



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**“EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA “*IN VITRO*” DE  
CIPROFLOXACINO FRENTE A CIPROVAL”.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**TIPO: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Presentado para optar por el grado académico de:

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTOR: CARLOS ALFREDO LLERENA RAMOS**

**TUTOR: BQF. DIEGO VINUEZA TAPIA, M.Sc.**

**Riobamba – Ecuador**

**2019**

©2019, Carlos Alfredo Llerena Ramos

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el derecho de Autor.

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal del trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de investigación: Tipo Proyecto de Investigación **“EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA “IN VITRO” DE CIPROFLOXACINO FRENTE A CIPROVAL”**. de responsabilidad del señor Carlos Alfredo Llerena Ramos, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Titulación, quedando autorizada su presentación.

**FIRMA**

**FECHA**

BQF. Diego Vinueza Tapia, M.Sc.  
**DIRECTOR DE TRABAJO DE  
TITULACIÓN**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dra. Susana Abdo López, M.Sc.  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Yo, Carlos Alfredo Llerena Ramos, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en este Trabajo de Titulación y el patrimonio intelectual del Trabajo de Titulación pertenecen a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Carlos Alfredo Llerena Ramos

## **DEDICATORIA**

Este trabajo de titulación lo dedico a mis padres Luis Llerena y Margarita Ramos por ser parte fundamental en cada momento de mi vida, por ser mi apoyo incondicional en todo momento durante la realización de este trabajo. A mi hermana Karina Llerena por brindarme su apoyo incondicional y a mi sobrino Juanito Noe que es como mi hijo para mí, a quien quiero agradecerle por considerarme como su hermano y quiero ser un ejemplo para él.

A mi abuelito José Ramos, y a mi prima Fernanda Freire que desde el cielo aún siguen apoyándome a cada momento brindándome fortaleza en los momentos más difíciles, ya que nunca los olvidaré.

Carlos

## AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios, a la virgencita de Agua Santa, por permitirme alcanzar esta gran meta, ya que con su bendición he podido salir adelante en los momentos más difíciles, con el fin de alcanzar un solo objetivo: ser feliz y hacer feliz a toda mi familia cumpliendo esta meta profesional tan anhelada.

A mis padres, a mi hermana a mi sobrino por su apoyo incondicional durante todo el tiempo que duró mi formación universitaria. Les doy gracias por su cariño, comprensión, consejos, amor que me han brindado ya que esto ha ayudado desde un inicio a formarme como persona día con día, con valores y principios, los cuales me enseñaron que toda meta se alcanza con perseverancia, sacrificio, esfuerzo, sabiendo salir adelante ante todos los obstáculos que se me presentaron, y aprender de ellos y tomarlos como una lección de vida para situaciones futuras. Sin mis padres no habría sido posible la realización de este trabajo, mis padres son quienes me formaron desde pequeño sabiéndome encaminar a la vida, y enseñándome de mano propia que vida hay una sola, y que todo lo que se hace se lo debe hacer con esfuerzo, perseverancia y dedicación ya que en nuestras vidas tenemos muchos recuerdos felices, así como tristes, los cuales los hemos sobrellevar de la mejor manera, así como algunos objetivos que nos hemos propuesto en familia y los hemos cumplido.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por permitir formarme como persona y como profesional.

Al Bqf. Diego Vinueza, por confiar en mi para llevar a cabo esta investigación, por compartir su conocimiento y brindarme su apoyo incondicional en cada momento durante la realización de este trabajo de titulación, han sido muy indispensables sus palabras y todo el conocimiento que me transmitido. A la Dra. Susana Abdo por su valioso aporte y experiencia transmitida.

Al Bqf. Benjamín Román, técnico docente del Bioterio, al técnico Fausto Tapia por apoyarme y brindarme todos los recursos necesarios para el desarrollo de la parte práctica de este trabajo de titulación.

A mis amigos Benjamín Román, Viviana Toalombo, Raquel Reategui, Raúl Chamorro, Xavier Vega, Paulina y Anita Ramos, Luis Chávez, por su apoyo incondicional, sus consejos y sobre todo por brindarme su amistad sincera.

Carlos Llerena

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**USP:** Farmacopea de los Estados Unidos

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**IVIVC:** Correlación “in vivo – in vitro”

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos)

**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**CIM:** Concentración Inhibitoria Mínima

**Al:** Aluminio

**Mg:** Magnesio

**Fe:** Hierro

**VM:** Vida media

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**UNAN:** Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**mg:** miligramos

**C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. HCl. H<sub>2</sub>O:** Clorhidrato de Ciprofloxacino

**ESPOCH:** Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

**NIH:** (National Institute of Health) Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	XV
SUMMARY .....	XVI
INTRODUCCIÓN .....	1

### CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	4
1.1 Infecciones Urinarias.....	4
1.1.2 Infección de la próstata.....	4
1.1.3 Diarreas bacterianas .....	5
1.2 Antecedentes de la investigación .....	6
1.2.1 Mecanismo de acción de las quinolonas .....	7
1.2.2 Farmacocinética .....	7
1.3 Bases teóricas .....	9
1.3 Clasificación de las quinolonas de acuerdo a su estructura química.....	9
1.3.1 Medicamento innovador.....	10
1.3.1.1 Definición 10	
1.3.2 Medicamento genérico o alternativo .....	10
1.3.3 Bioequivalencia.....	11
1.3.4 Estudios de Bioequivalencia .....	12
1.3.5 Utilidad de los estudios de Bioequivalencia.....	12
1.4 Equivalencia Farmacéutica.....	12
1.4.1 Equivalente Farmacéutico .....	13
1.4.2 Bioexención.....	13
1.4.3 Correlación “ <i>in vivo – in vitro</i> ” (IVIVC).....	13
1.4.4 Control de calidad y perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas orales .....	14
1.4.4.1 Control de calidad de formas sólidas orales .....	14
1.4.4.2 Características organolépticas y geométricas .....	14
1.4.4.3 Desintegración.....	15
1.4.4.4 Uniformidad de contenido.....	15
1.4.4.5 Friabilidad .....	15
1.4.4.6 Dureza .....	16
1.4.4.7 Disolución .....	16



1.4.5	Perfiles de disolución .....	16
1.4.6	Modelo dependiente .....	17
1.4.6.1	Cinética de orden Cero .....	17
1.4.6.2	Cinética de primer orden .....	17
1.4.6.3	Cinética de Higuchi o de la raíz cuadrada .....	17
1.4.6.4	Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica .....	18
1.4.6.5	Modelo Weibull.....	18
1.4.6.6	Modelo de Korsmeyer - Pepas .....	18
1.4.7	Modelo independiente .....	18
1.4.7.1	Factores de similitud y diferencia .....	18
1.4.7.3	Factor de similitud ( $f_2$ ) .....	19
1.4.8	Fármacos orales .....	19
1.4.8.1	Comprimidos (Tabletas).....	19
1.4.9	Ciprofloxacino estructura química.....	22
1.4.10	Ciprofloxacino clorhidrato .....	23
1.4.11	Nomenclatura IUPAC clorhidrato de ciprofloxacino .....	23
1.4.12	Indicaciones terapéuticas.....	24
1.4.13	Ciproval ®.....	24

## CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO .....	25
2.1	Lugar de la investigación .....	25
2.2	Identificación de medicamentos .....	25
2.3	Recolección de medicamentos .....	25
2.4	Materiales, equipos y reactivos .....	27
2.4.1	Material de estudio.....	27
2.4.2	Lista de materiales, equipos y reactivos utilizados .....	27
2.5	Métodos y Técnicas.....	30
2.5.1	Recolección, y almacenamiento de los medicamentos.....	31
2.5.2	Parámetros de control de calidad aplicados a los comprimidos .....	31
2.5.2.1	Determinación de Control de Calidad .....	31
2.5.2.2	Determinación de las Características Organolépticas .....	31
2.5.2.3	Determinación de las Características Geométricas .....	32
2.5.2.4	Determinación de Desintegración .....	33
2.5.2.5	Determinación de Uniformidad de Contenido .....	33
2.5.2.6	Determinación de Friabilidad.....	35
2.5.2.7	Determinación de Dureza.....	35

2.5.2.8 Determinación de Disolución.....	36
2.5.2.9 Construcción de los perfiles de Disolución.....	38
2.6 Análisis Estadístico .....	38
2.6.1 Aplicación del Modelo Dependiente.....	39
2.6.2 Aplicación del modelo independiente.....	39

### CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	40
3.1. Control de calidad .....	40
3.1.1. Características organolépticas .....	40
3.1.2. Características Geométricas .....	41
3.1.3. Dureza .....	41
3.1.4. Friabilidad .....	42
3.1.5. Uniformidad de contenido.....	42
3.1.6. Tiempo de Desintegración.....	43
3.1.7. Disolución .....	43
3.1.7.1 Curva de Calibración del estándar de Ciprofloxacino.....	44
3.2. Perfiles de disolución .....	44
3.2.1. Porcentaje de ciprofloxacino liberado.....	44
3.2.2 Construcción de perfiles de disolución .....	45
3.3 Comparación de los perfiles de disolución.....	46
3.3.1. Aplicación del modelo dependiente .....	46
3.3.2. Aplicación del modelo independiente .....	46
CONCLUSIONES .....	51
RECOMENDACIONES .....	52
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2. Materiales, equipos y reactivos utilizados en cada procedimiento .....	27
Tabla 2-2. Condiciones experimentales del perfil de disolución .....	38
Tabla 3-3. Resultados de Características organolépticas de ciprofloxacino de 500 mg40	
Tabla 4-3. Resultados de Características Geométricas de ciprofloxacino de 500 mg..	41
Tabla 5-3. Resultados de Dureza de ciprofloxacino de 500 mg.....	41
Tabla 6-3. Resultados de Friabilidad de ciprofloxacino de 500 mg.....	42
Tabla 7-3. Resultados de Uniformidad de contenido .....	42
Tabla 8-3. Resultados de Tiempo de Desintegración.....	43
Tabla 9-3. Resultados de Disolución.....	43
Tabla 10-3. Porcentaje de Ciprofloxacino liberado.....	45
Tabla 11-3. Aplicación del modelo dependiente.....	46
Tabla 12-3. Resultados de la aplicación del modelo independiente.....	47

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1 Etapas del desarrollo de las quinolonas.....	7
Figura 2-1 Ciprofloxacino estructura química .....	22
Figura 3-1 Estructura química del clorhidrato de Ciprofloxacino.....	23
Figura 1-3. Curva de calibración del estándar de Ciprofloxacino.....	44
Figura 2-3. Perfiles de disolución de tableas de ciprofloxacino de 500 mg.....	46

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-2: Ubicación de la Farmacia Biopharma.....	26
Gráfico 2-2: Ubicación de la Farmacia Farmasur .....	26
Gráfico 3-2: Métodos y técnicas ejecutadas.....	30
Gráfico 4-2: Determinación de las características Organolépticas.....	32
Gráfico 5-2: Determinación de las Características Geométricas.....	32
Gráfico 6-2: Determinación de Desintegración.....	33
Gráfico 7-2: Determinación de Uniformidad de Contenido.....	34
Gráfico 8-2: Determinación de Friabilidad .....	35
Gráfico 9-2: Determinación de Dureza .....	36
Gráfico 10-2: Determinación de Disolución .....	37

## LISTADO DE ANEXOS

Anexo A: Análisis de características generales.....	81
Anexo B: Equipos empleados en la determinación de dureza .....	82
Anexo C. Equipos para la determinación de desintegración.....	82
Anexo D. Equipos para la determinación de Friabilidad .....	83
Anexo E. Equipos para la determinación de uniformidad de contenido – perfil de disolución.....	84
Anexo F. Oficio de solicitud de equipo de friabilidad .....	85
Anexo G. Ingreso laboratorio de Tecnología farmacéutica UCE (Universidad Central del Ecuador) .....	86
Anexo H. Estándar de ciprofloxacino .....	86

## RESUMEN

Este estudio tuvo por objetivo determinar equivalencia farmacéutica *in vitro* entre “medicamentos genéricos” en la forma de dosificación de tabletas, que contengan ciprofloxacino clorhidrato de 500 mg, frente a Ciproval, utilizando métodos de análisis tipo experimentales, comparativos y de control de calidad. Todas las tabletas ensayadas, de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP 35 NF 30 cumplen con las pruebas de control de calidad. Sin embargo, luego de cotejar los perfiles de disolución mediante factores de diferencia  $f_1$  y de similitud  $f_2$ , se tiene que debido a que los resultados obtenidos de  $f_2$  (por debajo de 50), ninguna tableta de los diferentes laboratorios presenta similitud ante Ciproval, asimismo; una vez calculados los valores del factor de diferencia, se evidencia diferencia entre los perfiles de disolución, debido a que los valores de  $f_1$  se encuentran sobre el valor de referencia que es menor o igual a 15. De acuerdo a la USP NF 30, todas las tabletas evaluadas cumplen con los valores de referencia para las pruebas de a) friabilidad, b) uniformidad de contenido, dado que en ningún caso se supera el 15 % y c) tiempo de desintegración. Dentro de los modelos lineales los laboratorios J, L y el de referencia I se ajustan al modelo de Korsmeyer- Pepas, el cual presenta linealidad para valores de  $F < 0.6$ , cuando se produce liberación y disolución de medicamentos desde el interior de las tabletas, mientras que los laboratorios K y M se ajustan al modelo cinético de Weibull, modelo empírico adaptado a procesos de disolución y liberación. La bioexención, es un término que hace referencia a la exención de estudios de biodisponibilidad *in vivo* para demostrar la bioequivalencia de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de un mismo principio activo mediante un estudio comparativo de los perfiles de disolución *in vitro*.

**Palabras clave:** <BIOQUÍMICA>, <FARMACIA>, <CIPROFLOXACINO>, <EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA>, <CIPROVAL>, <CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA>, <BIOEQUIVALENCIA>.

## SUMMARY

The purpose of this study was to determine pharmaceutical equivalence in vitro between "Generic Drugs" in the dosage form of tablets, containing 500 mg ciprofloxacin hydrochloride, in front of Ciproval, using experimental, comparative, and quality control methods. All the tablets tested, according to the Pharmacopoeia of the United States of America, USP 35 NF 30, comply with the quality control tests. However, after comparing the dissolution profiles by factors of difference  $f_1$  and similarity  $f_2$ , it must be because the results obtained from  $f_2$  (below 50), no tablet from the different laboratories presents similarity to Ciproval, likewise; once the values of the difference factor have been calculated, there is a difference between the dissolution profiles, because the values of  $f_1$  are above the reference value that is less than or equal to 15. According to USP NF 30, all tested tablets comply with the reference values for tests of a) friability, b) content uniformity, given that in no case is 15% exceeded and c) disintegration time. Within the linear models the laboratories J, L and the reference I conform to the Korsmeyer-Pepas model, which presents linearity for values of  $F < 0.6$ , when drug release and dissolution occurs from inside the tablets, while laboratories K and M conform to the kinetic model of Weibull, empirical model adapted to processes of dissolution and liberation. The bioexención, is a term that makes reference to the exemption of studies of bioavailability in vivo to demonstrate the bioequivalencia of different oral formulations of immediate liberation of a same active principle by means of a comparative study of the profiles of dissolution in vitro.

**Keywords:** <BIOCHEMISTRY>, <PHARMACY>, <CIPROFLOXACINO>, <PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE>, <CIPROVAL>, <MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION>, <BIOEQUIVALENCE>



## INTRODUCCIÓN

El amplio uso de medicamentos genéricos que actualmente se da en el Ecuador supone un riesgo muy significativo. La incidencia de falla terapéutica atribuible a la falta de conocimiento acerca de los medicamentos y su uso racional por parte de los expendedores y pacientes en general, y en especial a la ausencia de estudios biofarmacéuticos en los grupos terapéuticos de interés para diferentes medicamentos, en cada una de sus presentaciones y especialmente en aquellos que conforman las clases biofarmacéuticas II, III y IV, en las que la permeabilidad y la solubilidad tienden a ser variables críticas de diseño. Por lo tanto, sin un estudio de equivalencia farmacéutica, no se puede garantizar la intercambiabilidad de estos medicamentos, sin embargo, la intercambiabilidad en el país se realiza ampliamente, sobre todo a nivel de los diferentes centros de salud, hospitales, farmacias y otros centros de atención médica. La gran variedad de medicamentos genéricos son dispensados y comercializados diariamente, sobre todo para tratar varios tipos de patologías especialmente crónicas y de alta prevalencia, como infecciones bacterianas de diversos tipos; sean estas leves o moderadas del tracto urinario, la cistitis, la prostatitis, las infecciones del tracto respiratorio a nivel inferior, infecciones a nivel óseo (articulaciones), neumonía, bronquitis, sinusitis de carácter agudo, pielonefritis e infecciones dérmicas que incluyen tejido subcutáneo (Quesada, 2006, pp. 1-5), (E.Osonwa, et al., 2017, pp. 233-237) .

El medicamento que se debe considerar de primera línea para el tratamiento adecuado de las patologías antes mencionadas es el clorhidrato de ciprofloxacino. Actualmente, en el Ecuador no hay un control que garantice que los medicamentos que se dispensan en algunas “farmacias” particulares sean confiables, seguros y eficaces, por lo que, cuando son dispensados sin ningún tipo de receta, no se garantiza que todos los medicamentos contengan una adecuada cantidad biodisponible de clorhidrato de ciprofloxacino como principio activo (Quesada, 2006, pp. 1-5), (De la plata, 2011, pp. 21-34, 45-49).

La (OMS, 2014, pp. 14-17), menciona que la resistencia a los antibióticos, es ahora completamente evidente, debido a que las enfermedades que antes eran consideradas como menores, en la actualidad presentan características muy particulares, ya que son capaces de producir inclusive la muerte. Esta particularidad afecta a todo el mundo sin excepción de edad, sexo, etnia, y origen.

La gran cantidad y variedad de antibióticos que existen actualmente, de acuerdo con lo que menciona la OMS (Organización Mundial de la Salud), son de gran importancia, y debe ser considerado primordial, dado que el uso y abuso que se da a los antibióticos de una manera inadecuada, conlleva serios problemas, como la falta de efectividad, la aparición de resistencias, ocasionando serios problemas de salud (OMS, 2014), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11).

El control de calidad de los medicamentos es un aspecto primordial a considerar, que se lo debe ejecutar, durante toda la línea de producción, de tal manera que el medicamento, cumpla con los requisitos establecidos por las farmacopeas que correspondan, antes de su comercialización, para que sea distribuido y dispensado a la población (Fernandez, 2016).

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General**

- Determinar la equivalencia farmacéutica “*in vitro*” entre cuatro medicamentos genéricos de ciprofloxacino frente al de referencia Ciproval®.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la calidad farmacéutica de formas farmacéuticas sólidas orales que contienen ciprofloxacino.
- Estandarizar la técnica de disolución para la evaluación de la liberación de ciprofloxacino descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30.
- Analizar los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos frente al medicamento de referencia.
- Comparar de forma estadística las características de calidad y los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos frente a Ciproval®.

