos similares con estudios. De acuerdo a esto, se hace indispensable contar con medicamentos genéricos bioequivalentes y una política de intercambiabilidad basada en la evidencia científica experimental. El medicamento genérico bioequivalente mantiene las cualidades del medicamento innovador, en la mayoría de las veces con un precio menor, lo cual es óptimo para un paciente con recursos limitados o para los sistemas públicos de abastecimiento.³³

Es por eso que dicha investigación pretende demostrar la intercambiabilidad terapéutica del ciprofloxacino genérico con su innovador ciprofloxacino.

En el anexo 3 se puede observar los resultados de la valoración o de contenido de principio activo, según el método referenciado por la USP, donde establece que las tabletas de ciprofloxacino contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en la etiqueta, en nuestro caso 500 mg, el medicamento genérico del lote 1,2,3 e innovador dieron como resultado 105,2%, 105,0%, 105,1% y 103,3% respectivamente esto nos demuestra que la diferencia porcentual del innovador y lotes genéricos no es más del 5%.; para poder realizar la comparación de los perfiles de disolución es necesario que el ensayo de la valoración o cantidad de principio activo no se diferencien en $\pm 5\%$, por lo tanto esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención.

Los resultados del ensayo de peso promedio (anexo 1) de 20 tabletas para el medicamento innovador resultó 762,1 mg/tab y para los lotes genéricos 1,2 y 3

fueron 773,7 mg/tab, 771,2 mg/tab y 769,8 mg/tab respectivamente y las cuales presentaron una desviación porcentual de 1,287%, 1,251% y 1,479% respectivamente y el innovador 1,393% cumpliendo con los criterios establecidos por la farmacopea europea que indica 5% de desviación con respecto a la masa media.³⁴ Los resultados obtenidos muestran que los promedios de las tabletas en estudio tienen semejante peso que del innovador esto puede deberse que ambos medicamentos poseen similar excipientes en su formulación. Excipiente es cualquier sustancia diferente al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, que es incluido en una formulación como auxiliar del proceso del sistema durante la manufactura, así mismo soporta, protege o incrementa la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento, la lista de excipientes del medicamento genérico o multifuente son: celulosa microcristalina tipo 101 este excipiente actúa como diluyente por eso mejora las propiedades de fluidez y compactibilidad, necesarias para el proceso de compresión directa además actúa como desintegrante son empleadas para promover la penetración de la humedad y hacer que la matriz de la forma farmacéutica se disperse en los fluidos de disolución³⁵; almidón glicolato de sodio tipo A es un agente disgregante facilita la disociación del comprimido³⁶ también se puede definir como agentes sustancias empleadas comúnmente en las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas (comprimidos y cápsulas) para promover la penetración de la humedad y hacer que la matriz de la forma farmacéutica se disperse en los fluidos de disolución³⁵; estearato de magnesio actúa como lubricante la función principal es evitar el pegado de las tabletas comprimidas en la superficie de los punzones, reducir la fricción entre las partículas, Evita que la fórmula se adhiera a las partes de la máquina por las que circula³⁷. Recubierta: Opadry blanco YS 1-7003 es un insumo en la industria farmacéutica para ser aplicado en el proceso final de producción de medicamentos en forma de tableta con la finalidad de evitar el sabor natural del medicamento y mantener seco el producto³⁸, alcohol y agua purificada.

En el ensayo de uniformidad de contenido (anexo 4) por variación de peso, mostro pesos promedios de 103,120% para el innovador, 105,316% lote1, 105,206% lote 2 y 104,662% para el lote 3, las cuales presentaron sus valores de aceptación (AV) 4,2%, 3,3%, 2,6% y 3,3% respectivamente. Cumpliendo con los criterios establecidos por la USP vigente donde indica que el valor de aceptación debe ser menor o igual a $L1\% = 15,0$. La uniformidad de contenido

por variación de peso tiene como finalidad de medir el grado de variabilidad en el proceso de manufactura del medicamento.

El ensayo de disolución de acuerdo a la USP vigente exige que no menos de 80% (Q) de Ciprofloxacino se disuelve en 30 minutos en un medio de ácido clorhídrico 0,01N. (Anexo 2); obteniendo como resultado innovador 99%, lote 1 107%, lote 2 105% y finalmente el lote 3 106%.

