

1. RESUMEN

Un perfil de disolución es una curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto contra el tiempo; 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; se define como intercambiabilidad terapéutica a 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. Para el análisis de los medicamentos genéricos y el medicamento innovador se utilizó el modelo de acercamiento independiente, el cual es un enfoque sencillo que determina un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución, indicando si existe o no bioequivalencia terapéutica (12.1)(12.2).

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones de ciprofloxacina genérica producida por laboratorios nacionales con el medicamento innovador, para lo cual se utilizaron tres lotes de cuatro medicamentos genéricos y tres lotes del medicamento innovador analizados en cinco diferentes tiempos (5, 10, 15, 25 y 30 minutos) bajo idénticas condiciones, donde se determinó su absorbancia en un espectrofotómetro y posteriormente se calculó la concentración para crear perfiles de disolución. El análisis de los perfiles de disolución mediante el empleo del factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) para el medicamento genérico 1 fue de (f_1 2.63, f_2 66.40), genérico 2 (f_1 6.65, f_2 51.98), genérico 3 (f_1 0.45, f_2 50.21) y genérico 4 (f_1 6.19, f_2 57.19), con lo cual se determinó que los cuatro medicamento genéricos poseen bioequivalencia terapéutica con el medicamento innovador; además se utilizó el criterio Q de la farmacopea americana USP 32, la cual indica que no menos del 80% del medicamento debe disolverse en 30 minutos, alcanzando los cuatro genéricos valores superiores al 80% (genérico uno 108.85%, genérico dos 115.90%, genérico tres 115.20%, genérico cuatro 103.90%) con lo cual se confirma la intercambiabilidad terapéutica de dichos medicamentos genéricos.

2. INTRODUCCIÓN

En Guatemala se fabrican siete diferentes medicamentos genéricos de ciprofloxacina en tableta recubierta simple de 500 mg; éstos se comercializan sin pruebas de bioequivalencia terapéutica que demuestren la intercambiabilidad de sus productos comparados con el innovador, debido a que éste no es un requisito legal por parte de las autoridades nacionales. La ciprofloxacina es un antibiótico de amplio espectro utilizado ampliamente a nivel nacional para infecciones del tracto respiratorio y urinario; el medicamento innovador o de referencia que se comercializa es de elevado costo económico, es por ello que el producto genérico es una alternativa para la población guatemalteca.

En términos biofarmacéuticos la ciprofloxacina se clasifica en la clase BCS (Clasificación Biofarmacéutica) III, que caracteriza a los fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad, por tanto la bioequivalencia terapéutica para la ciprofloxacina genérica se puede lograr sin realizar estudios de biodisponibilidad *in vivo*, debido a que existe una relación exitosa *in vitro* – *in vivo* que permite alcanzar la intercambiabilidad por medio de la comparación de perfiles de disolución, esto gracias a las propiedades fisicoquímicas que presenta dicho medicamento (12.1).

Los perfiles de disolución son representaciones gráficas del tiempo de disolución contra la concentración del medicamento disuelto; esta curva caracteriza al proceso de disolución, es por ello que a través de la comparación de los perfiles de disolución de la ciprofloxacina genérica con el medicamento innovador y por medio de la aplicación del factor de similitud f_2 (el cual indica que los dos perfiles se pueden considerar similares cuando el valor de f_2 es mayor de cincuenta) se puede determinar la intercambiabilidad terapéutica de ambos medicamentos, para demostrar que el genérico cumple con las especificaciones de eficacia. Debido a que nuestro país es uno de los pocos a nivel latinoamericano que no exige en sus leyes estudios de bioequivalencia para sus medicamentos genéricos y a sabiendas que muchas fallas terapéuticas se deben a la ineficacia de estos medicamentos el objetivo de esta investigación fue la evaluación de la ciprofloxacina genérica por medio de

comparación de perfiles de disolución *in vitro* para demostrar intercambiabilidad terapéutica con el innovador.

3. ANTECEDENTES

3.1 Estudios anteriores realizados en Guatemala

- En el año 2010, Susana Solares Muralles realizó la tesis titulada “Comparación entre los perfiles de disolución de Albendazol genérico de tres marcas comerciales de producción guatemalteca y el producto innovador según la USP 30”; de acuerdo al modelo independiente solo un producto genérico cumplió con los factores de diferencia y similitud.

- En el año 2010, Claudia Ivonne Fernández Theissen realizó la tesis ad – gradum titulada “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala comparados con el medicamento innovador mediante perfil de disolución”, concluyendo que ninguno de los productos genéricos estudiados es intercambiable terapéuticamente con el medicamentos innovador, sin embargo demostró que todos los medicamentos cumplen con la prueba de disolución descrita por la farmacopea de los Estados Unidos de América 32, debido a que todos presenta un porcentaje de liberación del principio activo mayor al 75% a los treinta minutos.

- En el año 2009, Cristian A. Castillo realizó la tesis “Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder”, en la cual determinó que dos de las tres marcas genéricas guatemaltecas de warfarina cumplían con el rango de aceptación del factor de similitud por medio del perfil de disolución con respecto a la marca original. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- En el año 2008, Igor de Gandarias realizó la tesis ad –gradum “Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica 500mg, en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución” en donde llegó a la conclusión que la amoxicilina genérica es

bioequivalente e intercambiable con la amoxicilina original. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- En el año 2008, Ana B. Velásquez realizó la tesis titulada “Comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica”, según sus resultados determinó que el captopril genérico no es intercambiable con el producto innovador. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- En año 2007, Silvia Sajquim realizó la tesis ad – gradum “Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de perfiles de disolución”, en el cual demostró que el aciclovir genérico es equivalente terapéutico comparado con el innovador. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- En el año 2006, José P. Kreitz realizó la tesis titulada “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica y original por medio de comparación de perfiles de disolución”, en su tesis demostró diferencias fisicoquímicas entre el medicamento genérico y el de marca, las cuales inciden en la efectividad del tratamiento. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

- En el año 2005, I. Alarcón Esterez realizó la tesis “Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala”, en la cual comparó los perfiles de disolución según los factores de similitud y diferencia para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al original. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala.

- En el año 2003, H. Barrientos Marroquín realizó la tesis titulada “Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celecoxib en preparados sólidos de administración oral”, concluyó que el producto genérico tiene biodisponibilidad igual que el de marca, según los

perfiles de disolución. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala.

- En el año de 1998, M. Ochoa Arango realizó el trabajo de tesis titulado “Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (in vivo)”, donde hizo un estudio en ocho personas con diclofenaco y complejo B inyectado IM (intramuscular), por medio de muestras de sangre determinó la concentración de diclofenaco, demostrando que el genérico es equivalente al producto de marca. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala.

4. JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos genéricos son una alternativa que gran parte de la población guatemalteca utiliza debido a que los productos de marca son poco accesibles por su elevado precio. La ciprofloxacina 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.

Los perfiles de disolución *in vitro* son pruebas que aseguran la intercambiabilidad del medicamento genérico con respecto al innovador sin necesidad de realizar los costosos estudios *in vivo*, siempre y cuando el medicamento cumpla con las características fisicoquímicas que se requieren.

En Guatemala un alto porcentaje de la población es de escasos recursos económicos, debido a esto el acceso a productos de marca es limitado; además en sus leyes no exige estudios de bioequivalencia terapéutica que demuestren la intercambiabilidad del producto genérico, es por ello que es necesaria la evaluación de la ciprofloxacina genérica que garantice a los consumidores la eficacia y seguridad del producto que adquieren.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar la bioequivalencia terapéutica de la ciprofloxacina genérica tableta recubierta simple 500 mg elaborada en la industria nacional a través de la comparación de perfiles de disolución con el medicamento innovador.

5.2 Objetivos Específicos

- 5.2.1 Comprobar si los medicamentos genéricos de ciprofloxacina producidos a nivel nacional poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador según lo especificado en el sistema de clasificación biofarmacéutico.

- 5.2.2 Establecer los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 en la comparación de los perfiles de disolución.

- 5.2.3 Comparar la concentración inicial, final y velocidad de disolución de la ciprofloxacina genérica y el innovador por medio de pruebas de disolución.

6. HIPÓTESIS

La ciprofloxacina genérica en presentación de tableta recubierta simple de 500 mg producida por la industria nacional, analizada mediante la comparación de perfiles de disolución es bioequivalente terapéutico con la ciprofloxacina innovadora según el sistema de clasificación biofarmacéutico.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO Y MUESTRA

En Guatemala existen siete laboratorios que fabrican ocho medicamentos genéricos de ciprofloxacina tableta recubierta simple 500 mg; por conveniencia se tomaron cuatro productos genéricos de manera aleatoria. Se evaluaron tres lotes de ciprofloxacina genérica y tres de ciprofloxacina innovadora para aumentar tanto la precisión como la exactitud del estudio; los productos genéricos y el innovador fueron adquiridos de forma aleatoria en farmacias de la Ciudad de Guatemala.