# CAPÍTULO I

## 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

### 1.1 Infecciones Urinarias

Nuestro sistema urinario se encuentran conformado por órganos muy especializados, los mismos que cumplen funciones importantes; Cuando se altera el normal funcionamiento de uno de ellos, por agentes microbianos internos y/o externos se producen las ITUs (Infecciones del Tracto Urinario), las mismas que conllevan serias complicaciones, de modo que se altera significativamente la salud de la persona, ante esto el mismo sistema inmunitario actúa como una barrera de defensa, cuando el paciente está siendo sometido a quimioterapia, procesos quirúrgicos que impliquen un desequilibrio de la homeostasis corporal, el sistema inmunológico se deprime, y la barrera protectora no es la suficiente para combatir la patología, se recurre al tratamiento farmacológico durante el tiempo que se considere necesario (Marcin , et al., 2017, pp. 10-18).

Así también personas de edad avanzada, presentan un sistema inmunológico deprimido, por lo que el sistema urinario es fácilmente atacado por agentes patógenos, que pueden distribuirse por todo el sistema, cuando atacan a los riñones se le conoce como pielonefritis; cuando llegan a la circulación sanguínea y la contaminan se le conoce como sepsis, ante esto se debe tener especial cuidado, porque se podrían desencadenar infecciones mucho más graves (Kennard, et al., 2018).

Las ITU, también afecta a los niños, población a la que se le debe dar prioridad, ya que son vulnerables, debido a que su sistema inmunológico aún se encuentra en desarrollo, debido a esto es que cuando los niños padecen de infecciones sus riñones sufren daños severos, que pueden conllevar a la muerte (Colins, 2016, pp. 12-14).

### 1.1.2 Infección de la próstata

A la infección de la próstata se le conoce como prostatitis, se las clasifica de acuerdo a como transcurre la enfermedad, y a la inflamación que se produce en la glándula prostática, y se las conoce cómo; prostatitis aguda, prostatitis crónica y dolor pélvico crónico, Esta patología se presenta en el sexo masculino, entre los 20 y 40 años, y se incrementa con el pasar de los años, ante esto, el porcentaje de atención a varones con sintomatología de esta patología en los puestos de salud es significativo (López, et al., 2015, pp. 1-10).

Según estudios realizados por el NIH, (National Institute of Health) Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, el cual menciona que; cuando se presenta la prostatitis crónica no bacteriana, esta afecta de manera significativa la existencia de las personas, por lo que se la puede comparar, como cuando se presenta el IAM (Infarto agudo de Miocardio), afectando la salud de las personas incluso ocasionando la muerte. Los diferentes tipos de prostatitis, presentan sintomatología similar, por lo que no se tiene una metodología confiable, que las pueda diferenciar y que manifieste un diagnóstico certero, para que se pueda emplear un tratamiento con los mejores resultados. A continuación se mencionan varios tipos de prostatitis que afectan la salud de las personas (López, et al., 2015, pp. 1-10), (Sfanos, et al., 2013, pp. 3-11), (Balentine, et al., 2018, pp. 5-25).

- Prostatitis Crónica no Bacteriana (PCNB). – Esta manifestación clínica presenta dolor y malestar localizado en la zona pélvica, por un periodo de tiempo de 6 meses aproximadamente, pueden ser de dos tipos PCNB inflamatoria y no inflamatoria.
- Prostatitis Crónica Bacteriana (PCB). - Manifestación de tipo crónico que tiene un periodo de latencia aproximadamente de 6 meses, es producida por un microorganismo similar, que presenta actividad normal en los líquidos que produce la glándula prostática.
- Prostatitis Agudas Bacterianas (PAB). - En esta manifestación clínica, se presenta una inflamación aguda de la próstata, debido a patógenos de carácter urinario, se la relaciona con infecciones inferiores del tracto urinario.
- Prostatitis Inflamatoria Asintomática (PIA). – Esta manifestación clínica se la puede identificar a través de un análisis anatómo-patológico, no se recomienda dar ningún tipo de tratamiento hasta que se tenga presencia de sintomatología. (Rogers, et al., 2017, pp. 1-7), (Sfanos, et al., 2013), (Balentine, et al., 2018, pp. 5-25)

### **1.1.3 Diarreas bacterianas**

Las enfermedades diarreicas son una enfermedad grave, que afecta a toda la población sin estimar ningún aspecto; y es la segunda causa de muerte en niños en todo el mundo, estas enfermedades a más de disminuir considerablemente el sistema inmunológico, causan deshidratación, debido a que se aumentan las necesidades de ir al baño considerablemente, (Román, et al., 2015, pp. 1-10) las mismas que si no se tratan adecuadamente ocasionan la muerte. Esta patología puede transmitirse, de una persona a otra de manera accidental, al ingerir alimentos y agua contaminada e incluso cuando tomamos los utensilios con los que se ha alimentado una persona que presenta esta patología (Dupont, 2009, pp. 1-9), (Acuña, 2015, pp. 556-710).

Las diarreas bacterianas se encuentran entre las patologías que más muertes causan alrededor de todo el mundo, estas infecciones causan disentería, úlceras e inflaman los intestinos, los

microorganismos más comunes que causan esta enfermedad se mencionan a continuación (Marcin, et al., 2016, pp. 1-5). *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Yersinia*, los patógenos antes mencionados, son los causantes de enfermedades diarreicas, que ocasionan serios problemas de salud, una vez que ingresan en nuestro organismo, atacando sistemas vitales que ayudan a mantener el equilibrio corporal (Koo, 2018, pp. 1-8), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11).

## 1.2 Antecedentes de la investigación

En la década de 1980, un grupo de científicos de Bayer Pharmaceuticals descubrieron un antibiótico que se conocerá posteriormente como Ciprofloxacino, luego de realizar la sustitución del grupo etil en la norfloxacina, por un grupo ciclopropilo este nuevo antibiótico luego de la respectiva sustitución, su actividad farmacológica se incrementa de manera significativa ante las bacterias Gran negativas, actuando como Bactericida. En el año de 1987 la industria farmacéutica Bayer obtiene la aprobación de la FDA, para comercializarlo en su presentación oral, mientras que la forma intravenosa fue aprobada en 1991. Debido a este precedente la patente de Bayer en el año 2004 expiro, por lo que la ciprofloxacina se ha estado distribuyendo a nivel global de forma económica al poseer un amplio espectro de acción, este antibiótico se considera como esencial en la lista de medicamentos de la OMS (Society, 2016).

Los agentes antimicrobianos o antibióticos, desarrollados durante los últimos 60 años, se encuentran entre los ejemplos más característicos de avances de la ciencia. La ciprofloxacina, pertenece al grupo de antibióticos, fabricados a nivel de laboratorio, por lo que se les conoce como antibióticos sintéticos (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11) que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo como se muestra en la **Figura 1-1** (Díaz, 2015, pp. 1-12)

Las quinolonas son un grupo de (medicamentos) antibióticos, obtenidos a partir de la síntesis de la cloroquina y la quinina, estos medicamentos se usaban para combatir enfermedades como la malaria que era generada por el *Plasmodium falciparum* (Angel Ernesto Bañuelos Hernández, et al., 2016, pp. 14-24).

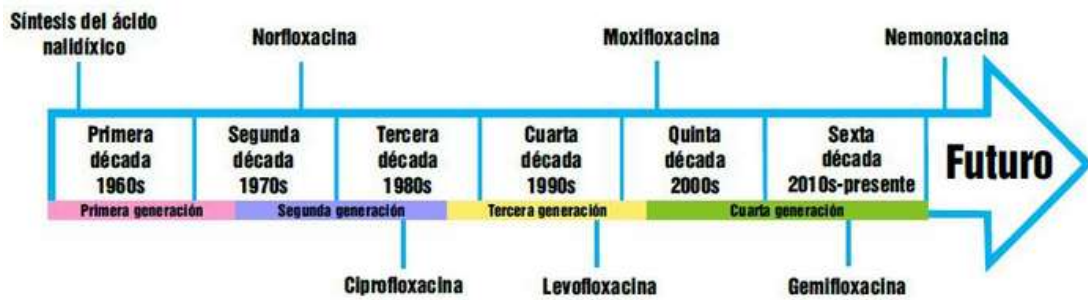


Figura 1-1 Etapas del desarrollo de las quinolonas.

Fuente: (Díaz, 2015, pp. 1-10)

El ciprofloxacino pertenece al grupo de las quinolonas de segunda generación (Manuel Cué Brugueras, 2005, pp. 1-12), (Díaz, 2015, pp. 1-12), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11)

Las quinolonas que forman parte de este grupo, presentan un espectro muy amplio, ya que son activas ante gran parte de bacterias Gram negativas (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11) así como también presentan actividad contra *Pseudomonas spp.* y una pequeña cantidad de microorganismos Gram positivos dentro de este grupo tenemos al *Staphylococcus*, también se debe incluir a los SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina). El ciprofloxacino es un medicamento que tiene muy buena actividad frente a la *Pseudomona aeruginosa* (Díaz, 2015, pp. 1-12).

### 1.2.1 Mecanismo de acción de las quinolonas

Las quinolonas estimulan la inhibición de la síntesis bacteriana del DNA (Ácido Desoxirribonucleico), ejerciendo su acción sobre la topoisomerasa II conocida comúnmente como girasa del DNA, responsable de que se produzca el enrollamiento de las cadenas del DNA, además ayuda en la reparación de las roturas que sufre el DNA, cuando este se halla en el proceso de replicación, al inducir esta inhibición a nivel enzimático se origina la acción bactericida por parte de las quinolonas (Díaz, 2015, pp. 1-12), (Ciro & Lesly, 2002), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11)

### 1.2.2 Farmacocinética

Para que se de origen la acción bactericida por parte de las quinolonas, se debe tener en cuenta la concentración que se manifiesta a nivel sérico, esta acción se aprecia cuando su concentración es similar, en unas 30 veces la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima), como resultado ante la particularidad de las quinolonas, la absorción que manifiestan por V.O, es buena y se la puede comparar fácilmente, cuando estas han sido administradas por vía endovenosa, otra característica que presentan este grupo de medicamentos es su excelente biodisponibilidad, la misma que se ve

afectada, cuando se consume medicamentos que presentan características antiácidas, o que contengan Al (Aluminio), Mg (Magnesio) e inclusive Fe (Hierro), debido a que estos elementos, causan problemas serios al momento de ser absorbidos, por lo tanto se altera su biodisponibilidad la misma que se encuentra relacionada directamente (Alovero, et al., 2003, pp. 446-451), (Ciro & Lesly, 2002 , pp. 153-159).

El tiempo estimado en que las quinolonas alcanzan su vida media (VM), se encuentra entre las 3-15 horas (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11) esto ocurre siempre y cuando se hable de quinolonas que se encuentran disponibles por más años en el mercado; por otro lado las quinolonas que se han desarrollado en los últimos años, presentan una (VM) Vida Media aproximada entre las 12-24 horas, gracias a esto, se ha mejorado significativamente, el tiempo para que se produzca la distribución, absorción y finalmente su eliminación (Ciro & Lesly, 2002 , pp. 153-159).

Actualmente en los últimos años, múltiples industrias farmacéuticas están investigando acerca de nuevos métodos para la obtención de ciprofloxacino, tratando siempre de que los derivados que se obtienen, durante cada proceso afecten en lo menos posible el ambiente, ante esto, se han encontrado varias alternativas para minimizar sus efectos, las mismas que se vienen desarrollando de la mano con el proceso de fabricación del medicamento (Angel Ernesto Bañuelos Hernández, et al., 2016, pp. 24-28).

En varios países de manera similar, se realizan estudios de bioequivalencia, así como estudios de equivalencia farmacéutica, los cuales ayudan con este ensayo, los mismos que son confiables, como los estudios que se mencionan a continuación. En la UNAN (Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua), se realizó un estudio de Equivalencia Farmacéutica, el mismo que condujo a la determinación de ciprofloxacino de varias formulaciones que pertenecían al Laboratorio Bengochea de Managua, el mismo que se encuentra localizado en Nicaragua, este estudio se realizó entre los meses de Agosto y Febrero en el 2008 (García , et al., 2008, pp. 39-40).

En otro estudio realizado, comparando tabletas de ciprofloxacino de varias marcas comerciales, en la Universidad de Cartagena Colombia (Ospina , et al., 2012, pp. 1-15), de forma parecida, se realizó otro estudio en la Universidad de La Habana, Cuba, este estudio se basó en la validación de ciprofloxacino en tabletas de Ciprecu mediante métodos espectrofotométricos (Navarro, et al., 2014, pp. 1-9).

De manera similar un estudio, realizado en la Universidad Autónoma de Nuevo León México, el cual incluía, comparar la calidad de tabletas de ciprofloxacino (TERÁN, 2010, pp. 13-22), (Martínez



, et al., 2010, pp. 43-49), así también. En Nigeria, se han realizado análisis que incluían dentro de su estudio tabletas de ciprofloxacino (Uduma , et al., 2011, pp. 1-5), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11)

En Ecuador específicamente, en la Universidad de Guayaquil se efectuó un estudio similar al que lo realice en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, donde, se analizó parámetros de calidad de tabletas de ciprofloxacino, las mismas que se encontraban elaboradas en el Ecuador (Macias , et al., 2017, pp. 14-19).

En países del exterior, también se han desarrollado estudios de bioequivalencia y equivalencia farmacéutica (Adegbolagun, et al., 2007, pp. 737-745) los mismos que presentaron resultados bastante favorables, para todo el personal que contempla el equipo de salud, de esta manera se, logrará optimizar los recursos humanos, económicos y materiales, mejorando la terapia farmacológica, y minimizando lo máximo posible, los costos y así poder tener bien definidas, futuras investigaciones (Ahmed, et al., 2016, pp. 13-18) es por ello muy necesario complementar estos estudios a nivel del Ecuador, los cuales ayudarán, a mejorar los resultados obtenidos, para estar en la capacidad de compararlos con análisis, que se realizan en países más desarrollados que el nuestro (Rodriguez, 2015, pp. 27-48) y así tener análisis completos de los medicamentos, que se comercializan en el país.

### **1.3 Bases teóricas**

#### **1.3 Clasificación de las quinolonas de acuerdo a su estructura química**

A las quinolonas se las clasifica en cuatro grupos importantes los mismos que se muestran a continuación:

**I. Naftiridina**

Ácido Nalidíxico, enoxacina.

**II. Cinolina**

Cinoxacina

**III. Piridopirimidina**

Ácido Pirodímico, Ácido Pipemídico.

**IV. Quinolona**

Ciprofloxacino, perfloxacino, fleroxacino, etc. (Martinez, 2010, pp. 13-17), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11)

### **1.3.1 Medicamento innovador**

#### **1.3.1.1 Definición**

Medicamento innovador, es aquel medicamento que se lo obtiene después de un largo, costoso y concreto proceso de investigación, una vez que un medicamento ha sido descubierto y estudiado dentro de todo ámbito y se lo desea fabricar en una presentación farmacéutica, se debe tener en cuenta que este, se halle protegido por leyes de los organismos internacionales, así como también por las del laboratorio descubridor, que es quien posee la patente las garantías y el permiso para que este sea elaborado (Pérez & Chávez, 2014, pp. 37-46).

El medicamento innovador, es aquel que se encuentra elaborado de un principio activo nuevo, con el que se ha realizado una investigación previa, desde su síntesis química, su proceso de manufactura, hasta su empleo dentro de las diferentes áreas de salud que se lo necesitare (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72).

Por lo tanto, cabe reiterar que medicamento innovador es el primero, en algunas ocasiones puede ser el único, que posee registros adecuados, oportunos y eficaces en cuanto a seguridad terapéutica. Es por ello que se lo comercializa en diferentes países, a través de un mismo laboratorio o empresa que posee la patente, laboratorio descubridor, al momento de darle el nombre al medicamento descubierto, en ocasiones se lo realiza por la sustancia activa que contiene, con un sinónimo del mismo, con el nombre de empresa fabricante, e incluso con el nombre de la persona que lo descubrió (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72). Una vez establecido el nombre, no debe ocasionar confusión con ningún otro medicamento, al momento de solicitarlo dentro o fuera del país de origen (Pérez & Chávez, 2014, pp. 37-46).

### **1.3.2 Medicamento genérico o alternativo**

Medicamento genérico, es aquel que declara en su formulación cantidades similares, cualitativa y cuantitativamente al referirse al principio activo, de manera similar debe encontrarse en una misma presentación farmacéutica. Por lo que su bioequivalencia al ser comparada con el medicamento de referencia, pueda demostrarse a través de estudios adecuados que avalen, que existe biodisponibilidad entre sí. Ante lo mencionado anteriormente se puede decir que se trata de un medicamento que posee características similares, desde el punto de vista farmacocinético, farmacodinámico, y terapéutico debido a que involucran el medicamento de manera directa (Delgado Bernard, 2016, pp. 183-189).

En forma general, todo el personal de salud; debe tener la capacidad de identificar y diferenciar, adecuadamente los medicamentos genéricos (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11) de los medicamentos de marca, mediante características que se presentan en su acondicionamiento. Así también hay medicamentos que son importados de otros países, que en su mayoría son de marca, lo cual afecta la economía y la adquisición de los que son elaborados en el país. Este particular no sucede en países desarrollados como, España donde no se permite la importación de medicamentos, por lo que, por varias ocasiones, se ha estado tratando de extrapolar este proceso a un país como el nuestro (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72).

### **1.3.3 Bioequivalencia**

Dejando a un lado sin hacer de menos las consideraciones legales, que definen y caracterizan a los medicamentos genéricos, hay que tomar en cuenta los requisitos esenciales y necesarios, para que un medicamento sea evaluado, debe cumplir aspectos fundamentales como; seguridad y eficacia clínica, aspectos que más preocupan al personal de salud, debido a que su finalidad es garantizar la intercambiabilidad entre uno u otro medicamento (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72).

La intercambiabilidad es un proceso enfocado al estudio de medicamentos, y es de gran ayuda para medicamentos que presentan idéntico principio activo, puedan ser comparados mediante estudios de biodisponibilidad. El cual engloba al proceso (ADME), Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación, esto ayuda a tomar decisiones al momento de cambiar un medicamento por otro. Esto se da siempre y cuando se presenten cantidades similares de principio activo, en su formulación, así también que el efecto terapéutico para el que fue fabricado, se cumpla de manera adecuada (BIOSIM, 2016)

El proceso antes mencionado, se lo puede demostrar mediante estudios clínicos, como bioequivalencia o equivalencia *in vivo*, para evidenciar, posibles efectos que tiene este estudio en humanos, ya que requiere permisos éticos y una demanda económica elevada, es por ello que para las grandes industrias farmacéuticas realizar este tipo de estudios es factible (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72).

La definición más aceptada a nivel mundial menciona que; “al tener concentraciones plasmáticas similares de un idéntico principio activo, los efectos farmacológicos obtenidos deben ser iguales”, esta característica permite comparar, concentraciones plasmáticas luego de la administración, de una y otra formulación a un determinado número de sujetos, en estudio. Siendo esta la herramienta

más adecuada para establecer, equivalencia farmacéutica *in vivo* o si existe bioequivalencia entre dos especialidades farmacológicas.