Luego de realizar el proceso de la disolución se hizo una comparación entre los porcentajes de medicamento innovador y los de referencia disueltos en el tiempo y se obtuvo el perfil de disolución de cada una de las muestras (Anexo 5-7), en el anexo 5 y 6 se puede observar una rápida disolución debido a que alcanza valores por encima de los 85%, cosa que no se dio cuando fueron evaluados a PH 6,8 donde el máximo porcentaje de disolución del innovador fue 20,5%, lote (1) 33,0, lote (2) 28,0% y del lote (3) 23,5%.por lo tanto ambos productos presentan un perfil con poca solubilidad conforme aumente el pH. Las fluoroquinolonas poseen un grupo carboxílico de carácter ácido y un grupo amino de carácter básico y por tanto son moléculas anfóteras. Con algunas excepciones, las fluoroquinolonas presentan pobre solubilidad en agua, entre pH 6 y 8 dentro de este rango, tienen baja solubilidad en agua y tienen predisposición a precipitar.²⁶ Las quinolonas son sustancias cristalinas, de color blanco amarillento o amarillo pálido poco solubles o insolubles en agua a pH neutro y en solvente orgánico, soluble en soluciones ligeramente alcalinas o acidas.³⁴ un gran número de quinolonas utilizadas como medicamentos son sustancias anfotéricas que tienen una mejora en su hidrofiliidad. La presencia de dos sitios susceptibles de ser protonados en la estructura química de la Ciprofloxacina, influye en las propiedades fisicoquímicas de las quinolonas, como son la solubilidad y el coeficiente de partición del fármaco bajo diferentes condiciones de pH. La Ciprofloxacina, a pH alcalino se encuentra en forma de carboxilato, mientras que a pH ácido se protona el grupo amino, permitiendo en ambos casos presentar una razonable solubilidad en agua. A pH neutro cercano a su punto isoeléctrico, la quinolona muestra dos estructuras en equilibrio. Una es la forma zwitterión, estructura que es responsable de la solubilidad que el compuesto puede presentar bajo esas condiciones y la forma no ionizada, que es la estructura que es mejor absorbida.³⁹

La comparación de los perfiles de disolución entre productos se determina mediante el Factor de similaridad (f_2). Un valor f_2 de 50 o mayor (50-100)

asegura similitud o equivalencia entre las dos curvas. En la tabla 3 se muestra los valores del factor de similitud (f_2) del medicamento multifuente siendo 87, 76 y 62, para los medios de disolución de pH 1,2, 4,5 y 6,8 respectivamente como se puede observar de encuentra dentro de rango establecido (50-100). Por lo tanto se el Ciprofloxacino y su innovador Ciproxina son intercambiables terapéuticamente, esta demostración de la bioequivalencia mediante ensayos de disolución, permite reducir en forma considerable los tiempos y costos de la realización de estudios in vivo, reemplazar en algunos casos los estudios en humanos y agilizar la ejecución de las políticas sanitarias vigentes con la finalidad de poner al alcance de la población un número cada vez mayor de productos medicinales con equivalencia establecida.

Al realizar la cinética de disolución, a través de la linealización de las curvas de disolución, fueron obtenidos los respectivos coeficientes de Pearson (r^2) del medicamento de innovador y el medicamento en estudio, se determinó que ambos siguen una cinética de primer orden (log % no disuelto en función del tiempo) debido a que son cercanos a la unidad (figura 4,5 y 6).

VI. CONCLUSIONES

1. Se determinó la intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y su innovador Ciproxina[®] 500 tableta calculando del factor de similitud (f_2) donde obtuvo valores mayores a 50 en los tres medio de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 87$); pH 4,5 ($f_2 = 76$) y pH 6,8 ($f_2 = 62$), concluyendo que el medicamento genérico Ciprofloxacina y el medicamento innovador Ciproxina[®] son intercambiables terapéuticamente.
2. Se evaluó los requisitos de calidad del medicamento: peso promedio innovador 762,1 mg/tab y multifuente lote 1,2 y 3 771,2 mg/tab, 769,8 mg/tab y 773,7 mg/tab respectivamente; porcentaje de disolución para el innovador 98,883% y multifuente lote 1,2 y 3 105,370%, 106,302%, 107,083% respectivamente; valoración: para el innovador 516, 7 mg/tab (103,3%) y multifuente lote 1,2 y 3 525,1 mg/tab (105,0%), 525,5 mg/tab (105,1%) y 525,8 mg/tab. (105,2%) respectivamente; uniformidad de dosis por variación de peso: innovador 4,2% y multifuente lote 1,2 y 3 2,6%, 3,3% y 3,3% respectivamente.
3. Se estimó y comparó el perfil de disolución de Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Ciproxina[®] 500 tableta mostrando un modelo cinético de disolución de primer orden.