7.2 MATERIALES

7.2.1 Recursos Humanos

7.2.1.1 Investigador: Br. Luis Roberto Leiva Anderson.

7.2.1.2 Asesora: Licda. Lucrecia Martínez de Haase.

7.2.1.3 Revisora: Licda. Mariela Velásquez.

7.2.2 Recursos Institucionales

7.2.2.1 Departamento de Farmacia Industrial. Escuela de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

7.2.3 Recursos Materiales

7.2.3.1 Equipo

7.2.3.1.1 Disolutor de 8 cubetas: Aparato USP II (método de paleta).

7.2.3.1.2 Espectrofotómetro UV/VIS.

7.2.3.1.3 Bata manga larga.

7.2.3.1.4 Lentes de seguridad.

7.2.3.1.5 Guantes de látex.

7.2.3.2 Reactivos

7.2.3.2.1 Solución estándar de cloruro de ciprofloxacina USP RS.

7.2.3.2.2 Agua destilada.

7.2.3.2.3 HCl 0.01 N.

7.2.3.3 Cristalería

7.2.3.3.1 Beackers.

7.2.3.3.2 Buretas.

7.2.3.3.3 Balones aforados.

7.2.3.3.4 Pipetas volumétricas.

7.2.3.3.5 Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro.

7.2.3.3.6 Tubos de ensayo.

7.2.3.3.7 Agitadores de vidrio.

7.3 **MÉTODOS**

7.3.1 **Procedimiento de Análisis:**

Preparación de la curva de calibración que contenía el equivalente de 2.78 mg/mL de ciprofloxacina, utilizando como disolvente HCl 0.01 N. Se realizaron las siguientes diluciones: 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/10, 1/14, 1/20 con lecturas a 276 nm en el espectrofotómetro para crear la curva de calibración utilizando como blanco HCl 0.01 N ^(12.3).

Los perfiles de disolución se realizaron de acuerdo al ensayo 711 de la USP (United States Pharmacopeia) 32, utilizando un disolutor de paletas TDT 08L fabricado por “Pharma Alliane Group”, que posee control de temperatura ETC 11L de 8 cubetas, (Aparato II de la USP 32) para tabletas, del Departamento de Farmacia Industrial, y 900 mL de HCl 0.01 N a 37°C como medio de disolución en los 8 vasos del disolutor, a una velocidad de 50 rpm por 30 minutos ^{(12.2)(12.11)}.

Se hizo necesario colocar el volumen especificado del medio de disolución (900 mL + - 1%) en el vaso del aparato II, al montar el aparato, equilibrando el medio de disolución a 37 + - 0.5°C; se fijó la tableta a la paleta para evitar flotación y burbujas de aire e inmediatamente se inició el aparato a 50 rpm por 30 minutos. La muestra de 2 mL se obtuvo de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canasta rotatoria, a no menos de 1 cm desde la pared del vaso, a los 5, 10, 15, 25 y 30 minutos, reemplazando el volumen de las alícuotas extraídas para el análisis, con volúmenes iguales de medio de disolución fresco a 37°C (12.3)(12.11).

El vaso se mantuvo cubierto durante la prueba, verificando la temperatura de la mezcla en tiempos adecuados; repitiendo la prueba con muestras adicionales hasta terminar las repeticiones de los distintos lotes.

Se cuantificaron las concentraciones según las lecturas espectrofotométricas midiendo las diluciones de las muestras correspondientes a los 5, 10, 15, 25, y 30 minutos, a una longitud de onda de 276 nm, disueltas en el mismo medio de disolución, en comparación con la solución estándar que tenía una concentración conocida de ciprofloxacina solución grado reactivo según la USP 32 en el mismo medio (12.3)(12.11).

Teniendo en cuenta que no menos de 80% (Q) de la cantidad de ciprofloxacina $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ etiquetada se debía disolver en 30 minutos según el criterio de aceptación de la fase I (S1) de disolución de la USP.

Se utilizaron tres lotes de ciprofloxacina genérica elaborada por industrias guatemaltecas de cada muestra seleccionada, y tres lotes del producto de referencia. De los cuales se realizaron tres lecturas de doce tabletas cada una para asegurar la significancia estadística.

Las curvas de disolución se analizaron según el enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud, con el cual se obtiene una correlación confiable de los productos (12.3)(12.11).

7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

7.4.1 Diseño Estadístico:

El estudio es de tipo aplicado, el cual se clasifica como descriptivo correlacional, ya que está vinculado con el comportamiento del medicamento expuesto a diversas variables como temperatura y movimiento.

7.4.2 Diseño Metodológico:

Las muestras obtenidas de los laboratorios que fabrican ciprofloxacina genérica 500 mg tableta recubierta simple debían cumplir con los siguientes requisitos de inclusión: a) registro sanitario vigente para el año 2010 emitido por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, b) laboratorios guatemaltecos fabricantes y distribuidores de ciprofloxacina genérica y c) concentración de ciprofloxacina equivalente a 500 mg con tableta recubierta simple. Cada prueba de disolución requirió de doce tabletas del producto analizado, utilizando tres distintos lotes del producto genérico evaluado, realizando tres repeticiones de cada lote, para obtener un grado de repetición válido. Al analizar tres lotes de cada producto se obtuvieron doce perfiles de disolución, en los cuales se promedian los resultados para obtener una curva representativa de cada producto, realizando el mismo procedimiento para el producto de referencia y posteriormente comparando los perfiles resultantes (12.10).

7.5 MÉTODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Después de analizar los productos de referencia y prueba, se calculó el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2), utilizando las siguientes ecuaciones.

$$f_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

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

En donde,

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

El factor de diferencia (f_1) calculó la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. El factor de similitud (f_2) fue una medición de la similitud en la disolución porcentual entre las dos curvas. Según la “Comparación matemática de los perfiles de disolución” las curvas se consideraron similares cuando los valores de f_1 se acercaban a 0 o fueran menores de 15, y los valores de f_2 que se acercan a 100 o fueran mayores de 50, con lo cual se aseguró la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto el rendimiento de los productos genéricos, con respecto al de referencia (12.10).

El porcentaje de ciprofloxacina de los lotes genéricos disueltos en el medio se calculó según las lecturas del espectrofotómetro, promediando las lecturas de los lotes para construir el perfil de disolución, comparándolo con el producto de referencia y por último se obtuvo tanto el factor de similitud como el de diferencia.

8 RESULTADOS

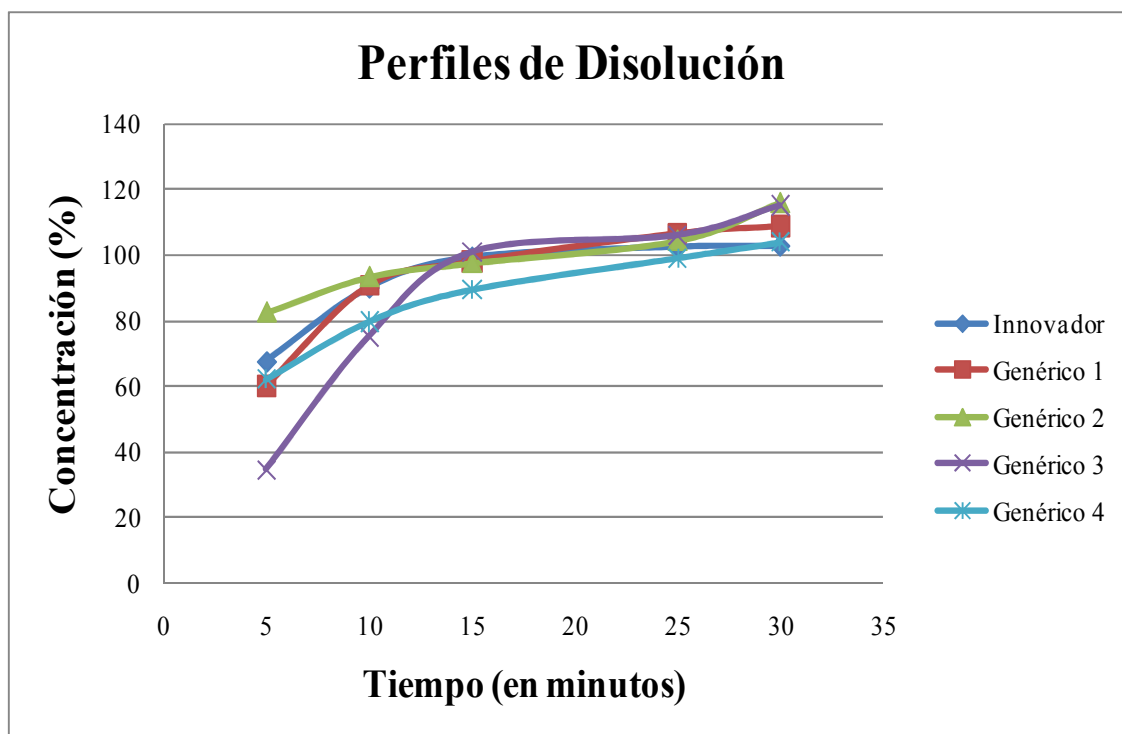
Cuadro 8.1

CONCENTRACIÓN PORCENTUAL PROMEDIO EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS DEL MEDICAMENTO GENÉRICO Y SU COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.

TIEMPO	MEDICAMENTO INNOVADOR	GENÉRICO 1	GENÉRICO 2	GENÉRICO 3	GENÉRICO 4
5 minutos	67.46%	60.10%	82.57%	34.58%	62.15%
10 minutos	90.16%	90.65%	93.38%	75.10%	79.76%
15 minutos	99.61%	98.08%	97.63%	100.96%	89.51%
25 minutos	102.82%	106.61%	104.38%	106.13%	99.14%
30 minutos	103.00%	108.85%	115.90%	115.20%	103.9%

Gráfica 8.2

COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR CON EL DE CUATRO MEDICAMENTOS GENÉRICOS.