Para verificar si existe o no Bioequivalencia, se deben recolectar datos de biodisponibilidad, es decir la cantidad de activo, y la velocidad con la que una sustancia o su fracción terapéutica, transita desde una forma farmacéutica hasta la circulación general. Por lo tanto, un estudio de bioequivalencia, se enfoca en la determinación de la biodisponibilidad relativa, de una formulación respecto a una biodisponibilidad que ya se encuentra establecida bajo normas de referencia. Este proceso ayuda a conocer la utilidad de los productos farmacéuticos que se encuentran involucrados en el estudio (Días & Errecalde, 2012, pp. 68-72).

### **1.3.4 Estudios de Bioequivalencia**

Los estudios de Bioequivalencia comprenden análisis biofarmacéuticos que se realizan “*in vivo*”, con la participación de personas, que han sido previamente seleccionadas, capacitadas, e informadas; sobre los estudios a los que van hacer sometidos, y aceptar el tratamiento farmacológico, durante el tiempo que dure el estudio (Estévez & Parrillo , 2012, pp. 165-173).

### **1.3.5 Utilidad de los estudios de Bioequivalencia**

Debido a la gran variedad de medicamentos, y presentaciones farmacológicas, disponibles en el mercado, se ha obtenido resultados representativos a nivel biológico, los mismos que ayudan a comprender como actúan los medicamentos. Los resultados encontrados son útiles para conocer los diferentes comportamientos e inseguridades, que se presentan, cuando se han realizado modificaciones durante el proceso de la formulación de los medicamentos, esto se debe tener en cuenta, ante posibles problemas a futuro, que afecten la salud de las personas que los consuman, alterando el resultado farmacológico y terapéutico para el que han sido elaborados (Juárez, 2014, pp. 61-63).

## **1.4 Equivalencia Farmacéutica**

Esta característica hace referencia cuando los medicamentos presentan similitud en su vía de administración, forma de dosificación, cantidad de activo declarada y presentación farmacéutica, dentro de un grupo seleccionado. Además deben cumplir con exigencias que establece la Farmacopea para que puedan ser comparados con estándares y con otros medicamentos (Bourne & , 2018, pp. 3-9), (Oliviera & , 2014)

#### **1.4.1 Equivalente Farmacéutico**

Este término lo definen, varias organizaciones reconocidas como, la FDA (Califf, 2018, pp. 1-8), y la Organización Mundial de la Salud (OMS), como; aquellos productos farmacéuticos que contienen cantidades similares de principio activo, que estén elaborados en una misma forma farmacéutica, con una idéntica vía de administración y que cumplan con estándares de calidad; en cuanto a su identidad e idoneidad para que puedan ser comparados (Valonte & Escales, 2005, pp. 538-542).

#### **1.4.2 Bioexención**

La bioexención, es un término que hace referencia a la exención de los estudios de biodisponibilidad *in vivo* para demostrar la bioequivalencia de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de un mismo principio activo mediante un estudio comparativo de los perfiles de disolución *in vitro*.

El termino bioexención, involucra la biodisponibilidad, debido a esto durante los últimos años los estudios de bioequivalencia realizados, son una prueba clave para indicar que un medicamento genérico, exhibe características farmacocinéticas y farmacodinámicas similares, al ser comparado con su innovador; sin embargo se debe considerar el coste que este presenta, y los riesgos que implica, ante esto se ha visto necesario desarrollar estudios “*in vitro*” que son de gran ayuda al momento de conseguir resultados, que presente similitud, y la capacidad para que puedan ser considerados, de manera adecuada, este particular se conoce como bioexención. La bioexención se la obtiene mediante un análisis que permite comparar los perfiles de disolución que han sido obtenidos mediante estudios “*in vitro*” (Estévez & Parrillo , 2012, pp. 165-173).

#### **1.4.3 Correlación “*in vivo* – *in vitro*” (IVIVC)**

La correlación “*in vivo* – *in vitro*” se la puede identificar con las siguientes siglas (IVIVC), la cual permite, partir de resultados que se obtienen “*in vitro*” y el comportamiento que manifiestan “*in vivo*” cada uno los medicamentos, estos resultados pueden relacionarse con las características de liberación y/o disolución “*in vitro*”, con la biodisponibilidad que se determina mediante estudios “*in vivo*” (Ricardo Rojas Gómez, 2015).

Según la FDA (Food and Drug Administration), la (IVIVC) es un modelo matemático, que predice la relación de una respuesta encontrada en estudios “*in vivo*”, con una propiedad que se la determina mediante estudios “*in vitro*”, todo esto a partir de una idéntica forma farmacéutica (Bermejo, 2004, pp. 1-22).

Según la (USP, 2012), la (IVIVC) es la similitud directa que ocurre entre una propiedad biológica que se produce por una forma farmacéutica que ha sido dosificada, y una característica fisicoquímica que este presenta (Carrión & Gonzáles, 2000, pp. 137-142).

#### **1.4.4 Control de calidad y perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas orales**

El control de calidad, es un aspecto que ayuda a tomar una decisión, cuando se desea comercializar un fármaco. Las pruebas que se encuentran inmersas dentro del control de calidad, ayudan a evidenciar la efectividad de los medicamentos una vez que estos ingresan al organismo e inician su acción farmacológica.

##### **1.4.4.1 Control de calidad de formas sólidas orales**

El control de calidad se ve influenciado por varios aspectos:

- Origen o lugar de procedencia de las materias primas, principios activos y excipientes
- Características fisicoquímicas que manifiestan el principio activo
- Proceso con el que se ejecuta la producción
- Características del lugar y de los sistemas empleados
- Estabilidad que manifiesta el producto con el transcurso del tiempo (Márquez & Cano, 2001, pp. 30-37), (Villa Jato, 2001, pp. 81-146)

Todas las características antes mencionadas, se encuentran relacionadas y tienen influencia de forma directa, cuando se da la absorción del medicamento (Villa Jato, 2001, pp. 81-146).

El Control de calidad al tratarse de formas farmacéuticas sólidas, se lo determina mediante análisis de las características organolépticas, geométricas, ensayos de disgregación, uniformidad de contenido, variación o uniformidad de peso, dureza, friabilidad, y sobre todo el ensayo de disolución, el mismo que determina la equivalencia farmacéutica “*in vitro*” de los medicamentos (Márquez & Cano, 2001, pp. 30-37), (Villa Jato, 2001, pp. 81-146).

##### **1.4.4.2 Características organolépticas y geométricas**

La determinación de las características organolépticas contempla dentro de sus análisis el olor, color, forma, y aspecto general mientras que dentro del análisis de las características geométricas se consideran aspectos como el diámetro y altura (Villa Jato, 2001, pp. 81-146), (Castellano, 2006, pp. 1-15)

#### **1.4.4.3 Desintegración**

La desintegración corresponde a la mayor o menor capacidad que presentan las formas farmacéuticas sólidas para disgregarse en un medio líquido adecuado en un tiempo establecido, dentro de este grupo encontramos, todas las formas farmacéuticas sólidas. La desintegración se considera finalizada cuando se alcanzan los siguientes aspectos:

- a) No queda ningún residuo del medicamento sobre a rejilla
- b) Si queda algún tipo de residuo, o si este se encuentra formado por una masa blanda, que no forme un núcleo que se lo pueda tocar
- c) No permanezca sobre la rejilla restos de material que ha sido empleado como recubrimiento

La desintegración se determina mediante el método 701 el cual se describe en la farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30 (USP, 2012, pp. 2906-2907)

#### **1.4.4.4 Uniformidad de contenido**

Este ensayo se lo determina, a través de los contenidos individuales del activo, de un número establecido de unidades. Esto determina si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto a la cantidad media de la muestra (Bredan, et al., 2009, pp. 768-774).

La uniformidad de contenido se determina mediante el método 905 el cual se describe en la farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30 (USP, 2012, pp. 2906-2907)

#### **1.4.4.5 Friabilidad**

Este ensayo se enfoca, en el fenómeno por el cual la superficie de los medicamentos que han sido sometidos al proceso de compresión se ve dañada, es decir cuando la superficie muestra señales de desgaste, o existe señales de fracturas al ser expuestos al efecto de golpes mecánicos, o a roces entre sí mismos.

La friabilidad de las tabletas se determina mediante el método 1216 el cual se describe en la farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30 (USP, 2012, pp. 2906-2907).

#### **1.4.4.6 Dureza**

Este ensayo determina, la resistencia que tienen a la rotura y/o fractura los medicamentos, luego de que han sido sometidos al proceso de compresión, este aspecto es medido con fuerza necesaria para provocar su rompimiento, por compresión entre dos placas una móvil y otra fija.

La dureza de las tabletas se determina mediante el método 1217 que se encuentra descrito en la farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30 (USP, 2012, pp. 2906-2907)

#### **1.4.4.7 Disolución**

Hace referencia a la cantidad de principio activo, que se encuentra disuelto y/o liberado en un medio adecuado, en un tiempo definido, a un pH fijo, el mismo que depende del fármaco, cada fármaco manifiesta características propias, las mismas que se encuentran estandarizadas.

La Disolución de las tabletas se determina mediante el método 711 el mismo que se encuentra descrito en la farmacopea de los Estados Unidos USP 35 NF 30 (USP, 2012, pp. 2906-2907)

La importancia de este ensayo, es que brinda información real que permite obtener la aprobación inicial, y los cambios que se pueden realizar durante el proceso de manufactura, esto evalúa posibles riesgos que se generen en las pruebas “*in vitro*”, debido a cambios que se hayan realizado durante su fabricación, estas características ayudan a realizar posibles ajustes en la formulación, de modo que se puedan realizar cambios pertinentes (POLIO, 2014).

Las pruebas de disolución ayudan a conocer varios aspectos de como:

1. Actúa como guía de desempeño “*in vivo*” el medicamento.
2. Sirve en una prueba de control de calidad de medicamentos, ya que brinda información sobre la seguridad física que presenta el producto, así como el proceso de fabricación al que ha sido sometido
3. Se ha realizado el control en los procesos de manufactura compresión, densidad de la capa, solvente residual y nivel de humedad (POLIO, 2014), (Brevedan, et al., 2009, pp. 768-774).

#### **1.4.5 Perfiles de disolución**

El perfil de disolución es un método que permite diferenciar a qué tipo de cinética corresponde el proceso, también identifica cual es la constante de velocidad y el plazo de tiempo que debe ser



considerado para que el fármaco alcance su disolución de una manera óptima (Brevedan, et al., 2009, pp. 768-774), (Cook, et al., 2012, pp. 67-71).

Para comparar los perfiles de disolución y evaluar la cinética de liberación según las recomendaciones dadas por la FDA (Food and Drug Administration) se aplican diferentes modelos matemáticos a los comprimidos de liberación prolongada entre los que están los que se mencionan a continuación (Cook, et al., 2012, pp. 67-71).

#### **1.4.6 Modelo dependiente**

Este modelo contempla varios métodos estadísticos, que coteja cada uno de los perfiles de disolución con los datos, de tal manera que estos se ajusten a las ecuaciones que se encuentran establecidas, de modo que den a notar como transcurre su avance en un periodo de tiempo (Noriega, 2015, pp. 1-35), (Flores Rendon, 2015, pp. 4-6)

##### **1.4.6.1 Cinética de orden Cero**

Este modelo se caracteriza, porque la velocidad con que transcurre en el proceso no depende de la concentración, este tipo de cinética es de mucha utilidad cuando se desea controlar como transcurre, la liberación del medicamento (Tébar, 2015, pp. 8-11).

##### **1.4.6.2 Cinética de primer orden**

Este modelo cinético se caracteriza, porque la velocidad con que transcurre el proceso es directamente proporcional, a la concentración del fármaco en ese momento, se debe considerar, que la vida media en este modelo no se encuentra en dependencia de la concentración (Tébar, 2015, pp. 8-11)

##### **1.4.6.3 Cinética de Higuchi o de la raíz cuadrada**

Este modelo cinético da a conocer, cómo se da la liberación de fármacos, que tienen características de solubilidad en agua, así como de manera similar, de los que tienen poca solubilidad, de tal manera que cumplan con la ley de Fick (Costa & Sousa, 2001, pp. 2-5), (Andreetta , 2003, pp. 355-363).

#### **1.4.6.4 Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica**

Este modelo, ayuda a reconocer la cantidad de soluto que se encuentra presente en la solución, es así que se establece, que el área que contiene la partícula es directamente proporcional a la raíz cúbica del volumen en el que se encuentra, es por ello que la liberación del fármaco depende de la velocidad con que se disuelven cada una de las partículas que contiene (Costa & Sousa, 2001).

#### **1.4.6.5 Modelo Weibull**

El modelo Weibull se encuentra conformado por una ecuación empírica, la misma que se adapta al proceso que contempla la disolución y la liberación, esta ecuación se puede aplicar, a las diferentes curvas de disolución que se emplean comúnmente para estos estudios, este modelo expresa la fracción acumulada del fármaco (Costa & Sousa, 2001, pp. 1-11), (Ruiz, 2011, pp. 21-34,45-49).

#### **1.4.6.6 Modelo de Korsmeyer - Pepas**

Este tipo de modelo matemático por lo general presenta linealidad para valores de  $F < 0.6$ , esto es apreciable cuando se produce la disolución y liberación de los medicamentos, desde su interior (Costa, et al., 2001, pp. 123-133)

#### **1.4.7 Modelo independiente**

Este modelo se fundamenta en la utilización de factores  $f_1$ , conocido también como factor de diferencia y  $f_2$ , como factor de similitud (Segovia, 2007, pp. 1-16).

##### **1.4.7.1 Factores de similitud y diferencia**

Los factores tanto de similitud como de diferencia, son ecuaciones que ayudan considerablemente al momento que se desea establecer, la similitud o diferencia que se manifiestan en un perfil de disolución, al momento de comparar dos o más formulaciones las cuales deben encontrarse sujetas a condiciones similares, de estudio sin producir ni siquiera el más mínimo cambio.

Brinda información acerca del error relativo, que se tiene entre dos curvas; es la diferencia que se localiza entre dos curvas. Se lo expresa en porcentaje a cada uno de los tiempos que se encuentran establecidos (Segovia, 2007, pp. 10-14).

#### **1.4.7.3 Factor de similitud ( $f_2$ )**

Este factor se lo puede derivar a partir de la función Weibull, el ( $f_2$ ) nos muestra el promedio de la diferencia entre el perfil de referencia y el perfil de prueba. Este factor determina cuan cercanos se encuentran un perfil del otro (Segovia, 2007, pp. 10-18)

### **1.4.8 Fármacos orales**

Son aquellos que se administran por vía oral, dentro de este grupo encontramos los siguientes:

#### **1.4.8.1 Comprimidos (Tabletas)**

Al hablar de las formas farmacéuticas que se encuentran como tabletas, se las debe mencionar que son una forma para dosificar medicamentos, que se encuentra comprimidos, y que puede contener uno o varios principios activos, y excipientes o incluso no poseerlos, este tipo de presentación de medicamentosa, son formas de dosificación unidosis, que pueden o no poseer diluyentes.

Las tabletas presentan diferencias, entre las más representativas están su forma, el peso; esta características es muy representativa debido a que la cantidad de medicamento que debe contener no es la misma para cada uno de los medicamentos que actualmente se distribuyen, en ocasiones algunas tabletas presentan grabados en su estructura, así como también pueden o no presentar ranuras, las mismas que pueden encontrarse en toda la tabletas o solo en una parte de la misma, este aspecto es de consideración ya que al momento en que se proceda a realizar pruebas de dureza estas facilitan su fraccionamiento (López, 2010, pp. 1-6), (Manimaran, 2012, pp. 1-15).

Otra característica que las hace diferentes es la dureza; el grosor, estos aspectos dependen de la matriz donde fue fabricada, y del equipo empleado, las tabletas de entre todas las formas de dosificación, que se tienen en la actualidad, se encuentra que un alto porcentaje de estas son empleadas en comparación con otras formas de dosificación, todo esto se ha alcanzado gracias a la enorme cantidad y variabilidad de tabletas que se tiene, en ocasiones algunas tabletas presentan coloración, la misma que ayuda a identificarlas de una mejor manera, otras presentan un

recubrimiento, el mismo que ayuda para que el medicamento no sufra alteraciones cuando entren en contacto con ácidos o líquidos, este aspecto mantiene el medicamento sin alteraciones ayudando a que sea absorbido de una manera adecuada en el sitio deseado (Ozioko, 2017, pp. 1-15).

- Comprimidos masticables

Las tabletas masticables presentan una característica particular, ya que no son de un tamaño adecuado, por lo que no pueden ser administradas de forma directa, debido a que son difíciles de tragar, este tipo de tabletas se utilizan en niños y en personas adultas que tienen dificultad para tragarlas (Ozioko, 2017, pp. 1-15), (Sahoo, 2007).

- Comprimidos Efervescentes

Este tipo de tabletas se encuentran elaboradas de ácidos orgánicos; dentro de este grupo se encuentran el ácido cítrico y tartárico, el bicarbonato de sodio sirve como complemento, de activos y/o excipientes. Este tipo de tabletas, no presentan ninguna clase o tipo de recubrimiento, por lo que cuando entran en contacto con agua reaccionan de inmediato, y producen CO<sub>2</sub> el mismo que es un agente que produce la desintegración de la tableta, ocasionando que el fármaco se libere y se disuelva (Ozioko, 2017, pp. 1-15).

- Fármacos Líquidos

Las diversas presentaciones medicamentosas que se encuentran dentro de este grupo, tienen diversos usos, los mismos que pueden ser empleados para uso parenteral, interno y/o externo, se los pueden encontrar en diferentes formas de dosificación conformadas por una sola fase o por varias, en la mayoría de los medicamentos el disolvente adecuado es el agua, en el caso de que sean formas farmacéuticas de características monofásicas, este tipo de medicamentos se absorben de una manera más rápida que las formas farmacéuticas sólidas, además que presentan características agradables al momento de consumirlas, es una de las mejores opciones farmacológicas, al momento de administrarlas a niños y personas de edad avanzada (Gautami, 2016, pp. 101-106).

- Cápsulas

Las cápsulas son una presentación más de formas farmacéuticas que han sido bien aceptadas, y comercializadas a nivel mundial; se encuentran conformadas en su exterior de un tipo de

recubrimiento que se encuentra compuesto de gelatina, la misma que se la obtiene del colágeno que se encuentra presente en la piel y/o huesos de los animales, el mismo que contienen en su interior a los medicamentos en forma de polvos, granulados e incluso pueden contener tabletas esta membrana actúa como material de acondicionamiento primario. Se encuentran en el mercado en dos presentaciones, las cápsulas de gelatina rígida o dura y las cápsulas de gelatina blanda o suave (González, 2015, pp. 1-13).

Las cápsulas de gelatina rígida conservan dos partes la cabeza y el cuerpo, son una forma farmacéutica factible y segura, debido a que la biodisponibilidad que presentan este tipo de medicamento es mejor en comparación con la que presentan las tabletas, este tipo de cápsulas no deben entrar en contacto, por ningún motivo con el agua, debido a la gran afinidad que presenta por ella y pueden desintegrarse con facilidad, para que resistan el pH del estómago deben ser recubiertas con una membrana que las proteja (González, 2015, pp. 1-13).

