



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DEL pH EN EL PERFIL DE DISOLUCION DE
CIPROFLOXACINO EN TABLETAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
GRISELDA ITZEL FEDERICO GARCIA



MEXICO, D. F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

m349009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente Prof. Helgi Helen Jung Cook

Vocal Prof. Sofia Margarita Rodríguez Alvarado

Secretario Prof. Liz Yannet Medina Reyes

1er. Suplente Prof. Luis Jesús García Aguirre

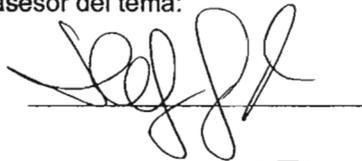
2º. Suplente Prof. Julio Cesar Rivera Leyva

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química Conjunto E, Laboratorio de Biofarmacia
L – 112 y L- 113

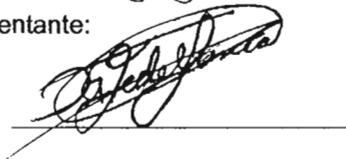
Nombre completo y firma del asesor del tema:

Helgi Helen Jung Cook



Nombre completo y firma del sustentante:

Griselda Itzel Federico García



AGRADECIMIENTOS

A Dios, por el don de la vida.

A mis padres, aunque no existirá una forma de agradecer toda una vida de sacrificios y esfuerzos, quiero que sientan que el objetivo logrado también es suyo y que la fuerza que me ayudó a conseguirla fue su apoyo.

A mi hermanito Cristian, por el apoyo, ayuda y comprensión incondicional en todo momento; por todo lo vivido y por la bendición de ser tu hermana.

A Vanessa, por la ayuda, amistad, comprensión y tiempo cuando más lo he requerido; por todos los momentos que hemos vivido y que nunca olvidaré...

A tí, por que desde que llegaste a mi vida, esta volvió a iluminarse ¡Te amó!

A mis amig@s, por los momentos inolvidables que hemos compartido; por el apoyo, tiempo, afecto y consejos que me han brindado cuando lo he necesitado.

A mi asesora, la Dra. Helgi, por que me ha brindado su confianza, tiempo, compartido sus conocimientos y sobretodo su paciencia, ya que sin todo lo anterior no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Mtra. Margarita, por su ayuda, tiempo y consejos, que fueron vitales para el avance y culminación de este trabajo. Muchas gracias...

A la Mtra. Liz, por el tiempo y las correcciones realizadas en este trabajo.

A los laboratorios Bayer, Columbia, Grossman y Kendrick, por la donación de material para la realización de este trabajo.

A mis maestr@s, ya que sus enseñanzas han sido fundamentales en este objetivo logrado.

A mi querida y amada Universidad, por ser la mejor; por darme las bases para mi futuro profesional y algo más...

A todas las personas que de alguna manera han estado involucradas en la realización de este trabajo y que sin su desinteresada colaboración no hubiese sido posible la conclusión.

Si perseveras y trabajas constantemente en la dirección de tus anhelos, el éxito llegará a tus manos.

Octavio Colmenares Vargas



INDICE GENERAL

	Página
INDICE GENERAL.....	I
INDICE DE FIGURAS.....	V
INDICE DE TABLAS.....	VI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. GENERALIDADES.....	4
2.1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.....	5
2.1.1. Solubilidad.....	7
2.1.2. Permeabilidad.....	7
2.1.3. Disolución.....	7
2.2. Bioexención de fármacos Clase III.....	8
2.3. Disolución.....	9
2.3.1. Aspectos generales de la disolución de fármacos.....	9
2.3.2. Factores que afectan la velocidad de disolución.....	10
2.3.2.1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	11
2.3.2.1.1. Solubilidad.....	11
2.3.2.1.2. Estado cristalino.....	11
2.3.2.1.3. Tamaño de partícula.....	11
2.3.2.1.4. Estado químico.....	12
2.3.2.2. Factores relacionados con la formulación de la forma farmacéutica.....	12
2.3.2.3. Factores relacionados con el proceso de fabricación.....	12
2.3.2.4. Factores de almacenaje y empaque.....	13
2.3.2.5. Factores relativos al equipo de disolución.....	13
2.3.2.6. Factores relacionados al medio de disolución.....	13
2.3.2.6.1. Agitación.....	13
2.3.2.6.2. Temperatura.....	14
2.3.2.6.3. Viscosidad.....	14
2.3.2.6.4. pH del medio.....	14
2.3.2.6.5. Tensión superficial.....	14



2.3.2.6.6. Gases disueltos.....	15
2.3.2.6.7. Toma de muestra.....	15
2.3.3. Equipos de disolución.....	15
2.3.3.1. Requisitos básicos.....	16
2.3.3.2. Equipos.....	16
2.3.3.2.1. Aparato I de canastillas.....	17
2.3.3.2.2. Aparato II de paletas.....	18
2.3.3.3. Calibración del equipo de disolución.....	19
2.3.3.3.1. Calibración química.....	19
2.3.3.3.2. Calibración mecánica.....	19
2.3.4. Utilidad y aplicaciones de las pruebas de disolución.....	20
2.3.5. Comparación de perfiles.....	20
2.3.5.1. Factor de diferencia, f_1	20
2.3.5.2. Factor de similitud, f_2	21
2.4. Monografía del Ciprofloxacino.....	22
2.4.1. Propiedades químicas.....	22
2.4.2. Propiedades físicas.....	22
2.4.3. Propiedades del Clorhidrato de Ciprofloxacino.....	23
2.4.4. Propiedades farmacológicas.....	23
2.4.4.1. Indicaciones terapéuticas.....	23
2.4.4.2. Espectro bacteriano.....	24
2.4.4.3. Mecanismo de acción.....	25
2.4.4.4. Farmacocinética.....	25
2.4.4.5. Interacción medicamentosa.....	26
2.4.4.6. Efectos adversos.....	27
2.4.4.7. Vías de administración.....	28
2.4.4.8. Presentaciones farmacéuticas.....	28
2.4.4.9. Contraindicaciones.....	28
2.4.4.10. Restricción durante el embarazo y lactancia.....	28
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
3.1. Selección de medicamentos.....	30
3.2. Material y equipos.....	30
3.2.1. Material y reactivos.....	30
3.2.2. Equipos.....	31



3.3. Control de calidad de los medicamentos.....	31
3.3.1. Peso promedio.....	31
3.3.2. Valoración.....	32
3.3.2.1. Preparación de fase móvil.....	32
3.3.2.2. Preparación del diluyente.....	32
3.3.2.3. Preparación de la solución estándar.....	32
3.3.2.4. Preparación de la muestra.....	32
3.3.2.5. Procedimiento.....	33
3.3.2.6. Cálculos.....	33
3.3.3. Uniformidad de dosis.....	33
3.4. Estudio de disolución.....	34
3.4.1. Medios de disolución.....	34
3.4.1.1. Selección de los medios de disolución.....	34
3.4.1.2. Preparación de los medios de disolución.....	34
3.4.1.2.1. Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	34
3.4.1.2.2. Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	34
3.4.1.2.3. Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	35
3.4.1.2.4. Solución de Ácido Clorhídrico 0.01N.....	35
3.4.2. Validación del método analítico para la cuantificación de CPFX en los medios de disolución.....	35
3.4.2.1. Preparación de la solución de referencia.....	35
3.4.2.2. Preparación de la curva de calibración.....	36
3.4.2.3. Linealidad.....	36
3.4.2.4. Precisión.....	36
3.4.2.4.1. Reproducibilidad.....	36
3.4.3. Estabilidad de la muestra a temperatura ambiente.....	37
3.4.4. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.....	37
3.4.5. Evaluación del Perfil de Disolución de Ciprofloxacino en los diferentes medios propuestos.....	37
3.4.6. Evaluación de la disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en polvo en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	40
4. RESULTADOS.....	41
4.1. Control de calidad de los medicamentos.....	42
4.2. Estudio de disolución.....	43



4.2.1. Validación del método analítico para la cuantificación de Ciprofloxacino en los medios de disolución.....	43
4.2.1.1. Linealidad.....	43
4.2.1.2. Precisión.....	50
4.3. Estabilidad de la muestra a temperatura ambiente	54
4.4. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.....	55
4.5. Evaluación del Perfil de Disolución.....	56
4.5.1. Perfil de Disolución en ácido clorhídrico 0.01 N.....	57
4.5.2. Perfil de Disolución en ácido clorhídrico 0.1 N.....	59
4.5.3. Perfil de Disolución en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5....	61
4.5.4. Perfil de Disolución en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8....	63
4.5.5. Evaluación de la disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en polvo en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	65
5. ANALISIS DE RESULTADOS.....	66
5.1.1. Control de calidad.....	67
5.1.2. Valoración.....	67
5.1.3. Uniformidad de dosis.....	67
5.2. Estudio de disolución.....	67
5.2.1. Validación del método analítico.....	67
5.2.2. Estabilidad de la muestra a temperatura ambiente en los diferentes medios de disolución.....	68
5.2.3. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.....	68
5.3. Evaluación del Perfil de disolución de tabletas Ciprofloxacino.....	69
5.3.1. Perfiles de disolución.....	69
5.3.1.1. Ácido Clorhídrico 0.01 N (Farmacopéico, USP 27).....	69
5.3.1.2. Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	69
5.3.1.3. Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	70
5.3.1.4. Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	70
5.3.1.4.1. Evaluación de la disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en polvo en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	71
5.3.1.5. Factor de Similitud (f_2).....	71
5.3.2. Cinética de disolución.....	73
6. CONCLUSIONES.....	74
7. BIBLIOGRAFIA.....	76



INDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Diagrama esquemático de Wagner.....	10
Figura 2. Estructura molecular del Ciprofloxacino.....	22
Figura 3. Estructura molecular del Clorhidrato del Ciprofloxacino.....	23
Figura 4. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del primer día.....	43
Figura 5. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del segundo día.....	44
Figura 6. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del primer día.....	45
Figura 7. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del segundo día.....	46
Figura 8. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del primer día.....	47
Figura 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del segundo día.....	47
Figura 10. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del primer día.....	48
Figura 11. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del segundo día.....	49
Figura 12. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.01 N.....	58
Figura 13. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	60
Figura 14. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	62
Figura 15. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	64



INDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico de fármacos y expectación de Correlación in vitro/in vivo para productos de liberación inmediata.....	5
Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas del Ciprofloxacino.....	26
Tabla 3. Medicamentos utilizados en el estudio.....	30
Tabla 4. Curva de calibración de Ciprofloxacino.....	36
Tabla 5. Filtros evaluados.....	37
Tabla 6. Condiciones de trabajo para los perfiles de disolución.....	38
Tabla 7. Peso promedio y valoración.....	42
Tabla 8. Uniformidad de dosis.....	42
Tabla 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del primer día.....	43
Tabla 10. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del segundo día.....	44
Tabla 11. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N.....	44
Tabla 12. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del primer día.....	45
Tabla 13. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del segundo.....	45
Tabla 14. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	46
Tabla 15. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del primer día.....	46
Tabla 16. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del segundo día.....	47
Tabla 17. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	48
Tabla 18. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del primer día.....	48
Tabla 19. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del segundo día.....	49





Tabla 20. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	49
Tabla 21. Resultados de precisión del sistema para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01N.....	50
Tabla 22. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N.....	50
Tabla 23. Resultados de precisión del sistema para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	51
Tabla 24. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	51
Tabla 25. Resultados de precisión del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	52
Tabla 26. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	52
Tabla 27. Resultados de precisión del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	53
Tabla 28. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	53
Tabla 29. Estabilidad del CPFX en Ácido Clorhídrico 0.01 N.....	54
Tabla 30. Estabilidad del CPFX en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	54
Tabla 31. Estabilidad del CPFX en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	55
Tabla 32. Estabilidad del CPFX en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	55
Tabla 33. Filtro de teflón.	56
Tabla 34. Filtro de nylon.....	56
Tabla 35. Filtro de membrana.....	56
Tabla 36. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos en estudio en Ácido Clorhídrico 0.01 N.....	57



Tabla 37. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos en estudio en Ácido Clorhídrico 0.1 N.....	59
Tabla 38. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5.....	61
Tabla 39. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	63
Tabla 40. Solubilidad del Clorhidrato de Ciprofloxacino en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.....	65
Tabla 41. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales.....	68
Tabla 42. Factor de similitud en los diferentes medios utilizados.....	72
Tabla 43. Factor de similitud de los medios propuestos contra el medio farmacopéico.....	72
Tabla 44. Determinación del modelo cinético de disolución de los productos en estudio en medio los diferentes medios de disolución	73



**CAPITULO 1
INTRODUCCIÓN**



1. INTRODUCCION ^{5, 8, 17, 19, 25, 34, 35}

La guía de la FDA, publicada en el año 2000, intitulada "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties / Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System", considera exentar de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia a las formas farmacéuticas de liberación inmediata que su principio activo sea altamente soluble y permeable (clase I), considerando suficiente el resultado de la disolución *in vitro* para garantizar la bioequivalencia. Para lo anterior, los perfiles de disolución tienen que ser "similares" al perfil del medicamento de referencia por la comparación de las curvas de disolución con la ecuación del factor de similitud (f_2), considerando una disolución de 85% o más en 30 minutos del fármaco en medios de disolución que se encuentren dentro del rango de pH fisiológico (pH 1.2, 4.5 y 6.8).

En años recientes, algunos investigadores han propuesto ampliar la exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia a los medicamentos con principios activos de la clase III, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

Los fármacos de la clase III pueden ser buenos candidatos de bioexención, ya que la biodisponibilidad no depende en gran medida de las características de la formulación, sino de las propiedades del fármaco, como es la permeabilidad en este caso. Cuando la permeación a través de la membrana intestinal es baja, la biodisponibilidad no depende de las propiedades de la forma farmacéutica.

Si la disolución de los productos de esta clase es rápida bajo todas las condiciones fisiológicas de pH, se puede esperar que se comporten como una solución oral *in vivo*, y los medicamentos orales en solución están exentos de llevar a cabo el estudio de bioequivalencia ya que el fármaco está disponible para su absorción.

Se ha sugerido que aquellos medicamentos con fármacos de clase III, para poder ser exentados del estudio *in vivo* deberán disolver el 90% del principio activo en 30 minutos para garantizar la rápida disolución; lo anterior está basando en la desintegración de la forma farmacéutica, disolución del fármaco, del tránsito en el tracto gastrointestinal y en el proceso de absorción.



El Ciprofloxacino es un fármaco antibacterial de amplio espectro. Se encuentra indicado para el tratamiento de infecciones complicadas y no complicadas causadas por bacterias sensibles a este fármaco. Es utilizado en infecciones del tracto genitourinario, en la cavidad abdominal, vías respiratorias, piel y tejidos blandos, heridas quirúrgicas, en huesos y articulaciones, así como en la sepsis (septicemia), por su acción bactericida. El Clorhidrato de Ciprofloxacino se encuentra dentro de la clase III, y actualmente en el mercado farmacéutico nacional existen 32 productos conteniendo este fármaco.

En base a lo anterior se realizó el siguiente trabajo, cuyos objetivos fueron los siguientes:

- Evaluar la calidad productos comerciales conteniendo 250 mg de Ciprofloxacino en tabletas de liberación inmediata.

- Desarrollar un método analítico para la cuantificación del Ciprofloxacino en los diferentes medios propuestos.