Cuadro 8.3

ANÁLISIS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS COMPARADOS CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR A TRAVÉS DE LA APLICACIÓN DEL FACTOR DE DIFERENCIA Y SIMILITUD.

MEDICAMENTO GENÉRICO	FACTOR DE DIFERENCIA (0 – 15)	FACTOR DE SIMILITUD (> 50)	CONCLUSIÓN
1	2.63	66.40	Intercambiable
2	6.65	51.98	Intercambiable
3	0.45	50.21	Intercambiable
4	6.19	57.19	Intercambiable

Cuadro 8.4

CRITERIO Q DE ACEPTACIÓN DE LA FARMACOPEA AMERICANA USP 32.

MEDICAMENTO GENÉRICO	CONCENTRACIÓN A LOS 30 MINUTOS (> 80%)	CONCLUSIÓN
1	108.85%	Cumple
2	115.90%	Cumple
3	115.20%	Cumple
4	103.90%	Cumple

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la intercambibilidad terapéutica de los medicamentos genéricos de ciprofloxacina tableta recubierta en presentación de 500 mg, para lo cual se utilizaron pruebas de disolución realizadas tanto a los medicamentos genéricos como al medicamento innovador, posteriormente se analizaron los perfiles de disolución por medio de la aplicación del factor de diferencia y similitud; todo el proceso fue llevado a cabo bajo iguales condiciones de temperatura y tiempo, siendo la evaluación de 3 lotes de cada medicamento genérico y 3 lotes del medicamento innovador.

En el cuadro 8.1 de los resultados se observa la concentración porcentual del medicamento innovador y cuatro genéricos evaluados en cinco diferentes tiempos; el comportamiento de los cuatro medicamentos genéricos demuestra una tendencia similar a la del medicamento innovador, debido a que, la concentración aumentó con el paso del tiempo, es decir, que por ejemplo el medicamento genérico 1 tuvo 90.65% a los 10 minutos, mientras que a los 15 minutos su concentración aumentó a 98.08%, lo que indica la tendencia que los cuatro medicamentos genéricos presentaron. El medicamento innovador también presentó este comportamiento, en la gráfica 8.2 de los resultados se puede observar que su concentración aumentó con el paso del tiempo, en esta misma gráfica se muestra el comportamiento logarítmico característico del medicamento innovador. El medicamento genérico 1 es el que mas se asemeja al medicamento innovador, la gráfica 13.3 de anexos compara los perfiles de disolución del medicamento genérico 1 con el medicamento innovador, en dicha gráfica se observa que en algunos puntos existe superposición, además se observa que el medicamento genérico 1 presenta una tendencia logarítmica similar a la del medicamento innovador.

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, la ciprofloxacina es clasificada como un principio activo clase tres, es decir que tiene alta solubilidad en disolución; esto se comprobó con el medicamento innovador debido a que a los 15 minutos presentó una disolución cercana al 100%, lo cual asegura su biodisponibilidad, al igual que los

medicamentos genéricos, los cuales a los 15 minutos presentaron concentraciones cercanas a 100%. En los resultados también se puede observar que el medicamento innovador presentó una disolución de 103% a los 30 minutos, con lo cual cumple con lo establecido por la farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32, la cual establece que el rango de pureza del clorhidrato de ciprofloxacina se debe encontrar entre 90% - 110%; solo el genérico 2 y 3 no cumplieron con la norma establecida por la farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32 debido a que ambos obtuvieron concentraciones mayores a 110%, el cual es el límite superior del referido rango.

En el cuadro 8.3 se observa el análisis de los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos comparados con el medicamento innovador a través de la aplicación del factor de diferencia y similitud; en dicho cuadro se determinó que el medicamento genérico 1 presentó un factor de diferencia de 2.17, mientras que el factor de similitud fue de 71.49. Un medicamento se considera intercambiable terapéutico con el innovador cuando el factor de diferencia (f_1) se encuentra en un rango de 0 – 15 y el factor de similitud (f_2) es mayor de 50, por lo tanto el medicamento genérico 1 es intercambiable con el medicamento innovador. Al analizar estos resultados se puede deducir que el medicamento genérico 1 es el que más se asemeja al medicamento innovador debido a que su factor de similitud es el más cercano a 100 de los tres medicamentos genéricos.

El medicamento genérico 2 es intercambiable con el medicamento innovador debido a que su factor de diferencia es de 3.97 y su factor de similitud es de 58.25 lo que asegura dicha intercambiabilidad, aunque no es un valor adecuado debido a que los valores cercanos a 100 en cuanto a factor de similitud se refiere son los ideales en este tipo de estudios. El medicamento genérico 3 cumple con las especificaciones del factor de diferencia y similitud, obteniendo resultados de 0.45 y 50.21 respectivamente, por lo que su intercambiabilidad terapéutica está garantizada, aunque en los cálculos (anexo 13.7.4) se puede apreciar que el tiempo de los 5 minutos fue eliminado, esto es posible debido a que el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico determina a un medicamento como intercambiable terapéutico cuando a los 15 minutos presenta una disolución mayor de 85%, por lo tanto recomienda eliminar tiempos debajo de los 15 minutos que no alcancen el 85%

de disolución para calcular los factores de diferencia y similitud; en este caso el medicamento genérico 3 presentó una concentración de 34.58% a los 5 minutos por lo que este dato puede ser omitido de los análisis como lo muestran los cálculos en el anexo (13.7.4). El medicamento genérico 4 presentó un factor de diferencia de 5.88 y un factor de similitud de 56.07, por lo que dicho medicamento es intercambiable con el innovador.

El cuadro 8.4 de los resultados, muestra el criterio Q de aceptación según la farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32; este criterio determina que el medicamento genérico debe contener una concentración mayor del 80% en 30 minutos, en este caso todos los medicamentos genéricos superan el 80% de disolución, siendo los resultados los siguientes: genérico uno 108.85%, genérico dos 115.90%, genérico tres 115.20% y genérico cuatro 103.90%, por lo tanto todos los medicamentos genéricos cumplen con el criterio Q de aceptación de la farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32.

Los cuatro medicamentos genéricos evaluados bajo las mismas condiciones fueron intercambiables terapéuticos con el medicamento innovador debido a que al analizar los perfiles de disolución con los factores de diferencia y similitud se comprobó que cumplían con los rangos establecidos.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** En la comparación de los perfiles de disolución se determinó que los medicamentos genéricos de ciprofloxacina en presentación de tableta recubierta simple de 500mg elaborados en la industria nacional son bioequivalentes terapéuticos con el medicamento innovador.
- 10.2** Los cálculos del factor de similitud y diferencia demostraron que los medicamentos genéricos de ciprofloxacina poseen intercambiabilidad terapéutica con el medicamento innovador.
- 10.3** Todos los medicamentos genéricos de ciprofloxacina cumplieron con el criterio Q de la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 32 al obtenerse concentraciones mayores de 80% en 30 minutos.
- 10.4** La evaluación de la velocidad de disolución determinó que la concentración de los medicamentos genéricos se incrementó con el paso del tiempo, comportándose de igual manera que el medicamento innovador.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1** Es necesario que las pruebas de disolución se lleven a cabo bajo iguales condiciones físicas, químicas y ambientales para disminuir la probabilidad de sesgos en los resultados.

- 11.2** Evaluar los medicamentos genéricos de ciprofloxacina que ingresan al país por medio de pruebas de disolución *in vitro*.

- 11.3** Las pruebas de disolución *in vitro* deben ser tomadas en cuenta por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para la evaluación de los medicamentos genéricos que se distribuyen en Guatemala.

12. REFERENCIAS

- 12.1. Alarcón Esterez, I. “Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala.” Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala. 2005.
- 12.2. Sajquim Mendez, S.Y. “Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de perfiles de disolución.” Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2007.
- 12.3. De Gandarias López, I. “Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica 500mg, en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución.” Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2008.
- 12.4. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana. 2005.
- 12.5. Arias, T.D. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso, Organización Panamericana de la Salud. 1999.
- 12.6. Diccionario Espasa de Medicina. Planeta Actimedia, S.A. Facultad de Medicina. Instituto Científico y Tecnológico de la Universidad de Navarra. Espasa Calpe. 2000.
- 12.7. Genaro, A.R. Remington Farmacia, 20ª Edición, Tomo 1. Médica Panamericana. México. 2003.

- 12.8. Uema, SAN.,Correa Salde, V., Fontana, D. Manual para Profesionales. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Córdoba: España. 2003.
- 12.9. Cid Carcomo, E. Introducción a la Farmacocinética. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos Washington, D.C. Santiago: Chile. 1982.
- 12.10. FDA, Center of Drug Evaluation and Research CDER. Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Rockville, USA. 1997. Pp 2- 11.
- 12.11. United States Pharmacopeia & National Formulary USP/NF 32. Vol. II. United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. 2009. Pag. 1939 – 1940.
- 12.12. Murillo Porras, N. Sustitución Terapéutica con medicamentos genéricos o multiorigen. CIMED. Facultad de Farmacia UCR.
- 12.13. Kreitz Guzmán, J.P. “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica y original por medio de comparación de perfiles de disolución”. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
- 12.14. Parfitt, K Et al. The Complete Drug Reference. 32 ed. Martindale Pharmaceutical Press. USA. Pp. 2315.
- 12.15. Polli, J. In vitro – in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. Adv Exp Med Biol. 1999.