VII. RECOMENDACIONES

1. Seguir incentivando la realización de estudios de intercambiabilidad terapéutica de medicamentos que tienen un alto consumo en la población.
2. Las condiciones en el que se realiza los ensayos de perfil de disolución deben garantizar los resultados para eso se debe trabajar con equipos y materiales calibrados.
3. Considerar el tiempo de muestreo más de tres puntos entre 0- 10 minutos si el medicamento presenta una disolución rápida o muy rápida, para obtener una buena cinética de disolución
4. El ente regulatorio debe exigir el cumplimiento del reglamento que engloba la intercambiabilidad terapéutica para así garantizar la calidad de los medicamentos multifuentes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kreitz, Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Guatemala.2006. disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2399.pdf
2. Luis A. et al. Estudio Biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de Ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. Rev. salud pública. [base en internet]. 2012[acceso 9 de febrero 2017]. 14 (4). Pp 695-709. Disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/rsap/v14n4/v14n4a13.pdf>.
3. OMS, 2007.Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS. 15ª lista. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
4. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, Marzo 2005. Criterios científicos para establecer estudios de bioequivalencia, bioexenciones y marco estratégico para su implementación. Red panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. 2005.
5. Esperanza M. La intercambiabilidad de medicamentos. Consideraciones biofarmacéuticas y terapéutica. [Tesis doctoral]. Argentina.2011.
6. Ministerio de salud pública. centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen. Cuba.2007.
7. Katia L. et al. Intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú: necesidad de establecer una directiva técnica. . [base en internet]. 2013[acceso 9 de febrero 2017]. 16 (2). Pp 64-67.
8. Martínez E, et al. Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. [base en internet]. 2010. [acceso 9 de febrero 2017]. 41 (4). Pp 43-49. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060006>
9. OMS, 2006. WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 “informe 40”).
10. Daza, M. Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en capsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. [base en internet]. 2010. [acceso 9 de febrero 2017]. 1 (1). Pp 93-94.
11. Guerrero F. determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador diflucan®. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Quito-Ecuador.2013.
12. Martínez L. Determinación de intercambiabilidad de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Guatemala.2009.
13. Calle, J. y Copete, C. Estudio de la bioequivalencia *in vitro* de las tabletas de Ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. [Para optar el grado académico de bachiller en Farmacia y Bioquímica]. ecuador. 2016.
14. Herrera, O. y Grande, M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica. [base en internet]. 2012. [acceso 15 de agosto 2018]. 23 (3). Pp 155-159.