- Evaluar los resultados de disolución obtenidos al emplear el método Farmacopéico (USP 27) con aquellos obtenidos en Ácido Clorhídrico 0.1N, solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 y Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 como medios de disolución.



**CAPITULO II
GENERALIDADES**



2. GENERALIDADES

2.1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO ^{2, 13, 16, 17, 19, 22}

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, es un hito en la historia de la investigación farmacéutica, ya que es una herramienta empleada en el desarrollo de fármacos, que permite clasificar a los fármacos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad, las cuales representan dos de cuatro posibles limitaciones en la biodisponibilidad de un fármaco oral; las otras limitaciones son la estabilidad y metabolismo hepático y/o en pared intestinal.

Cuando se combina con la disolución del medicamento, este sistema toma en cuenta tres factores principales: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal, ya que estos afectan la velocidad y el grado de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata.

Según este sistema, los fármacos se clasifican de la siguiente manera:

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico de fármacos y posibilidad de Correlación *in vitro/in vivo* para productos de liberación inmediata

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	CORRELACIÓN IVIV*
I	Alta	Alta	Si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. Se sustituye la prueba en humanos por un estudio de disolución <i>in vitro</i>
II	Baja	Alta	Se podrá presentar correlación cuando la velocidad de disolución <i>in vitro</i> sea similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
II	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso limitante y por ende es difícil encontrar correlación IVIV
IV	Baja	Baja	Esta será limitada o no se espera correlación.

* Correlación *in vivo-in vitro*.



➤ Clase I. Los fármacos dentro de esta clase son altamente solubles y altamente permeables; el fármaco entra en solución rápidamente cuando se libera de la forma farmacéutica, cruza la pared intestinal rápidamente y es bien absorbido. El paso limitante de la absorción del fármaco es la disolución o el vaciamiento gástrico, en el caso que la disolución sea muy rápida. El perfil de disolución debe estar bien definido y ser reproducible, para garantizar la biodisponibilidad. Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción está controlada por el vaciamiento gástrico y no hay correlación con la velocidad de disolución.

Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata se sugiere la especificación de 85% disuelto en menos de 15 minutos, para garantizar la bioequivalencia.

➤ Clase II. Para los fármacos incluidos en esta clase, la velocidad de disolución es el paso limitante de la absorción; por lo que cualquier factor que influya en la disolución afectará la biodisponibilidad. En este caso el perfil de disolución deberá determinarse en no menos de 4 a 6 puntos y la disolución no deberá ser menor a 85% en varios pH's fisiológicos. Los medios deben reflejar las condiciones *in vivo*, de manera que puede considerarse necesario la adición de tensoactivos.

Dado a su solubilidad baja es necesario realizar estudios de bioequivalencia.

➤ Clase III. Los fármacos incluidos en esta clase, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción del fármaco. El perfil de disolución debe estar bien definido y puede aplicarse la especificación de disolución de la clase I para asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la disolución.

➤ Clase IV. Los fármacos pertenecientes a esta clase presentan problemas significativos en la liberación, por lo tanto se espera una pobre absorción.

Se puede utilizar este sistema para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y dar un sustento para predecir una correlación *in vivo-in vitro* (IVIV) exitosa.

El clorhidrato de Ciprofloxacino, se encuentra dentro de la Clase III, por lo que es recomendada considerar las sugerencias de esta clase.



2.1.1. SOLUBILIDAD

En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis unitaria más alta es soluble en 250 mL ó menos de medios acuosos dentro del rango de pH de 1.0 a 7.5. La estimación del volumen de 250 mL se deriva de los protocolos típicos del estudio de la bioequivalencia que establece la administración de un medicamento a voluntarios humanos en ayuno con un vaso (cerca de 8 onzas) de agua.

2.1.2. PERMEABILIDAD

La clasificación de la permeabilidad se basa directamente en el grado de la absorción intestinal del fármaco en seres humanos y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal. En animales o los modelos *in vitro* capaces de predecir el grado de la absorción intestinal en seres humanos puede ser utilizado como alternativas, por ejemplo, modelos *in situ* de la perfusión de la rata y modelos *in vitro* de la cultivo de células epiteliales. Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el tracto GI, se considera un fármaco altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción el hombre es del 90% ó mayor de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

2.1.3. DISOLUCIÓN

Una forma farmacéutica de liberación inmediata se caracteriza como producto de rápida disolución cuando no menos el que 85% de la dosis disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I a 100 rpm o el Aparato II a 50 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: 1) en medio ácido como Ácido Clorhídrico 0.1 N o Fluido Gástrico Simulado USP sin las enzimas; 2) una solución Amortiguadora con pH de 4.5; y 3) un solución Amortiguadora con pH de 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin las enzimas.



2.2. BIOEXENCION DE FÁRMACOS CLASE III ^{5, 8, 17, 34, 35}

Desde la aparición del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, su validez y aplicabilidad han sido el tema de investigación y discusión extensa. Estos esfuerzos han dado lugar a una modificación de la guía SUPAC-IR y la publicación en 2000 de la FDA de la guía "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties / Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System", la cual permite exentar a los fármacos de clase I de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia mediante la realización de la disolución *in vitro*, para asegurar la disolución *in vivo*.

Los fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad se clasifican dentro de la clase III. Se ha sugerido la exención sea ampliada a esta clase por rápida disolución; lo que ha provocado que la bioexención sea un tema muy discutido.

Los fármacos de esta clase III pueden ser buenos candidatos de bioexención, ya que la biodisponibilidad no depende en gran medida de las características de la formulación, sino de las propiedades del fármaco.

La absorción de un fármaco de la clase III está limitada por su permeabilidad; aun cuando su disolución sea rápida bajo las condiciones del pH fisiológico, por lo que se puede esperar que se comporten como una solución oral *in vivo*. Y en los medicamentos orales en solución son generalmente exentos de los estudios de bioequivalencia ya que la liberación del fármaco en una solución oral es evidente en sí. Se ha sugerido que para los medicamentos con fármaco de clase III se debe disolver 90% del principio activo en 30 minutos para garantizar la rápida disolución; lo anterior esta basando en la desintegración de la forma farmacéutica, disolución del fármaco, del tránsito en el tracto gastrointestinal y en el proceso de absorción.

También es importante que los excipientes no tengan un efecto significativo en la motilidad y permeabilidad gastrointestinal para ser considerado como bioexento.



2.3. DISOLUCIÓN^{1, 6, 7}

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies. En el caso de la disolución sólido-líquido, el producto a disolver, también llamado soluto, en el disolvente para dar origen a una solución o dispersión molecular homogénea.

En Biofarmacia se utilizan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. El primer término es la velocidad intrínseca de disolución, esto se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El otro término, de gran importancia para este estudio, es la velocidad aparente de disolución, se define como la cantidad de fármaco que entra en solución por unidad de tiempo, bajo condiciones estandarizadas.

2.3.1. Aspectos generales de la disolución de fármacos^{6, 7, 27}

Para que el fármaco de una forma farmacéutica sólida sea absorbido, llegue a la circulación general y eventualmente a su sitio de acción, debe de estar como fármaco libre disuelto, por lo que existe una serie de etapas para alcanzar dicha actividad terapéutica; y la primera de las etapas es la fase biofarmacéutica puede ser descrita en varios eventos:

- Liberación o cesión del fármaco hacia el medio circundante, a partir de la forma farmacéutica.
- Disolución del fármaco liberado en el medio que lo rodea.
- Difusión de las moléculas disueltas del principio activo, a través del líquido circundante, hacia las membranas celulares.
- Absorción de la molécula a través de las membranas biológicas.

Para la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, Wagner propuso el siguiente esquema para las características de humidificación de las formas farmacéuticas sólidas, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, los procesos de hinchamiento, desintegración y desagregación de la forma farmacéutica.

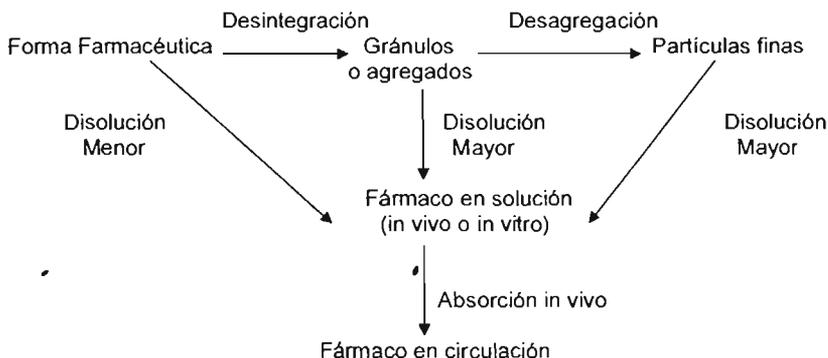


Figura 1. Diagrama esquemático de Wagner.

La humidificación de la superficie de la forma farmacéutica sólida controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución. Depende de la tensión superficial en la interfase y el ángulo de contacto, entre la superficie del sólido y el líquido.

Una vez desintegrado el sólido en gránulos o agregados, la penetración del medio de disolución es esencial en el proceso de desagregación. Algunos excipientes pueden disminuir este proceso; en cambio un gran tamaño de poro facilita la penetración del medio pero un exceso del tamaño puede disminuir el ángulo de contacto.

Cuando se produce la desagregación, las partículas del fármaco quedan expuestas al medio de disolución, por lo que finalmente es absorbido.

2.3.2. Factores que afectan la velocidad de disolución ^{1, 6, 7, 12, 26, 27}

Los factores que afectan el proceso de disolución de los fármacos, se pueden clasificar en:

- Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco,
- Factores relacionados con formulación la forma farmacéutica
- Factores relacionados con la manufactura de la forma farmacéutica
- Factores de almacenaje y empaque
- Factores relativos al equipo de disolución



- Factores relacionados al medio de disolución
- Toma de muestra

2.3.2.1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco ¹,

6

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir de la forma farmacéutica. El conocimiento de la disolución intrínseca de una sustancia, es de vital importancia como punto de partida para formular un medicamento clínicamente efectivo.

2.3.2.1.1. Solubilidad ^{12,27}

Este es un parámetro que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Se usa como un índice predictivo de la posibilidad de cualquier problema futuro con la biodisponibilidad. En la solubilidad intrínseca, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.

2.3.2.1.2. Estado cristalino ^{21, 27, 29}

La propiedad de las moléculas de cristalizar en más de una conformación o arreglo cristalino se le llama polimorfismo. A los compuestos capaces de cristalizar incluyendo en su estructura moléculas del disolvente se les denomina pseudo-polimorfos; como sucede con el Clorhidrato de Ciprofloxacino. Y si una forma sólida no presenta un arreglo molecular definido se le denomina amorfa. La diferencia en las estructuras cristalinas ejerce efectos sobre las propiedades de un fármaco como la densidad, solubilidad, velocidad de disolución, entre las más importantes para la disolución.

2.3.2.1.3. Tamaño de partícula ^{1, 12, 27}

Cuando el área superficial aumenta con la reducción del tamaño de partícula lo cual aumenta la velocidad de disolución. Este efecto ha sido puesto en relieve por la velocidad de disolución superior observada después de la *micronización* de ciertos fármacos escasamente solubles. La micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución por lo que mejora la velocidad de disolución.



2.3.2.1.4. Estado químico ^{1, 6, 7}

En este punto se incluye:

- Formación de sales. Si se transforma un fármaco ácido o básico poco ionizable en una sal ionizada se aumenta el grado de disolución. Es este el caso el Ciprofloxacino el cual es poco soluble a diferencia del Clorhidrato de Ciprofloxacino, el cual es soluble en medios acuosos.
- Forma anhidra o hidratada. Las formas pseudo-polimorfas o solvatadas, siendo los hidratos los más comunes, su disolución es menor que la forma anhidra.
- pKa. La velocidad de disolución para un ácido débil será mayor en un medio de pH elevado, ya que existe una mayor proporción de su forma ionizada, y lo contrario ocurre con las bases débiles. Por lo que la variación de pH modifica la velocidad de disolución.

2.3.2.2. Factores relacionados con la formulación de la forma farmacéutica ^{1, 6, 7, 12, 27}

El uso de excipientes para elaborar una forma farmacéutica puede modificar el grado de disolución, aumentando o disminuyendo la disolución, lo cual afecta la biodisponibilidad del fármaco. Se ha demostrado que alteran la disolución excipientes como diluentes, desintegrantes, agentes para la granulación, fijadores, lubricantes, entre otros.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro se altera significativamente por la presencia de excipientes durante el proceso de elaboración de la forma farmacéutica.

2.3.2.3. Factores relacionados con el proceso de fabricación ^{1, 6, 12, 27, 29}

Los métodos empleados en el proceso de fabricación de tabletas como el método de granulación y la fuerza de compresión influyen en la velocidad de disolución del principio activo.

La fuerza de compresión empleada en la elaboración de tabletas influye en la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas primarias del comprimido.





Hay una relación de competencia entre el incremento de superficie por el efecto de compresión y el efecto de inhibidor por el aumento en la unión de las partículas, que causa un aumento en la densidad y dureza; sin embargo, esto lleva a una reducción en la penetrabilidad del solvente.

También puede modificar la forma cristalina durante el proceso. Por lo que se debe mantener bajo control y bien reconocida la forma cristalina.

2.3.2.4. Factores de almacenaje y empaque ¹

En el almacenaje y empaque, la temperatura y la humedad son factores que pueden alterar el contenido de humedad permisible para un fármaco, o sensibilizar la afinidad por la humedad de los excipientes, alterando el proceso de disolución.

2.3.2.5. Factores relativos al equipo de disolución ^{1, 6, 7, 12, 26, 27}

A medida que la disolución adquirió importancia, los métodos y técnicas usados han evolucionado considerablemente.

El diseño y la geometría de los equipos afectan los resultados de la disolución a través de una cantidad de factores. Estos incluyen la geometría y estructura de los equipos y los recipientes de estos, el tipo y la intensidad (velocidad) de la agitación, la vibración del equipo y del medio circundante, así como la composición y el volumen del medio.

Por lo anterior los parámetros relacionados, en este punto, a calibrar son la horizontalidad del equipo, centrado de vasos, alineamiento y excentricidad, vibración y agitación, principalmente en los equipos I y II.

2.3.2.6. Factores relacionados al medio de disolución

2.3.2.6.1. Agitación ^{6, 12, 16, 26, 27}

La interrelación entre la intensidad de agitación del medio y la velocidad de disolución del sólido, varían según el tipo de agitación, laminar o turbulento, el diseño geométrico del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido; lo anterior modifica el área de contacto y la velocidad de intercambio entre el sólido y el líquido de la cual depende la constante de disolución.



Para la prueba de disolución debe conservarse los patrones de flujo laminar, para obtener resultados consistentes y reproducibles. Para el método de canastilla, la velocidad de agitación recomendada es de 50 a 100 rpm y para el método de paleta es de 50 a 75 rpm. Se tiene una tolerancia de $\pm 4\%$ en la velocidad de agitación.

2.3.2.6.2. Temperatura ^{1, 6, 7, 10, 16, 27}

La solubilidad de un fármaco está en función de la temperatura del sistema; por lo que es necesario controlar la temperatura durante el tiempo de prueba. La temperatura no debe variar más allá de $\pm 0.5^\circ\text{C}$, ya pueden verse afectados los resultados.