- 12.16. Irving A, Lilian. Química Farmacéutica Medicinal de los Compuestos Orgánicos. Departamento de Farmacia Química. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2002.
- 12.17. OPS & FDA. Bioequivalencia / Biodisponibilidad (BE / BA); II Curso Subregional. San José, Costa Rica. 2002.
- 12.18. British Pharmacopeia. 2005. Pp. 2206, A272 – A275.
- 12.19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. Octava Edición. Volumen I y II. México. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A de C.V. Pp. 1374, 1375, 2133 – 213.
- 12.20. Katzung, B. Farmacología Básica y Clínica. 9ª edición. Editorial Manual Moderno. México 2004.
- 12.21. Velásquez Solís, A.B. “Comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica.” Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- 12.22. Vecina, F. Guidance For Dissolution Testing of Oral Immediate Release Dosage Forms. Official Journal. USA. 2002.
- 12.23. Barrientos Marroquín. HCM. “Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celecoxib en preparados sólidos de administración oral.” Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala. 2003.

- 12.24. Ochoa Arango, M.E. “Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (in vivo).” Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad del Valle de Guatemala. 1998.
- 12.25 Castillo Vargas, C.A. “Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder.” Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2009.
- 12.26 Drug Information for de Health Care Professional. USP DI, 27th Edition. Vol. II. Thomson Micromedex. 2007. Pag. 1418 – 1420.
- 12.27 Martindale. The Complete Drug Reference. 36th Edition. Vol. I. Pharmaceutical Press. London: UK. 2009. Pag. 243 – 248.
- 12.28 Solares Muralles, N.S. “Comparación de los perfiles de disolución de albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2009.
- 12.29 Fernandez Theissen, C.I. “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución.

13. ANEXOS

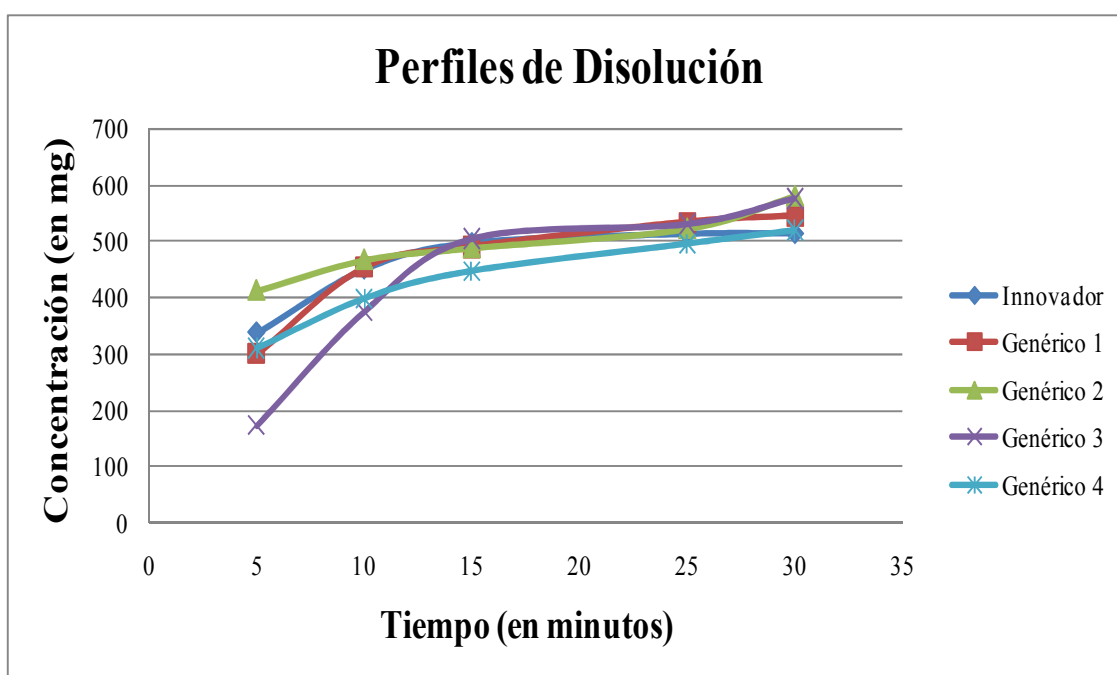
Cuadro 13.1

CONCENTRACIÓN PROMEDIO EN MILIGRAMOS DEL MEDICAMENTO GENÉRICO COMPARADO CON EL INNOVADOR EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS.

TIEMPO	MEDICAMENTO INNOVADOR	GENÉRICO 1	GENÉRICO 2	GENÉRICO 3	GENÉRICO 4
5 minutos	337.32 mg	300.51 mg	412.83 mg	172.89 mg	310.77 mg
10 minutos	450.81 mg	453.24 mg	466.92 mg	375.48 mg	398.79 mg
15 minutos	498.06 mg	490.23 mg	488.16 mg	504.78 mg	447.57 mg
25 minutos	514.08 mg	533.07 mg	521.91 mg	530.64 mg	495.72 mg
30 minutos	514.98 mg	544.23 mg	579.51 mg	576.00 mg	519.48 mg

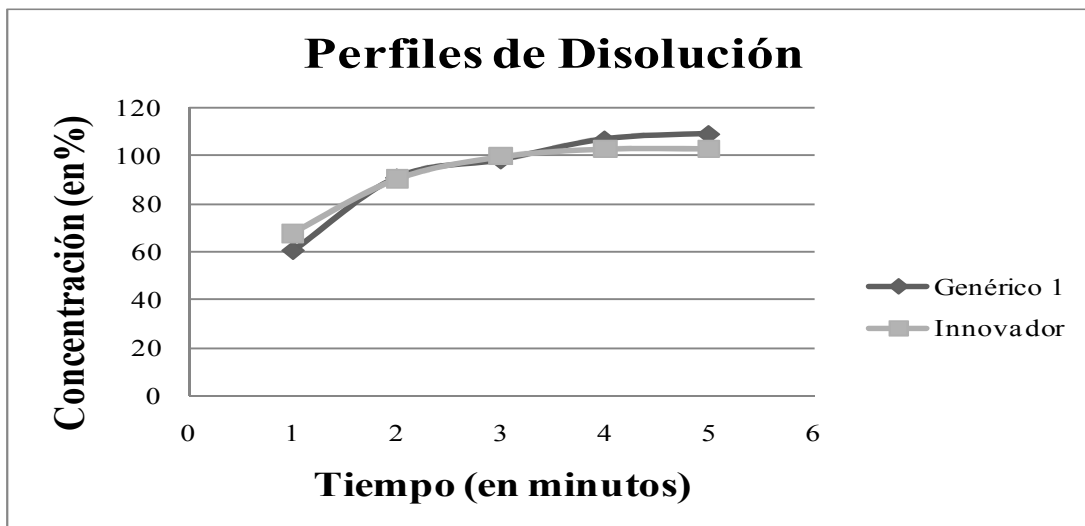
Gráfica 13.2

COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR CON EL DE CUATRO MEDICAMENTOS GENÉRICOS.



Gráfica 13.3

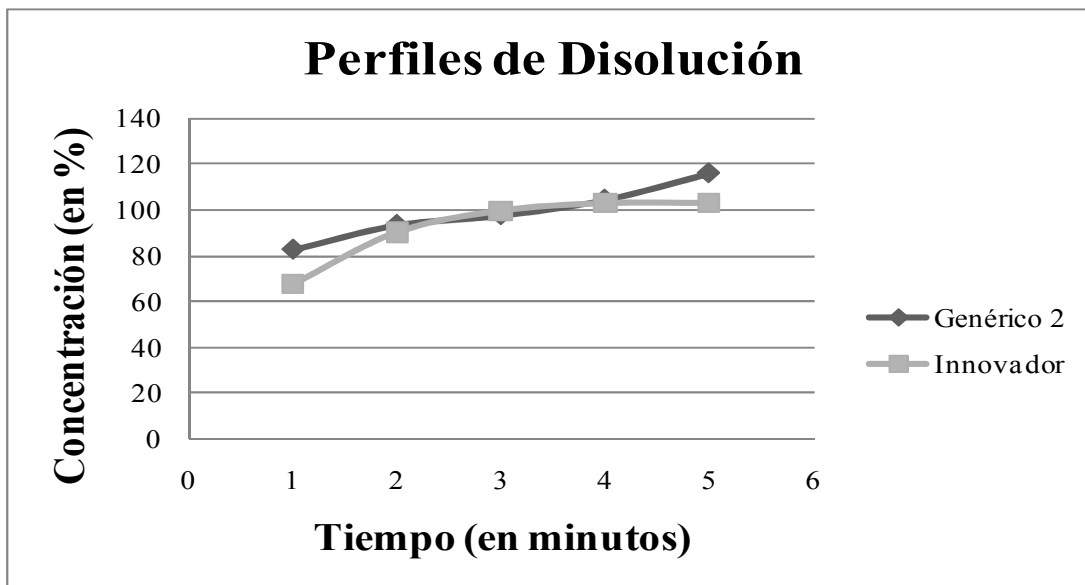
COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO 1 CON EL INNOVADOR EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS.



Nota: tiempo 1 = 5 minutos, tiempo 2 = 10 minutos, tiempo 3 = 15 minutos, tiempo 4 = 25 minutos, tiempo 5 = 30 minutos.