15. Alva P. et al. Bioequivalencia in vitro de tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador. [base en internet]. 2013. [acceso 15 de agosto 2018]. 1 (2). Pp 28-34.
16. Urquiza, D. y Valencia, K. Similitud de perfiles de disolución de tabletas de Ranitidina 300mg multifuente e innovador comercializados en el Perú. [Para optar el grado académico de bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Perú. 2017.
17. Alayo, F. y Geronimo, D. Comparación de perfiles de disolución de Ciprofloxacino tabletas 500mg multifuente e innovador. [Para optar el grado académico de bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Perú. 2016.
18. Flores, D. Intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el medicamento innovador Zovirax tabletas de 200mg. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Perú. 2015.
19. Plasencia, M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuente: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica]. Lima- Perú 2010.
20. Castillo, C. Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Guatemala. 2009.
21. DIGEMID. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú. 2009
22. DIGEMID. Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Perú. 2009.
23. Hernández. Desarrollo de un trabajo *in vitro* para bioexención de un estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones comprimidos que contienen ciclobenzaprina clorhidrato 10 mg. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Chile. 2010.
24. Zavaleta, A. et al. Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (bioexención). 2016. [acceso 9 de febrero 2017]. 55(1). Pp 18-27.
25. Jung, H. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . [base en internet]. 2012 [acceso 9 de febrero 2017]. 43 (3). Pp: 67 -71.
26. Martínez, E. Estudio comparativo de la calidad de tabletas de ciprofloxacino que se comercializan en México. [Tesis para optar grado de Maestría en ciencias con orientación en farmacia]. México. 2010.
27. Flores, J. Farmacología Humana (3ª ed). Barcelona España. Masson. 1998
28. Godman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (9ª. Ed., Vol. I). Madrid, España. McGraw-Hill. 2001
29. Farmacopea de los EE. UU. USP. XXIII & NF 18. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1995.
30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía para la solicitud de Bioexenciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos con Requerimiento de Bioequivalencia. Guía para la solicitud de bioexención-ANMAT-2016 Disponible en:
http://opinion_publica.anmat.gov.ar/proyectos/99.pdf.
31. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
32. Hernández, R. et al. Metodología de la investigación. (6ª ed). McGraw-Hill / Interamericana Editores, S.A. DE C.V. 2016.

33. Saavedra, I. et al. Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. 2011. [acceso 21 de julio 2018]. 51(2). Pp 66-79. Disponible en:
http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
34. Gabarda, M. Estudio Farmacocinética de formulaciones poliméricas de liberación controlada para Enrofloxacin en ovino. [Tesis doctoral]. España.2013.
35. Molina, L. y Ramírez, Juan. Diseño y Desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de Diltiazem 60mg. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Perú.2007.
36. Alonso, T. Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de Ibuprofeno genéricos. [Tesis doctoral]. Madrid. España.2015.
37. Torres, O. Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos. [Tesis para optar al título de Ingeniero Químico]. Guatemala.2011.
38. SUNAT. Resolucion jefatural de división. Expediente N° 118-0114-2013-037333-1 de fecha 13/05/2013 y N° 000-ADS0DT-2013-476936-2 presentado por la empresa Farmaindustria S.A, identificada con RUC N°20262996329, mediante las cuales solicita la clasificación arancelaria del producto denominado comercialmente "OPADRY YS-1-7003 WHITE".
39. Socorro, L. y Leyva, E. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. [base en internet]. 2008. [acceso 15 de agosto 2018]. 2(1). Pp: 1-13.

ANEXOS

Anexo 1. Resultados del peso promedio de las tabletas de ciprofloxacino 500 mg genérica y el referencia Ciproxina[®]. Lima 2018.

mg/tableta	Ciproxina 500 mg tableta (mg)	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10287197	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10857347	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10971837
1	754,8	775,4	769,5	779,9
2	752,1	768,7	773,9	791,0
3	760,2	761,2	779,7	760,1
4	751,4	781,6	769,3	772,9
5	741,0	770,5	772,4	782,4
6	780,2	769,7	746,6	767,8
7	769,9	781,9	765,8	766,2
8	777,1	785,1	757,9	786,9
9	770,0	762,8	757,0	766,7
10	751,0	770,2	773,8	771,6
11	761,7	762,8	778,7	774,6
12	772,2	766,9	760,8	791,5
13	766,6	759,4	787,9	759,8
14	765,2	774,6	769,9	783,1
15	765,4	766,7	784,6	770,6
16	779,6	769,6	778,5	777,5
17	754,8	763,7	761,7	762,2
18	753,5	798,7	770,8	774,6
19	760,5	762,4	786,5	775,9
20	755,3	772,3	751,4	759,4
Promedio	762,1	771,2	769,8	773,7
VAR	10,615	9,646	11,388	9,956
DSR	1,393	1,251	1,479	1,287

Anexo 2. Resultados de la disolución de ciprofloxacino en las tabletas de ciprofloxacino 500 mg genérico y el referencia Ciproxina[®]. Lima 2018.

tableta	Ciproxina[®] 500 mg tableta (%)	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10287197 (%)	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10857347 (%)	Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10971837 (%)
1	101.534	105.331	107.459	106.259
2	100.406	107.216	107.130	106.545
3	100.592	103.461	104.560	108.415
4	97.665	105.146	106.388	106.559
5	97.479	103.547	107.287	108.644
6	95.623	107.516	104.989	106.074
%Promedio	98.883	105.370	106.302	107.083
Var	2.296	1.734	1.246	1.138
DSR	2.322	1.646	1.172	1.063

Especificación USP: No menos de 80% de la cantidad declarada (Q) se disuelve en 30 minutos

Anexo 3. Resultado de la valoración de contenido de Ciprofloxacino en Ciprofloxacino 500 mg tableta genérica y el referencia Ciproxina[®] 500 tableta Lima 2018.