2.3.2.6.3. Viscosidad ^{6, 12, 27}

Cuando el intercambio entre moléculas en estado sólido y moléculas en estado líquido es muy rápido, el fenómeno de transporte a través de un medio viscoso será el paso limitante de la disolución.

2.3.2.6.4. pH del medio ^{6, 12, 16, 26, 27}

Durante el desarrollo de la disolución, la FDA recomienda que la disolución se evalúe en condiciones fisiológicas, si es posible. Esto permitirá relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto in vivo.

La FDA recomienda que se utilicen medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 6.8. Generalmente los siguientes medios se prueban:

- Ácido Clorhídrico 0.1 N (pH 1.2)
- Solución Amortiguadora de Acetatos USP a pH 4.5
- Solución Amortiguadora de Fosfatos a pH 6.8
- Fluido gástrico simulado a pH 1.2 (sin enzimas)
- Fluido intestinal simulado a pH 6.8 (sin enzima)

Se debe mantener en $\pm 0.05^\circ\text{C}$ la temperatura.

2.3.2.6.5. Tensión superficial ^{6, 12, 16, 26, 27}

La adición de pequeñas cantidades de agentes tensoactivos al medio de disolución,



disminuye la tensión superficial y reduce el ángulo de contacto. Sin embargo la adición de estos agentes deberá justificarse. Para productos de liberación inmediata, que requieran más de 60 minutos para ser completamente disueltos, se debe considerar el uso de tensoactivos; se usan para solubilizar fármacos que son poco solubles en agua. Se deben probar varias concentraciones de tensoactivos y seleccionar la concentración mínima.

2.3.2.6.6. Gases disueltos ^{6, 12, 16, 26, 27}

La presencia de aire o gases disueltos en el medio de disolución, puede alterar los resultados por:

- Alteración del patrón del flujo
- Disminución del ángulo de contacto, por depósito de las burbujas sobre la forma
- Alteración del pH del medio y la temperatura

El medio debe ser desgasificado, al menos que se demuestre que la formulación no es sensible a la presencia de aire en el medio.

2.3.2.6.7. Toma de muestra ⁶

Se debe efectuar siempre en el mismo punto con la menor turbulencia posible, a fin de mantener el patrón de flujo constante y reproducible.

Actualmente, algunos equipos han sido diseñados, de tal forma que través de la flecha existe un conducto que desemboca ligeramente arriba de las canastas o paletas por el que se toma la muestra y esto, según sus diseñadores, elimina en gran medida las turbulencias que se pueden crear al tomar una muestra de forma tradicional, por medio de muestreadores.

2.3.3. Equipos de disolución ^{1, 4, 6, 7, 12, 16, 26, 27}

En la actualidad existen diversos equipos y técnicas reportadas para el estudio de la disolución aparente, la mayoría fueron diseñados originalmente para formas farmacéuticas sólidas.



Los equipos de disolución se clasifican en: equipos oficiales y no oficiales; en los oficiales se dividen de acuerdo a su hidrodinámica.

Se reconocen dos categorías generales: los métodos con vasos y los sistemas con compartimientos.

2.3.3.1. Requisitos básicos

Un equipo debe reunir los siguientes requisitos básicos:

- Su diseño y funcionamiento deben ser tales que permitan su producción en serie con altos estándares de calidad.
- Deben ser fabricados con materiales resistentes y fisicoquímicamente estables.
- Deben ser susceptibles de automatización, para resolver adecuadamente el problema de grandes volúmenes de trabajo.
- Deben tener un costo accesible.

2.3.3.2. Equipos

Existen actualmente siete aparatos de disolución oficialmente reconocidos por la USP

1. Aparato 1 – Canastilla
2. Aparato 2 – Paleta
3. Aparato 3 - Cilindro Oscilante
4. Aparato 4 - Celda de Flujo Continuo
5. Aparato 5 - Paleta sobre Disco
6. Aparato 6 – Cilindro
7. Aparato 7 - Soporte de Oscilación Vertical

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta).

Los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares, y se usan mundialmente. Estos métodos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

Los otros aparatos de la USP o métodos alternativos deben usarse si es





necesario basados en la superioridad para un producto o forma farmacéutica en particular.

Los aparatos de disolución descritos en la USP se pueden usar con procedimientos de muestreo manual o automático.

2.3.3.2.1. Aparato I de canastillas

Fue el primer método de disolución farmacopéico. En este equipo, las flechas giran sincronizadamente. Al final de las flechas se colocan las canastillas dentro de las cuales está contenida la forma farmacéutica sometida a prueba. Las canastillas que giran sobre su eje vertical, son sumergidas en el medio de disolución contenido en vasos de fondo redondo con capacidad de un litro. Generalmente las canastillas son de acero inoxidable.

Ventajas

- La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada
- Es útil en las formas farmacéuticas que tienden a flotar
- La forma farmacéutica esta completamente inmersa en el medio, por lo que los resultados son reproducibles
- Cuenta con calibradores USP
- Es fácil de usar, la temperatura se controla fácilmente y existe poca interferencia mecánica con la forma farmacéutica
- Se puede automatizar.

Desventajas

- Algunas formas farmacéuticas pueden producir gránulos o agregados que ocluyan la malla, alterando los resultados
- Las partículas que han logrado pasar la malla tienden a agruparse en el perímetro de la canastilla
- El acero puede ser atacado por el ácido clorhídrico 1 N, por lo que es recomendable utilizar las canastillas de oro



- Se forma una cámara de aire en la parte superior de la canastilla
- No presenta buena inspección visual para la forma farmacéutica.
- Se debe desgasificar el medio de disolución, ya que el aire tiende a formar burbujas en las canastillas

2.3.3.2.2. Aparato II de paletas

Es el segundo método de disolución farmacopéico. Se le denomina de paletas, ya que la flecha o columna vertical al final se encuentra una paleta o propela propiamente dicha.

Ventajas

- Las paletas son metálicas y están cubiertas con una película de material inerte, por lo que no presenta problemas de interferencia o corrosión con el fármaco disuelto.
- Un patrón de flujo más estable que el de las canastillas, por lo que se tiene una mejor dispersión del sólido.
- Permite una inspección visual de la forma farmacéutica durante el tiempo de prueba.
- Útil para varias formas farmacéuticas como cápsulas, tabletas y suspensiones orales.
- Se cuenta con calibradores químicos.
- Facilidad para colocar las muestras.
- Facilidad de controlar la temperatura

Desventajas

- Es sensible a las variaciones en el patrón de flujo del medio.
- A bajas velocidades, la distribución del fármaco no es uniforme.
- Cualquier variación geométrica o en la continuidad de la superficie misma provoca patrones de flujo anormal, por lo que se obtendrá resultados dispersos, no reproducibles o inexactos.



- La alineación, centrado de los vasos, desviaciones en la curvatura de los vasos y las vibraciones ocasionan errores significativos.
- Algunas tabletas y cápsulas tienden a flotar, variando resultados.
- Se crea un depósito de partículas en el fondo del vaso, que se encuentran expuestas a un patrón de flujo diferente.

2.3.3.3. Calibración del equipo de disolución

Por los diversos factores que pueden afectar los resultados de la prueba de disolución es necesaria la calibración del equipo. Para la calibración se siguen los procedimientos establecidos en la USP; que a su vez se divide en calibración química y mecánica las cuales se deben realizar cuando se inicie un estudio, cada seis meses o cuando se mueva de lugar el equipo, lo que ocurra primero.

2.3.3.3.1. Calibración química

La calibración química de los equipos de disolución se realiza por medio de las tabletas calibradoras, fabricadas en los Estados Unidos y aprobadas por la FDA. Las tabletas calibradoras son de dos tipos: desintegrante y no desintegrante, las primeras son de prednisona y las segundas de ácido salicílico. Antes de utilizar las tabletas, se debe verificar la vigencia del lote.

2.3.3.3.2. Calibración mecánica

Se considera una inspección visual general en donde se detecta la limpieza del equipo, roturas, grietas u otra condición que modifique la homogeneidad del medio o el patrón de flujo. Se continúa con la inspección del nivel del baño de disolución, la vibración externa, en el sistema de agitación en donde se verifica el centrado y verticalidad de los vástagos que sostienen las canastillas o paletas, como las condiciones y dimensiones de los últimos, se mide la altura de las canastillas o paletas con respecto al fondo del vaso.

Y finalmente el sistema operacional, como es que la agitación y temperatura coincidan con la indicada en el disolutor.



2.3.4. Utilidad y aplicaciones de las pruebas de disolución ²⁶

- Como un indicador del desempeño "in vivo".
- Como un requisito regulatorio de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote
 - Durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.
 - Provee los datos para facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.
 - Permite a las entidades regulatorias tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.

2.3.5. Comparación de los perfiles de disolución ^{16, 24, 26, 28}

Se han propuesto 3 métodos para comparar los perfiles de disolución

- Modelo Independiente
- Modelo Multivariado Independiente
- Modelo Independiente.

Aunque el modelo independiente es la forma más común y simple de comparar los perfiles de disolución. En este modelo se utiliza el Factor de Diferencia, f_1 , y el factor de similitud, f_2 para comparar los perfiles.

2.3.5.1. Factor de diferencia ó f_1 .

El factor de diferencia, f_1 , es el por ciento de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |R_1 - T_1|}{\sum_{t=1}^n R_1} \right] \times 100\%$$





Idealmente, un valor de cero para f_1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f_1 es considerado aceptable.

2.3.5.2. Factor de similitud ó f_2 .

El factor de similitud, f_2 , es el procedimiento que se usa más comúnmente para la comparación de los perfiles de disolución.

El factor de similitud, f_2 , es inversamente proporcional a el promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de los dos perfiles.

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

log = Logaritmo de base 10

n = numero de tiempos de muestreo

$\sum_{t=1}^n$ = suma de todos los puntos

R_t = disolución promedio de la referencia (antes del cambio) a cada tiempo de muestreo t

T_t = disolución promedio del producto de prueba (después del cambio) a cada tiempo de muestreo t .

Un valor de cien para f_2 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para f_2 es considerado aceptable

Los siguientes factores deben considerarse cuando se usa el factor de similitud, f_2 :

- Por lo menos 12 unidades deben usarse en la determinación de cada perfil de disolución.
- Para usar datos de disolución promedio, el por ciento del coeficiente de variación del primer punto no debe ser mayor del 20% y en los demás puntos no debe ser mayor del 10%.
- La determinación de la disolución de los productos de prueba y de



referencia debe hacerse bajo las mismas condiciones de prueba.

- Debido a que la prueba de f_2 es sensible al número de puntos de disolución, se recomienda que un solo punto se incluya después que se ha disuelto el 85% del fármaco.
- Para productos que se disuelven rápidamente (más del 85% en 15 minutos o menos) no es necesario que se comparen los perfiles.

2.4. MONOGRAFÍA DEL CIPROFLOXACINO ^{3, 9, 11, 14, 20, 23, 25, 30, 32, 33}

2.4.1. Propiedades químicas

Grupo químico: Flouroquinolona.

Nombre químico: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolina carboxílico.

Fórmula condensada: $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Masa molecular: 331.35

Fórmula desarrollada:

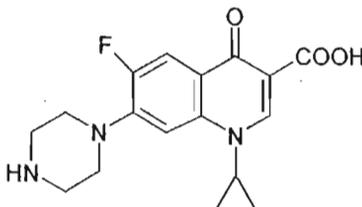


Fig 2. Estructura molecular del Ciprofloxacino

2.4.2. Propiedades físicas

Descripción: Polvo cristalino de amarillo ligero a amarillo claro.

Punto de fusión: 225-257 °C (descomposición).

Constante de disociación:

- pKa: 6.09 del grupo carboxílico
- pKa: 8.74 del nitrógeno del anillo piperazinilo.

Coefficiente de partición: $\log K_{ow} = 0.28$ (no ionizado).



Punto isoeléctrico: 7.4.

pH: El rango de pH de la solución acuosa al 1% (en viales) es de 3.3 a 3.9.

Solubilidad: Soluble en ácido clorhídrico (0.1 N) y ácido acético diluido, prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en etanol y diclorometano.

El clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado es empleado en las formas farmacéuticas orales; sin embargo, el contenido en la etiqueta se expresa en Ciprofloxacino base. Por lo que 291.1 mg de clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado es equivalente aproximadamente a 250 mg de ciprofloxacino.

2.4.3. Propiedades del Clorhidrato de Ciprofloxacino

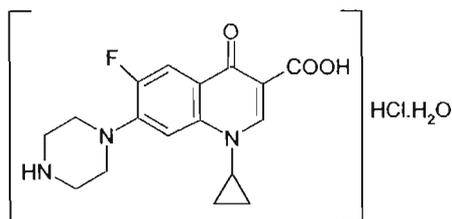


Fig 3. Estructura molecular del Clorhidrato del Ciprofloxacino,

Fórmula condensada: $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$.

Masa molecular: 385.83

Punto de fusión: 318-320 ° C.

Descripción: Polvo cristalino ligeramente amarillento a amarillo pálido.

pH: Las soluciones acuosas tienen un pH de 1.5-7.5 y son estables por 14 días a temperatura ambiente.

Solubilidad: Soluble en agua (36 mg/mL a 25 ° C), poco soluble en ácido acético, metanol y alcohol, prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo y hexano.

2.4.4. Propiedades farmacológicas ^{3, 9, 11, 14, 23, 25, 32, 33}

2.4.4.1. Indicaciones terapéuticas

Se encuentra indicado para el tratamiento de infecciones complicadas y no



complicadas causadas por bacterias sensibles al Ciprofloxacino, como son:

- Infecciones del tracto genitourinario: pielonefritis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, salpingitis, endometritis, anexitis y gonorrea
- Infecciones en la cavidad abdominal: como en el tracto gastrointestinal, vías biliares y peritonitis
- Infecciones de vías respiratorias: neumonías, bronconeumonía; bronquiectasias infectadas y complicaciones infecciosas respiratorias de la fibrosis quística o mucoviscidosis
- Infecciones de piel y tejidos blandos: úlceras y quemaduras infectadas.
- Infecciones de heridas quirúrgicas
- Infecciones en huesos y articulaciones: Osteomielitis, osteoartritis y artritis séptica
- Sepsis (septicemia).
- Tiene acción bactericida.

2.4.4.2. Espectro bacteriano

En contraste con otras clases de antibacterianos, las bacterias no adquieren resistencia por plásmidos. Es efectivo contra:

- Microorganismos gram positivos aerobios como: *Enterococcus faecalis* (muchas cepas son moderadamente susceptibles), *Staphylococcus aureus* (susceptible a metilicina), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*,
- Microorganismos gram negativos aerobios como: *Campylobacter jejuni*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia stuartii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella boydii*, *Moraxella catarrhalis*, *Shigella dysenteriae*, *Morganella morganii*, *Shigella flexneri*, *Neisseria onorhoeae* *Shigella sonnei*, principalmente.



2.4.4.3. Mecanismo de acción

La acción antibacteriana del Ciprofloxacino es el resultado de la inhibición de las enzimas: topoisomerasa II (girasa ADN) y topoisomerasa IV; las cuales son requeridas para la replicación, transcripción, reparación y recombinación de la bacteria.

2.4.4.4. Farmacocinética

La absorción del Ciprofloxacino después de la administración oral es buena y rápida; dependiente del pH y es un proceso continuo, aunque el proceso de desintegración y disolución en la absorción, es poco claro. En la administración concomitante con alimentos, no se ha demostrado problemas clínicamente significativos en la absorción y es útil para minimizar los trastornos gástricos.