Las cápsulas de gelatina blanda, contienen en su interior medicamentos de apariencia líquida e incluso pueden ser aceites y/o principios activos que se encuentren disueltos o suspendidos en un medio adecuado (Dandre, 2018, pp. 1-6), (González, 2015, pp. 1-13).

- Granulados

Este tipo de medicamentos son muy útiles, debido a que pueden ser administrados de forma directa. Como también pueden ser de gran utilidad, ya que son el paso previo a la obtención de medicamentos por compresión, también sirven como relleno para las cápsulas, este tipo de forma farmacéutica son agregaciones que se encuentran conformadas de varios componentes entre los que podemos encontrar, principios activos y excipientes (Albir, 2017), (Ozioko, 2017, pp. 16-19),

- Polvos

Son presentaciones farmacéuticas que se encuentran pulverizadas, que pueden encontrarse dentro de un contenedor que evita su degradación y la alteración de su contenido. Cada vez que se toman o administran medicamentos hay que tener en cuenta la alimentación que tiene la persona, porque el medicamento podría reducir o perder su efectividad a cantidades inferiores a las requeridas, para que se produzca su efecto farmacológico, es por ellos que también se debe tener en cuenta, que al ingerir varios medicamentos al mismo tiempo, pueden interactuar entre sí, minimizando o incrementando su actividad, los problemas asociados a esta particularidad, pueden ser serios e incluso ocasionar daños irreparables, ya que al afectar su absorción, esta se producirá por un

tiempo que no se encuentra establecido causando daño a órganos que cumplen funciones específicas y esenciales (Le, 2018, pp. 1-6), (Albir, 2017), (Bihari, 2018, pp. 14-18).

Ante estas particularidades, algunos medicamentos se los debe tomar con el estómago vacío, así como también hay excepciones en las que los medicamentos, deben ingerirse con el estómago lleno, así como también se tiene medicamentos deben tomarse junto con los alimentos o bebidas (Le, 2018, pp. 1-6), (Bihari, 2018, pp. 14-18).

La vía oral, es la más habitual para la administración de fármacos, debido a la comodidad, que esta presenta, es la más fácil y la que mejor se adapta para el ingreso de fármacos, cuando se requiere realizar una limpieza del sistema digestivo, se lo puede realizar, incluso se puede inducir al vomito si el caso lo amerita, o cuando existe la sospecha de una intoxicación, por sobredosis. Así como es una vía de fácil acceso, también tiene sus limitaciones debido a que en niños pequeños, personas de edad avanzada y en personas especiales esta vía se encuentra limitada debido a que podrían ocurrir accidentes, cuando esto sucede se debe buscar una vía adecuada con el fin de curar a las personas y mejorar su salud con el menor dolor y sufrimiento posible (Tébar, 2011, pp. 4-23) (Bihari, 2018, pp. 14-18).

El medicamento con el que se va a trabajar en este proyecto, pertenece al grupo de las quinolonas y se trata del ciprofloxacino, el cual presenta en su composición como principio activo ciprofloxacino clorhidrato de 500 mg, este medicamento posee características adecuadas para que sea administrado por vía oral (Tébar, 2011), (Le, 2018, pp. 1-6).

#### 1.4.9 Ciprofloxacino estructura química

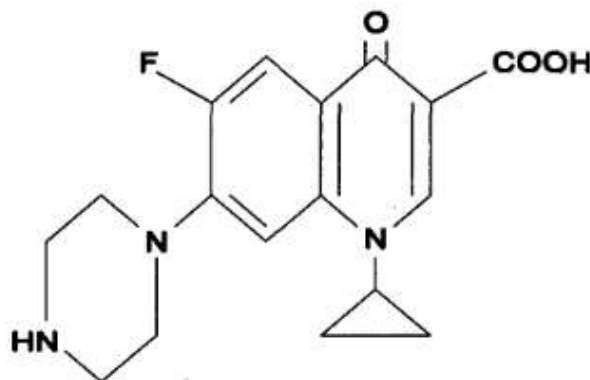


Figura 2-1 Ciprofloxacino estructura química

Fuente: (Martinez, 2010, pp. 18-20), (Sharma, et al., 2017)

El ciprofloxacino exhibe la siguiente estructura (ácido-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[1-piperazinil] 3-quinolein carboxílico). Al ser sintetizado, muestra innovaciones, como el átomo de Flúor que se encuentra en la posición número 6 y en la posición 7, tenemos un anillo piperazínico, que ha mejorado significativamente su acción farmacológica (Martinez, 2010, pp. 18-20).

#### 1.4.10 Ciprofloxacino clorhidrato

Se lo encuentra como polvo, de color amarillo pálido cristalino, la solubilidad en agua que este presenta es moderada, al entrar en contacto con ácido acético y/o metanol es poco soluble, en alcohol su solubilidad es buena, la solubilidad en acetona, hexano, acetonitrilo, acetato de etilo y cloruro de metileno es escasa. El clorhidrato de ciprofloxacino presenta la siguiente fórmula química como se muestra a continuación  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  (McEvoy, 2001, p. 739), (Behnam Davani, 2008).

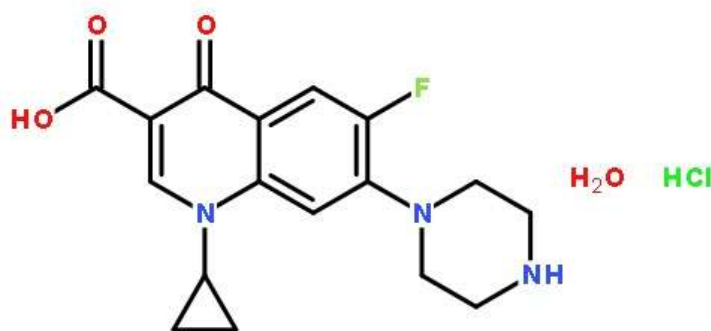


Figura 3-1 Estructura química del clorhidrato de Ciprofloxacino.

Fuente:(Behnam Davani, 2008), (Zhongnan, 2010, pp. 1-6)

#### 1.4.11 Nomenclatura IUPAC clorhidrato de ciprofloxacino

El clorhidrato de ciprofloxacino presenta la siguiente estructura según la nomenclatura IUPAC:

1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil) clorhidrato monohidrato-3-quinolincarboxílico (Zhongnan, 2010, pp. 1-6)

#### **1.4.12 Indicaciones terapéuticas**

El ciprofloxacino es un antiinfeccioso eficaz, que muestra características como bactericida, este medicamento se encuentra disponible en varios países, en los que se lo emplea para el tratamiento de varios tipos de infecciones, especialmente las que se producen a nivel del tracto urinario, los efectos adversos que este medicamento produce no son muy frecuentes, pero podría producir náuseas, vómito, rash, cefalea, dolor a nivel abdominal, entre los efectos negativos que puede causar tenemos: psicosis, hipersensibilidad al medicamento, rupturas sin traumas de los tendones etc. (Olivera , et al., 2010, pp. 1-12), (Sharma, et al., 2017, pp. 1-11)

#### **1.4.13 Ciproval ®**

Este es un medicamento innovador, se encuentra dentro del grupo de las fluoroquinolonas tiene varias formas farmacéuticas de presentación, la forma farmacéutica que se empleó durante este estudio, fueron tabletas de 500 mg, que contenían como principio activo, Ciprofloxacino Clorhidrato. Este fármaco ejerce su acción ante diversas infecciones, como todo medicamento, presenta efectos adversos, si la cantidad empleada supera la dosis requerida se producirían intoxicaciones, si la dosis administrada no es la suficiente se pueden generar resistencias y no se produciría el efecto farmacológico de una forma adecuada (SAVAL., 2018, pp. 1-9).



## CAPÍTULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

El trabajo se basó en la investigación de equivalencia farmacéutica *in vitro* de clorhidrato de ciprofloxacino frente a Ciproval®, empleando varios equipos que se encuentran en las instalaciones de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, y en la Universidad Central del Ecuador.

#### 2.1 Lugar de la investigación

La investigación se realizó en los laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador

- Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
- Laboratorio de Productos Naturales
- Laboratorio de Química Instrumental
- Facultad de Ciencias Químicas Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica Dr. Edmundo Montalvo Aguirre Universidad Central del Ecuador

#### 2.2 Identificación de medicamentos

Para la identificación de los medicamentos obtenidos, estos deben cumplir con las siguientes condiciones presentar en su composición, 500 mg de Ciprofloxacino clorhidrato su presentación debe ser en tabletas, deben pertenecer a un mismo lote, la fecha de expiración debe encontrarse dentro de un plazo moderado; los medicamentos fueron presentados y almacenadas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo el mismo que se encuentra a cargo del Bqf. Benjamín Andrés Román Santos.

#### 2.3 Recolección de medicamentos

Los medicamentos que formaron parte de este estudio fueron adquiridos en la provincia de Chimborazo, en las siguientes direcciones:

En la Farmacia “BIOPHARMA” la cual se encuentra ubicada en las calles Tarqui y Olmedo y en la Farmacia “FARMASUR” la cual se encuentra ubicada en la avenida Leopoldo Freire y Lisboa esquina frente a la clínica del sur

Farmacia (BIOPHARMA)



Gráfico 1-2: Ubicación de la Farmacia Biopharma

Fuente: Google maps  
Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

Farmacia (FARMASUR)



Gráfico 2-2: Ubicación de la Farmacia Farmasur

Fuente: Google maps  
Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

## 2.4 Materiales, equipos y reactivos

### 2.4.1 Material de estudio

Medicamentos, los mismos que deben contener como principio activo clorhidrato de ciprofloxacino, en una concentración de 500 mg, en la presentación tabletas estos son de varios laboratorios farmacéuticos que se comercializan en el Ecuador: (ECU, INTERPHARM, JULPHARMA, GENFAR, SAVAL), para este estudio se tomó a las tabletas de Ciproval®, como referencia. Las tabletas que fueron analizadas de cada laboratorio, antes mencionados para la ejecución de este estudio fueron codificados de la siguiente manera.

- ❖ Saval = I
- ❖ Julpharma = J
- ❖ Interpharm = K
- ❖ Genfar = L
- ❖ Ecu = M

### 2.4.2 Lista de materiales, equipos y reactivos utilizados

Tabla 1-2. Materiales, equipos y reactivos utilizados en cada procedimiento

<b>Control de Calidad de materia prima</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
Tabletas por cada casa comercial	Balanza analítica Radwag AS 220 R2  Desintegrador Hanson Research QC-21  Durómetro  Pharmatest PTB-411  Friabilador Erweka	
<b>Características Organolépticas</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
10 tabletas por cada casa comercial  Cuaderno de laboratorio		

<b>Características Geométricas</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
10 tabletas por cada casa comercial Cuaderno de laboratorio	Pie de rey (calibrador)	
<b>Disgregación</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
18 tabletas por cada casa comercial Cuaderno de laboratorio	Desintegador Hanson Research QC-21  Cronómetro	Ácido clorhídrico 0.01N
<b>Uniformidad de Contenido</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
30 tabletas por cada casa comercial  Mortero y pistilo Balones de aforo de 100 y 50 mL Cuaderno de laboratorio	Balanza analítica de la marca Radwag AS 220 R2	Ácido clorhídrico 0.01N  Agua destilada
<b>Friabilidad</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
10 tabletas por cada casa comercial Cuaderno de laboratorio Brocha	Friabilador Erweka TA3  Balanza analítica marca ADAM PW254	
<b>Dureza</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>

6 tabletas por cada casa comercial	Durómetro Pharmatest PTB-411	
	Calculadora	
Cuaderno de laboratorio	Balanza analítica marca Radwag AS 220 R2	
<b>Ensayo de Disolución</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
12 tabletas por cada casa comercial	Disolutor Vankel VK 6010	Ácido clorhídrico 0.01N
Balones de aforo de 10 mL	Espectrofotómetro Cole Parmer S2150UV	Agua destilada
Cuaderno de laboratorio	Balanza analítica de la marca Radwag AS 220 R2	
Pipetas de 5mL		
<b>Total, de tabletas por casa farmacéutica = 120 tabletas</b>		

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

## 2.5 Métodos y Técnicas

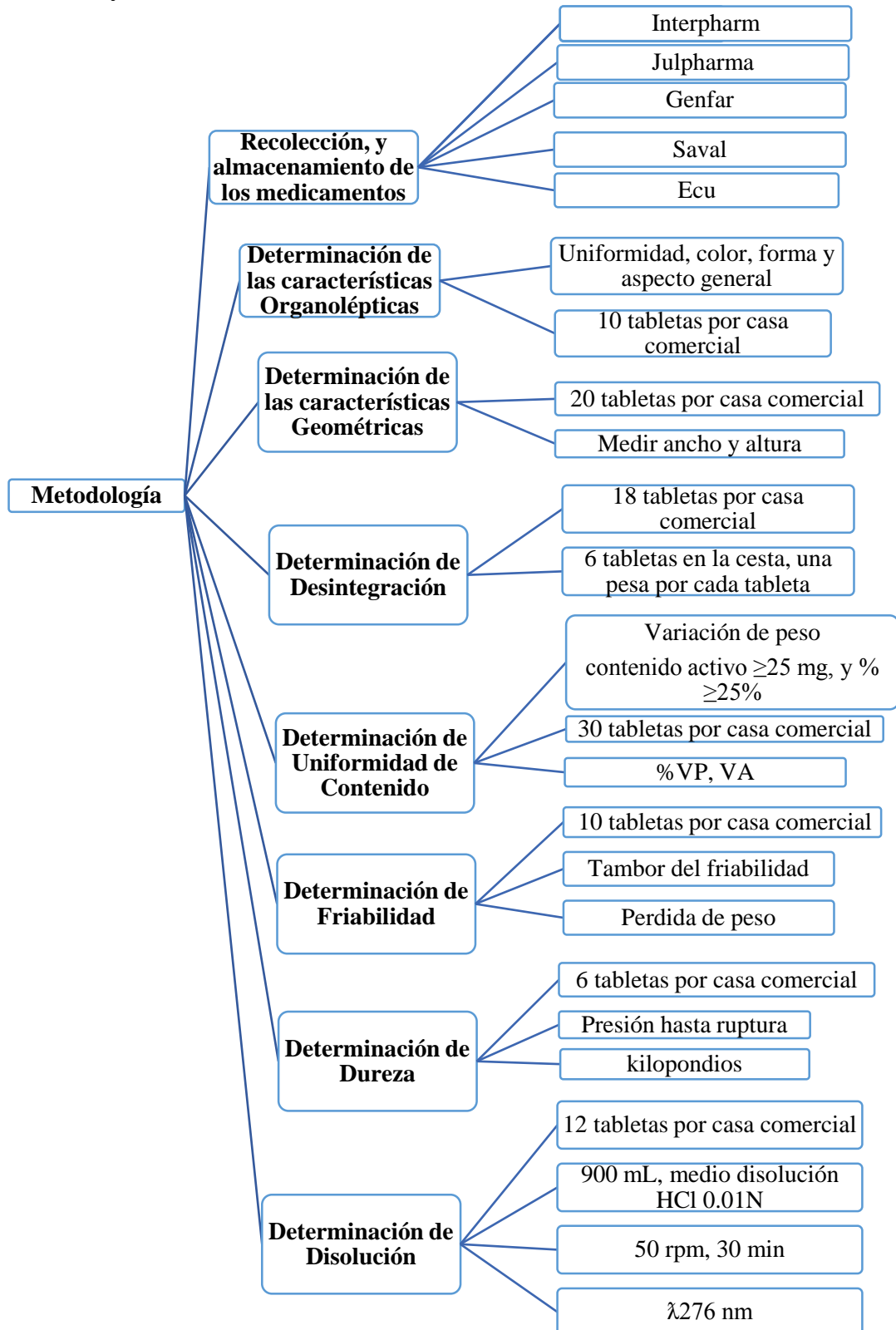


Gráfico 3-2: Métodos y técnicas ejecutadas

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### **2.5.1 Recolección, y almacenamiento de los medicamentos**

Se seleccionó varias casas comerciales que distribuyen Clorhidrato de Ciprofloxacina, en tabletas las mismas que deben encontrarse elaboradas dentro de un mismo lote, así como también se verificó que la fecha de expiración sea prolongada, cada una de las cajas fueron almacenadas en un lugar seco y libre de humedad.

### **2.5.2 Parámetros de control de calidad aplicados a los comprimidos**

Cada ensayo se realizó por triplicado para garantizar la precisión, seguridad y eficacia que presentan cada uno de los comprimidos utilizados (USP, 2012)

#### **2.5.2.1 Determinación de Control de Calidad**

Para la determinación de control de calidad, se procedió de manera similar tanto para las tabletas obtenidas de cada una de las casas farmacéuticas, como para el medicamento de referencia Ciproval®.

Los ensayos que se realizaron en este proyecto se mencionan a continuación:

- Determinación de las Características Organolépticas
- Determinación de las Características Geométricas
- Desintegración
- Uniformidad de contenido
- Friabilidad
- Dureza
- Disolución

#### **2.5.2.2 Determinación de las Características Organolépticas**

Para la determinación de las Características Organolépticas se procedió de la siguiente manera (USP, 2012).

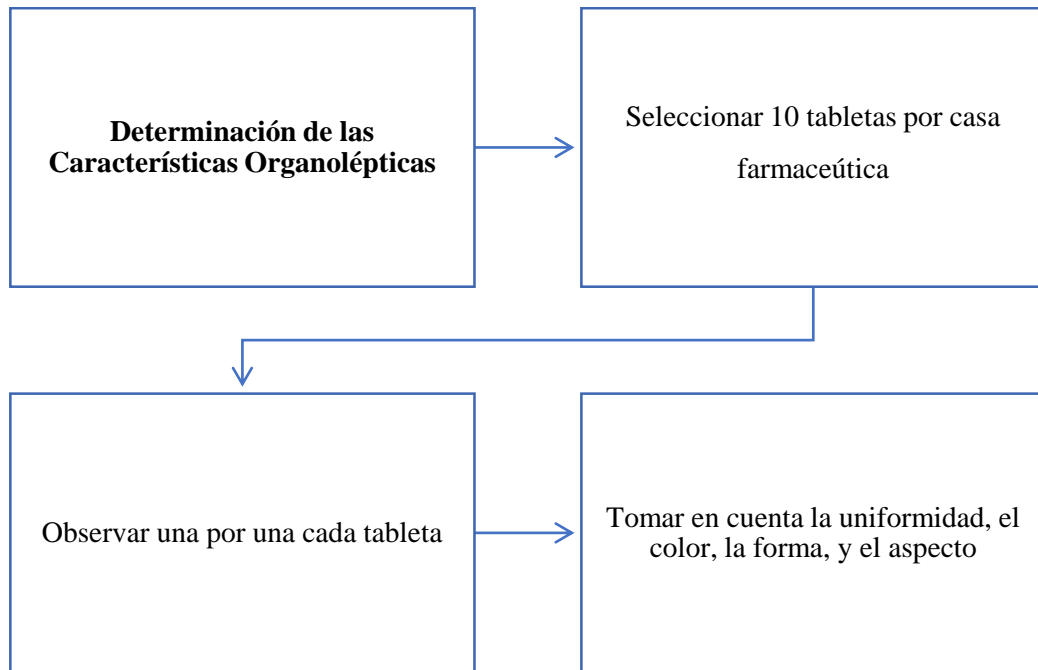


Gráfico 4-2: Determinación de las características Organolépticas

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 2.5.2.3 Determinación de las Características Geométricas

Para la determinación de las características Geométricas se procedió de la siguiente manera (USP, 2012).