Gráfica 13.4

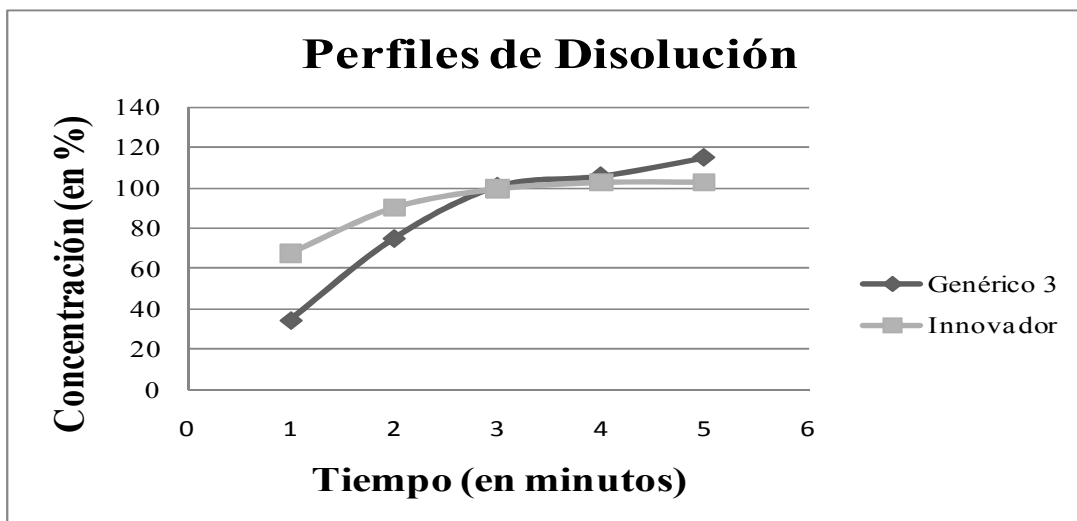
COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO 2 CON EL INNOVADOR EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS.



Nota: tiempo 1 = 5 minutos, tiempo 2 = 10 minutos, tiempo 3 = 15 minutos, tiempo 4 = 25 minutos, tiempo 5 = 30 minutos.

Gráfica 13.5

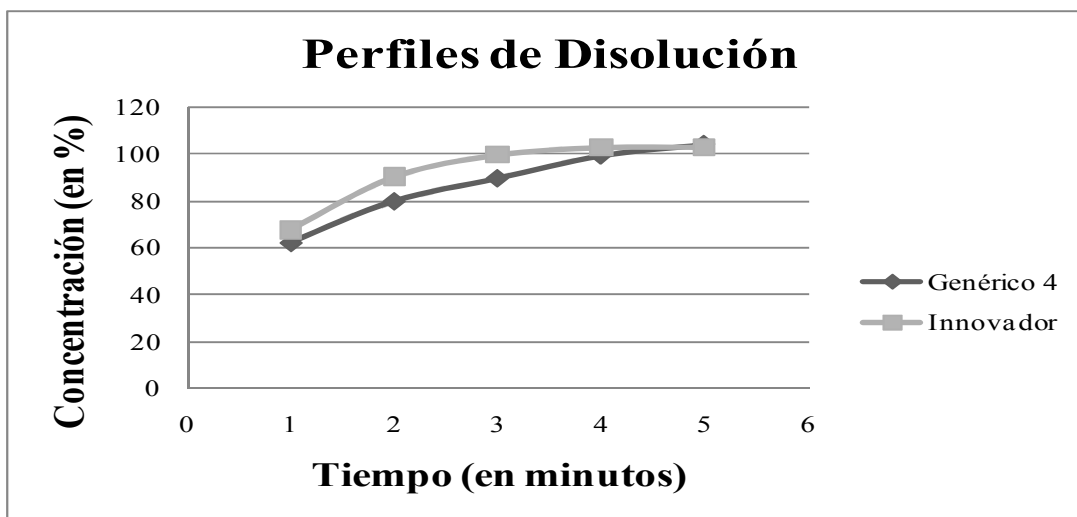
COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO 3 CON EL INNOVADOR EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS.



Nota: tiempo 1 = 5 minutos, tiempo 2 = 10 minutos, tiempo 3 = 15 minutos, tiempo 4 = 25 minutos, tiempo 5 = 30 minutos.

Gráfica 13.6

COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO 4 CON EL INNOVADOR EN CINCO DIFERENTES TIEMPOS.



Nota: tiempo 1 = 5 minutos, tiempo 2 = 10 minutos, tiempo 3 = 15 minutos, tiempo 4 = 25 minutos, tiempo 5 = 30 minutos.

13.7 CÁLCULOS

13.7.1 Factor de Diferencia y Similitud

$$F_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

$$F_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

En donde,

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

13.7.2 Medicamento Genérico 1

Innovador R_t	Genérico T_t
67.46	60.1
90.16	90.65
99.61	98.05
102.82	106.61
103.00	108.85

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
67.46	7.36	54.17
90.16	-0.49	0.24
99.61	1.56	2.43
102.82	-3.79	14.36
103.00	-5.85	34.22
463.05	-1.21	105.42
Sumatoria	Sumatoria	Sumatoria

$F_1 =$ Factor de diferencia

$$F_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

$$F_1 = (1.21/463.05) \times 100$$

$$F_1 = 2.63$$

$F_2 =$ Factor de Similitud

$$F_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$F_2 = 50 \log [1 + (1/5)] 105.42]^{-0.5} \times 100$$

$$F_2 = 66.40$$

13.7.3 Medicamento Genérico 2

Innovador R_t	Genérico T_t
67.46	82.57
90.16	93.38
99.61	97.63
102.82	104.38
103.00	115.90

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
67.46	-15.11	228.31
90.16	-3.22	10.37
99.61	1.98	3.92
102.82	-1.56	2.43
103.00	-12.9	166.41
463.05	-30.81	411.44
Sumatoria	Sumatoria	Sumatoria

$F_1 =$ Factor de diferencia

$$F_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

$$F_1 = (30.81/463.05) \times 100$$

$$F_1 = 6.65$$

$F_2 =$ Factor de Similitud

$$F_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$F_2 = 50 \log [1 + (1/5) 411.44]^{-0.5} \times 100$$

$$F_2 = 51.98$$

13.7.4 Medicamento Genérico 3

Innovador R_t	Genérico T_t
90.16	75.10
99.61	100.96
102.82	106.13
103.00	115.20

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
90.16	15.06	226.80
99.61	-1.35	1.82
102.82	-3.31	10.96
103.00	-12.20	148.84
395.59	-1.8	388.42
Sumatoria	Sumatoria	Sumatoria

$F_1 =$ Factor de diferencia

$$F_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

$$F_1 = (1.8/395.59) \times 100$$

$$F_1 = 0.45$$

$F_2 =$ Factor de Similitud

$$F_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$F_2 = 50 \log [1 + (1/4) 388.42]^{-0.5} \times 100$$

$$F_2 = 50.21$$

13.7.5 Medicamento Genérico 4

Innovador R_t	Genérico T_t
67.46	62.15
90.16	79.76
99.61	89.51
102.82	99.14
103.00	103.9

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
67.46	5.31	28.20
90.16	10.4	108.16
99.61	10.1	102.1
102.82	3.68	13.54
103.00	-0.9	0.81
463.05	28.59	252.81
Sumatoria	Sumatoria	Sumatoria

$F_1 =$ Factor de diferencia

$$F_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

$$F_1 = (28.59/463.05) \times 100$$

$$F_1 = 6.17$$

$F_2 =$ Factor de Similitud

$$F_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

$$F_2 = 50 \log [1 + (1/5) 252.81]^{-0.5} \times 100$$

$$F_2 = 57.19$$

13.8 Definiciones:

13.8.1 Medicamento original, innovador o de patente: Producto farmacéutico que fue elaborado mediante una investigación exhaustiva, y que es protegido por una patente durante veinte años, para que el laboratorio farmacéutico que lo descubrió pueda venderlo de manera exclusiva y así resarcir sus gastos de investigación. Vencida esta patente, cualquier laboratorio fabricante puede venderla, ya sea como producto de marca o como genérico. (9.16)

Es aquel medicamento que contiene un principio activo nuevo, al cual se le ha realizado una investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización (12.5).

13.8.2 Denominación comercial o de marca: Nombre o marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo. El propósito principal de la marca comercial es darle al producto una designación única con la cual puede a un producto, a su fabricante por parte de los médicos que lo prescriben y a los pacientes que lo reciben. Sin embargo, esta designación enmascara o dificulta la identificación del principio activo. El resultado es la existencia de múltiples medicamentos que contienen el mismo principio activo y que tienen nombres o marcas comerciales diferentes (12.3).

13.8.3 Medicamento de referencia: Producto farmacéutico que se emplea como patrón en estudios de bioequivalencia, por lo general es el innovador (12.3).

13.8.4 Medicamento genérico: Producto farmacéutico químicamente igual al medicamento original y al copia; que posee un nombre oficial o Denominación Común Internacional (DCI), el cual es adoptado por los organismos oficiales, nacionales o internacionales, para denominar un fármaco determinado. Este nombre es elegido aprobado y divulgado por la Organización Mundial de la Salud (12.16).