La fase de absorción puede ser descrita por una ecuación farmacocinética de orden cero.

Se distribuye ampliamente en el organismo, penetra rápida y extensivamente tejidos y fluidos; por esta característica, es el amplio uso. Atraviesa la barrera placentaria. Su unión a proteínas es relativamente baja.

Se elimina principalmente por excreción urinaria, a través de la filtración glomerular y secreción tubular; aunque una tercera parte de la eliminación es por depuración no renal que incluye el metabolismo hepático, la excreción biliar, por leche materna, y posiblemente, por la secreción transluminal a través de la mucosa intestinal.

Se han identificado cuatro metabolitos activos: desetilén-ciprofloxacino, sulfo-ciprofloxacino, oxo-ciprofloxacino y formal-ciprofloxacino. El oxo-ciprofloxacino se identifica como el principal metabolito en orina y el sulfa-ciprofloxacino, en heces; por lo que se sugiere metabolismo hepático.

El fármaco no es ampliamente metabolizado, se elimina inalteradamente por orina y heces; alrededor de 40 a 50% de la dosis oral se excreta inalterada y aproximadamente 15% como metabolitos.

A continuación se muestran los parámetros farmacocinéticos más importantes.



Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas del Ciprofloxacino

Variables farmacocinéticas	Valor
t_{max}	1-2 h
Biodisponibilidad	≈ 70 %
$t_{1/2}$	4.1 ± 0.9 h
C_{max}	
En administración oral	
250 mg	0.8-2.0 (1.4 ^a) mg/L
500 mg	1.5-2.9 (2.3-3.5 ^a) mg/L
750 mg	2.0-3.9(3.6 ^a) mg/L
Volumen aparente de distribución	2.1-5.0 mg/L
$t_{1/2\beta}$ (tiempo de vida media de eliminación)	≈ 3-5 h
Depuración total	≈ 25-86 L/h
Depuración renal	≈ 15-30 L/h
Área bajo la curva (AUC)	
En administración oral	
250 mg	3.0-8.6 mg/L·h
500 mg	7.0-12.7 mg/L·h
750 mg	8.8-19.2 mg/L·h
Unión a proteínas	≈ 30 %
^a Administrado cada 12 h por ≥ 7 dosis	

2.4.4.5. Interacción medicamentosa

La administración simultánea por vía oral con alimentos, antiácidos, medicamentos altamente amortiguadores, productos de nutrición entérica ricos en cationes como hierro, magnesio, aluminio, zinc y/o calcio; así como el sulcrato y la didanosina reducen la absorción del ciprofloxacino; por que posiblemente se forma un quelato insoluble.

Por tanto, debe administrarse 1-2 horas antes o cuando menos 4 horas después de estos fármacos.

La administración concomitante con las metilxantinas, como son la teofilina y la cafeína, incrementa la concentración de estas en plasma provocando efectos adversos de la cafeína y toxicidad de la teofilina; por la inhibición del citocromo P450 responsable del metabolismo de las metilxantinas.



Incrementa el efecto de la warfina, por la disminución del metabolismo de la warfina; por lo que se debe monitorear el cambio de tiempo en la protrombina.

Aumenta la concentración plasmática de la fenitoína, ya que inhibe el citocromo P450 responsable del metabolismo de la fenitoína

La administración simultánea con ciclosporinas, se ha reportado la elevación de creatinina.

2.4.4.6. Efectos adversos

Por lo general es bien tolerada. Los efectos colaterales del ciprofloxacino son 1-3%.

Se han observado los siguientes eventos adversos:

Tracto gastrointestinal: Vómito, dispepsia, flatulencia, trastornos hepáticos, anorexia, náusea, malestar abdominal, mucosa oral dolorosa, candidiasis oral, disfagia, perforación intestinal, sangrado de tubo digestivo. Alteración del gusto.

Sistema nervioso central: consiste en cefalea, sensación de cansancio, vértigos, sensibilidad a la luz, insomnio, pesadillas, alucinaciones, reacciones maniacas, irritabilidad, temor, ataxia, convulsiones, letargia, somnolencia, debilidad, malestar, anorexia, fobias, despersonalización, depresión y parestesias; se ha reportado también meningitis eosinofílica.

Sistema cardiovascular: palpitaciones, *flutter* atrial, ectopia ventricular, síncope, hipertensión, *angor pectoris*, infarto al miocardio, trombosis pulmonar, paro cardiorrespiratorio, tromboflebitis. También se ha reportado vasculitis.

Sistema respiratorio: epistaxis, disnea, edema pulmonar y laríngeo. También se puede presentar visión borrosa o diplopía, tinnitus y mal sabor de boca.

Sistema musculoesquelético: Artralgias, dolor en las articulaciones y dolor lumbar.

Piel y tejidos blandos: erupción maculopapular, urticaria, de piel, se han reportado rash, prurito, fotosensibilidad, candidiasis cutánea, hiperpigmentación, eritema nudoso, eritema.



2.4.4.7. Vías de administración

Se puede administrar por vía oral, oftálmica y por infusión intravenosa.

2.4.4.8. Presentaciones farmacéuticas

El Ciprofloxacino lo podemos encontrar en varias presentaciones farmacéuticas:

- En tabletas
- Cápsulas
- Suspensión
- Solución intravenosa
- Solución oftálmica
- Ungüento oftálmico

2.4.4.9. Contraindicaciones

No debe administrarse durante el período de crecimiento, ya que existe el riesgo eventual de lesiones en el cartilago articular. Antecedentes de hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas.

2.4.4.10. Restricción durante el embarazo y lactancia

No debe ser administrada a mujeres embarazadas o en período de lactancia, ya que no existen reportes sobre la seguridad en estos grupos de la población.



CAPITULO III
PARTE EXPERIMENTAL



3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

En la tabla 3 se muestra las presentaciones comerciales de tabletas de 250 mg de Ciprofloxacino que fueron empleados en este estudio.

Tabla 3. Medicamentos utilizados en el estudio

LABORATORIO	NOMBRE COMERCIAL	NÚMERO DE LOTE	CLAVE INTERNA
Bayer	Ciproxina	U295	CPFX1
Best	Ciprofloxacino GI	312577	CPFX2
Biomep	Z-Xin	4B1443	CPFX3
Columbia	Zipra	040423	CPFX4
Grossman	Eni	1103740	CPFX5
Kendrick	GI Ciprofloxacino	3G5453	CPFX6

Donde:

CPFX = Ciprofloxacino

CPFX1 = Medicamento Innovador.

3.2. MATERIAL Y EQUIPO

A continuación se enlistan los equipos y reactivos utilizados en este estudio.

3.2.1. MATERIAL Y REACTIVOS

- Estándar de trabajo de Clorhidrato de Ciprofloxacino, Base seca 100.2%, agua 5.8%, lote A03052602-1, donado por Laboratorios Bayer de México.
- Ácido Fosfórico concentrado, Baker Analyzed[®] Reactivo
- Acetonitrilo, J. T Baker
- Agua destilada
- Trietilamina, Merck-Schuchardt



- Ácido clorhídrico, J. T Baker
- Acetato de Sodio, Merck-Schuchardt
- Ácido Acético glacial, Baker Analyzed[®] Reactivo
- Fosfato de Potasio Monobásico, J. T Baker
- Hidróxido de Sodio, J. T Baker

3.2.2. EQUIPO

- Balanza Analítica, Sartorius modelo A210P
- Baño de ultrasonido, Fisher Scientific F S60
- Columna L1 de Waters Spherisorb 5 μm ODS2 4.6 x 250 mm, Analytical Cartridge
- Cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10 AT, Sistema Controlador SCL-10A, Detector UV SPD-10 AV, Auto Inyector SIL-10 A.
- Cronómetro, Traceable
- Disolutor, Vankel VK 7000-8
- Desionizador, Millipore
- Espectrofotómetro, Shimadzu UV-Visible UV-1601
- Filtro de membrana, Millipore Durapore HVHP 0.45 μm
- Filtro de nylon, Millipore Millex-HN 0.45 μm .
- Filtro de teflón Varian 17-4010, Full Flow[™]Filtres 35 μm .
- Micropipeta, Eppendorf Research 5000
- Muestreador de 10 cm de longitud, Millipore
- Parrilla con agitación magnética, Thermolyne
- Potenciómetro, Thermo Orion 410A+
- Termómetro Brannan, división mínima 0.1°C.

3.3. CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ^{15, 24}

3.3.1. PESO PROMEDIO

Se pesaron con precisión 10 unidades de manera individual y se calculó su peso promedio.





3.3.2. VALORACIÓN ³¹

Se realizó de acuerdo a USP 27.

3.3.2.1. Preparación de fase móvil

Se preparó una mezcla filtrada de ácido fosfórico 0.025 M, previamente ajustada con trietilamina a pH 3.0, y acetonitrilo (87:13); posteriormente se desgasificó utilizando el baño de ultrasonido por 10 minutos.

3.3.2.2. Preparación del diluyente

Se preparó una mezcla filtrada de ácido fosfórico 0.025 M y acetonitrilo (87:13), posteriormente se desgasificó utilizando el baño ultrasónico por 10 minutos.

3.3.2.3. Preparación de la solución estándar.

En un matraz volumétrico de 100 mL, se colocaron 25 mg de la sustancia de referencia de Clorhidrato de Ciprofloxacino, se adicionó 50 mL del diluyente y se agitó hasta su disolución, finalmente se llevó al aforo con el diluyente. La concentración final fue de 202.7 µg / mL de Ciprofloxacino.

3.3.2.4. Preparación de la muestra

Se modificó esta preparación como a continuación se muestra.

Se pesaron cinco tabletas, se calculó el peso promedio y se trituraron hasta obtener un polvo fino homogéneo. Se pesó el equivalente a una tableta.

La muestra se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se le adicionaron 80 mL de diluyente y se sonicó por 20 minutos. Se llevó al aforo con el diluyente y se mezcló. Posteriormente se filtró la solución con una membrana de 0.45 µm. Del filtrado se tomaron 2 mL, se colocaron en un matraz de 25 mL y se llevó a la marca del aforo con el diluyente. La concentración teórica de Ciprofloxacino fue de 0.2 mg/mL.



3.3.2.5. Procedimiento

Para evaluar la adecuabilidad del sistema se inyectó al cromatógrafo por quintuplicado un volumen de 10 μ L de la solución de referencia y se registraron las áreas de los picos. Posteriormente, se inyectaron al cromatógrafo por separado y por triplicado volúmenes de 10 μ L de la solución de referencia y de las muestras registrando las áreas de los picos.

3.3.2.6. Cálculos

La cantidad de Ciprofloxacino en la muestra se determinó con la siguiente formula:

$$CPFX(mg) = \left(\frac{CPFX}{CPFX \cdot HCl} \right) \left(\frac{CL}{D} \right) \left(\frac{A_m}{A_{st}} \right)$$

Donde:

C = Concentración de la solución estándar calculado en base anhidra, en μ g / mL

L = Cantidad indicada en el marbete, en mg

D = Concentración de Ciprofloxacino de la solución de la muestra, en μ g / mL

A_m = Área de la muestra

A_{st} = Área del estándar

CPFX = Peso molecular del Ciprofloxacino (331.35)

CPFX·HCl = Peso molecular del Clorhidrato de Ciprofloxacino (367.81)

3.3.3. UNIFORMIDAD DE DOSIS

Con el resultado obtenido del peso promedio y de la valoración, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las tabletas, suponiendo que el principio activo se encontraba distribuido homogéneamente.

Con la siguiente ecuación se calculó en contenido de Ciprofloxacino en cada tableta:

$$\frac{\%CPFX}{Tableta} = \frac{V \times P_t}{P_p \times 250mg} \times 100$$

Donde:

CPFX = Ciprofloxacino



V = Resultado de la valoración de Ciprofloxacino, en mg.

P_t = Peso individual de cada tableta, en mg.

P_p = Peso promedio de las 10 tabletas, en mg.

3.4. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

3.4.1. MEDIOS DE DISOLUCIÓN

3.4.1.1. Selección de los medios de disolución

Para este estudio se seleccionaron los siguientes medios de disolución:

- Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N
- Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5
- Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8
- Solución de Ácido Clorhídrico 0.01 N, medio indicado en la USP 27 para la disolución

3.4.1.2. Preparación de los medios de disolución

A continuación se muestra el procedimiento seguido en la preparación de los medios de disolución.

3.4.1.2.1. Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N

Se midieron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado, se llevó a un matraz volumétrico de 1000 mL, se diluyó y se llevó al aforo con agua destilada.

3.4.1.2.2. Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Se pesaron 2.99 g de acetato de sodio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se adicionaron 900 mL de agua destilada y se mezcló. Finalmente se ajustó el pH con ácido acético glacial, se aforó a volumen con agua destilada y se mezcló. El pH final es de 4.5 ± 0.5 .



3.4.1.2.3. Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

A continuación se muestran las soluciones reactivas utilizadas para la preparación de este medio y la preparación de esta solución.

➤ Solución de fosfato de potasio monobásico 0.2 M. Se pesaron 27.22 g de fosfato de potasio monobásico, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se mezcló.

➤ Solución de hidróxido de 0.2 M. Se pesaron 8.0 g de hidróxido de sodio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se llevó a volumen con agua destilada y se mezcló.

Se transfirieron 250 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL y se adicionaron 45.0 mL de la solución de hidróxido de sodio 0.2 M, se llevó a volumen y se mezcló. El pH final fue 6.8 ± 0.5 .

3.4.1.2.4. Solución de Ácido Clorhídrico 0.01 N

De la solución de ácido clorhídrico 0.1 N se midieron 100 mL, los cuales se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó al aforo con agua destilada.

3.4.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CIPROFLOXACINO EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN ²⁴

La validación del método analítico, se define como la capacidad de un método para satisfacer los requerimientos de aplicación analítica establecida, donde la capacidad se define en términos de parámetros y respuesta analítica. La metodología para este estudio fue la siguiente.

3.4.2.1. Preparación de la solución de referencia

Se pesaron 0.0150 g de Clorhidrato de Ciprofloxacino base húmeda (equivalente a 0.01216g de CIPFX), se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron y se llevaron a volumen con el medio de disolución correspondiente. Esta solución fue de 121.6 $\mu\text{g/mL}$ de Ciprofloxacino.



3.4.2.2. Preparación de la curva de calibración

De la solución de referencia conteniendo 121.6 µg/mL, se tomaron diferentes alícuotas y se llevaron a volumen con el medio de disolución correspondiente. En la tabla 4 se muestran las concentraciones correspondientes; las cuales se leyeron a una longitud de onda de 276 nm, utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente

Tabla 4. Curva de calibración de Ciprofloxacino

Solución	Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)
A	2.5	25	12.2
B	2.0	25	9.73
C	1.5	25	7.30
D	1.0	25	4.86
E	0.5	25	2.43
F	2.5 de solución B	25	0.97

3.4.2.3. Linealidad

Para determinar la linealidad del sistema se prepararon por triplicado curvas de calibración independientes de Ciprofloxacino en los diferentes medios de disolución y se determinó la absorbancia a 276 nm. De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, el coeficiente de correlación deberá ser mayor o igual que 0.99 y con un error relativo debido a la regresión (ERR) no mayor que el 2%.