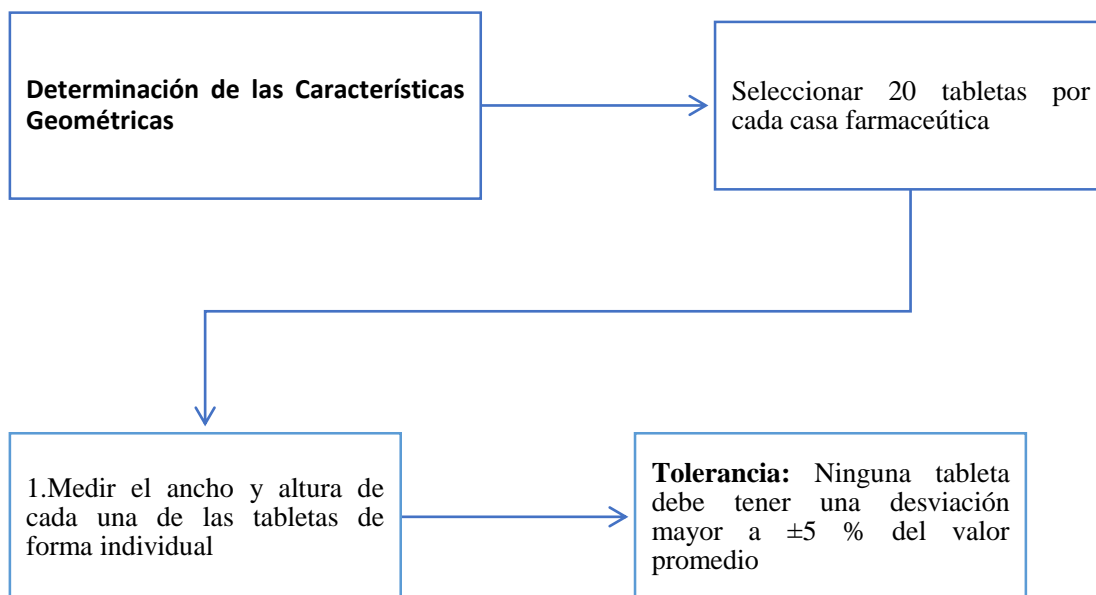


Gráfico 5-2: Determinación de las Características Geométricas

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019



#### 2.5.2.4 Determinación de Desintegración

Para la ejecución de este ensayo se utilizó el Desintegrador Hanson Research QC-21 y se procedió de la siguiente manera (USP, 2012).

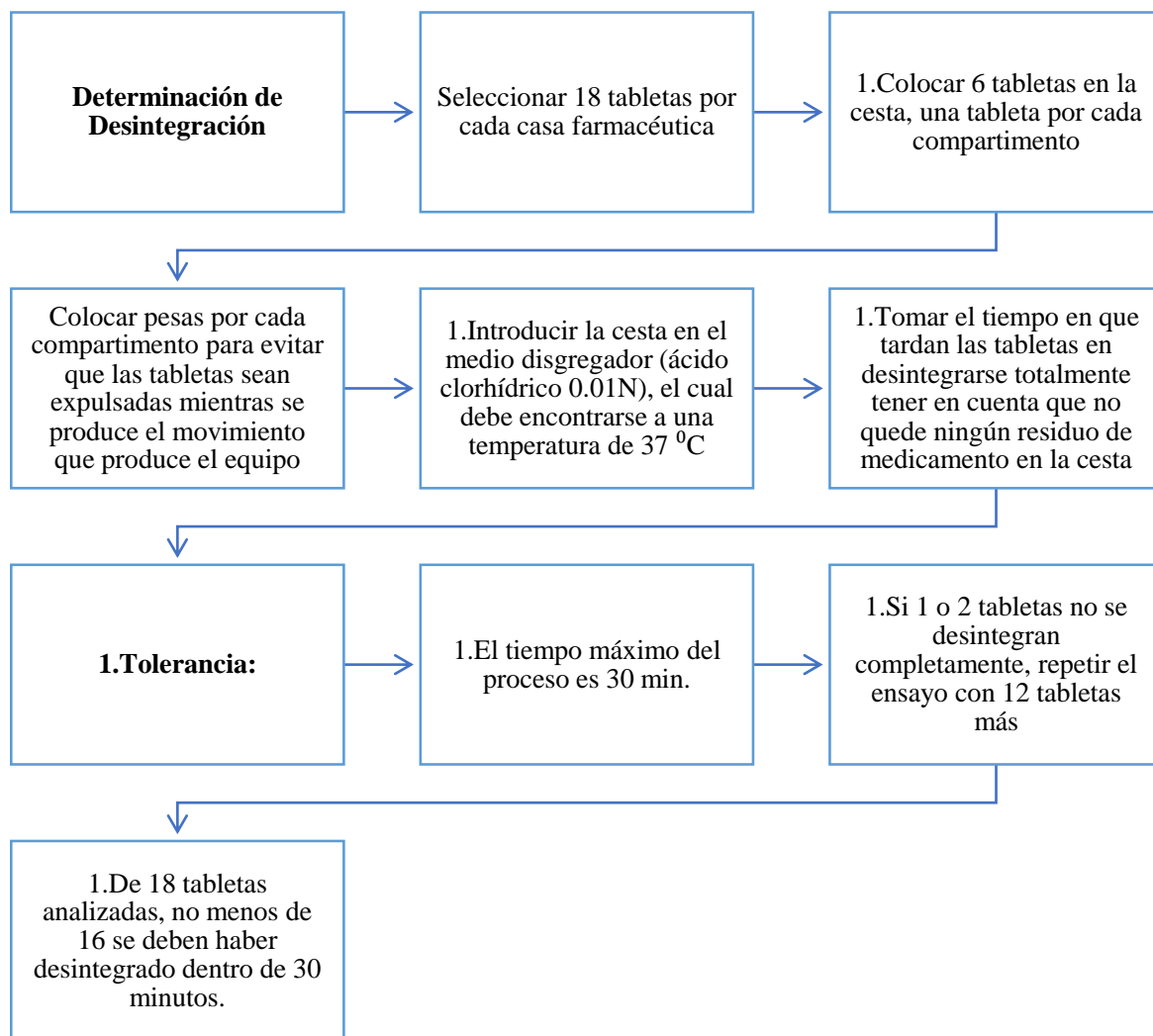


Gráfico 6-2: Determinación de Desintegración

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

#### 2.5.2.5 Determinación de Uniformidad de Contenido

Para las formas farmacéuticas sólidas orales sin cubierta, la uniformidad de contenido se determinó mediante la variación de peso, siempre que el contenido de principio activo sea mayor o igual a 25 mg, y represente un porcentaje mayor o igual al 25% del peso total de la unidad de dosificación. Por lo que en este caso se realizó la determinación de la valoración de peso (USP, 2012)

Para este ensayo se utilizó una balanza analítica de la marca Radwag AS 220 R2

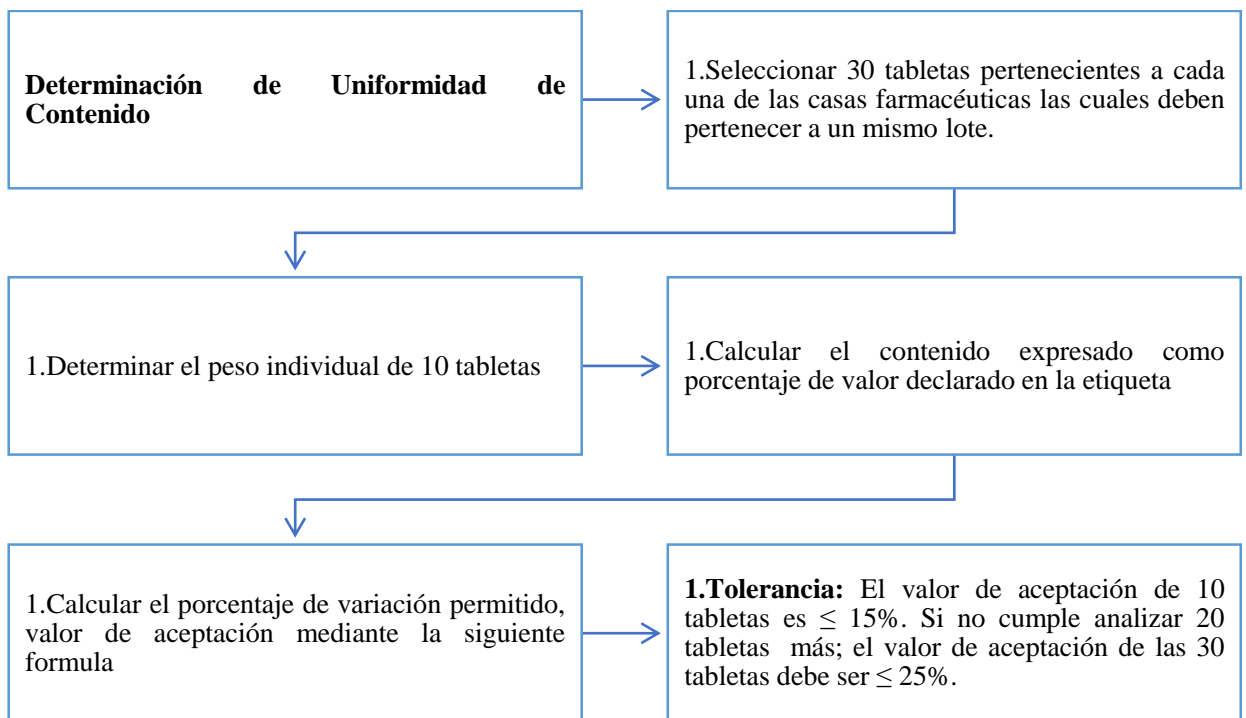


Gráfico 7-2: Determinación de Uniformidad de Contenido

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

$$AV = (M - \bar{X}) + K \cdot s$$

De donde:

**M** = valor de referencia cuando  $T \leq 101.5$

Situaciones:

Si el  $98.5\% \leq \bar{x} \leq 101.5\%$  entonces:  $M = \bar{x}$  y  $AV = K \cdot s$

Si  $\bar{x} < 98.5\%$  entonces:  $M = 98.5$  y  $AV = 98.5 - \bar{x} + K \cdot s$

Si  $\bar{x} > 101.5\%$  entonces:  $M = 101.5 - \bar{x} + K \cdot s$

De donde:

**T**: contenido por unidad de dosificación deseado en el momento de la manufactura, expresado como % de la cantidad declarada en la etiqueta, generalmente  $T = 100\%$

**K**: constante de aceptación

- Si  $n = 10$ ;  $K = 2,4$
- Si  $n = 30$ ;  $K = 2$

**s**: desviación estándar

$\bar{x}$ : media

### 2.5.2.6 Determinación de Friabilidad

La determinación de Friabilidad se realizó empleando un Friabilador Erweka TA3 y se procedió de la siguiente manera:

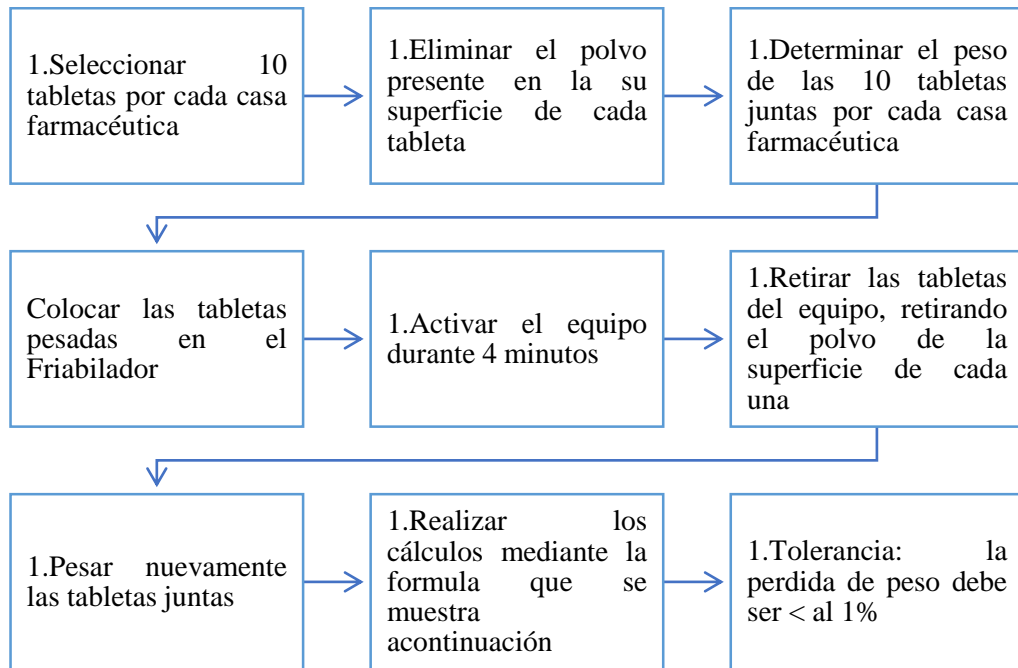


Gráfico 8-2: Determinación de Friabilidad

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

$$friabilidad = \frac{\text{peso inicial} - \text{final}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

### 2.5.2.7 Determinación de Dureza

Este ensayo se llevó a cabo utilizando el durómetro Pharmatest PTB-411

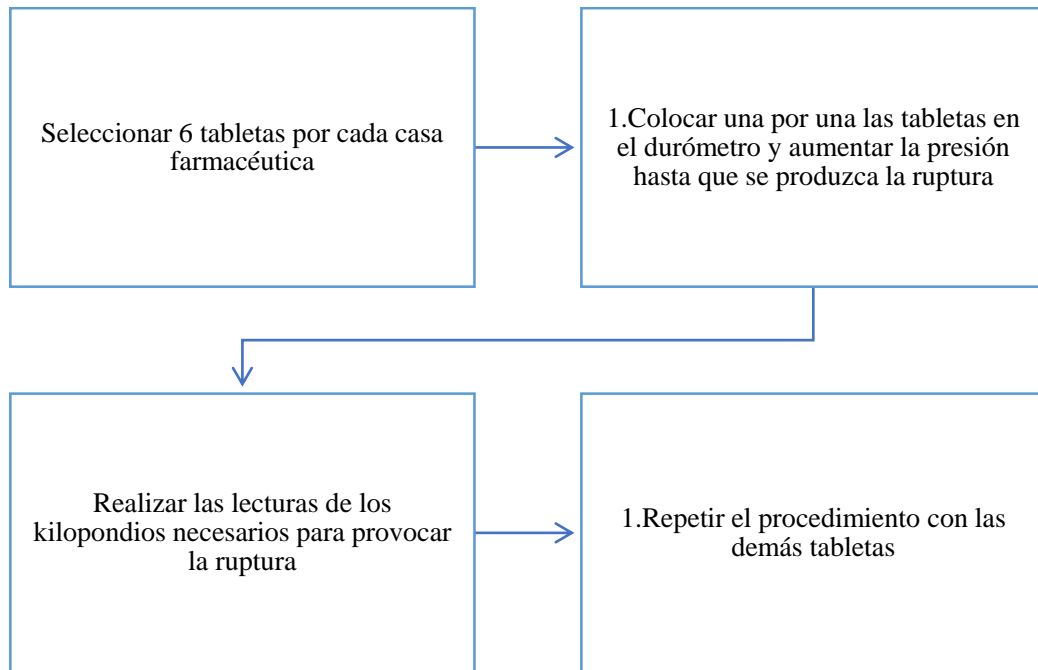


Gráfico 9-2: Determinación de Dureza

Fuente: (USP, 2012)

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

**Tolerancia:** la fuerza necesaria para provocar la ruptura de las tabletas debe fluctuar entre 6 – 9 kilopondios para tabletas sin recubrimiento y para las que presenta recubrimiento no se tiene un margen de tolerancia (USP, 2012)

#### 2.5.2.8 Determinación de Disolución

Este ensayo se desarrolló empleando un disolutor Vankel VK 6010 y un espectro fotómetro Cole Parmer S2150UV, para este ensayo se procedió de la siguiente manera (USP, 2012)

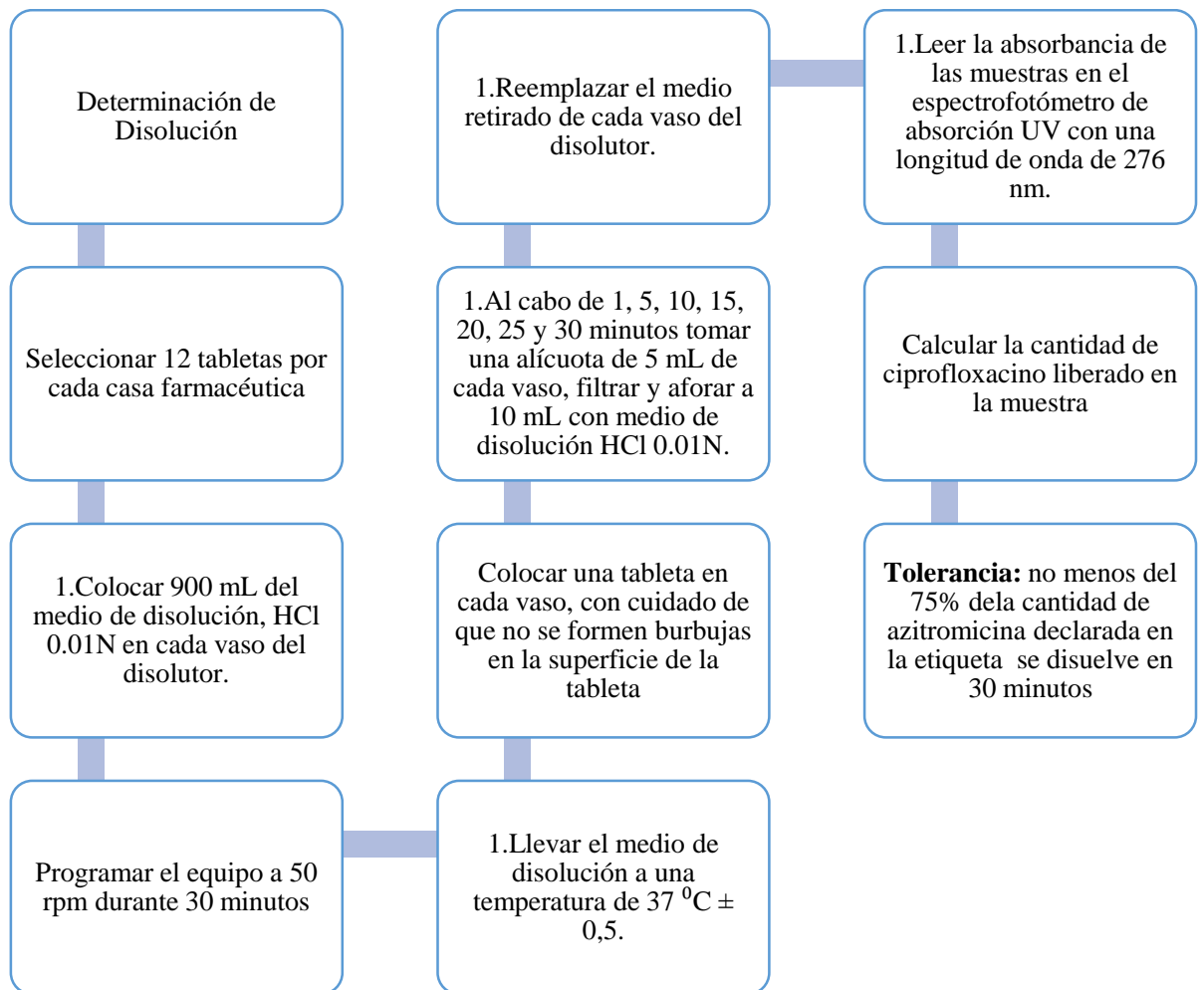


Gráfico 10-2: Determinación de Disolución

Fuente: (USP, 2012),

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 2.5.2.9 Construcción de los perfiles de Disolución