	Especificación
	450,0 mg/tab - 550,0 mg/tab
	90,0% - 110,0%
Ciproxina [®] 500 mg tableta	516,7 mg/tab 103,3%
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10287197	525,1 mg/tab 105,0%
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10857347	525,5 mg/tab 105,1%
Ciprofloxacino 500 mg tableta Lote 10971837	525,8 mg/tab 105,2%

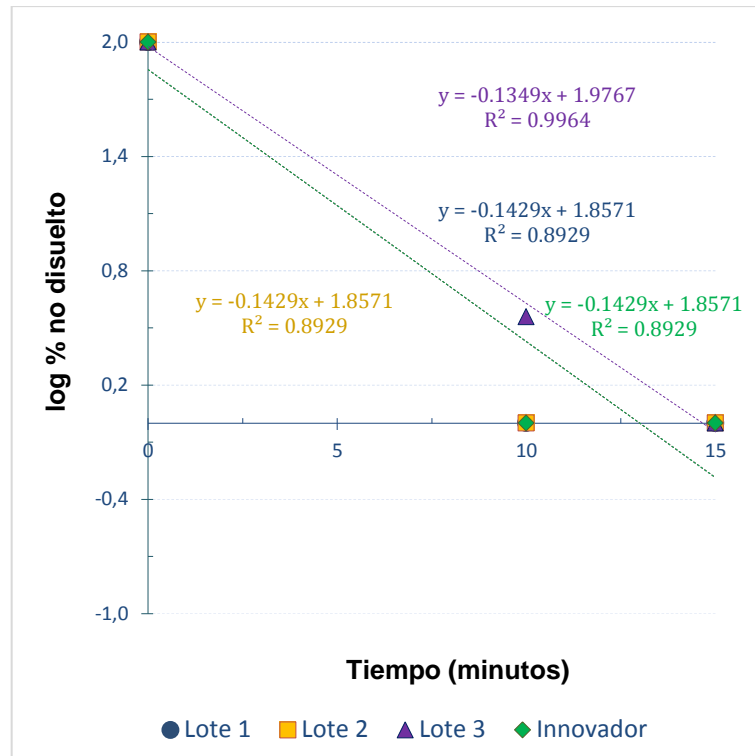
Anexo 4. Resultados de la uniformidad de dosis por variación de peso de Ciprofloxacino en las tabletas de Ciprofloxacino 500 mg genérica y el referencia Ciproxina®. Lima 2018.

tableta	Ciproxina® 500 mg tableta (%)	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
		500 mg tableta Lote 10287197 (%)	500 mg tableta Lote 10857347 (%)	500 mg tableta Lote 10971837 (%)
1	102,311	105,572	105,059	106,043
2	101,945	104,660	105,660	107,552
3	103,042	103,638	106,452	103,351
4	101,850	106,416	105,032	105,091
5	100,440	104,905	105,455	106,383
6	105,753	104,796	101,933	104,398
7	104,357	106,457	104,554	104,180
8	105,333	106,893	103,475	106,995
9	104,371	103,856	103,352	104,248
10	101,795	104,864	105,646	104,914
Promedio	103,120	105,206	104,662	105,316
VAR	1,749	1,104	1,361	1,368
AV	4,2	2,6	3,3	3,3