3.4.2.4. Precisión

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

3.4.2.4.1. Reproducibilidad

Se evaluó mediante la preparación de tres curvas de calibración independientes en días diferentes.



3.4.3. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A TEMPERATURA AMBIENTE

Se prepararon muestras a concentraciones de 0.97, 7.3 y 12.2 $\mu\text{g/mL}$ por triplicado y se mantuvieron a temperatura ambiente. Las muestras se leyeron a las 0, 1, 2, 3, 4 y 24 horas.

3.4.4. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FILTRO EN LA TOMA DE MUESTRA

Para llevar acabo esta prueba, se emplearon tres tipos de filtros, los cuales se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Filtros evaluados

Material	Adaptación	Poros nominal
Membrana	Swinex	0.45 μm
Nylon	Directo	0.45 μm
Teflón	Directo	35 μm

Para ello se preparó una solución de 12.2 $\mu\text{g/mL}$ de Ciprofloxacino con el medio de disolución correspondiente, se tomaron cinco alícuotas sucesivas utilizando el mismo filtro, lo anterior se realizó por triplicado. Se realizó el mismo procedimiento con las restantes concentraciones. En el caso de la membrana se tuvo que utilizar un muestreador adaptado al filtro.

Las alícuotas se leyeron a 276 nm, utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente.

Los valores de absorbancia de las muestras filtradas se compararon con el valor de absorbancia de las muestras sin filtrar, considerando las últimas como el 100 por ciento.

3.4.5. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE CIPROFLOXACINO EN LOS DIFERENTES MEDIOS PROPUESTOS

Para este estudio, se emplearon las siguientes condiciones:





Tabla 6. Condiciones de trabajo para los perfiles de disolución

CONDICIONES DE TRABAJO				
Medio de disolución	Solución de ácido clorhídrico 0.01 N	Solución de ácido clorhídrico 0.1 N	Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 ± 0.5	Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 ± 0.5
Aparato	II - Paletas			
Velocidad	50 rpm			
Temperatura	37 ± 0.5 °C			
Volumen	900 mL			
Tiempos de muestreo	5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos			
Método analítico	Detección al UV a 276 nm			
Q + 5%	85 % a los 30 minutos, Q = 80%			

En cada uno de los vasos se colocó el medio de disolución, se calentó a 37 ± 0.5 °C. Se accionó el disolutor a 50 rpm y se fue depositando una tableta en cada vaso. Se tomaron alícuotas filtradas (con filtro de teflón 35 µm) de 4 mL de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta y a una distancia de a lo menos 1 cm de las paredes del vaso, sin reposición del medio. Antes de tomar cada una de las alícuotas, se purgaron el filtro y el muestreador. Las alícuotas obtenidas se diluyeron con el medio de disolución correspondiente (1:25) y se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 276 nm, utilizando como blanco el medio de disolución utilizado.

Los valores obtenidos se interpolaron en la curva de calibración preparada el mismo día.

Debido a que no se repuso medio los miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo se obtuvieron aplicando la siguiente fórmula:

$$E_i = (X_i) F d (v), \text{ donde } X_i = \frac{Y_i - A}{B}$$





Donde:

E_i = Miligramos disueltos en el volumen de la muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo

X_i = Concentración al i -ésimo tiempo de muestreo

F_d = Factor de dilución de la muestra

v = Volumen de muestra tomada

Y_i = Absorbancia de la muestra al i -ésimo tiempo de muestreo

A = Ordenada al origen de la curva de calibración

B = Pendiente de la curva de calibración

➤ Para el cálculo de los miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo

$$D_i = [(X_i)(F_d)(V_i)] + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

donde:

$$V_i = V_o - [(N - 1) \times v]$$

Donde :

D_i = Miligramos disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo

V_i = Volumen del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo

N = Número de extracciones al i -ésimo tiempo de muestreo

V_o = Volumen inicial del medio de disolución

➤ Para el cálculo por ciento del principio activo disuelto al i -ésimo tiempo de muestreo se utilizó la siguiente fórmula:

$$\%D_i = \left(\frac{D_i}{Dosis} \right) \times 100$$

Donde:

$\% D_i$ = Por ciento del principio activo disuelto al i -ésimo tiempo

D_i = Miligramos disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo

$Dosis$ = Miligramos de principio activo indicados en el marbete



3.4.6. EVALUACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DEL CLORHIDRATO DE CIPROFOLOXACINO EN POLVO EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 6.8

Se pesaron 250 mg de clorhidrato de Ciprofloxacino y se colocaron en un vaso del disolutor conteniendo 900 mL de medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a 50 rpm por tres horas. Se tomó una muestra a los 45 minutos y otra a las tres horas. Las alícuotas obtenidas se diluyeron con el medio (1:25) y se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 276 nm, utilizando como blanco el medio de disolución. Los valores obtenidos se interpolaron en la curva de calibración preparada el mismo día.



**CAPITULO IV
RESULTADOS**



4. RESULTADOS

4.1. CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Los resultados de peso promedio, valoración y uniformidad de dosis para las tabletas de Ciprofloxacino se muestran en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Peso promedio y valoración.

Producto	CPFX1	CPFX2	CPFX3	CPFX4	CPFX5	CPFX6
% Principio activo	102.27	99.88	93.48	98.49	95.68	111.45
Peso promedio (g)	0.3824	0.4008	0.4448	0.3790	0.3880	0.3837
% Diferencia *	0.00	2.34	8.60	3.70	6.44	-8.98

* Diferencia de los productos de prueba con respecto al producto de referencia expresado en porcentaje

Tabla 8. Uniformidad de dosis

Unidad	% de CPFX / tableta					
	CPFX1	CPFX2	CPFX3	CPFX4	CPFX5	CPFX6
1	103.42	99.60	93.61	98.29	93.41	112.43
2	103.61	100.09	94.08	96.55	93.65	109.93
3	101.63	98.08	94.45	98.76	98.27	112.75
4	102.70	99.55	93.00	101.21	96.79	111.06
5	102.06	99.80	93.38	98.48	94.22	111.24
6	101.01	100.74	93.34	96.40	95.61	112.23
7	101.20	99.55	93.09	96.24	96.59	110.83
8	102.40	100.07	93.61	100.69	95.53	111.50
9	102.00	100.62	92.83	98.66	96.82	112.64
10	101.84	99.87	93.95	100.40	97.73	112.72
Promedio	102.19	99.80	93.53	98.57	95.86	111.73
σ	0.86	0.73	0.51	1.80	1.68	0.97
CV	0.84	0.74	0.55	1.83	1.75	0.86

Donde:

σ = Desviación estándar

CV= Coeficiente de variación



4.2. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

4.2.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CIPROFLOXACINO EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN ¹⁸

4.2.2. Linealidad

En las tablas 9 a la 20 y en las figuras 4 a la 11 se presentan los resultados de linealidad del método analítico, en los medios propuestos. Se encuentran dos tablas por cada medio, ya que cada tabla se realizó distinto día.

Tabla 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del primer día

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Media	σ	CV
0.97	0.127	0.124	0.123	0.125	0.002	1.67
2.4	0.312	0.309	0.317	0.313	0.004	1.29
4.8	0.625	0.62	0.616	0.620	0.005	0.73
7.3	0.931	0.924	0.928	0.928	0.004	0.38
9.7	1.238	1.23	1.244	1.237	0.007	0.57
12.2	1.546	1.524	1.555	1.542	0.016	1.03
B	0.127					
A	0.003					
r	1.000					
ERR	0.86					

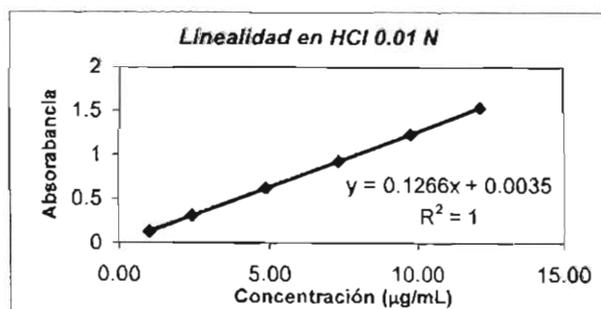


Figura 4. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del primer día



Tabla 10. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del segundo día

Concentración (µg/mL)	Curva 4	Curva 5	Curva 6	Media	σ	CV
0.97	0.128	0.126	0.126	0.127	0.001	0.91
2.44	0.318	0.318	0.318	0.318	0.000	0.00
4.87	0.635	0.624	0.639	0.633	0.008	1.23
7.31	0.945	0.932	0.946	0.941	0.008	0.83
9.74	1.258	1.229	1.259	1.249	0.017	1.36
12.2	1.561	1.507	1.551	1.540	0.029	1.87
B	0.127					
A	0.011					
r	1.000					
ERR	1.80					

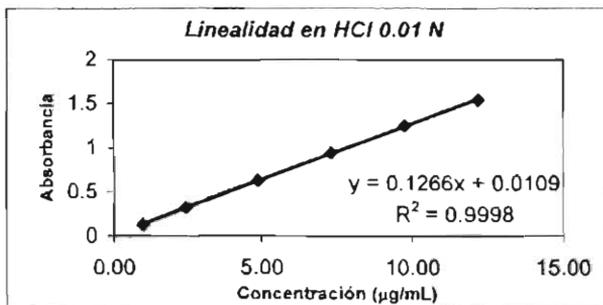


Figura 5. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N del segundo día

Tabla 11. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N

B	0.127
A	0.007
r	1.000
ERR	1.45

Donde:

B =Pendiente

A = Ordenada al origen

r = Coeficiente de correlación

ERR = Error relativo debido a la regresión





Tabla 12. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del primer día

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Media	σ	CV
0.97	0.128	0.126	0.125	0.126	0.002	1.21
2.44	0.321	0.317	0.319	0.319	0.002	0.63
4.87	0.633	0.63	0.63	0.631	0.002	0.27
7.31	0.945	0.941	0.938	0.941	0.004	0.37
9.74	1.253	1.254	1.253	1.253	0.001	0.05
12.2	1.559	1.553	1.551	1.554	0.004	0.27
B	0.128					
A	0.007					
r	1.000					
ERR	0.58					

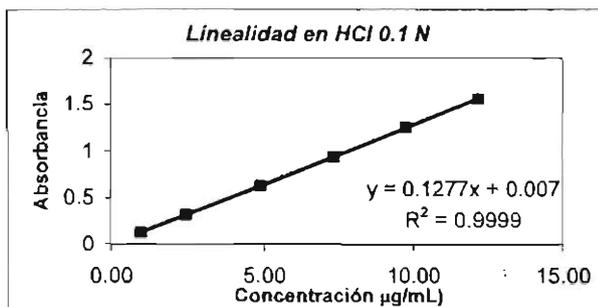


Figura 6. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N del primer día

Tabla 13. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido clorhídrico 0.1 N del segundo día

Concentración (µg/mL)	Curva 4	Curva 5	Curva 6	Media	σ	CV
0.97	0.129	0.13	0.128	0.129	0.001	0.78
2.44	0.327	0.322	0.322	0.324	0.003	0.89
4.87	0.637	0.631	0.638	0.635	0.004	0.60
7.31	0.95	0.944	0.95	0.948	0.003	0.37
9.74	1.259	1.248	1.28	1.262	0.016	1.29
12.2	1.551	1.522	1.565	1.546	0.022	1.42
B	0.127					
A	0.014					
r	1.000					
ERR	1.67					

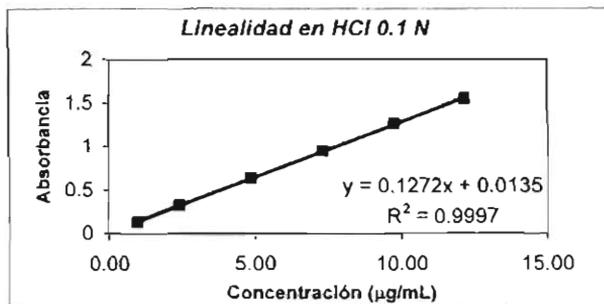


Figura 7. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido clorhídrico 0.1 N de segundo día

Tabla 14. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N

B	0.127
A	0.010
r	1.000
ERR	1.24

Tabla 15. Linealidad para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del primer día

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Media	σ	CV
0.97	0.124	0.126	0.126	0.125	0.001	0.92
2.44	0.312	0.31	0.31	0.311	0.001	0.37
4.87	0.62	0.62	0.622	0.621	0.001	0.19
7.31	0.939	0.929	0.931	0.933	0.005	0.57
9.74	1.245	1.242	1.238	1.242	0.004	0.28
12.2	1.538	1.536	1.528	1.534	0.005	0.34
B	0.126					
A	0.005					
r	1.000					
ERR	0.78					

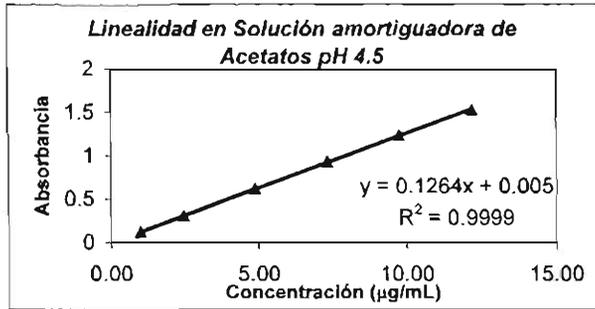


Figura 8. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del primer día

Tabla 16. Linealidad para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del segundo día

Concentración (µg/mL)	Curva 4	Curva 5	Curva 6	Media	σ	CV
0.97	0.124	0.126	0.125	0.125	0.001	0.80
2.44	0.313	0.311	0.313	0.312	0.001	0.37
4.87	0.619	0.621	0.619	0.620	0.001	0.19
7.31	0.937	0.929	0.926	0.931	0.006	0.61
9.74	1.24	1.236	1.235	1.237	0.003	0.21
12.2	1.542	1.538	1.538	1.539	0.002	0.15
B	0.127					
A	0.004					
r	1.000					
ERR	0.44					

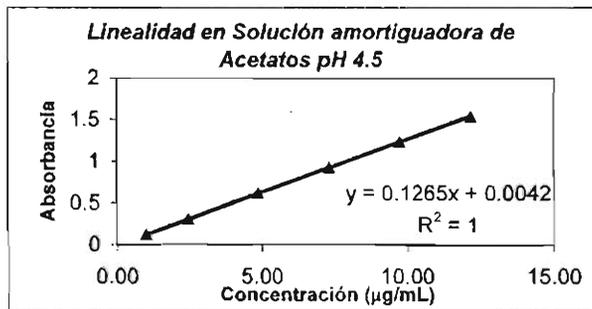


Figura 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 del segundo día



Tabla 17. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

B	0.126
A	0.005
r	1.000
ERR	0.62

Tabla 18. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del primer día

Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Media	σ	CV
0.97	0.104	0.101	0.102	0.102	0.002	1.49
2.44	0.257	0.258	0.253	0.256	0.003	1.03
4.87	0.511	0.512	0.506	0.510	0.003	0.63
7.31	0.767	0.763	0.76	0.763	0.004	0.46
9.74	1.029	1.012	1.001	1.014	0.014	1.39
12.2	1.278	1.251	1.232	1.254	0.023	1.84
B	0.103					
A	0.006					
r	1.000					
ERR	1.66					