1. Adaptar las siguientes condiciones experimentales:

Tabla 2-2. Condiciones experimentales del perfil de disolución

Equipo a emplear	Equipo de paletas
Velocidad de rotación	50 rpm
Medio de disolución	HCl 0.01N
Temperatura del medio de disolución ( $^{\circ}$ C)	$37 \pm 0.5$
Volumen del medio de disolución (mL)	900
Tiempo de ensayo (minutos)	30
Longitud de onda en el espectrofotómetro	276 nm
Puntos de muestreo	1-5-10-15-20-25-30
Volumen de muestra (mL)	5
Dilución realizada de la muestra (v/v) con medio de disolución	1:100
Número de lecturas de cada muestra en el espectrofotómetro	3
Número de tabletas empleadas	12
Blanco para el ensayo	Medio de disolución, Agua destilada

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

2. En los puntos de muestreo tomar una alícuota de 5 mL de cada vaso del disolutor, filtrar 5 mL y aforar a 10 mL.
3. Reponer el líquido retirado de cada vaso disolutor.
4. Leer la muestra diluida en el espectrofotómetro de absorción ultravioleta, a una  $\lambda = 276$  nm.
5. Calcular la cantidad de ciprofloxacino liberada en cada muestra (USP, 2012)..
6. Construir los perfiles de disolución con los resultados obtenidos, en cada punto de muestreo empleando el programa Microsoft Excel

### 2.6 Análisis Estadístico

Los resultados obtenidos en cada una de las pruebas de control de calidad que se efectuaron, fueron ingresados en las bases de datos de Microsoft Excel 2016, el mismo con el que se realizó la interpretación estadística.

### 2.6.1 Aplicación del Modelo Dependiente

Este método se lo utilizó, para reconocer la cinética de cómo se produce la liberación del fármaco, y poder apreciar a que modelo cinético se ajusta cada uno de los laboratorios empleados: cinética o ecuación de orden cero, cinética de primer orden, cinética de Higuchi, modelo de Hixson y Crowell, modelo Weibull, modelo de Korsmeyer- Pepas (ANDREETTA, 2003), (M<sup>a</sup> del Mar Puebla González, 2012).

La conciliación de cada uno de los modelos que se encuentran inmersos dentro del modelo dependiente, se lo realizó con el programa DD-solver, que se encuentra formando parte de Microsoft Excel 2016, el cual ayudó en la determinación del modelo al que mejor se ajusta el método, que se encuentra basado en la función de Akaike (AIC).

### 2.6.2 Aplicación del modelo independiente

Para la determinación de los perfiles de disolución, se realizó a través del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) y del factor de diferencia ( $f_1$ ) de acuerdo a como lo indica la USP 35 según las siguientes fórmulas:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} * 100$$

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

De donde:

n= número de puntos del muestreo.

R<sub>t</sub>= % de disolución acumulado del producto de referencia

T<sub>t</sub>= % de disolución acumulado del producto de prueba

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO DE RESULTADOS, ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### 3.1. Control de calidad

##### 3.1.1. Características organolépticas

Luego de haber analizado las características organolépticas que presentaron las tabletas de cada una de las casas farmacéuticas empleadas en este estudio como se indica en la **Tabla 3-3**, se logró observar que todas las casas farmacéuticas cumplieron con los requisitos que menciona la USP 35 NF 30. Las tabletas del medicamento considerado como referencia I y las tabletas del laboratorio M mostraron de manera generalizada, cumplir con las características óptimas en cuanto al color, este era homogéneo, el olor que presentaban era agradable, la forma que tenían era regular, su aspecto general era óptimo, y la presencia de inscripción se observó de forma clara y legible. Los resultados se obtuvieron de un promedio de 10 tabletas.

Tabla 3-3. Resultados de Características organolépticas de ciprofloxacino de 500 mg

	Laboratorio farmacéutico/Nombre comercial										
	I			J		K		L		M	
Color	Ho	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓
	Ir										
Olor	S					100%	✓	100%	✓		
	A	100%	✓	100%	✓					100%	✓
	De										
Aspecto General	Óp.	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓
	Re										
	De										
Inscripción	P	100%	✓							100%	✓
	As			100%	✓	100%	✓	100%	✓		
Forma	Re	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓	100%	✓
	Ir										

Ho= Homogéneo; Ir= Irregular; S= Suigeneris; A=Agradable; De= Desagradable; Óp.= Óptimo; Re= Regular; P= Presente; As= Ausente; ✓= cumple; ✗= no cumple

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019



### 3.1.2. Características Geométricas

Como se muestra en la **Tabla 4-3**, todas las tabletas que fueron analizadas por cada casa farmacéutica, cumplieron con las especificaciones que se mencionan para este análisis, ya que en ninguna casa farmacéutica el valor calculado de la desviación estándar supera el  $\pm 5\%$  valor que es establecido por la USP 35 NF 30. Estos resultados se obtuvieron de un promedio de 20 tabletas por cada casa farmacéutica.

Tabla 4-3. Resultados de Características Geométricas de ciprofloxacino de 500 mg

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
H(mm)	20.60		19.73		18.13		19.44		18.86	
Ds	0.04	✓	0.03	✓	0.03	✓	0.04	✓	0.04	✓
Cv (%)	0.21		0.17		0.18		0.18		0.21	
A(mm)	6.29		7.43		6.60		6.35		7.77	
Ds	0.13	✓	0.02	✓	0.04	✓	0.06	✓	0.10	✓
Cv (%)	2.04		0.21		0.63		1.02		1.27	

H= altura; A= ancho; Ds= desviación estándar; Cv (%) = coeficiente de variación en porcentaje; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.1.3. Dureza

Los resultados que se obtuvieron durante la ejecución de este análisis, indican que las tabletas empleadas de cada una de las casas farmacéuticas cumplieron con este criterio, debido a que todas presentaron en su composición recubrimiento, cuando esto sucede no hay un límite máximo permitido, para las tabletas sin recubrimiento los límites se encuentran establecidos entre 6-9 Kilopondios de acuerdo a las USP 35 NF 30, por lo tanto, a continuación, se muestran los resultados obtenidos en la **Tabla 5-3**. Además, de que los valores de Desviación no superan en ninguno de los casos el 5 % por lo que este análisis cumple con las especificaciones. Los resultados obtenidos son el promedio de 6 tabletas

Tabla 5-3. Resultados de Dureza de ciprofloxacino de 500 mg

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
D (Kp)	19.12		22.28		25.82		25.52		14.60	
Ds	0.04	✓	0.05	✓	0.09	✓	0.12	✓	0.01	✓
Cv (%)	0.21		0.22		0.36		0.48		0.07	

D= Dureza; Ds=Desviación estándar; Cv= Coeficiente de variación; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.1.4. Friabilidad

Este procedimiento se encuentra determinado por la USP 35 NF 30 donde menciona que el máximo permitido para el análisis de friabilidad es del 1%, de donde todas las tabletas empleadas en este análisis de control, se encuentran dentro del límite establecido por lo que cumplen con este parámetro de calidad. Como se muestra en la **Tabla 6-3**. Los resultados obtenidos son el promedio de 10 tabletas

Tabla 6-3. Resultados de Friabilidad de ciprofloxacino de 500 mg

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
F (%)	0.05 %	✓	0.17 %	✓	0.13 %	✓	0.16 %	✓	0.08 %	✓

F= Friabilidad; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.1.5. Uniformidad de contenido

Luego de realizado el análisis de uniformidad de contenido, se estableció que las tabletas empleadas por cada casa farmacéutica cumplieron con los requisitos establecidos por la USP 35 NF 30, la cual menciona que el valor de aceptación (Va) para 10 tabletas debe ser  $\leq 15\%$  el mismo que se cumple como se observa en la **Tabla 7-3**. Los resultados obtenidos para este análisis es el promedio de 10 tabletas.

Tabla 7-3. Resultados de Uniformidad de contenido

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
Peso(mg)	814.42		790.88		1049.3		798.34		766.51	
Ds	9.58		9.33		12.08		14.71		12.56	
Cv (%)	1.18		1.18		1.15		1.84		1.64	
% PA	100		99.59		99.76		99.21		99.68	
Ds	1.2		1.1		1.0		1.7		1.9	
Cv (%)	1.17		1.14		1.02		1.76		1.86	
Va	2.8	✓	2.7	✓	2.8	✓	4.2	✓	4.4	✓

Ds=Desviación estándar; Cv= Coeficiente de variación; Va= Valor de aceptación; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.1.6. Tiempo de Desintegración

Para la ejecución de este análisis se tomó en cuenta las condiciones que establece la USP 35 NF 30, la misma que menciona que al cabo de 30 minutos, debe desintegrarse el 100% de las tabletas, es así que todas las tabletas empleadas cumplen con las características antes mencionadas, como se muestran en la **Tabla 8-3**. Los resultados obtenidos para este análisis son el promedio de 6 tabletas.

Tabla 8-3. Resultados de Tiempo de Desintegración

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
Td (min)	4:10	✓	7:10	✓	7:10	✓	10:00	✓	4:55	✓

Td= Tiempo de desintegración; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.1.7. Disolución

Una vez realizado el estudio de disolución, me permitió apreciar la cantidad de activo que ha sido liberado en un tiempo que se encuentra establecido por la USP 35 NF 30, la misma que menciona que una vez transcurrido 30 minutos, la cantidad de activo liberada debe encontrarse sobre el 75%, de acuerdo a esta limitante se debe mencionar que todas las tabletas empleadas fueron aceptadas debido a que si cumplen con el porcentaje requerido en los 30 minutos como se muestran en la **Tabla 9-3**. Los resultados obtenidos para este análisis son el promedio de 6 tabletas.

Tabla 9-3. Resultados de Disolución

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	I		J		K		L		M	
QT (%)	87.46	✓	112.87	✓	109.58	✓	92.79	✓	109.83	✓

QT (%) = % de ciprofloxacina liberada en 30 min; ✓= cumple; ✗= no cumple

**Realizado por:** Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

Sin embargo, otro requisito que se necesita para el ensayo de disolución, es la elaboración de una curva de calibración con el estándar de ciprofloxacino, para lo cual se ocupó un estándar de referencia con una pureza de 99.42%  $\pm$ 0.54%, el mismo que presenta el siguiente número de lote HB00N1707006, todo esto se efectuó para poder identificar la concentración disuelta, de cada una de las muestras obtenidas en el tiempo establecido.

### 3.1.7.1 Curva de Calibración del estándar de Ciprofloxacino

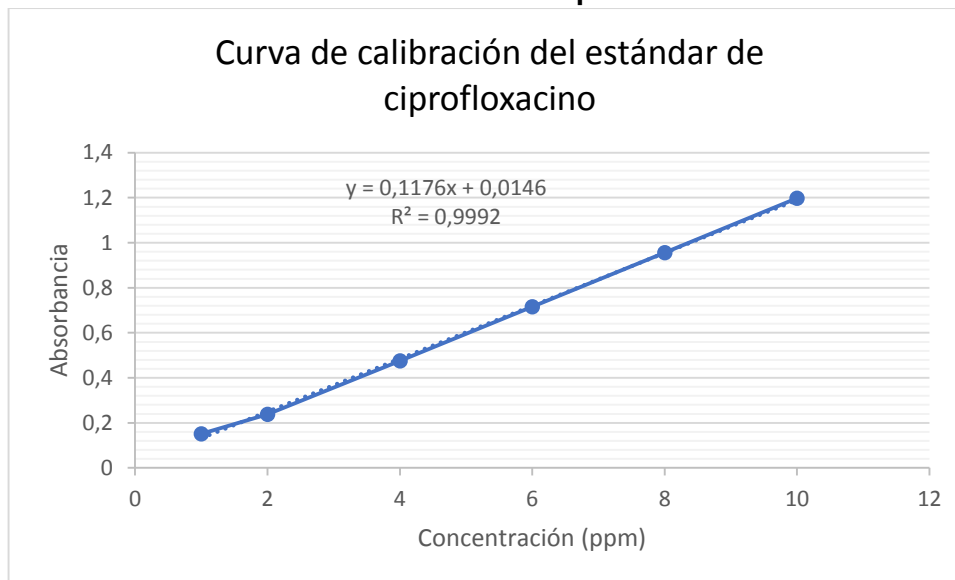


Figura 1-3. Curva de calibración del estándar de Ciprofloxacino.

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

## 3.2. Perfiles de disolución

Para la elaboración de los perfiles de disolución, se trabajó bajo idénticas condiciones experimentales, para cada una de las casas farmacéuticas que fueron empleadas en este estudio, de acuerdo a lo que se encuentra especificado por la USP 35 NF 30, y con la curva de calibración que se muestra en la **Figura 1-3**. Se calcularon las concentraciones disueltas, de cada una de las muestras en el tiempo establecido.

### 3.2.1. Porcentaje de ciprofloxacino liberado

La cantidad de ciprofloxacino liberado, por las tabletas de cada una de las casas farmacéuticas empleadas, y expresada en porcentaje en el tiempo establecido se la puede apreciar en la **Tabla 10-3**.

Tabla 10-3. Porcentaje de Ciprofloxacino liberado

Tiempo (min)	QT (%)				
	I	J	K	L	M
0	0	0	0	0	0
1	30,18	44,42	8,02	2,59	41,03
5	65,67	81,92	46,11	56,69	74,53
10	68,73	87,59	77,05	75,83	85,06
15	70,98	90,88	87,71	80,19	90,04
20	72,89	99,93	94,30	83,58	94,24
25	76,11	108,38	99,58	87,36	97,26
30	87,46	112,87	109,58	92,79	109,83

QT (%) = % de ciprofloxacino liberado

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

Cada uno de los perfiles de disolución que se obtuvieron de las tabletas de ciprofloxacino de 500 mg de cada casa farmacéutica se los puede apreciar en la **Figura 2-3**.

### 3.2.2 Construcción de perfiles de disolución

En la **Figura 2-3**. Se puede apreciar que los perfiles de disolución de las tabletas empleadas de cada una de las casas farmacéuticas, no muestran un comportamiento similar bajo las condiciones que fueron analizadas, a pesar de ello el perfil de disolución de la casa farmacéutica L y el del medicamento de referencia, demuestran que poseen una utilidad menor a la que presentan las demás casas farmacéuticas. Los resultados obtenidos para este análisis son el promedio de 6 tabletas.

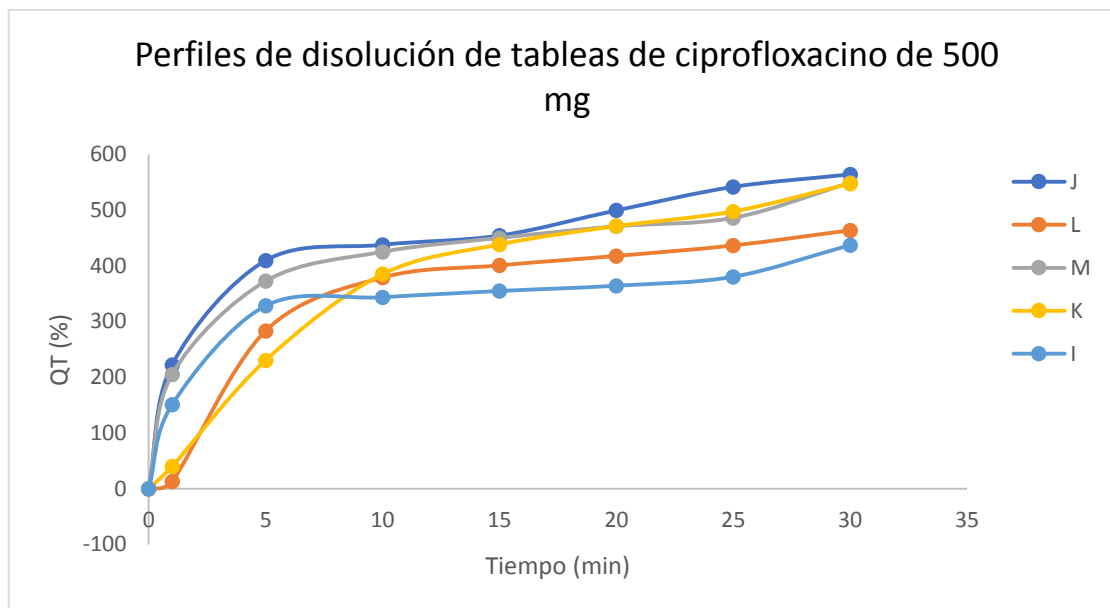


Figura 2-3. Perfiles de disolución de tabletas de ciprofloxacino de 500 mg

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

### 3.3 Comparación de los perfiles de disolución

#### 3.3.1. Aplicación del modelo dependiente

Una vez aplicado el modelo dependiente, el cual es un método que me permitió identificar a que modelo matemático se ajusta cada uno de los perfiles de disolución, de acuerdo al menor valor obtenido según Akaike que presentaron, los laboratorios J, L y el de referencia se ajustan al modelo de Korsmeyer- Pepas; el laboratorio K y el laboratorio M se ajusta al modelo Weibull, como se muestra en la **Tabla 11-3**.

Tabla 11-3. Aplicación del modelo dependiente

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial				
	I	J	K	L	M
Modelos dependientes	Korsmeyer-Pepas	Korsmeyer-Pepas	Weibull	Korsmeyer-Pepas	Weibull

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

#### 3.3.2. Aplicación del modelo independiente

Luego del estudio realizado, se calcularon los valores del modelo independiente los cuales se enfocaron, en la obtención del factor de similitud  $f_2$  y el factor de diferencia  $f_1$ , entre cada uno de los perfiles de disolución de los medicamentos empleados en este trabajo. El perfil de disolución de los laboratorios J, K, L y M, deben ser comparados con el perfil de disolución del medicamento de referencia I.