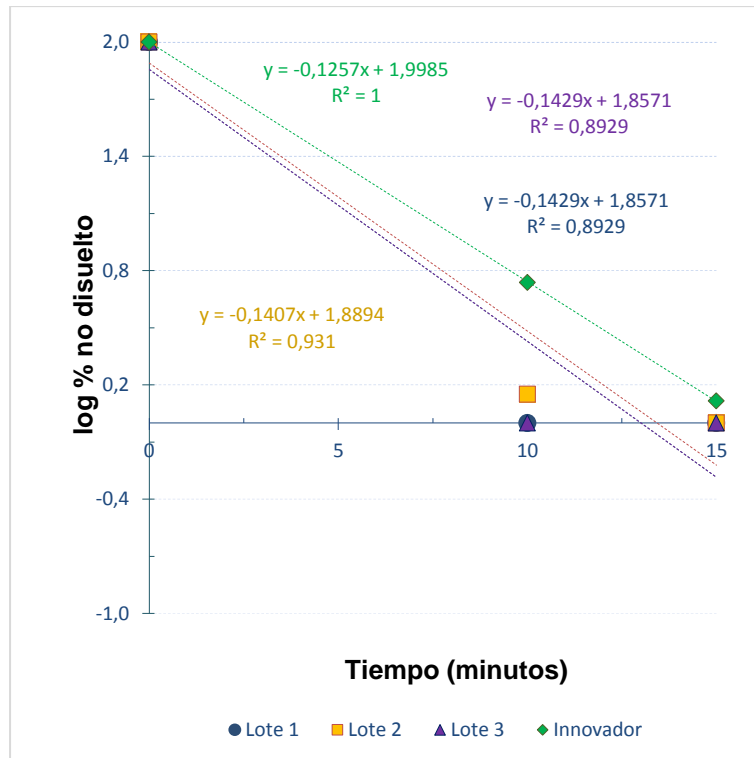
Cantidad de muestra: 10 unidades
K= 2,4

formula: [M-promedio] +k*Var
(AV) ≤ L1%=15,0

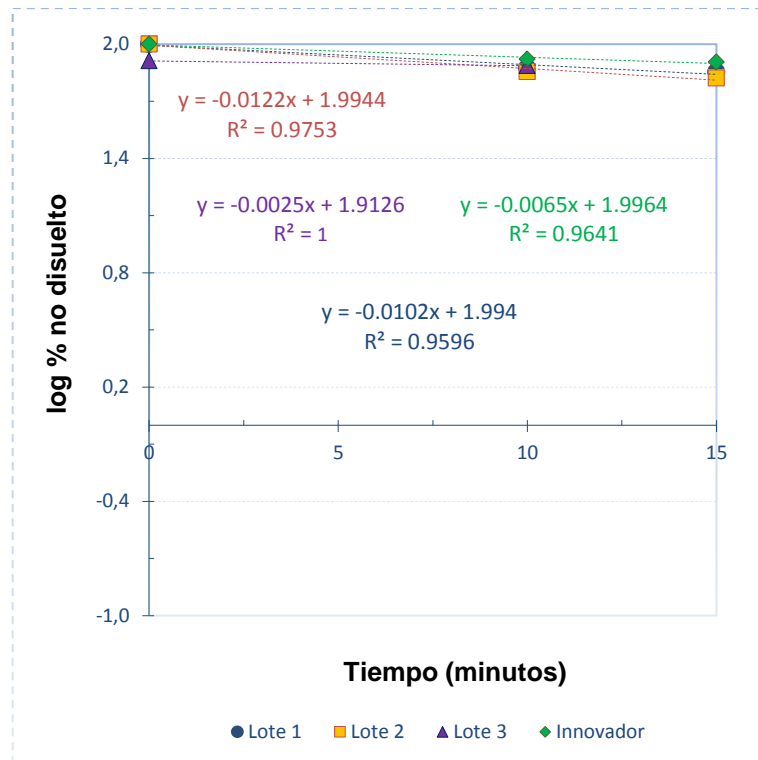
Anexo 5. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina[®] 500 en función del tiempo, a pH 1,2. Lima 2018.



Anexo 6. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina[®] 500 en función del tiempo, a pH 4,5. Lima 2018.



Anexo 7. Variación del porcentaje no disuelto de Ciprofloxacino y Ciproxina[®] 500 en función del tiempo, a pH 6,8. Lima 2018.