- 13.8.5 Medicamento genérico intercambiable:** Producto farmacéutico que posee exactamente la misma actividad química, física, biológica y farmacológica que el medicamento original, y que por lo tanto, proporciona un mismo efecto. Puede reemplazar al medicamento original sin afectar sus niveles de concentración y sin causar nuevos efectos adversos. A diferencia del producto original, su costo es menor por no haber elaborado extensos estudios científicos para su descubrimiento (12.6).
- 13.8.6 Biodisponibilidad:** Término que indica tanto la medida de velocidad de absorción de droga como la cantidad total de medicamento que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada (12.7).
- 13.8.7 Bioequivalencia:** Es la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza de 90% (12.8).
- 13.8.8 Equivalencia farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idénticas cantidades del mismo principio activo, pero no contienen necesariamente el mismo ingrediente inactivo (excipiente) y que cumplen con los requisitos de las farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza (12.9).
- 13.8.9 Equivalencia terapéutica:** Dos especialidades medicamentosas que siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración y la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos (12.8).
- 13.8.10 Alternativa farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la

misma cantidad o forma farmacéutica y cumplen, en forma individual, con los requisitos de la farmacopea (12.9).

13.8.11 Intercambiabilidad: Un producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia) (12.4).

13.8.12 Disolución: Fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua, una solución acuosa (12.5).

13.8.13 Prueba de disolución: Determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos (de cesta o canasta, de paleta, etc.) y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc. La prueba requiere generalmente una sola medición y sus resultados se expresan en unidades de tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento se disuelva (12.5).

13.8.14 Perfil de disolución: Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente al tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento presente (12.3).

13.9 Criterios para determinar si un medicamento deberá ser sometido a bioequivalencia:

13.9.1 Criterio 1: Forma Farmacéutica

13.9.1.1 Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

13.9.1.2 Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.

13.9.1.3 Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistémica (rectales, vaginales, transdérmicas).

13.9.1.4 Formas farmacéuticas con combinación de activos.

13.9.2 Criterio 2: Margen terapéutico estrecho

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

13.9.3 Criterio 3: Grupo terapéutico

13.2.3.1 Todos aquellos medicamentos en los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizadas para el tratamiento de padecimientos graves:

- a) Antibióticos.
- b) Hormonales.
- c) Antineoplásicos.
- d) Cardiotónicos.
- e) Antiepilépticos.
- f) Inmunosupresores.
- g) Virostáticos.
- h) Hipoglucemiantes

13.9.4 Criterio 4: Farmacocinético

13.2.4.1 Medicamentos con farmacocinética no lineal.

13.2.4.2 Medicamentos con baja absorción conocida.

13.2.4.3 Medicamentos que presentan un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%).

13.2.4.4 Medicamentos con vías metabólicas combinadas.

13.2.4.5 Medicamentos sin información sobre su farmacocinética

13.9.5 Físicoquímico

13.2.5.1 Fármacos con baja solubilidad.

13.2.5.2 Fármacos con polimorfismo.

13.2.5.3 Fármacos altamente inestables (12.11).

13.10 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico:

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de IR: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Según el BCS, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

- Clase I: Alta solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase II: Baja solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase III: Alta solubilidad – Baja permeabilidad
- Clase IV: Baja solubilidad – Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Es posible que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco en dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma posológica oral sólida de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la

Clase I, siempre que los ingredientes activos usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos (12.3).

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (Clase I) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (Clase III), una disolución del 85% en 0.1 N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15 – 20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0.1 N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples, según indique la monografía (12.12).

13.11 Perfiles de disolución y equivalencia *in vitro*:

La prueba de disolución de un solo punto ha sido utilizada para evaluar cambios luego de su aprobación, como un aumento del tamaño de lotes, cambios en el sitio de fabricación, cambios en los componentes o en la composición o cambios en proceso y/o equipos. Un cambio del producto también aplica a disminuir la dosis de un producto previamente aprobado. En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no existen cambios en la calidad y en las características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio es recomendada. Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de la totalidad de los perfiles y la similitud de cada punto muestreado en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente o modelos dependientes (12.3).

13.11.1 Modelo de acercamiento independiente a través del factor de

similitud:

Un modelo de factor dependiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

$$f_1 = [(\sum_{t=1}^n |R_t - T^t|) / (\sum_{t=1}^n R_t)] \times 100$$

donde “n” es el número de puntos en el tiempo, R_t son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t y T_t son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t (12.11).

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas:

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

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es > 50 . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales. Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 (12.14).

Para la validación de las condiciones de disolución se debe preparar uno o más lotes con diferente velocidad de disolución (uno con mayor y otro con menor velocidad que el lote usado en el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia), medida con el método de disolución seleccionado. Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, esta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces

hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación. Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (12.15).

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud entre dos productos:

Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba. Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) utilizando las ecuaciones. Para que las curvas se consideren similares los valores de f_1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f_2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f_1 debajo de 15 (0 – 15) y valores de f_2 mayores a 50 (50 – 100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica. El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución. Como sugerencia mas allá de los acercamientos generales, también deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas del lote analizado y referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10% (12.4).

13.11.2 Modelo independiente de la región de confianza multivariada:

En casos donde las variaciones dentro del mismo lote son más del 15% CV, el procedimiento de modelo independiente es más adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

- Determinar los límites de similitud en términos de estadísticas de dispersión multivariadas (MSD) basados en las diferencias entre la disolución de lotes analizados como muestra y las de referencia.
- Estimar las MSD entre las medias de disolución del lote analizando el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 90% de las MSD del lote analizado y el de referencia.
- Comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud. El lote analizado se considera similar al de referencia, si el límite superior de intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud (12.10).

13.11.3 Modelos matemáticos de la cinética de liberación de la disolución:

Se han descrito varios modelos matemáticos para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución.

- Seleccionar el modelo mas apropiado para los perfiles de disolución de las tandas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros.
- Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo mas apropiado.
- Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (p.ej., cápsulas o comprimidos) de las tandas aprobadas patrones.
- Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre las tandas de prueba y referencia.

- Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos tandas
- Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se considera que la tanda de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia (12.3).

13.11.4 Modelo dependiente de aproximaciones:

Para permitir la aplicación de los modelos matemáticos de disolución en la comparación de perfiles, se sugieren los siguientes pasos.

- Seleccionar el modelo mas apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar e el de referencia. Se recomienda un modelo con más de tres parámetros.
- Utilizando los datos generados de los perfiles para cada unidad, ajuste los datos al modelo mas apropiado.
- La región de similitud se establece en base a la variación de los parámetros del modelo calculado de la prueba analizada con la de referencia.
- Calcular las MSD en los parámetros, entre el parámetro de los lotes analizados y el de referencia.
- Estimar el intervalo del 90% de confianza de la región de diferencia real entre los dos productos.
- Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, la prueba analizada es considerada a tener un perfil de disolución similar con el lote de referencia.

Los factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas comprenden características físicas del producto farmacéutico, la capacidad de mojado de la forma farmacéutica, la capacidad de penetración en el medio de disolución, el proceso de hinchazón, la desintegración del producto y sus propiedades fisicoquímicas (12.17) (12.3).

13.12 Procedimiento según la Farmacopea Americana No. XXXII (USP 32 / NF 32)

La Monografía de la Farmacopea Americana determina para la prueba de disolución de la Ciprofloxacina tabletas los siguientes requerimientos: aparato II a 50 rpm por 30 minutos utilizando 900 mL de ácido clorhídrico 0.01 N como medio de disolución. Además se determina la cantidad de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ (fórmula química de la ciprofloxacina) disuelto, por medio de la absorbancia ultravioleta a una longitud de onda con un máximo de cerca de 276 nm, usando porciones filtradas de la solución bajo prueba, si es necesario diluido con agua a conveniencia; comparado contra una solución estándar con una concentración conocida de hidrocloreuro de ciprofloxacina USP RS bajo el mismo medio. La tolerancia de la prueba determina que no menos de 80% (Q) de la cantidad de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ etiquetada se disuelve en 45 minutos (12.11).

13.13 Correlaciones *in vitro* – *in vivo* (IVIVC)

Previamente se han reportado estudios IVIVC, para varias drogas. Dichos estudios fueron conducidos tanto en animales (ratas y conejos) como en humanos. Muchos de estos estudios se enfocan en el desarrollo de correlaciones de nivel B y nivel C, el nivel B es una correlación en la cual se compara el promedio de disolución *in vitro*. La correlación de nivel C describe una relación entre las cantidades de medicamento disuelto en un tiempo determinado y un parámetro farmacocinético. Los niveles B y C de las correlaciones IVIVC se llevan a cabo con varios propósitos en el desarrollo de formulaciones, por ejemplo, para seleccionar los excipientes más adecuados pudiendo optimizar los procesos de fabricación, con propósitos de control de calidad, y para caracterizar la relación entre los patrones de liberación de una formulación nueva, con respecto al de referencia. Sin embargo, estudios recientes se enfocan en el desarrollo de validaciones de correlaciones de nivel A. Esta correlación es una relación punto a punto entre la liberación de una droga *in vitro* y la liberación *in vivo*. Debido a que se trata de una correlación no lineal, no se ha establecido una guía formal para la correlación IVIVC de nivel A. En resumen, la IVIVC se establece para permitir el uso del test de disolución como un indicativo de bioequivalencia. Una correlación IVIVC validada, es de beneficios significativos

para los fabricantes farmacéuticos, debido a que minimiza tiempos y costos adicionales de estudios de biodisponibilidad (12.1).