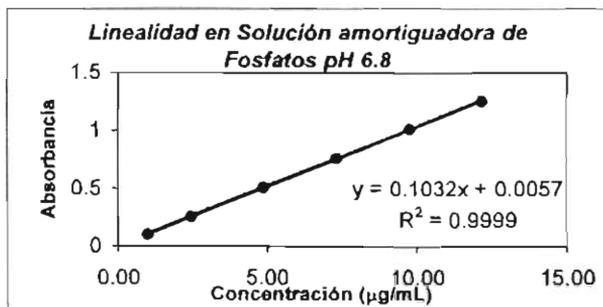


Figura 10. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del primer día



Tabla 19. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del segundo día

Concentración (µg/mL)	Curva 4	Curva 5	Curva 6	Media	σ	CV
0.97	0.103	0.104	0.101	0.103	0.002	1.49
2.44	0.26	0.255	0.257	0.257	0.003	0.98
4.87	0.521	0.515	0.512	0.516	0.005	0.89
7.31	0.77	0.77	0.771	0.770	0.001	0.07
9.74	1.032	1.026	1.021	1.026	0.006	0.54
12.2	1.295	1.289	1.281	1.288	0.007	0.55
B	0.106					
A	-0.0001					
r	1.000					
ERR	0.62					

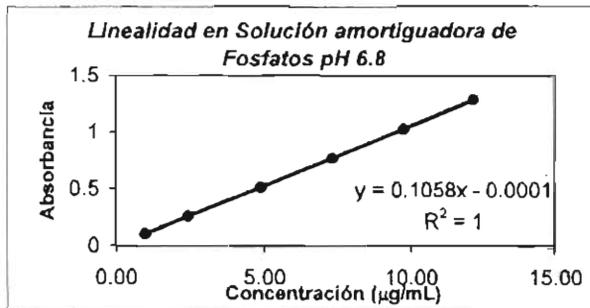


Figura 11. Linealidad del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 del segundo día

Tabla 20. Ordenada, pendiente y ERR de ambos días en la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

B	0.104
A	0.003
r	1.000
ERR	1.66

**4.2.2.1. Precisión**

A continuación se muestran en las tablas 21 a la 28 los resultados del factor de respuesta obtenidos en los diferentes medios de disolución

Tabla 21. Resultados de precisión del sistema para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01N

Factor de respuesta en Ácido Clorhídrico 0.01 N						
Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.97	0.130	0.127	0.126	0.131	0.129	0.129
2.44	0.128	0.127	0.130	0.131	0.131	0.131
4.87	0.128	0.127	0.126	0.130	0.128	0.131
7.31	0.127	0.126	0.127	0.129	0.128	0.129
9.74	0.127	0.126	0.128	0.129	0.126	0.129
12.2	0.127	0.125	0.128	0.128	0.124	0.127
Promedio	0.128	0.127	0.128	0.130	0.128	0.130
σ	0.0013	0.0008	0.0014	0.0012	0.0024	0.0013
CV	0.985	0.636	1.108	0.891	1.887	1.014
Σf	2.296			2.325		
Σf^2	0.293			0.300		
Promedio f	0.128			0.129		
σ	0.001			0.002		
CV	1.009			1.483		

Donde:

Σf = Suma de factores

Σf^2 = Suma de cuadrados de factores

Tabla 22. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.01 N

Σf	4.620
Σf^2	0.593
Promedio f	0.128
σ	0.002
CV	1.404



Tabla 23. Resultados de precisión del sistema para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N

Factor de respuesta en Ácido Clorhídrico 0.1 N						
Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.97	0.131	0.129	0.128	0.132	0.133	0.131
2.44	0.132	0.130	0.131	0.134	0.132	0.132
4.87	0.130	0.129	0.129	0.131	0.130	0.131
7.31	0.129	0.129	0.128	0.130	0.129	0.130
9.74	0.129	0.129	0.129	0.129	0.128	0.131
12.2	0.128	0.128	0.127	0.127	0.125	0.128
Promedio	0.130	0.129	0.129	0.131	0.130	0.131
σ	0.002	0.001	0.001	0.002	0.003	0.001
CV	1.158	0.680	0.953	1.855	2.322	0.999
Σf	2.329			2.349		
Σf^2	0.301			0.307		
Promedio f	0.129			0.131		
σ	0.001			0.002		
CV	0.963			1.749		

Tabla 24. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Ácido Clorhídrico 0.1 N

Σf	4.678
Σf^2	0.608
Promedio f	0.130
σ	0.002
CV	1.461



Tabla 25. Resultados de precisión del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Factor de respuesta en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5						
Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.97	0.127	0.129	0.129	0.127	0.129	0.128
2.44	0.128	0.127	0.127	0.128	0.128	0.128
4.87	0.127	0.127	0.128	0.127	0.127	0.127
7.31	0.128	0.127	0.127	0.128	0.127	0.127
9.74	0.128	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127
12.2	0.126	0.126	0.125	0.127	0.126	0.126
Promedio	0.128	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127
σ	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
CV	0.608	0.818	0.971	0.567	0.813	0.716
Σf	2.297			2.296		
Σf^2	0.293			0.293		
Promedio f	0.128			0.128		
σ	0.001			0.001		
CV	0.765			0.668		

Tabla 26. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Σf	4.594
Σf^2	0.586
Promedio f	0.128
σ	0.001
CV	0.708



Tabla 27. Resultados de precisión del sistema para la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Factor de respuesta en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8						
Concentración (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.97	0.107	0.104	0.105	0.106	0.107	0.104
2.44	0.106	0.106	0.104	0.107	0.105	0.106
4.87	0.105	0.105	0.104	0.107	0.106	0.105
7.31	0.105	0.104	0.104	0.105	0.105	0.106
9.74	0.106	0.104	0.103	0.106	0.105	0.105
12.2	0.105	0.103	0.101	0.106	0.106	0.105
Promedio	0.105	0.104	0.103	0.106	0.106	0.105
σ	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
CV	0.672	1.082	1.218	0.575	0.648	0.658
Σf	1.881			1.903		
Σf^2	0.197			0.201		
Promedio f	0.105			0.106		
σ	0.001			0.001		
CV	1.263			0.762		

Tabla 28. Suma de factores, suma de cuadrados de factores, media del factor, desviación estándar y coeficiente de variación de ambos días para de la cuantificación de Ciprofloxacino en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Σf	3.784
Σf^2	0.398
Promedio f	0.105
σ	0.001
CV	1.180



4.3. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A TEMPERATURA AMBIENTE

En las tablas 29 a la 32, se muestra la estabilidad del Ciprofloxacino en los tres niveles de concentración seleccionados para el estudio.

Tabla 29. Estabilidad del CPFX en Ácido Clorhídrico 0.01 N

Tiempo (hr)	Absorbancias Promedio		
	0.97 µg/mL	7.30 µg/mL	12.2 µg/mL
0	0.127	0.948	1.565
1	0.125	0.949	1.570
2	0.126	0.948	1.578
3	0.126	0.949	1.576
4	0.127	0.947	1.575
24	0.128	0.950	1.577
Promedio	0.127	0.949	1.574
σ	0.001	0.001	0.005
CV	0.81	0.11	0.32

Tabla 30. Estabilidad del CPFX en Ácido Clorhídrico 0.1 N

Tiempo (hr)	Absorbancias Promedio		
	0.97 µg/mL	7.30µg/mL	12.2µg/mL
0	0.126	0.941	1.560
1	0.126	0.943	1.566
2	0.126	0.942	1.564
3	0.127	0.944	1.568
4	0.127	0.945	1.573
24	0.127	0.946	1.570
Promedio	0.126	0.943	1.567
σ	0.001	0.002	0.005
CV	0.41	0.20	0.29



Tabla 31. Estabilidad del CPFX en Solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Tiempo (hr)	Absorbancias Promedio		
	0.97 $\mu\text{g/mL}$	7.30 $\mu\text{g/mL}$	12.2 $\mu\text{g/mL}$
0	0.125	0.933	1.534
1	0.124	0.934	1.531
2	0.125	0.938	1.541
3	0.126	0.939	1.544
4	0.124	0.939	1.552
24	0.124	0.923	1.495
Promedio	0.125	0.934	1.533
σ	0.001	0.006	0.020
CV	0.66	0.66	1.31

Tabla 32. Estabilidad del CPFX en Solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Tiempo (hr)	Absorbancias Promedio		
	0.97 $\mu\text{g/mL}$	7.30 $\mu\text{g/mL}$	12.2 $\mu\text{g/mL}$
0	0.104	0.754	1.251
1	0.106	0.760	1.259
2	0.106	0.758	1.262
3	0.107	0.761	1.266
4	0.105	0.756	1.257
24	0.107	0.766	1.266
Promedio	0.106	0.759	1.260
σ	0.001	0.004	0.006
CV	1.14	0.57	0.44

4.4. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FILTRO EN LA TOMA DE MUESTRA

En las tablas 33, 34 y 35 se muestran los resultados de la influencia del filtro. Se presentan, para cada medio de disolución, los resultados después de cinco filtraciones.

Para cada medio se promediaron las absorbancias de las soluciones sin filtrar y se considero como el 100 %, con el cual se compararon las absorbancias de cada uno de los filtrados, calculando así el porcentaje retenido.



Tabla 33. Filtro de teflón.

FILTRO DE TEFLÓN			
Medio	Media ABS sin filtrar	Media ABS Filtrado	% Retenido
Ácido clorhídrico 0.01 N	1.548	1.534	0.92
Ácido Clorhídrico 0.1 N	1.488	1.470	1.21
Acetatos pH 4.5	1.581	1.549	0.76
Fosfatos pH 6.8	1.272	1.268	0.35

ABS = Absorbancias

Tabla 34. Filtro de nylon

FILTRO DE NYLON			
Medio	Media ABS sin filtrar	Media ABS Filtrado	% Retenido
Ácido clorhídrico 0.01 N	1.421	1.415	0.42
Ácido Clorhídrico 0.1 N	1.552	1.548	0.24
Acetatos pH 4.5	1.565	1.567	-0.12
Fosfatos pH 6.8	1.279	1.272	0.55

Tabla 35. Filtro de membrana

FILTRO DE MEMBRANA			
Medio	Media ABS sin filtrar	Media ABS Filtrado	% Retenido
Ácido clorhídrico 0.01 N	1.448	1.422	1.75
Ácido Clorhídrico 0.1 N	1.564	1.558	0.34
Acetatos pH 4.5	1.579	1.574	0.36
Fosfatos pH 6.8	1.296	1.293	0.25

4.5. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

En las tablas 36, 37, 38 y 39 se presentan para cada marca los valores promedio del porcentaje disuelto de los productos utilizados en los diferentes tiempos de muestreo y en las figuras 12, 13, 14 y 15 se muestran los diferentes perfiles de disolución en los medios de Ácido Clorhídrico 0.01 N, Ácido Clorhídrico 0.1 N, solución Amortiguadoras de Acetatos pH 4.5 y solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 respectivamente.



4.5.1. PERFIL DE DISOLUCIÓN EN ACIDO CLORHIDRICO 0.01 N

Tabla 36. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos en estudio en Ácido Clorhídrico 0.01 N

Producto	Tiempo (min)	Promedio % disuelto	σ	CV
CPFX 1	5	78.3	8.21	10.48
	10	87.8	5.22	5.95
	15	92.0	4.84	5.25
	20	94.3	5.00	5.30
	30	96.7	5.09	5.27
CPFX 2	45	98.9	6.07	6.14
	5	81.6	8.11	9.94
	10	87.5	5.64	6.44
	15	91.3	5.90	6.46
	20	93.0	5.68	6.11
CPFX 3	30	94.9	5.52	5.82
	45	99.8	4.53	4.54
	5	27.0	3.07	11.35
	10	56.7	5.28	9.31
	15	83.9	7.56	9.02
CPFX 4	20	91.3	2.92	3.20
	30	94.8	3.37	3.55
	45	98.3	5.04	5.13
	5	71.5	9.37	13.11
	10	90.7	3.31	3.65
CPFX 5	15	94.8	3.18	3.35
	20	98.1	2.31	2.35
	30	99.9	2.22	2.22
	45	101.9	2.61	2.56
	5	14.6	3.89	26.60
CPFX 6	10	42.5	10.57	24.87
	15	64.3	13.44	20.90
	20	81.7	12.40	15.17
	30	89.3	11.65	13.04
	45	96.0	2.76	2.87
CPFX 6	5	33.3	7.63	22.92
	10	66.0	15.49	23.47
	15	87.1	12.25	14.07
	20	97.6	6.86	7.03
	30	102.7	4.70	4.58
45	106.7	7.95	7.45	

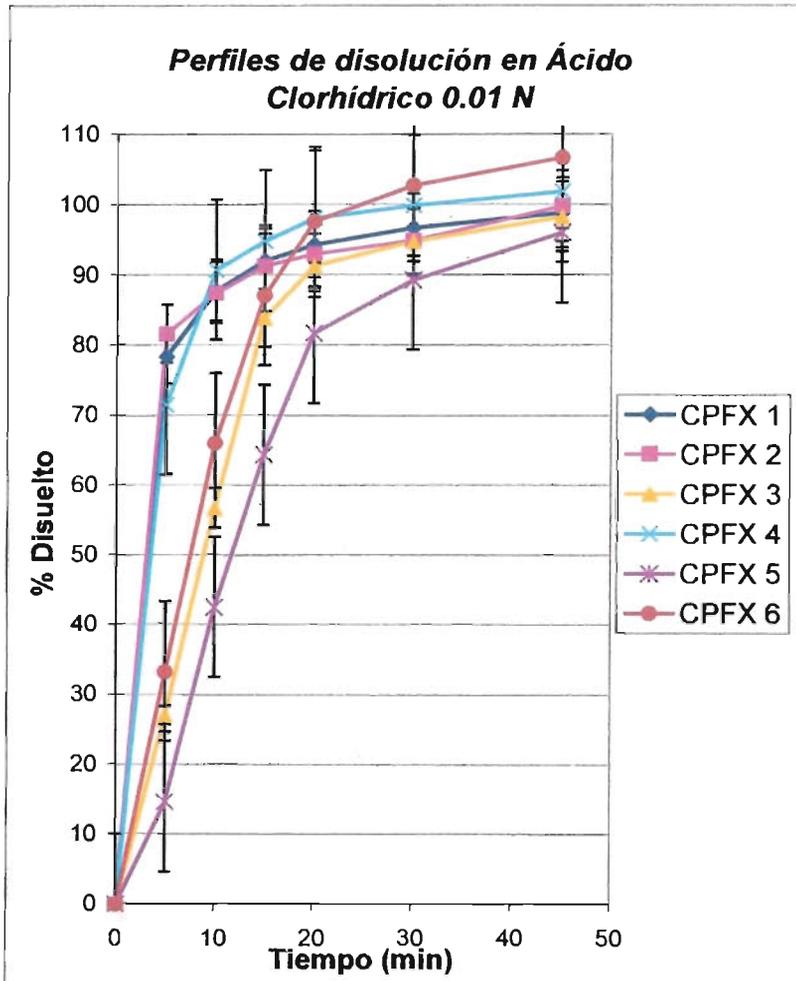


Figura 12. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.01 N

**4.5.2. PERFIL DE DISOLUCIÓN EN ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.1 N**

Tabla 37. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos en estudio en Ácido Clorhídrico 0.1 N