Teniendo en cuenta que la USP 35 NF 30, menciona que para que los perfiles de disolución presenten similitud entre sí, el valor calculado de  $f_2$  debe ser  $\geq$  a 50. En este caso como se muestra en la **Tabla 12-3**. Ningún laboratorio supera esta característica por lo que los perfiles de disolución no presentan similitud alguna. Debido a esta particularidad se procedió al cálculo del factor de diferencia  $f_1$ , el cual debe ser  $\leq$  a 15 según lo mencionado por la USP NF 30, donde se encontró que existe diferencia entre los perfiles de disolución, debido a que los valores obtenidos de  $f_1$  se encuentran sobre el valor permitido

Tabla 12-3. Resultados de la aplicación del modelo independiente

Modelos Independientes	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial							
	J		K		L		M	
$f_1$	32.61	✘	28.34	✘	16.98	✘	25.41	✘
$f_2$	48.16	✘	43.88	✘	43.92	✘	48.11	✘

✓= cumple; ✘= no cumple

Realizado por: Llerena Ramos Carlos Alfredo, 2019

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos para el análisis de control de calidad, engloban las características organolépticas, donde se apreció que todas las tabletas empleadas en este estudio, presentan un olor que se encuentra apto para su consumo, el mismo que cumple las condiciones para que pueda ser empleado en un tratamiento, debido a que todas las tabletas presentan recubrimiento el cual enmascara el olor del principio activo, es por ello que L. Mark Fisher, y sus colaboradores publicaron en la revista “The American Journal of Medicine” en la cual mencionan que el tratamiento con ciprofloxacina es bien aceptado debido a que presenta, un amplio espectro de acción y los pacientes a los que se les receta ciprofloxacino acceden a este tratamiento debido a que su olor y sabor no son desagradables, es por ello que su uso se lo realiza a nivel de todo el mundo.

Se debe tomar en cuenta que al considerar el aspecto general de las tabletas el laboratorio M y el de referencia I, mostraron tipologías optimas en el 100% de las tabletas que se emplearon, para cada una de las pruebas que se ejecutaron, por lo que se debe recalcar que el laboratorio M y el laboratorio I mantienen la calidad durante todo su proceso de manufactura hasta que llegan al paciente.

Con los resultados obtenidos de las Características Geométricas todas las tabletas empleadas cumplen de manera adecuada con las especificaciones, estipuladas las mismas que dan a conocer

que han pasado por un correcto proceso de elaboración tecnológica, como lo menciona “Tait” en la investigación que realizo sobre la calidad de las tabletas de ciprofloxacino.

En los ensayos ejecutados para verificar si las tabletas empleadas cumplen con las características mecánicas; la dureza encontrada durante la ejecución de este estudio, no exhibe un límite máximo establecido, debido a que presentan material de recubrimiento todas las tabletas empleadas, es así que ninguno de los laboratorios analizados sobrepasan el 5% en cuanto al valor de desviación estándar, cumpliendo con los requisitos para este análisis, en el caso que no presenten material de recubrimiento el límite máximo permitido en cuanto a dureza para tabletas es de 9 Kilopondios, según lo mencionado por “Garzón y López”, hay varios aspectos que se deben tomar en cuenta, la fuerza con la que han sido comprimidas, que puede ser más de la establecido por la USP 35, eso afectaría todos los demás análisis como la friabilidad, la desintegración y por ende el proceso de disolución.

Dentro de los ensayos de friabilidad se tiene que todas las tabletas empleadas cumplen con el límite máximo que dicta la USP 35 NF 30, la cual menciona que el porcentaje de pérdida no debe exceder más del 1%, este aspecto es de consideración debido a que es un control que garantiza que las tabletas se encuentren en condiciones óptimas, desde su manufactura, durante su transporte, hasta que llegue a los pacientes.

En el análisis de uniformidad de contenido se encontró que todos los laboratorios cumplen con el requisito, de que el valor de aceptación debe ser  $\leq$  al 15 %, cuando se han empleado 10 tabletas el mismo que dicta la USP 35 NF 30, con la ejecución de este análisis y con el de disolución se complementan y se puede decir que las tabletas contienen la cantidad que declaran de activo.

Los resultados en cuanto al tiempo de desintegración se cumplen, por todas las casas farmacéuticas de acuerdo a los requisitos que se establecen por la USP 35 NF 30, la cual menciona que en 30 minutos se debe desintegrar la totalidad del medicamento, con los resultados de esta prueba se puede apreciar de una manera más clara que la absorción del principio activo ocurre sin ningún problema.

La prueba de disolución *in vitro* brinda información útil, al comparar la biodisponibilidad, entre fármacos, gracias a esto se debe tener en cuenta el sistema biofarmacéutico que ayuda a clasificarlos de manera adecuada, todo esto se encuentra demostrado en un estudio realizado por “Elizabeth Mora”, en la Universidad de Colombia, el mismo que se encuentra bien sustentado y que brinda información certera y veras al momento que se desee realizar un análisis cuantitativo de la cantidad de un determinado medicamento en el torrente sanguíneo, así como también la



absorción que este presenta, de tal manera que estos resultados puedan ser extrapolados y aplicados in vivo, en este estudio todas las tabletas empleadas cumplieron con los criterios que se mencionan en la USP 35 NF 30, debido a esto se debe mencionar que las tabletas analizadas si liberan la cantidad de activo deseada, pero no se puede asegurar que los medicamentos genéricos sean similares al de referencia sin que antes se hayan construido un perfil de disolución con cada uno de los medicamentos.

Luego de realizado la prueba de disolución, logré identificar si hay o no equivalencia farmacéutica, *in vitro*, este tipo de pruebas se realizaron bajo condiciones similares, para todas las tabletas sin importar si son genéricas, o son las del medicamento innovador, de tal manera que no ocurran cambios de ningún tipo, con los resultados obtenidos, de ( $f_2$ ) pude demostrar que las casas farmacéuticas empleadas en este estudio, no son equivalentes al medicamento de referencia.

A nivel de Latinoamérica, estudios de control de calidad deben ser estudiados, debido a que este tipo de análisis no se realizan de modo significativo en el Ecuador, pero no es el único país que no cuenta con este tipo de estudios, los cuales brindan información acerca de la calidad, la seguridad y la eficacia que estos presentan desde el momento que son elaborados hasta cuando los pacientes los adquieren.

Los estudios de equivalencia farmacéutica de tabletas de ciprofloxacina se realizan, en países del exterior como Nigeria en 2009 “Lawal” en el estudio que se realizó, tres de los 5 laboratorios analizados no cumplen con el factor de similitud, (Adegbolagun, et al., 2007, pp. 737-745) Olorufemi & Ochekepe, en México “Martínez María” en el 2010 de igual manera hay varios laboratorios que no cumplen con los valores de similitud debido a que no cumplen con los requisitos establecidos, en Nigeria “Uduma Osonwa” en el 2011, en Perú “Collavinos Cesar & Gutiérrez Roger”, en Kenia “Minieto Daniel”, en Nigeria “Mohammed Fátima”, en el 2014, en Irack “Abbas Mohammad & Raheem Maryam”, en ECUADOR “Arreaga & Suarez” en el 2017 realizaron estudios que analizan la equivalencia farmacéutica de ciprofloxacina, el mismo que después de obtener los cálculos respectivos del factor de similitud dos laboratorios cumplen con el factor de similitud, de un total de seis, de acuerdo a lo mencionado en el estudio realizado en donde el autor menciona que esto se debe a mala formulación, y a un mal proceso de manufactura, en este estudio realizado por “Suarez” en el 2017, no se realiza la determinación de los perfiles de disolución.

En todos los estudios que se han realizado, se ha verificado que hay más de un laboratorio que no cumple con los requisitos establecidos, en cuanto al valor, del factor de similitud al ser

comparados con el medicamento innovador. Cabe recalcar que esto también se produce en el análisis que realice durante este estudio.

Las diferencias que muestran los medicamentos genéricos una vez analizados, a través de un perfil de disolución se debe, a los excipientes empleados, como también al proceso por el que han sido elaborados, una pequeña variación en estos aspectos ocasiona grandes diferencias, al momento de someterlos a un análisis de control de calidad, como se lo ejecuto durante este estudio.

## CAPITULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CONCLUSIONES

El medicamento a ser considerado como referencia debe encontrarse inscrito en el Libro Naranja “, y aprobado por la “FDA”.

Mediante la comparación de cada uno de los perfiles de disolución, tomando en cuenta los valores del factor de similitud ( $f_2$ ) obtenidos por cada laboratorio, se concluye que no se presenta similitud entre las tabletas de las casas farmacéuticas evaluadas y las del Ciproval®, ya que los valores de  $f_2$  son: J ( $f_2= 48.16$ ), K ( $f_2= 43.88$ ), L ( $f_2= 43.92$ ) y M ( $f_2= 48.11$ ), por lo tanto, las tabletas analizadas no presentan equivalencia farmacéutica con el medicamento de referencia. Igualmente, de acuerdo a los valores de factor de diferencia de las formulaciones de prueba (J, K, L y M), se concluye que existe diferencia entre de tales perfiles de disolución y el perfil de disolución del medicamento de referencia.

Luego de analizados los parámetros de control de calidad de los laboratorios evaluados, se observa que los valores de: a) dureza, b) uniformidad de contenido, c) friabilidad, d) tiempo de desintegración y e) disolución, se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP 35 NF 30.

Finalmente, para conocer el modelo de mejor ajuste de las cinéticas de disolución de las tabletas ensayadas se ocuparon modelos matemáticos dependientes, de modo que los laboratorios I, J y L, se ajustan al modelo de Korsmeyer- Pepas, mientras que los laboratorios K y M se ajustan al modelo de Weibull.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda que agencias que regulan y controlan el uso adecuado de medicamentos como ARCSA (Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia sanitaria), y la OMS, incentiven este tipo de estudios, de tal manera que los medicamentos que se comercialicen, presente similitud farmacéutica entre sí, y que los análisis y la información realizada se encuentre disponible para toda la población, sin excepción.

Se recomienda crear en la ESPOCH un laboratorio que se dedique, al análisis farmacéutico de medicamentos, el mismo que sea utilizado por estudiantes para, aportar con información de calidad, seguridad y eficacia del uso de medicamentos.

Se recomienda integrar este estudio con un análisis *in vivo* con la finalidad de que se pueda producir un análisis de comparación y apreciar si es posible la extrapolación de los resultados de un estudio *in vitro* a uno *in vivo*.

## BIBLIOGRAFÍA

**Acuna, C. Coordinadora de la OPS.** El Telégrafo. *El Telégrafo*. [En línea] 28 de Septiembre de 2015. Disponible en: <https://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/6/la-ops-promueve-el-consumo-de-medicamentos-genericos>.

**Acuña, Raúl;** Revista Medica Clínica las Condes. Diarrea Aguda, vol 25, nº 5, pp.556-710

**Adegbolagun, y otros, 2007.** Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol 6,( nº 3), pp. 737-745.

**Ahmed, y otros, 2016.** Equivalent Assessment of Ciprofloxacin Tablets Available in KSA : A Post Market Surveillance Study for Cost Effective Treatment. *Research Gate*, vol 8, nº 1, pp. 13-18.

**Albir, María José.** *Edruida Farmacoterapia para pacientes y ciudadanos*. [En línea] 2017. [Citado el: 29 de Enero de 2019]. Disponible en: <https://www.edruida.com/single-post/Formas-farmac%C3%A9uticas-s%C3%B3lidas-v%C3%ADa-oral-y-sublingual>

**Alovero, y otros, 2003.** In vitro pharmacodynamic properties of a fluoroquinolone pharmaceutical derivative: hydrochloride of ciprofloxacin-aluminium complex. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol 21, nº 5, pp. 446-451.

**Andretta A, Hector;** *Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de Liberación. Usos de distintos modelos*, *Acta Farmaceutica Bonaerens*, vol 22, nº 4 (2003), (Buenos Aires- Argentina) pp. 355-363.

**ARCSA (2015).** *'NORMATIVA SANITARIA CONTROL DE MEDICAMENTOS'*, 0, pp. 1-11.

**Balentine Jerry, Davis Charles;** "Prostate Infections". *Emedicinehealth* [en línea], 2018, pp 5-25. [Consulta 11 Febrero 2019]. Disponible en: [https://www.emedicinehealth.com/prostate\\_infections/article\\_em.htm#prostate\\_infections\\_treatment](https://www.emedicinehealth.com/prostate_infections/article_em.htm#prostate_infections_treatment)

**Bañuelos Hernandez ,Angel Ernesto;** "Comprehendere Scire Est". *Revista de Educación y Divulgación de la Ciencia, Tecnología e Innovación*. Departamento de Ciencias de la Salud; Clara

Pelayo Zaldivar, Departamento de Biotecnología; José Alberto Mendoza Espinoza, Catedra Alfredo Sánchez Marroquín [en línea], (2016), pp. 556–710. [Consulta 16 Diciembre 2018]. Disponible en:

**Behnam Davani, Ph.D.,MBA;** *NEW DRUG :Senior Scientist* [en línea]. Pharmacopeial Forum: Page 1861, 2008, [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: [http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0\\_m17870.htm](http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m17870.htm)

**Bermejo Marival;** *Estudios de liberación. Correlaciones in vitro in vivo Sistema clasificación biofarmacéutico. BCS, diferentes normativas de la EMEA y la FDA establecen las condiciones bajo las cuales un ensayo de disolución puede utilizarse para obtener una “ bioexención ” (“ biowaiver ”)*, (2004), (España) pp. 1–22.

**Bihari, Michael;** *Verywell Health*. [en línea]. 2018, pp. 14-18. [Consulta 23 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/how-to-use-oral-medications-1124088>

**BIOSIM.** *Biosim*. [En línea] 2016. [Citado el: 14 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://www.biosim.es/que-es-la-intercambiabilidad/>.

**Bourne, David;** *Bioavailability Studies*. [en línea]. 2018, pp. 3-9. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.boomer.org/c/p4/c10/c1002.php>

**Brevedan, y otros, 2009.** Pharmaceutical Equivalence of Ciprofloxacin Tablets in Argentina. *LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY*, vol 28, nº 5, pp. 768-774.

**Brugueras; et al.** “Actualidad de las quinolonas”, *Revista Cubana de Farmacia*, vol 39, nº 1(2005), (Cuba) pp.1-12.

**Califf, Robert;** *ScienceDirect Therapeutic Equivalence*. [en línea] 2018 [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/therapeutic-equivalence>

**Carrión Recio Gonzáles, Carlos Alberto;** Bioequivalencia.. *Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I*, vol 33, nº 2 (2003), pp. 137-142.

**Castellano, Patricia;** ‘Control de Calidad en la Industria Farmacéutica’,(2006), (Santa Fé-Argentina) pp. 1–15.

**Colins, Eduard;** *Women´s and Children´s health Network Pareting and Child Health*. [en línea]. 2016, pp. 12-14. [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <http://www.cyh.com/HealthTopics/HealthTopicDetails.aspx?p=114&np=304&id=1626>

**Comision de Legislacion y Codificacion (2011).** ‘Ley de medicamentos genericos de uso humano’, pp. 9–14.

**Cook Jung, Helgi et al.** Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, ‘*Comparison of dissolution profiles. Impact of criteria of different regulatory agencies on f2 calculation*’, [en línea], (2012), (Mexico) 43(3), pp. 67–71. [Consulta 20 Julio 2018]. ISSN 10273956. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300007](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007).

**Costa Paulo, Lobo José;** European Journal of Pharmaceutical Sciences Modeling and comparison of dissolution profiles. *ScienceDirect*, vol 13, nº2 (2001), pp. 123-133.

**Costa, Paulo & Sousa, Manuel;** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. [en línea]. 2016, pp. 1-11. [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bf8b/7a9c58518ca5f2773f491868817480a0f048.pdf>

**Cynthia, F. 2017 .** Expreso.ec. [En línea] 27 de Junio de 2017 . [Citado el: 19 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://www.expreso.ec/actualidad/las-cinco-enfermedades-que-mas-afectan-al-ecuatoriano-JG1495795>.

**Dandre, Satendra;** *Pharma Tips*. [en línea]. 2018, pp. 1-6. [Consulta 28 Enero 2019]. Disponible en: <http://www.pharmatips.in/Articles/Pharmaceutics/Capsules/Types-Of-Capsules.aspx>

**De la plata, Nacional;** *Universidad Nacional de la Plata Buenos aires Argentina*. [en línea]. 2011, pp. 21-34, 45-49. [Consulta 15 Diciembre 2018]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2715>

**Delgado Bernard, Claudio;** 'Generic Drugs, Generic Interchangeable, Innovative and therapeutic effect by Who and peruvian legislation', vol 3, n° 1 (2016),(Peru) pp. 183–189.

**Diaz M; &. and Errecalde M;** *Informacion Terapéutica del sistema Nacionl de Salud 'Aclaraciones al concepto de genérico'*, vol 22, n° 3 (1998), pp. 68–72.

**Díaz, Adrian.** 'Enfermedades Crónicas no Transmisibles: un abordaje desde la promoción de espacios saludable', *OPS/OMS Ecuador*. [En línea] 2018. [Citado el:18 de Julio de 2018]. Disponible en: [https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=698-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-un-abordaje-desde-la-promocion-de-espacios-saludable-adrian-diaz-asesor-de-ops-oms-en-ecuador&category\\_slug=documentos-2018&Itemid=599](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&alias=698-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-un-abordaje-desde-la-promocion-de-espacios-saludable-adrian-diaz-asesor-de-ops-oms-en-ecuador&category_slug=documentos-2018&Itemid=599).

**Díaz, Víctor; et al.** *Revista de Divulgacion de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*. [en línea]. 2015, pp. 1-12. [Consulta 14 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.sabermas.umich.mx/archivo/articulos/185-numero-2311/359-las-quinolonas-una-historia-de-antibioticos-sinteticos.html>

**Dupont, Chistopher;** *Diarreas Agudas. Elsevier Masson EM consulte*, vol 14, n° 10(2009), pp. 1-9.

**E.Osonwa; et al.** Enhancement of antibacterial activity of ciprofloxacin hydrochloride by complexation with sodium cholate. *Science Direct*, vol 55, n° 2 (2017), pp. 233-237.

**Estévez, Francisco; et al.** *Revista Médica Uruguay, 'Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos'*, [en línea], (2012), (Montevideo- Uruguay) 28(3), pp. 165–173. [Consulta 20 Julio 2018]. ISSN 1688-0390. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/28/3/2/es/2/resumen/>.