13.14 Métodos para medir la velocidad de disolución según la farmacopea de los Estados Unidos de América.

13.14.1 Método de paleta:

En este método se usa un vaso de disolución de una capacidad nominal de 1000 mL, de paredes lisas y fondo redondo, y una paleta para colocar la muestra a ensayar. Las paredes y el fondo de las paletas están constituidos por una malla de acero inoxidable de 3 a 5 mm de espesor y 83 mm de diámetro, recubierta por un polímero fluorocarbonado. Por su parte superior este va unido a un vástago de acero inoxidable conectado a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 rpm. La paleta se sumerge en un líquido de disolución de modo que su borde inferior quede a una distancia de 2,5 cm del fondo del vaso. Las formas farmacéuticas sólidas que tienden a flotar en un líquido pueden ser sumergidas en el medio de disolución con algún metal inerte. Con las cápsulas es común utilizar una varilla de vidrio de diámetro ligeramente superior a la cápsula y enroscar un alambre de metal inerte alrededor. Una vez removida la varilla, queda una espiral en la cual puede insertarse la cápsula. La USP no da instrucciones acerca de la toma de las alícuotas para el análisis, pero puede recomendarse que estas sean sacadas desde el punto intermedio entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta y en el punto medio entre la pared del vaso y el vástago de la paleta (12.11).

13.15 Monografía de la Ciprofloxacina:

Ciprofloxacina:

Fórmula Química: $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Características (Hidrocloruro de Ciprofloxacina). Cristales de tenue color amarillento o amarillo pálido. Bastante soluble en agua; muy poco soluble en

alcohol absoluto; poco soluble en ácido acético y en metanol; prácticamente insoluble en acetona, en acetonitrilo, en cloruro de metileno, en acetato de etilo y en hexano. El pH de una solución acuosa al 2,5% es de 3,0 a 4,5. Conservar en envases herméticos a una temperatura de 25°C. El margen de variabilidad temporal permitido oscila entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

13.15.1 Efectos adversos

La ciprofloxacina generalmente posee una buena tolerancia. Los efectos adversos del ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas son, en general, similares a los de las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico. La mayor parte de ellos se refieren normalmente al aparato gastrointestinal, al SNC o a la piel. Los efectos adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia. Pocas veces se ha descrito colitis pseudomembranosa. Entre los efectos más comunes sobre el SNC figuran cefaleas, vértigo y agitación. Otros incluyen temblor, cansancio, insomnio, pesadillas y trastornos visuales, así como otras alteraciones sensoriales y, más raramente, alucinaciones, reacciones psicóticas, depresión y convulsiones. Ocasionalmente se han observado parestesias y neuropatía periférica. Además de exantema y prurito, se ha registrado reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel y, pocas veces, vasculitis, eritema multiforme, Síndrome de Steven – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han registrado casos de fotosensibilidad, aunque es más frecuente con algunas fluoroquinolonas de las nuevas generaciones, como el lomefloxacino y el esparfloxacino. Se ha atribuido anafilaxia al ciprofloxacino y a otras quinolonas antibacterianas. Del mismo modo que con otras quinolonas, algunas veces se producen atralgias reversibles y se ha documentado erosiones de las articulaciones en *animales* de laboratorio prematuros. Se han escrito alteraciones en los tendones. Otros efectos adversos notificados con el ciprofloxacino incluyen aumentos transitorios de la creatinina en plasma o el nitrógeno ureico en sangre y, ocasionalmente, insuficiencia renal

aguda secundaria a una nefritis intersticial; cristaluria; valores elevados de las enzimas hepáticas, ictericia y hepatitis; alteraciones hematológicas como eosinofilia, leucocitopenia, trombocitopenia y, muy raramente, pancitopenia, anemia hemolítica o agranulocitosis; mialgias; ginecomastia, y también efectos cardiovasculares, como taquicardia, edema, síncope, sofocos y sudoración. Al igual que con otros antibacterianos, son posibles las sobreinfecciones causadas por microorganismos poco sensibles al ciprofloxacino. Entre estos se encuentran *Candida*, *Clostridium difficile* y *Streptococcus pneumoniae*. Existen indicios de que el empleo de ciprofloxacina aumenta el riesgo de colonización por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticiclina y por enterococos resistentes a la vancomicina. Puede aparecer dolor e irritación en el lugar de la inyección, acompañado raramente de flebitis o tromboflebitis.

13.15.1.1 Efectos sobre la sangre

Se han comunicado alteraciones sanguíneas por ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas, como trombocitopenia, eosinofilia, leucocitopenia y, muy raramente, pancitopenia, anemia hemolítica o agranulocitosis. Además, se ha descrito una reducción transitoria del factor VIII y del factor de Von Willebrand responsable de hemorragia en dos pacientes tratados con ciprofloxacino.

13.15.1.2 Efectos sobre el sistema nervioso

En 1991 el CSM del RU había recibido 26 notificaciones sobre convulsiones por ciprofloxacino, uno por norfloxacino y uno por ofloxacino. Se observó que las convulsiones podían producirse tanto en pacientes con epilepsia como en los que no presentaban antecedentes de convulsiones. Otros artículos sobre la toxicidad del ciprofloxacino sobre el SNC incluyen meningitis eosinofílica, delirio, y psicosis aguda. También se han publicado casos de neuropatía periférica, disestesia, catatonía, hemiparesia y acúfenos. Se ha

informado asimismo de alteraciones del sueño y de un síndrome parecido al de Gilles de la Tourette por ofloxacino.

13.15.1.3 Efectos sobre el sistema osteomuscular

En ocasiones, se han producido artralgias reversibles con la administración de fluoroquinolonas; se han documentado casos de erosiones articulares en *animales* de laboratorio prematuros. En un artículo, se describe cómo el tratamiento con pefloxacino podía haber contribuido a la artropatía destructiva que desarrolló un joven de 17 años. Más recientemente se han publicado casos de tendinitis y rotura de tendones atribuidos a las fluoroquinolonas. En julio de 1995, el CSM del RU recibió 21 notificaciones de alteraciones tendinosas, a menudo en el tendón de Aquiles, relacionadas con estos antibacterianos: 11 con ciprofloxacino y 10 con ofloxacino. En un posterior estudio posterior de casos y controles con una cohorte de 46,776 pacientes tratados con fluoroquinolonas, 704 presentaron inflamación del tendón de Aquiles y 38 presentaron rotura del tendón; el riesgo relativo ajustado de trastornos del tendón de Aquiles con el uso actual fue de 1,9. El riesgo de lesiones tendinosas aumenta con el uso de corticosteroides y es más frecuente con la edad: el estudio de casos y controles mostró que el riesgo relativo de los pacientes actuales aumentó hasta 3,2 en pacientes de 60 años en adelante, y hasta 6,2 en pacientes de este grupo de edad que utilizaban también corticosteroides. La presentación puede ser rápida: la rotura se ha producido en las primeras 48 h de iniciar el tratamiento. El CSM recomendaba que, al primer signo de dolor o inflamación, debiera interrumpirse la quinolona y mantener en reposo el miembro afectado hasta que los síntomas tendinosos hubieran remitido. Se han hecho recomendaciones similares en otros países, pero han seguido notificándose algunos casos.

13.15.1.4 Hipersensibilidad

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones cutáneas por ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas, así como reacciones anafilácticas (que en ocasiones han sido mortales), enfermedad del suero, síndrome de Steven – Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, edema de la laringe y vasculitis. Se ha descrito una vasculitis mortal por ofloxacino.

13.15.2 Precauciones

El ciprofloxacino debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia o con antecedentes de trastornos del SNC. Puesto que el ciprofloxacino y las fluoroquinolonas relacionadas con éste, al igual que el ácido nalidíxico, han demostrado provocar cambios degenerativos en las articulaciones que soportan peso en *animales* de laboratorio jóvenes, en el RU la ficha técnica establece que estos fármacos no deben utilizarse en niños, adolescentes, mujeres embarazadas o madres en período de lactancia. Las fluoroquinolonas pueden causar lesiones en los tendones, inflamación o rotura; en estos pacientes está contraindicado el uso posterior de fluoroquinolonas. El fármaco debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal, deficiencia de glucosa 6 – fosfato – deshidrogenasa o miastenia grave. Debe asegurarse una adecuada ingestión de líquidos durante el tratamiento con ciprofloxacino y debe evitarse una excesiva alcalinidad de la orina a causa del riesgo de cristaluria. Debe evitarse la exposición prolongada a la luz solar o lámparas de luz ultravioleta. La habilidad para conducir o manejar maquinaria puede disminuir con el ciprofloxacino, especialmente cuando también se ingiere alcohol. El ciprofloxacino y otras quinolonas deben evitarse en las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina a causa del elevado número de resistencias.

13.15.2.1 Exposición a la luz ultravioleta

Se ha descrito una pérdida de actividad antibacteriana después de irradiar una solución de ciprofloxacino con luz ultravioleta. Además de los posibles trastornos por reacciones de fotosensibilidad, se pronosticó una reducción de los niveles, tanto cutáneos como circulatorios, de ciprofloxacino en pacientes expuestos a la luz solar a través del cristal de la ventana o por radiaciones ultravioleta de elevada longitud de onda (UVA) del bronceado artificial.

13.15.2.2 Interferencias con pruebas diagnósticas

El ciprofloxacino no interfiere en la determinación de la concentración de glucosa en orina llevada a cabo con *Clinitest*, *Diastix* o *Test – Tape*, pero se ha descrito pseudoglucosuria debida a reacciones falsas positivas de glucosa en orina con *BM – Test – 7* en pacientes de edad avanzada tratados con ciprofloxacino para infecciones de las vías urinarias.