Producto	Tiempo (min)	Promedio % disuelto	σ	CV
CPFX 1	5	25.2	2.82	11.18
	10	53.5	4.99	9.32
	15	84.4	4.96	5.88
	20	91.3	2.48	2.72
	30	95.4	2.56	2.68
	45	98.8	1.17	1.19
CPFX 2	5	38.5	0.52	1.36
	10	62.4	2.43	3.89
	15	76.5	7.73	10.10
	20	82.1	2.15	2.62
	30	91.7	1.29	1.41
	45	90.8	2.47	2.71
CPFX 3	5	21.5	5.43	25.28
	10	45.6	9.96	21.84
	15	71.4	6.68	9.35
	20	80.5	5.16	6.40
	30	88.8	0.92	1.04
	45	92.5	1.37	1.48
CPFX 4	5	44.3	7.90	17.83
	10	68.8	4.78	6.94
	15	78.0	6.97	8.93
	20	79.6	1.13	1.42
	30	83.4	8.88	10.65
	45	90.7	5.63	6.20
CPFX 5	5	9.7	2.78	28.57
	10	26.7	7.33	27.42
	15	43.3	10.76	24.84
	20	55.5	16.29	29.36
	30	74.7	11.86	15.88
	45	86.8	7.50	8.65
CPFX 6	5	16.2	3.20	19.69
	10	30.8	5.41	17.59
	15	41.9	2.97	7.09
	20	52.9	3.54	6.70
	30	71.6	9.01	12.58
	45	94.2	1.20	1.27

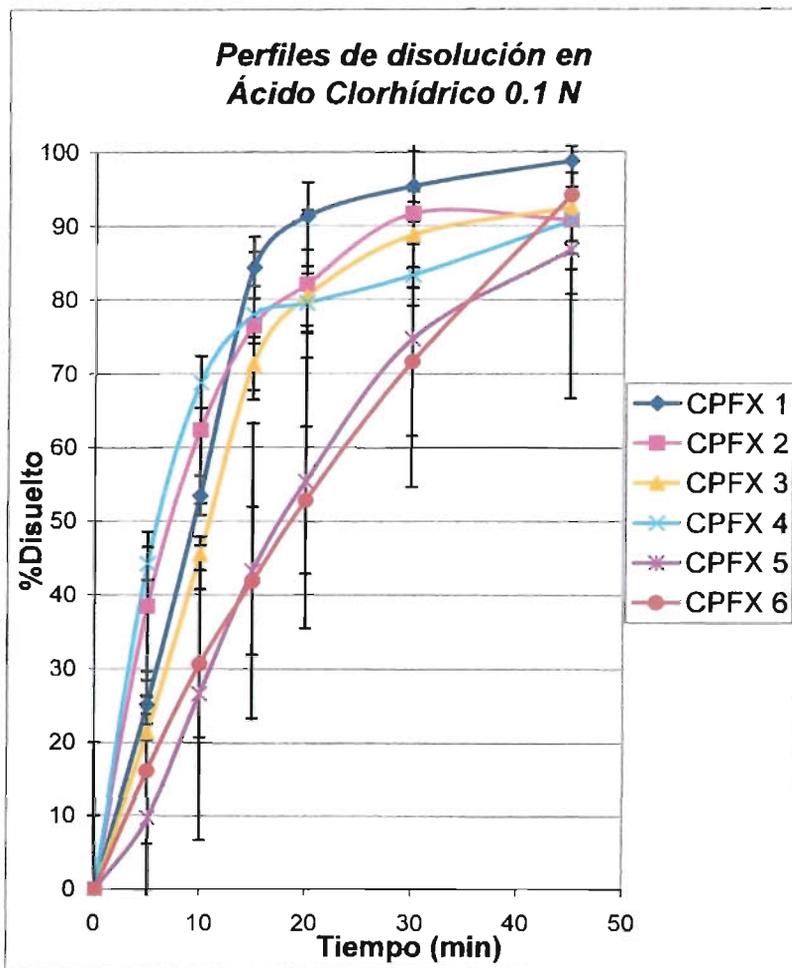


Figura 13. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Ácido Clorhídrico 0.1 N

**4.5.3. PERFIL DE DISOLUCIÓN EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE ACETATOS**

pH 4.5

Tabla 38. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Producto	Tiempo (min)	Promedio % disuelto	σ	CV
CPFX 1	5	77.8	4.99	6.42
	10	86.6	6.21	7.17
	15	89.5	2.16	2.41
	20	93.9	5.27	5.61
	30	94.8	2.64	2.78
	45	96.0	4.53	4.53
CPFX 2	5	74.7	8.03	10.75
	10	88.8	3.33	3.75
	15	90.5	2.21	2.44
	20	90.3	1.01	1.12
	30	91.4	1.92	2.10
	45	96.5	0.73	0.76
CPFX 3	5	25.3	1.23	4.85
	10	52.6	3.65	6.93
	15	76.1	6.18	8.12
	20	91.4	0.10	0.11
	30	94.3	0.47	0.50
	45	98.1	2.61	2.66
CPFX 4	5	70.0	3.52	5.02
	10	90.7	1.48	1.63
	15	92.4	1.55	1.68
	20	93.1	0.61	0.66
	30	93.5	1.26	1.35
	45	96.6	4.96	5.14
CPFX 5	5	13.0	0.77	5.92
	10	38.8	1.52	3.92
	15	60.8	0.87	1.44
	20	76.5	0.63	0.82
	30	89.7	1.20	1.34
	45	92.8	3.86	4.16
CPFX 6	5	31.5	4.57	14.50
	10	60.3	11.00	18.24
	15	83.5	15.12	18.12
	20	98.2	7.63	7.77
	30	99.7	1.97	1.98
	45	100.9	2.18	2.16

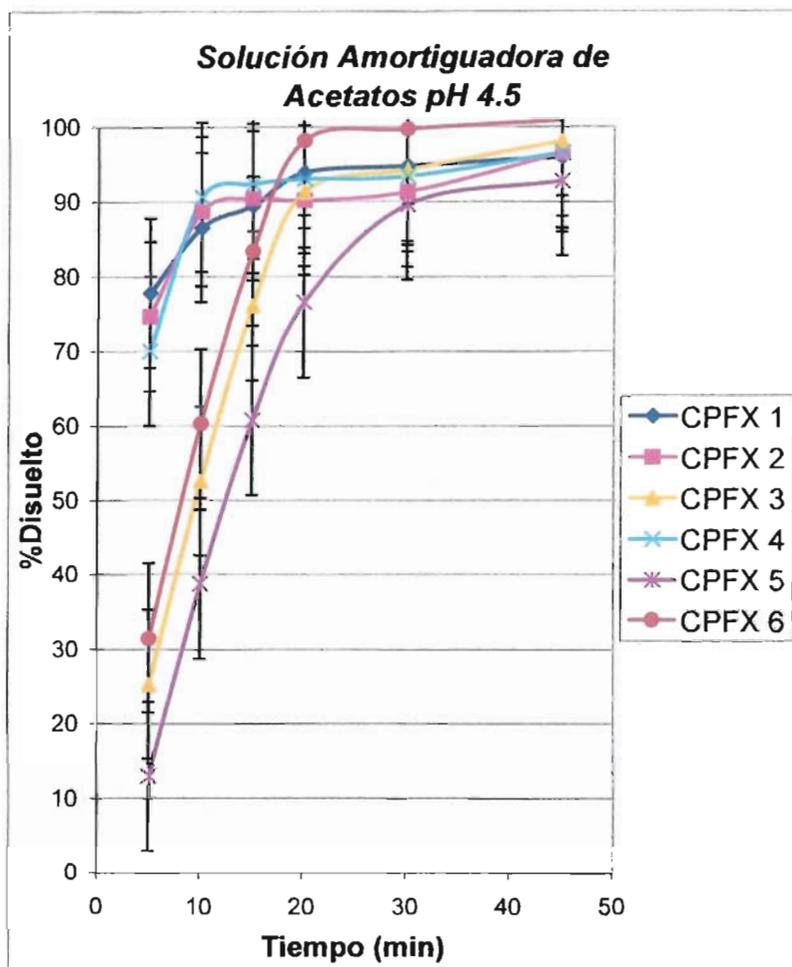


Figura 14. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5



4.5.4. PERFIL DE DISOLUCIÓN EN SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS

pH 6.8

Tabla 39. Valores promedio del por ciento disuelto de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Producto	Tiempo (min)	Promedio % disuelto	σ	CV
CPFX 1	5	46.1	8.26	17.92
	10	52.8	3.45	6.54
	15	52.1	3.90	7.48
	20	53.1	3.94	7.42
	30	53.4	4.09	7.66
	45	55.0	2.79	5.08
CPFX 2	5	71.1	1.25	1.75
	10	72.1	1.71	2.36
	15	72.2	3.02	4.18
	20	74.4	2.05	2.75
	30	79.7	4.53	5.69
	45	82.2	4.18	5.09
CPFX 3	5	26.1	3.70	14.18
	10	53.9	4.82	8.95
	15	79.0	9.84	12.46
	20	78.4	8.14	10.37
	30	89.0	4.40	4.94
	45	91.2	5.53	6.06
CPFX 4	5	55.2	6.44	11.68
	10	74.2	1.92	2.58
	15	74.8	2.74	3.66
	20	76.1	2.23	2.93
	30	75.0	2.54	3.38
	45	78.5	3.57	4.55
CPFX 5	5	0.7	0.10	14.37
	10	0.9	0.05	5.68
	15	1.1	0.20	17.59
	20	1.1	0.30	26.92
	30	1.8	0.25	14.00
	45	2.1	0.05	2.30
CPFX 6	5	25.5	3.56	14.10
	10	32.9	1.70	5.17
	15	35.9	3.82	10.85
	20	35.2	3.3	9.37
	30	35.6	3.15	8.84
	45	37.3	2.80	7.52

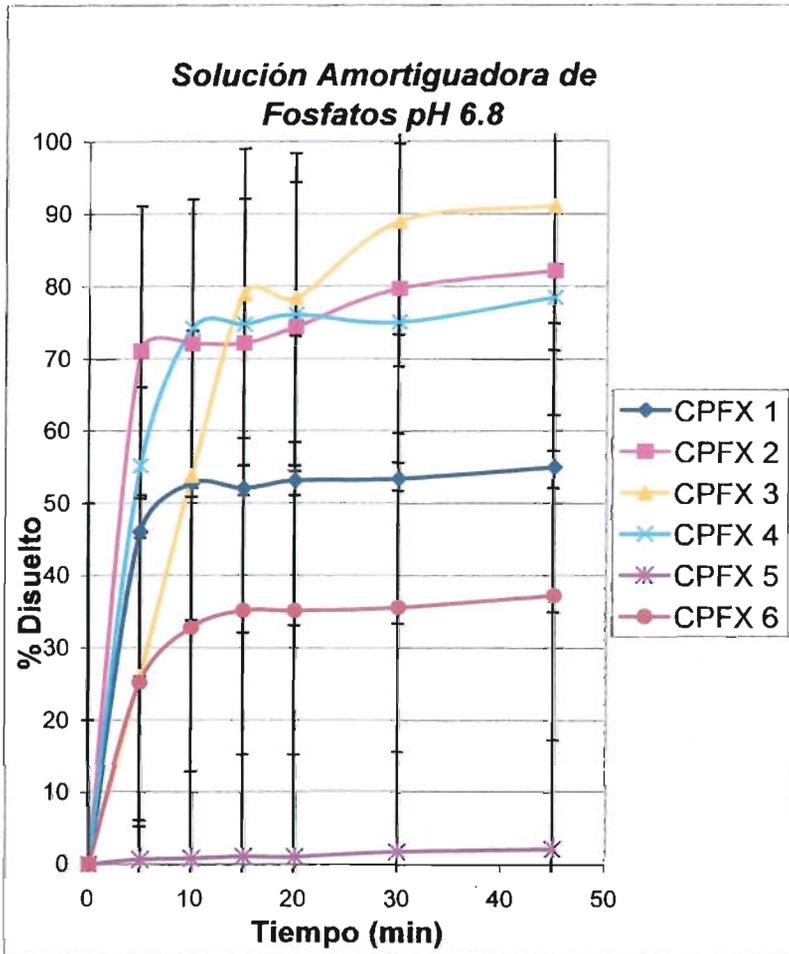


Fig 15. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8



4.5.5. Evaluación de la disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en polvo en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

A continuación se muestran los resultados de la prueba de solubilidad del Clorhidrato de Ciprofloxacino en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Tabla 40. Disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Tiempo (min)	ABS	% Disuelto
30	0.443	39.8
180	0.449	40.4



CAPITULO V
ANÁLISIS DE RESULTADOS



5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. CONTROL DE CALIDAD

5.1.1. VALORACIÓN

De los resultados de la tabla 7 se encontró que los valores de los productos CPFX 1 a CPFX 5 se encuentran dentro del criterio de aceptación establecido en la USP 27, el cual indica que la cantidad de Ciprofloxacino debe de estar en el intervalo de 90.0% al 110.0% de la cantidad indicada en el marbete, lo que demuestra un control de calidad adecuado en el proceso. El producto CPFX 6 no cumple con la especificación anteriormente descrita, ya que se obtuvo 111.45%.

5.1.2. UNIFORMIDAD DE DOSIS

Los resultados de la tabla 8 se muestra que los medicamentos cumplen con el criterio de aceptación establecido en a FEUM 7 edición, es decir, la cantidad del principio activo en cada una de las 10 unidades esta dentro del intervalo de 85.0 % al 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) fue menor al 6 %.

5.2. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

5.2.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO

Los resultados de linealidad y precisión demostraron que el método de cuantificación de Ciprofloxacino en los medios de disolución utilizados, fue lineal y preciso en el intervalo de 0.97 a 12.2 $\mu\text{g/mL}$. En todos los casos el coeficiente de correlación fue mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no mayor al 2%, con lo que se demostró la linealidad.



Al analizar los resultados de las tablas 21 a la 28 se encontró que el coeficiente de variación del factor de respuesta en las curvas de cada día no fue mayor al 2%, lo que demostró la precisión intradía.

De los valores de absorbancia, obtenidos en dos días diferentes, se realizó una prueba de t asumiendo varianzas iguales. Como se observa en la tabla 41, el valor de *P* fue mayor a 0.5 en todos los casos, por lo que no existen diferencias entre días en la cuantificación del CPFX.

Tabla 41. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

Medio	Valor de <i>P</i>
Ácido Clorhídrico 0.01 N	0.967
Ácido Clorhídrico 0.1 N	0.985
Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5	0.999
Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	0.942

5.2.2. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

De los resultados de estabilidad que se presentan en las tablas 29 a la 32, se encontró que las diferencias en el coeficiente de variación de las lecturas de absorbancia fue menor al 2.0% a las 24 horas, lo que indica que el Ciprofloxacino fue estable en los diferentes medios al menos durante 24 horas.

5.2.3. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FILTRO EN LA TOMA DE MUESTRA

Con los resultados mostrados en las tablas 33, 34 y 35, los filtros utilizados para la toma de muestra presentaron un porcentaje de retención menor al 2.0 %, por lo que cualquiera de los tres filtros se consideran adecuados para la realización del estudio de disolución. Se eligió trabajar con el filtro de teflón, por el fácil manejo durante la toma de la alícuota durante el estudio.



En base al análisis realizado, se demuestra que el método analítico para la determinación de Ciprofloxacino fue lineal, preciso y reproducible entre días, las muestras fueron estables durante el periodo de prueba y no existe interferencia significativa del filtro en la toma de muestra; por lo que el método fue adecuado para realizar los perfiles de disolución.