**Fernandez, Edgar Palomino;** *Calaméo*. [en línea]. 2016, pp. 24-28. [Consulta 15 Enero 2019].  
Disponible en: <https://es.calameo.com/books/00025658657a448e76188>

**FEUM (2017).** *Farmacopea de los estados U. M. (2017) Río Rhin 57 col. Cuauhtémoc 06500, del. Cuauhtémoc Ciudad de México, Méxic*

**Flores Rendon, Laura;** *Estudios de equivalencia in vitro de formulaciones genéricas, Universidad Complutence Madrid*. [en línea]. 2015, pp. 4-6. [Consulta 15 Diciembre 2018].  
Disponible en:  
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20REDONDO%20FLOREZ.pdf>

**Garcia Gutiérrez, Bianka Gisela;** *Validación de un método espectrofotométrico UV- VIS para la determinacion de Ciprofloxacina en formulaciones solidas producidas por Laboratorio Bengoechea de Managua*. [en línea]. 2008, pp. 39-40. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en:  
<http://repositorio.unan.edu.ni/65/1/85359.pdf>

**Gautami, José;** *Liquid Dosage Forms. Trade Science Inc. Nano Science & Nano Technology: An Indian Journal*, vol 10, nº 2 (2016), pp. 101-106.

**Gómez Rojas Ricardo;** *In vitro-in vivo Pharmacokinetic correlation model for quality assurance of antiretroviral drugs. Colombia Medica*, vol 46, nº 3 (2015), (Colombia) pp.15-17.

**Gómez Rojas, Ricardo; & Valencia Restrepo, Piedad;** *In vitro-in vivo Pharmacokinetic correlation model for quality assurance of antiretroviral drugs*. 3ªed. Colombia, pp.15-17.

**Gonzáles, María del mar;** *Estudio de la influencia de los parámetros tecnológicos y de formulación sobre la liberación de teofilina en comprimidos matriciales lipídicos.(Trabajo de Tesis). (Doctorado) Universidad de Granada, España*. [en línea]. 2012, pp. 1-13. [Consulta 10 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/2145551x.pdf>

**González, Ronald;** *Departamento de Farmacología Teoría de Formas Farmacéuticas Universidad de Costa Rica*. [en línea]. 2015, pp. 1-13. [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en:

**Guzman, Gerard; et al.** International Journal of Advances in Pharmaceutics, '*Phytochemical screening and antimicrobial activity of Capsicum chinense Jacq.*', [en línea], (2016), (Santo Tomas- España) 43(3), pp. 12–20. [Consulta 20 Julio 2018]. ISSN 2320–4923. Disponible en: [doi: 10.7439/ijap](https://doi.org/10.7439/ijap).

**Harahap, Yahdiana; et al.** Journal of Bioequivalence and bioavailability, '*A bioequivalence study of two azithromycin tablet formulation in Indonesian healthy subjects*', [en línea], (2012), (Indonesia) 5(5), pp. 48–51. [Consulta 20 Julio 2018]. Disponible en: [doi: 10.4172/jbb.1000111](https://doi.org/10.4172/jbb.1000111).

<http://www.comprendamos.org/alephzero/82/ciprofloxacina.html>

[http://www.dftc.ucr.ac.cr/images/Documentos/Manuales\\_Practicas/Medicina/Teor%C3%ADa\\_de\\_Formas\\_Farmac%C3%A9uticas.pdf](http://www.dftc.ucr.ac.cr/images/Documentos/Manuales_Practicas/Medicina/Teor%C3%ADa_de_Formas_Farmac%C3%A9uticas.pdf)

**Jato Vila, Jose Luis;** *Tecnología Farmacéutica, Formas Farmacéuticas*. Madrid-España, 2001, pp. 84-146.

**Juárez José, R.** 'Artículo de Revisión', *¿Por Qué La Necesidad De Realizar Estudios De Bioequivalencia?* [en línea], (2014), (San Marcos) 17(2), pp. 61–63. [Consulta 20 Julio 2018]. ISSN 2530-2787. Disponible en: [doi: 10.17843/rpmesp.2017.343.2792](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2792).

**Kennard Fogoros, Richard Jerry;** *Verywellhealth*. [en línea]. 2018, [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/urinary-tract-infections-symptoms-2328460>

**Koo, Ingrid;** *Infectious Diseases Infectious Diarrhea*. [en línea]. 2018, pp. 1-18. [Consulta 13 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/diarrheal-diseases-101-1958810>

**Le, Jennifer;** *MSD MANUAL Consumer Version Drug Administration*. [en línea]. 2018, pp. 1-6. [Consulta 23 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/home/drugs/administration-and-kinetics-of-drugs/drug-administration>

**López, José;** *INFO-FARMACIA*. [en línea]. 2010, pp. 1-6. [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/fraccionamiento-de-comprimidos>

**López; et al.** *PORTALFARMA, BOTPLUS*. [en línea]. 2015, pp. 1-10. [Consulta 10 Febrero 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2003/4/22/15417.pdf>

**Macias Suárez, Génesis Abel;** *Repositorio de la Universidad de Guayaquil*. [en línea]. 2017, pp. 14-19. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/20139/1/BCIEQ-T-0201%20Macias%20Arreaga%20Abel%20Adr%C3%ADan%3B%20Su%C3%A1rez%20Mateo%20Gen%C3%A9sis%20Liliana.pdf>

**Maguiña Vargas, Ciro & Solari Zerpa, Lesly;** Nuevas y viejas quinolonas. *Rev Med Hered*, vol 13, n° 4(2002), pp. 153-159.

**Manimaran, Victor;** *SRM University Department of Pharmaceutics college of Pharmacy*. [en línea]. 2012, pp. 1-15. [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en: <http://www.srmuniv.ac.in/sites/default/files/files/TABLETS.pdf>

**Marcin; et al.** *Healthline Everything You need to Know About Urinary Tract Infection*. [en línea]. 2017, pp. 1-5. [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/urinary-tract-infection-adults>

**Marcin; et al.** *Newsletter Bacterial Gastroenteritis*. [en línea]. 2016, pp. 10-18. [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/bacterial-gastroenteritis>

**Màrquez Marta, Valls; & Cano Puerto, Rafael;** *Elaboracion de medicamentos oficinales y magistrales*, 'RD 175 / 2001', vol 15, n° 7 (2001) pp. 30-37.

**Martínez Fuentes, Fernando;** *Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid, facultad de Ciencias Biológicas*. [en línea]. 2010, pp. 13-20. [Consulta 15 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/X/3/X3002301.pdf>

**Martínez; et al.** *Redalyc Trabajo científico*. [en línea]. 2010, pp. 43-49. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/579/57916060006/>

**McEvoy, G.K;** *American Hospital Formulary Service- Drug Information, U.S. National Library of Medicine TOXNET*. [en línea]. 2001, pp. 739. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+85721-33-1>

**Ministerio de Salud Publica/ Consejo Nacional de Salud (2005).** *'Política Nacional de Bioética', p. 21*. Disponible en: [file:///C:/Users/Casa/Downloads/bt60 \(1\).pdf](file:///C:/Users/Casa/Downloads/bt60%20(1).pdf).

**Navarro, Maikel., & Yaslenis, Yania.** Validation of the ultraviolet spectrophotometry method for the quality control of ciprofloxacin chlorhydrate in Ciprecu tablets. *Rev. Cuvana Farm*, vol 48, n° 2(2014) pp. 1-9

**Noriega, Inés;** *ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN Facultad de Química UNAM*. [en línea]. 2015, pp. 1-35. [Consulta 18 Febrero 2019]. Disponible en: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/disolucion\\_1\\_4661.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/disolucion_1_4661.pdf)

**Olivera; et al.** Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ciprofloxacin Hydrochloride. *Wiley Online Library*. vol 10, n° 12 (2010), (EE.UU) pp.1-12.

**Oliviera, Ralph;** *Journal of Bioequivalence y Bioavailability*. [en línea]. 2014, pp. 1-12. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/pharmaceutical-equivalence-and-bioequivalence-of-radiopharmaceuticals-thinking-the-possibility-of-generic-radiopharmaceuticals-jbb.1000175.pdf>

**OMS, OPS (2014).** *Organizacion Mundial de la Salud, Organizacion Panamericana de la Salud Ecuador.* [Consulta 18 Diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1201:mayo-5-2014&Itemid=972](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=1201:mayo-5-2014&Itemid=972)

**OPS (2011).** *Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos*. Washington, D.C.

**Ospina; et al.** A comparative biopharmaceutical study of brands of ciprofloxacin tablets available on the Colombian market. *Revista de Salud Pública Scielo.* vol 14, n° 4 (2012), (Colombia) pp.1-15.

**Ozioko, Calistus;** *Pharmapproach.com. Unifying for progress.* [en línea]. 2017, pp. 1-19. [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.pharmapproach.com/solid-dosage-forms-tablets/>

**Pérez Ledón, Luis; & Hernández Cháves, Abel;** *Farmacología general. Una guía de estudio.* Mexico-Mexico, D.F, pp. 37-46,203-208.

**Pervin Most, Shahnaj.** ‘Comparative study of different Brands of azithromycin tablets’, *Global Journal of Medical Research* (Trabajo de Titulación). (Licenciatura en Farmacia). Daffodil International University, Dhanmondi, Dhaka, Bangladesh. 2014. pp. 25–28.

**Pliva, D.** *Wipo World Intellectual Property Organization.* [En línea] 2012. [Citado el: 14 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://www.wipo.int/ipadvantage/en/details.jsp?id=906>.

**Pliva.** *eMedExpert.* [En línea] 1991. [Citado el: 14 de Julio de 2018]. Disponible en: <http://www.emedexpert.com/facts/azithromycin-facts.shtml>.

**POLIO, CARMEN. 2014.** *Prezi.* [En línea] 10 de Junio de 2014. [Citado el: 14 de Julio de 2018]. Disponible en: <https://prezi.com/jis8mub8jqas/perfiles-de-disolucion/>.

**Quesada Arguedas, José;** ‘*Actualización Médica Periódica*’, vol 3, nº 58 (2006), pp. 1–5.

**Recio Carrión, Dayami;** et al. *Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I*, vol 33, nº 2 (1999),(Cuba) pp. 137–142.

**Rodriguez, Zoila.** ‘Centro de informacion de medicamentos’, *Direccion General de medicamentos insumos y drogas*. [En línea] 2015. [Citado el:15 de Julio de 2018]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTN\\_Oct\\_2010/MR\\_SIMT\\_1-2-Centro\\_info\\_med\\_Digemid.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/TrabSalud/ReuTec/RTN_Oct_2010/MR_SIMT_1-2-Centro_info_med_Digemid.pdf)

**Rogers, Graham.,& Valencia, Ann.** *Newsletter*. [en línea]. 2017, pp. 1-7. [Consulta 11 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/prostate-infection>

**Román, Enriqueta., & López, Josefa.** *Asociación Española de Pediatría AEPED*. [en línea]. 2015, pp. 1-10. [Consulta 13 Febrero 2019]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea\\_ag.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea_ag.pdf)

**Ruiz Esperanza, María.** La intercambiabilidad de medicamentos. Consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas, Depto. de Cs. Biológicas - Facultad de Cs. Exactas. [En línea] (Trabajo de Tesis). (Doctorado) Universidad Nacional de la Plata, Buenos Aires, Argentina. 2011. pp. 21-34, 45-49, [Consulta: 2018-07-16].Disponible en : <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2715>.

**Sahoo, Peter;** *Pharmacy Pharmaceutical Technology*. [en línea]. 2007, [Consulta 29 Enero 2019]. Disponible en: <http://nsdl.niscair.res.in/jspui/bitstream/123456789/315/1/Tablet%20Technology%20Edited.pdf>

**SAVAL., Laboratories;** *LS SAVAL Pharmaceutical*. [en línea]. 2018, pp. 1-9. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <https://www.savalcop.com/es/productos/CIPROVAL.html>

**Segovia, Rosa Milan;** *Cinéticas de disolución*. [en línea]. 2007, pp. 1-18. [Consulta 12 Febrero 2019]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/98814717/Cinetica-de-Disolucion>

**Sfanos, Karen., & De Marzo, Angelo.** Infections and inflammation in prostate cancer. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, vol 1, n° 1 (2015), (Canada) pp.3-11.

**Sharma, y otros, 2017.** Interplay of the Quality of Ciprofloxacin and Antibiotic Resistance in Developing Countries. *Frontiers in Pharmacology*, vol 8, n° 546, pp. 1-11.

**Society, American Chemical;** *ACS Chemistry for life*. [en línea]. 2016, [Consulta 14 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/c/ciprofloxacin.html>

**Tait, Keith;** 'Industria farmacéutica', in *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*. Estados Unidos, 2009, pp. 79.1-79.20.

**Tébar Vanesa.** F. Colegio profesional Fisioterapeutas de Castilla y León, 'Formas Farmacéuticas y Vías de Administración'. [en línea], (2011), (España) 12, pp. 4-23, . [Consulta 21 Julio 2018]. Disponible en: <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/CursoFisioteraputas/3.-FORMASFARMACUTICASYVIASDEADMINISTRACION.pdf>.

**Tébar, Vanesa;** *Colegio Profesional Fisioterapeutas de Castilla y León*. . [en línea]. 2015, pp. 8-11. [Consulta 18 Febrero 2019]. Disponible en: <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Curso%20Fisioterap%20C3%A9utas/2.-%20Farmacocin%20C3%A9tica%20y%20Farmacodinamia.pdf>

**TERÁN, MARÍA;** *Eprints UANL*. [en línea]. 2010, pp. 13-22. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/2189/1/1080190953.pdf>

**Uduma; et al.** *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. [en línea]. 2011, pp. 1-5. [Consulta 16 Enero 2019]. Disponible en: [http://japsonline.com/admin/php/uploads/128\\_pdf.pdf](http://japsonline.com/admin/php/uploads/128_pdf.pdf)

**USP (2012).** *Farmacopea de los Estados Unidos de América*.

**Volonté María, Escales;** et al. 'Equivalencia farmacéutica de comprimidos conteniendo

*clorhidrato de propranolol*, *Acta Farmaceutica Bonaerense*, vol 24, n° 4 (2005), (Buenos Aires-Argentina) pp. 538–542.

**Zhongnan, Ganjingzi;** *Labeyond*. [en línea]. 2010, pp. 1-6. [Consulta 29 Enero 2019].  
Disponible en: <http://www.labeyond.com/es/ciprofloxacin-hydrochloride.html>



## ANEXOS

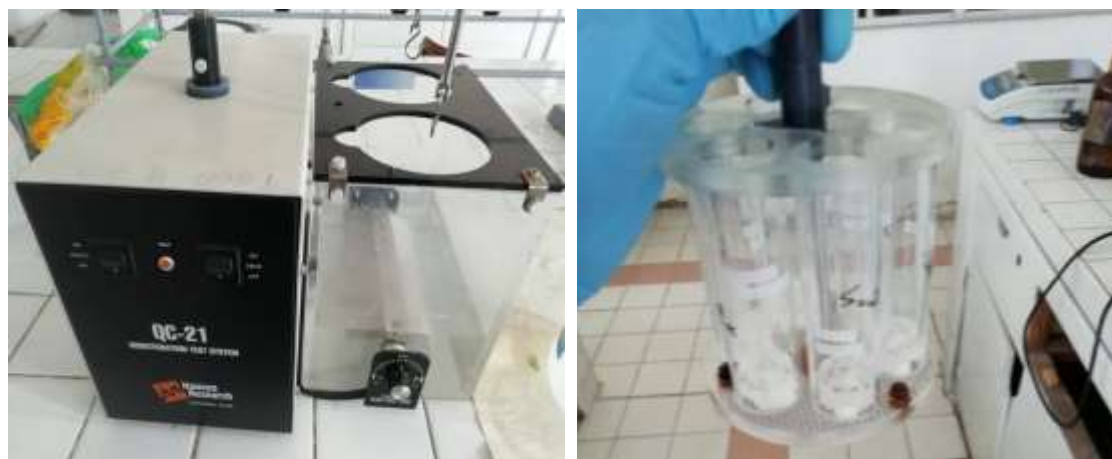
Anexo A: Análisis de características generales.

<b>Código de laboratorio</b>	<b>L</b>	<b>K</b>	<b>M</b>	<b>I</b>	<b>J</b>
<b>Nombre comercial</b>	Ciprofloxacino	Proflox 500	Ciprecu 500	Ciproval	Cipran
<b>Concentración</b>	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
<b>LOTE</b>	76C2752A	1163371	E0514	71801	18
<b>Fecha de elaboración</b>	jul-17	ago-17	jun-18	jul-18	feb-17
<b>Fecha de caducidad</b>	jun-19	ago-20	jun-20	jul-21	feb-22
<b>Registro sanitario</b>	INVIMA2016 M-001483-R2	04153- MAE-03-06	04035-MAN- 12-05	1055-MEN- 0417	26.902-03- 06
<b>Presentación</b>	10 x caja	10 x caja	20 x caja	10 x caja	10 x caja

Anexo B: Equipos empleados en la determinación de dureza



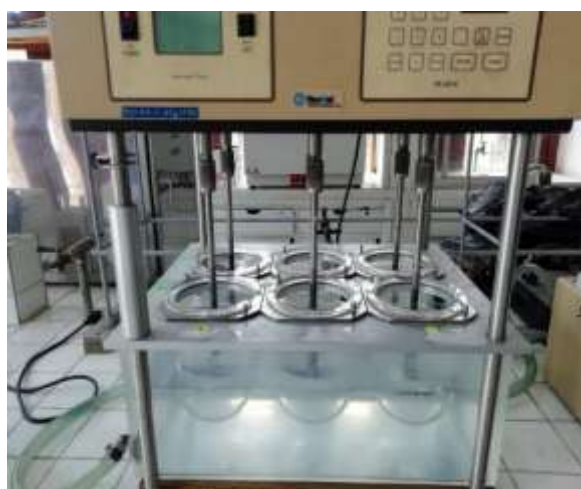
Anexo C. Equipos para la determinación de desintegración



Anexo D. Equipos para la determinación de Friabilidad



Anexo E. Equipos para la determinación de uniformidad de contenido – perfil de disolución



Anexo F. Oficio de solicitud de equipo de friabilidad

Riobamba, 15 de Enero de 2019

Doctor:

Félix Andueza

**PROFESOR DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

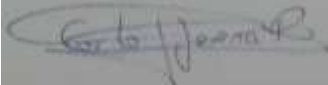
Presente.

De mi consideración.

Agurándole éxitos en sus funciones le hago llegar un cordial y atento saludo a usted y por su digno intermedio a todos quienes conforman tan prestigiosa y reconocida institución, al mismo tiempo que acudo a usted para solicitarle de la manera más cordial me ayude con el tambor de friabilidad y me brinde sus conocimientos, en cuanto al uso y funcionamiento del equipo, el mismo que me ayudara en la determinación de friabilidad de medicamentos de varias marcas diferentes, que contienen como principio activo "ciprofloxacino" los mismos que están siendo analizados como proyecto de titulación en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Esperando que sea bien recibida, mi solicitud desde ya le anticipo mis más sinceros agradecimientos.

Atentamente



**CARLOS ALFREDO LLERENA RAMOS**

C.I. 380476074-5

Estudiante de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Anexo G. Ingreso laboratorio de Tecnología farmacéutica UCE (Universidad Central del Ecuador)



Anexo H. Estándar de ciprofloxacino