13.15.2.3 Lactancia materna

No se detectó ciprofloxacino en el suero de un lactante cuya madre fue tratada con 500 mg/día de ciprofloxacino durante 10 días. En otro estudio en el que participaron 30 mujeres que habían abortado, distribuidas en tres grupos de 10 mujeres, se administró ciprofloxacino, ofloxacino y perfloxacino a cada grupo, respectivamente, y se comprobó que los tres fármacos estaban presentes en la leche materna en concentraciones elevadas, en una proporción superior al 75% de la concentración sérica simultánea, a las 2 h de la administración; puesto que se ha demostrado que las quinolonas provocan artropatía en *animales* de laboratorio jóvenes, se llegó a la conclusión de que deben sopesarse sus posibles beneficios por el riesgo que constituyen para el lactante, antes de prescribirlas en mujeres durante la lactancia, aunque la opinión de la American

Academy of Pediatrics es que el ciprofloxacino puede considerarse generalmente compatible con la lactancia materna.

13.15.2.4 Miastenia grave

Se aconseja precaución en pacientes con miastenia grave a quienes se administra fluoroquinolonas, ya que se ha publicado casos de un posible empeoramiento de los síntomas en un paciente, así como la detección de una miastenia subclínica en otro, después de administrarles ciprofloxacino. También se ha publicado un caso de empeoramiento de la miastenia grave, relacionado con norfloxacino, ofloxacino y perfloxacino.

13.15.2.5 Niños y adolescentes

Puesto que se ha demostrado en *animales* de laboratorios jóvenes que el ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas pueden causar cambios degenerativos en las articulaciones que soportan peso, solo deben administrarse a niños y adolescentes cuando su empleo esté justificado, y siempre que los beneficios se consideren superiores a los riesgos.

13.15.3 Interacciones

Las fluoroquinolonas inhiben el metabolismo hepático de otros fármacos y pueden interferir en el aclaramiento de algunos, como la teofilina, que se metaboliza en el hígado. Los cationes, como el aluminio, magnesio o hierro, reducen la absorción del ciprofloxacino o de otros fármacos afines cuando se administran de modo simultáneo. Se han descrito cambios en la farmacocinética de las fluoroquinolonas cuando se administran con antagonistas H₂, posiblemente debido a cambios en el pH gástrico, pero no parecen tener una importancia clínica significativa.

13.15.3.1 Analgésicos

La asociación de *fenbufén* con quinolonas puede incrementar la incidencia de efectos adversos de las quinolonas sobre el SNC. Se informó a las autoridades sanitarias japonesas sobre 7 casos de convulsiones atribuidas al empleo de fenbufén y enoxacino. El CSM de la RU ha reconocido que pueden producirse convulsiones debidas a una interacción entre quinolonas y los *AINES*; EN 1991 se comunicaron tres casos de interacciones de este tipo. También se han descrito efectos adversos neurológicos en pacientes a quienes se estuvo tratando con *naproxeno* y cloroquina cuando se administró ciprofloxacino, efectos que se redujeron cuando se retiraron los fármacos antiirreumáticos. El ciprofloxacino también interacciona con los *analgésicos opioides*; la concentración plasmática máxima de ciprofloxacino preoperatoria administrado por vía oral se reducía de manera significativa cuando se inyectaba *papaverina* por vía intramuscular. En el RU, en la ficha técnica del producto se recomienda no utilizar opioides en el preoperatorio de los pacientes si van a ser tratados con ciprofloxacino para prevenir las infecciones quirúrgicas.

13.15.3.2 Antiácidos e iones metálicos

La absorción de ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas se *inhibe* por los antiácidos que contienen *aluminio* o *magnesio* y también por sales de *calcio*, *hierro* y *zinc*. El *sucralfato* libera iones de aluminio en el estómago y de este modo reduce la absorción del ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas, como el norfloxacino, el ofloxacino y el esparfloxacino. Además, la administración de antiácidos o especialidades que contengan hierro por vía oral puede antagonizar la actividad antibacteriana de las fluoroquinolonas en la luz intestinal. Los *productos lácteos* con un contenido elevado de calcio también interfieren en la absorción de algunas fluoroquinolonas. Los

productos para la alimentación entérica, que contienen cationes, reducen igualmente la absorción de ciprofloxacino. Se ha descrito que la biodisponibilidad del ciprofloxacino disminuye tras administrar *comprimidos masticables* de didanosina que contienen sustancias reguladoras del pH con iones de aluminio y magnesio.

13.15.3.3 Antibacterianos

La administración conjunta de ciprofloxacina y *azlocilina* por vía parenteral produce una concentración plasmática de ciprofloxacino mas elevada y prolongada.

13.15.3.4 Antimicóticos

La administración conjunta de ciprofloxacina y *azlocilina* por vía parenteral produce una concentración plasmática de ciprofloxacino mas elevada y prolongada.

13.15.3.5 Antineoplásicos

La absorción de ciprofloxacino por vía oral parece haber disminuido después de la quimioterapia citotóxica.

13.15.3.6 Antivíricos

Tanto el ciprofloxacino como el *foscarnet* pueden causar convulsiones; 2 pacientes presentaron crisis tonicoclínicas generalizadas cuando se les administraron ambos fármacos conjuntamente.

13.15.3.7 Fármacos antimigrañosos

Se recomienda reducir la dosis de *zolmitriptán* cuando se administra con ciprofloxacino.

13.15.3.8 Probenecid

La excreción urinaria de ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas disminuye con la administración de probenecid, pero no incrementa necesariamente la concentración plasmática.

13.15.3.9 Xantinas

El ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas (en mayor o menor grado) disminuyen el aclaramiento de la *teofilina* y la *cafeína* del organismo. Algunos pacientes a quienes se les administró ciprofloxacino y teofilina presentaron convulsiones y en uno de estos artículos la concentración plasmática de teofilina era normal.

13.15.4 Acción antimicrobiana

El ciprofloxacina es bactericida ya actúa inhibiendo la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa) que es esencial en la reproducción del ADN bacteriano. Tiene un amplio espectro de actividad y es más potente *in vitro* que el ácido nalidíxico, una quinolona no fluorada. La actividad disminuye en medio ácido.

13.15.5 Farmacocinética

El ciprofloxacino se absorbe bien y rápidamente en el tubo digestivo. Tiene una biodisponibilidad aproximada de 70%, y la concentración plasmática máxima de alrededor de 2,5 µg/mL se alcanza a las 1 o 2 h de una dosis de 500 mg por vía oral. La absorción disminuye por la presencia de alimentos, pero en conjunto no está sustancialmente afectada. La semivida de eliminación plasmática es aproximadamente de 3,5 a 4,5 h y existen indicios de una molesta acumulación. La semivida de eliminación se prolonga en caso de insuficiencia renal – se ha observado un valor de 8 h en la insuficiencia renal terminal – y, hasta cierto punto, en los ancianos. Existe información limitada sobre el efecto en la insuficiencia hepática; se ha descrito que la semivida de eliminación del ciprofloxacino está ligeramente

prolongada en pacientes con cirrosis hepática grave. Salvo una o dos excepciones, estudios muestran que la farmacocinética del ciprofloxacino no resulta afectada en la fibrosis quística. La unión a las proteínas plasmáticas oscila entre el 20 y el 40%. El ciprofloxacino se distribuye ampliamente en el organismo y, en general, penetra bien en los tejidos. Aparece en el LCR, pero la concentración es solo aproximadamente un 10% de la plasmática cuando las meninges no están inflamadas. El ciprofloxacino atraviesa la barrera placentaria y también se elimina por la leche materna. Se alcanzan concentraciones altas en la bilis. El ciprofloxacino se elimina principalmente por excreción urinaria, pero el aclaramiento no renal puede explicar aproximadamente un tercio de la eliminación e incluye el metabolismo hepático, la excreción biliar y, posiblemente, la secreción trasluminal a través de la mucosa intestinal. Se ha identificado al menos 4 metabolitos activos. El oxociprofloxacino aparece como el metabolito mayoritario en la orina y el sulfociprofloxacino, como el principal metabolito fecal.

13.15.6 Indicaciones y administración

El ciprofloxacino es un antibacteriano 4 – quinolona fluorado o fluoroquinolona con un espectro de actividad más amplio que el ácido nalidíxico y con una farmacocinética más favorable, lo que permite su empleo en infecciones sistémicas. Se utiliza en el tratamiento de infecciones como: carbunco, infecciones de las vías biliares, mordeduras y picaduras infectadas, infecciones óseas y articulares, enfermedad por arañazo de gato, chancroide, complicaciones de la fibrosis quística, gastroenteritis (incluida la diarrea del viajero y la enteritis por *Campylobacter*, el cólera, la enteritis por *Salmonella* y la shigelosis), gonorrea, infecciones en pacientes inmunodeprimidos (neutropenia), legionelosis, otitis externa, otitis media, peritonitis, fiebre Q, infecciones de las vías respiratorias bajas (incluidas las infecciones por *Pseudomonas* en la fibrosis quística, pero no las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae*, como la neumonía neumocócica),

sepsis, infecciones cutáneas (incluidas las infecciones de partes blandas), rickettsiosis maculosas, fiebre tifoidea y paratifoidea, rickettsiosis tíficas e infecciones de las vías urinarias. El ciprofloxacino se emplea para la profilaxis de la meningitis meningocócica; también se utiliza para la profilaxis de las infecciones quirúrgicas. Se han administrado fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino y el ofloxacino, en el tratamiento de las infecciones oportunistas por micobacterias y en la tuberculosis; el ofloxacino puede emplearse en el tratamiento de la lepra. Las fluoroquinolonas como ciprofloxacino y ofloxacino, se utilizan así mismo por vía tópica en el tratamiento de las infecciones oculares (12.27).