5.3. EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS CIPROFLOXACINO

5.3.1. PERFILES DE DISOLUCION

A continuación se muestra el análisis de los resultados en cada medio de disolución.

5.3.1.1. Ácido Clorhídrico 0.01 N (Farmacopéico, USP 27)

Los productos cumplen con la prueba de disolución como se indica en la USP 27, ya que la cantidad disuelta del fármaco es mayor al 80% al los 30 minutos, esto se muestra en la tabla 36 y en la figura 12.

De los resultados del perfil de disolución se observa que los productos CPFX 1, CPFX 2 y CPFX 4, liberaron más del 85% del principio activo en menos de 10 minutos. En los productos restantes, el principio activo se liberó entre los 15 a 30 minutos.

Los productos CPFX 5 y CPFX 6 no cumplieron con el coeficiente de variación, ya que fue mayor al 20% en los primeros tiempos, y los restantes tiempos fueron mayores al 10%, por lo que no fue posible aplicar la ecuación del factor de similitud para comparar los perfiles de estos productos con el perfil del innovador.

5.3.1.2. Ácido Clorhídrico 0.1 N

De los resultados que se muestran en la tabla 37 y figura 13, se encontró que los perfiles de disolución de los productos bajo estudio fueron muy variables.

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, se considera que un fármaco es de rápida disolución, cuando se disuelve al menos 85% a los 30 minutos; en este medio solo los productos CPFX 1, CPFX 2 y CPFX 3 cumplieron con el criterio.



En el caso de los productos CPFX 4, CPFX 5 y CPFX 6, la liberación del principio activo fue menor al 85% a los 30 minutos; esta diferencia en el tiempo, se puede deber a los excipientes de cada formulación ó al proceso de manufactura, lo que puede afectar la liberación y disolución del principio activo.

Los coeficientes de variación de los productos CPFX 3, CPFX 5 no cumplen con la especificación, ya que en los primeros tiempos fueron mayores al 20%.

CPFX 1 y CPFX 2 cumplen con lo sugerido por Yu, et.al., 2001, ya que a los 30 minutos se disolvió más del 90%.

5.3.1.3. Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5

De acuerdo a los datos que se presentan en la tabla 38 se observó que en este medio, la liberación de los productos CPFX 1, CPFX 2 y CPFX 4 fue muy rápida. A los 10 minutos ya se encontraba disuelto más del 85% de principio activo.

Los productos CPFX 3 y CPFX 6 se disolvieron más del 85% en 20 minutos, y en el producto CPFX 5 requirió 30 minutos para alcanzar este porcentaje.

De acuerdo con lo propuesto por Yu, et.al., 2001 que indica que a los 30 minutos $\geq 90\%$ disuelto del principio activo, se observa que todos los productos cumplen con este criterio, excepto CPFX 5 el cual es ligeramente menor al 90%.

5.3.1.4. Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

De los resultados que se muestran en la tabla 39 y la figura 15, se observa que la disolución del fármaco de las tabletas fue muy baja, a los 45 minutos en el producto CPFX 1 se había disuelto cerca del 50 %, el producto CPFX 2 se disolvió un poco más del 80% sin llegar al 85%, el producto CPFX 4 se disolvió cerca del 80%, el producto CPFX 5 prácticamente no se disolvió y el producto CPFX 6 presentó una disolución muy baja (alrededor del 35%). El caso del producto CPFX 3, fue el que presentó la disolución más alta, con 89% a los 30 minutos.

Por los resultados obtenidos en este medio se realizó una prueba de disolución empleando el principio activo puro, y con ello determinar si los excipientes influyeron en la disolución del principio activo.



5.3.1.4.1.1. Evaluación de la disolución del Clorhidrato de Ciprofloxacino en polvo en Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Como se puede observar en la tabla 40 a las 3 horas, la disolución fue de ligeramente mayor al 40%. Con esto datos se demostró que el principio activo presenta baja disolución en este medio. Dado que los productos estudiados presentaron en este medio una disolución más alta que el fármaco puro, excepto CPFX 5, se puede deducir que los excipientes influyen en la liberación del fármaco.

Con la información obtenida en el presente trabajo se observa que el utilizar los tres pH's para evaluar el Ciprofloxacino no se cumplirá con los criterios que marca la guía de la FDA para exentar a los productos del estudio en humanos

5.3.1.5. Factor de Similitud, f_2 .

Para determinar la similitud de los perfiles de disolución, se realizó la comparación de los datos empleando el factor de similitud, conocido como f_2 .

De acuerdo a la guía de la FDA de exención, cuando los productos de referencia y de prueba se disuelven más del 85% en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no se requiere la comparación de perfiles por la prueba de f_2 , por lo anteriormente mencionado no se compararon los perfiles de los medios de ácido clorhídrico 0.01 N y en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

La NOM 177 establece que el coeficiente de variación de los datos de disolución promedio del primer tiempo no debe ser mayor al 20% y en los restantes tiempos no debe ser mayor al 10%. En el caso de los productos CPFX 3 y CPFX 5 en los medios de ácido clorhídrico 0.1 N y en solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 sus coeficientes de variación no cumplen con esta especificación, por lo que no fue posible calcular el factor de similitud.

Así mismo la NOM-177 indica que para calcular el factor de similitud, el porcentaje de la valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopéicos y no deben diferir en más del 5% del medicamento de referencia, con lo anterior el producto CPFX 6 no cumplió con estas especificaciones, ya que la diferencia en valoración fue de 8% por lo que no se calculó f_2 .

En el caso de los productos CPFX 2 y CPFX 4 estos si cumplieron con las especificaciones para el cálculo del factor de similitud.



Los resultados de la comparación de los perfiles de disolución de los productos CPFX 2 y CPFX 4 contra los perfiles del producto CPFX 1 (innovador) se presentan en la tabla 42.

Tabla 42. Factor de similitud en los diferentes medios utilizados

Producto	Medio de disolución	
	Ácido Clorhídrico 0.1 N	Fosfatos pH 6.8
CPFX 2	51.8	31.5
CPFX 4	44.5	34.0
Criterio	f_2 entre 50 a 100	

Dado que en valor de f_2 entre 50 y 100 indica que los perfiles de disolución son similares; se encontró que el perfil de disolución del producto CPFX 2 en ácido clorhídrico es similar al innovador (CPFX 1), mientras que en la solución amortiguadora de fosfatos. En el caso del producto CPFX 4 no cumple con el criterio de aceptación en ninguno de los medios.

Se llevó a cabo la prueba del factor de similitud para determinar si existía similitud en la disolución al emplear el medio farmacopéutico (ácido clorhídrico 0.01N) y los medios utilizados en el estudio. Dado que la disolución en la solución amortiguadora de acetatos fue muy rápida, solamente se hicieron los cálculos para ácido clorhídrico 0.1 N y solución amortiguadora de fosfatos en aquellos productos que cumplan con las especificaciones.

Los resultados se presentan en la tabla 43 encontrándose que existen diferencias en la disolución en los medios empleados.

Tabla 43. Factor de similitud de los medios propuestos contra el medio farmacopéutico.

Producto	Ácido Clorhídrico 0.1 N	Solución Amortiguadora De Fosfatos pH 6.8
CPFX 1	29.2	20.2
CPFX 2	32.8	39.3
CPFX 4	35.7	20.2



5.3.2. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

Con el fin de determinar la cinética de disolución de los productos estudiados se elaboraron las gráficas de por ciento remanente disuelto contra tiempo y se calculó el coeficiente de correlación para cada producto en cada medios. Los datos se ajustaron a la cinética de orden cero y de primer orden. Los resultados se presentan en la tabla 44.

Tabla 44. Determinación del modelo cinético de disolución de los productos en los diferentes medios de disolución

Producto	Coeficientes de correlación							
	Ácido Clorhídrico 0.01 N		Ácido Clorhídrico 0.1 N		Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5		Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8	
	Orden cero	Primer orden	Orden cero	Primer orden	Orden cero	Primer orden	Orden cero	Primer orden
CPFX 1	0.9964	0.9768	0.9917	0.8975	0.9957	0.9884	-	-
CPFX 2	0.9961	0.9523	0.9998	0.9687	0.8595	0.9530	0.8795	0.8517
CPFX 3	0.9974	0.9145	0.9907	0.9739	0.9928	0.9280	0.9993	0.9508
CPFX 4	0.9455	0.9769	0.9761	0.9999	0.8493	0.9324	0.8171	0.8892
CPFX 5	0.9978	0.9270	0.9934	0.9742	0.9991	0.9294	0.9388	0.9467
CPFX 6	1.0000	0.878	0.9862	0.9422	0.9847	0.8245	-	-

Se encontró que la cinética de los productos es consistente en los diferentes medios de disolución. El mejor ajuste de los datos fue en la cinética de orden cero. En el caso de CPFX 2, se ajustó a la cinética de primer orden en ácido clorhídrico 0.1 N y el producto CPFX 4 se ajustó al primer orden, excepto en el medio farmacopéico.



CAPITULO VI
CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

Los productos estudiados conteniendo Clorhidrato de Ciprofloxacino cumplen con las especificaciones de uniformidad de dosis y valoración, con excepción del producto CPF 6 el cual no cumple con las especificaciones de valoración.

El método analítico empleado para la cuantificación del Clorhidrato de Ciprofloxacino en los diferentes medios de disolución fue lineal, exacto, preciso y repetible.

Los productos estudiados cumplen con la prueba farmacopeica de disolución, en solución de ácido clorhídrico 0.01 N.

En los medios de ácido clorhídrico 0.1 N y en solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 la solución fue rápida, mientras que el medio de solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8, la disolución fue baja, lo cual puede deberse a la baja solubilidad del fármaco en este medio.

La disolución del Ciprofloxacino se ajusta a una cinética de orden cero, excepto en CPF 4 el cual se ajusta a la cinética de primer orden.

De acuerdo al artículo "Molecular Properties of WHO Essential Drugs And Provisional Biopharmaceutical Classification" el Clorhidrato de Ciprofloxacino de 250 mg es un fármaco de clase III; sin embargo, la baja solubilidad en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, sugiere hacer más estudios para considerarlo dentro de esta clase.



**CAPITULO VII
BIBLIOGRAFIA**



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou, H. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Mack Publishing Co, USA, 1989.
2. Amidon, Gordon L.; Lennernäs Hans; Shah, Vinod; Crison, John R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability. *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 413-420.
3. Aminimanizani, Amir; Beringer, Paul; Jellifer, Roger. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Newer Fluoroquinolone Antibacterials. *Clinic Pharmacokinetic* 40 (2001) 169-187.
4. Averell, Sharon. Introduction to the Validation of a Dissolution Apparatus. *Dissolution technologies*, February (2004) 19-21.
5. Blume, Henning; Schug, Barbara. The biopharmaceutical classification system (BCS): Class III drugs- better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 9 (1999) 117-121.
6. Cárdenas, Hilda L.; Cortés, Alma R.; Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana. 2000.
7. Carretero, Jorge. Disolución de medicamentos genéricos intercambiables: Indometacina y Paracetamol. Tesis de licenciatura, UNAM, México, 2003.
8. Cheng, Ching-Ling; Yu, Lawrence; Lee, Hwei-Ling; Yang, Chyun-Yu; Lue, Chang-Sha; Chou, Chen-Hsi. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bringing evidence for metformin immediate-release tablet. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22 (2004) 297-304.
9. CIPRO (ciprofloxacin hydrochloride) tablets and CIPRO (ciprofloxacin) 5% and 10% oral suspension. Bayer Health Care, August, 2000.
10. Crist, Bryan; Spisak, Dan. Evaluation of Induced Variance of Physical Parameters on the Calibrated USP Dissolution Apparatus 1 and 2. *Dissolution technologies*, February (2005) 28-31.
11. Davis, Rick; Markham, Anthony, Balfour, Julia. Ciprofloxacin. An Updated Review of its Pharmacology, Therapeutics Efficacy and Tolerability. *Drugs* 51 (1996) 1019-1074.



12. De León, Rafael. Evaluación del perfil de disolución de distintas formas farmacéuticas utilizando diferentes métodos de muestreo. Tesis de Licenciatura, UNAM, México, 1999.
13. Dressman, Jennifer B.; Amidon, Gordon L.; Reppas, Christos; Shah, Vinod. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Research* 15 (1998) 11-22.
14. Drug Information for the Health Care Professional, Vol 1, 16th edition, USP DI, 1996.
15. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM séptima edición, Secretaría de Salud, México, 2000.
16. FDA. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997, BP.
17. FDA. Guidance for Industry: Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate- Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000, BP
18. García, Ma. Araceli; Soberón, Evelyn; Cortés, Myriam, Rodríguez, Ramón; et al. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C. 2002.
19. Kasim, Nehal A.; Whitehouse, Marc; Ramachandran, C.; Bermejo, Marival; Lennemäs, Hans; Hussain, Ajaz; Junginger, Hans; Stavchansky, Salomon; Midha, Kamal; Shah, Vinod; Amidon, Gordon L. Molecular Propieties of WHO Essentials Drugs And Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics* 1 (2004) 85-96.
20. Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology, Mc Graw-Hill, 2001, USA.
21. Liu, Yong; Wang, J.; Yin, Qiuxiang. The crystal habit of ciprofloxacin hydrochloride monohydrate crystal. *Journal of Crystal Growth* 2004.
22. Löbenberg, Raimar; Amidon, Gordon L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. Nem scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutical and*



- Biopharmaceutics* 50 (2000) 3-12.
23. Martindale. Extra Farmacopea, Guía Completa de Consulta Farmacéutica. Primera edición, Pharma Editores, España, 2003.
 24. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación 7 mayo de 1999.
 25. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 49ª Edición, México, 2003.
 26. Organización Panamericana de la Salud, documentos técnicos: <http://www.paho.org/>
 27. Remington. Farmacología, Tomo I, 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana, 2003.
 28. Shah, Vinod; Tsong, Yi; Sathe, Pradeep; Liu, Jen-Pei. In Vitro Dissolution Profile Comparison-Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 . *Pharmaceutical Research* 15 (1998) 889-896.
 29. Terán, Ma. De Lourdes. Estudios de preformulación para formas farmacéuticas sólidas. Tesis de Licenciatura, UNAM, México, 1993.
 30. The Merck Index, Thirteen editions USA, 2001.
 31. United States Pharmacopeia USP XXVII, 27th edition, Washington D.C. USA Inc, 2004.
 32. Vance-Bryan, Kyle; Guay, David R.; Rotschafer, John. Clinical Pharmacokinetics of Ciprofloxacin. *Clinic Pharmacokinetic* 19 (1990) 434-461.
 33. Volpe, Donna. Permeability Classification of Representative Fluoroquinolones by a Cell Culture Method. *AAPS PharmSci* 2004; 6 (2) article 13.
 34. Yu, Lawrence; Amidon, Gordon; Polli, James; Zhao, Hong, et al. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaivers extensions. *Pharmaceutical Research* 19 (2002) 921-925.
 35. Yu, Lawrence; Ellison, Christopher; Conner, Dale; Lesko, Larry; Hussain, Ajaz. Influence of Drug Release of Conventional Solid Dosage Forms on the Systemic Exposure of Highly Soluble Drugs. *AAPS PharmSci*. 2001; 3 (3), article 24.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