Anexo 8. Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2017-2018

Nº	FECHA	30/12/2017	27/01/2018	17/02/2018
1	Inspección visual general del equipo: Limpieza detección de grietas, roturas , etc.	Conforme	Conforme	Conforme
2	Geometría del equipo	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condiciones especificadas
3	Nivel del baño	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total
4	Verificar centrado de los vasos	Conforme	Conforme	Conforme
5	Verificación de la altura de las paletas o canastillas	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso
6	Verificación de las cánulas de muestreo (limpio y uniforme en todo los vasos)	Conforme	Conforme	Conforme
7	Verificación de la temperatura del medio de disolución (todos)	37°C	37°C	37°C

Anexo 9. Preparación de medios de disolución: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8 USP 40

SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACIDO CLORHIDRICO

Colocar 50 mL de la solución de cloruro de potasio en un matraz volumétrico de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de ácido clorhídrico después agregar agua a volumen.

pH	1,2
HCl 0,2 M, mL	85,0

SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATO

Colocar 50 ml de la solución de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200 mL, agregar el volumen especificado de la solución de hidróxido de sodio después agregar agua a volumen.

pH	6,8
NaOH 0,2 M, mL	22,4

SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATO

Colocar la cantidad especificada de acetato de sodio trihidrato ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) en un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar el volumen especificado de la solución de ácido acético, después agregar agua a volumen y mezclar.

pH	4,5
$\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, g	2,99
CH_3COOH 2 N, mL	14,0

Anexo 10. Matriz de consistencia

Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500.

Lima.2018

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVO	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500. Lima – 2017.	¿Existirá intercambiabilidad terapéutica entre el ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y su innovador Ciproxina® 500.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Estimar y comparar el perfil de disolución de Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Ciproxina® 500. 	El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas sugieren dan las directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable del genérico frente al innovador o de referencia. EL (2006) en el Anexo 7 del Informe 40 presenta la Guía de los Requerimientos de Registro para establecer Intercambiabilidad. y la propuesta para obviar los requerimientos de bioequivalencia adoptando los los criterios de exención in vivo y según la clasificación biofarmaceutica (SCB). Una forma de probar que un medicamento genérico garantiza su seguridad y eficacia es mediante las pruebas de intercambiabilidad, la prueba de biodisponibilidad o el perfil de disolución, La cinética de disolución nos indica la rapidez o velocidad con que transcurre el proceso de disolución de un fármaco, esto nos permite determinar el orden cinético del proceso y con ello la constante de velocidad (Kd). según sea el caso sirven como una validación de la calidad del medicamento, además es una forma más breve y más económica que la de la investigación clínica, esto da origen a los medicamentos multifuentes intercambiables.	Existe intercambiabilidad terapéutica entre el ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500	<p>Variable independiente:</p> <p>pH</p> <p>Indicador:</p> <p>pH 1,2</p> <p>pH 4,5</p> <p>pH 6,8</p> <p>Variable dependiente:</p> <p>Perfil de disolución</p> <p>Indicador:</p> <p>% disuelto</p> <p>Variable Interviente:</p> <p>Tiempo</p> <p>Temperatura</p> <p>Velocidad de agitación</p> <p>Volumen del medio de disolución</p> <p>Volumen de reposición</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO:</p> <p>Descriptivo comparativo</p> <p>DISEÑO EXPERIMENTAL:</p> <p>Pre-Experimental</p> <p>POBLACIÓN: Medicamento genérico de Ciprofloxacino 500 mg tabletas y el medicamento innovador Ciproxina® 500, expendidas en las farmacias de Lima – Perú.</p> <p>MUESTRA:</p> <p>100 Tabletás de Ciprofloxacino 500 mg del lote 1(10971837), 100 tabletas lote 2 (10287197) y lote (3) 10857347 fabricado por el laboratorio FARMINDUSTRIA S.A.</p> <p>100 Tabletás de Ciproxina® 500 del lote VE03117 fabricado por el laboratorio farmacéutico Bayer.</p> <p>Criterio de muestreo: no probabilístico.</p> <p>METODO:</p> <p>La equivalencia terapéutica se determinará por medio de comparación de perfiles de disolución. Los medios de disolución serán: pH: 1.2, 4.5 y 6.8, preparados según lo descrito en la USP 39. Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalo de 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Se leerán las muestras y el estándar en el espectrofotómetro.</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS:</p> <p>El análisis de los resultados se realizara mediante los cálculos del factor de similitud f_2, aprobado por la FDA. Luego se empleara la prueba de t de student de una sola población.</p>