

**ACUERDO DE COOPERACIÓN
COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PLATA - CÁTEDRA DE CONTROL DE CALIDAD
DE MEDICAMENTOS - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS (UNLP)**

BOLETÍN No. 14

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO CIPROFLOXACINA 500 mg**

INTRODUCCIÓN

La Ciprofloxacina (Clorhidrato monohidrato de Ciprofloxacina), es un antibiótico de administración oral del tipo fluoroquinolona. Se caracteriza por poseer un amplio espectro que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias y por estar dotada de propiedades farmacológicas que lo hacen útil para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Esencialmente el grupo de las fluoroquinolonas, al cual pertenece la ciprofloxacina, producen un efecto bactericida. Penetran en la bacteria a través de las porinas, no afectándoles la integridad de la pared celular. Las fluoroquinolonas actúan interfiriendo en la síntesis del ADN al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP y catalizada por la ADN-girasa; esta enzima es también responsable de otras actividades necesarias para la integridad del ADN, como son la unión y separación de las hebras que lo componen y la hidrólisis del ATP, que por lo tanto también serán alteradas. Las fluoroquinolonas, además, a concentraciones mayores que las necesarias para inhibir la ADN-girasa pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuyo papel es también de gran importancia en la reacción de superenrollamiento del ADN.

La ciprofloxacina se absorbe bien y rápidamente tras su administración oral. Se encuentra ampliamente distribuida. Difunde en el líquido cefalorraquídeo, siendo las concentraciones por lo general menores del 10% de las concentraciones plasmáticas máximas. Si las meninges están inflamadas puede llegar a concentraciones mayores. Atraviesa la placenta y se distribuye a la leche materna. El fármaco se elimina principalmente por excreción urinaria. El aclaramiento no renal puede explicar alrededor de un tercio de la eliminación. Metabolitos activos han sido identificados. Alrededor del 40 al 50% de una dosis oral se excreta sin cambios por la orina, con un 15% excretado como metabolitos. Hasta el 70% de una dosis parenteral puede ser excretada sin cambios dentro de 24 horas, y 10% en forma de metabolitos. En las heces de más de 5 días se elimina del 20 al 35% de una dosis oral y el 15% de una dosis intravenosa.

La incidencia de efectos adversos es baja y en su mayoría de carácter leve. Puede originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son leucopenia, eosinofilia o trombocitopenia. En ocasiones incrementa las cifras de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. A nivel renal puede originar aumento de la creatinina sérica. Además puede producir cristaluria, sobre todo en orina alcalina. Se han observado algunas alteraciones neurológicas: mareos, cefalea, alucinaciones, convulsiones, ansiedad, reacciones maníacas o psicóticas, insomnio y parestesias. También puede provocar reacciones alérgicas, como prurito, urticaria y fotosensibilidad. Recientemente se han descrito algunos casos de artropatía al parecer relacionada con la administración de alguna quinolona. Por lo tanto, su uso debe evitarse en las siguientes situaciones: en niños y adolescentes, por encontrarse en período de crecimiento, en el embarazo (principalmente, durante el primer trimestre y último mes), insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, ancianos y pacientes con lesiones en el SNC (por estar más predispuestos a presentar alteraciones neurológicas) y, por último, en pacientes con antecedentes de sensibilización.^{1,2}

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 23 marcas de comprimidos conteniendo 500 mg de Ciprofloxacina, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobado para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas.

Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios, identidad y valoración del principio activo, ensayo de uniformidad de unidades de dosificación y de disolución.

Nota: Este trabajo fue realizado por los pasantes Sres. Nicolás E. Casarosa y Juan Francisco Morales, alumnos avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de la Prof. Dra. María Guillemina Volonté.

RESULTADOS

TABLA I. Se realizó un estudio comparativo de la descripción de los comprimidos, del envase primario (blíster) y de la información contenida en los rótulos del envase secundario (caja) y prospectos de los productos ensayados. Este fue realizado en base a las indicaciones de la OMS³ que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos.

PRODUCTO Lab. - Lote - Vto.	DESCRIPCIÓN DEL COMPRIMIDO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
ARGEFLOX Nova Argentia L: 00050 Vto.: 02/13	Blanco, oblongo, biconvexo, con logo "CX 500" en una cara, ranurado, sin recubrimiento.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
ATIBAX Fabop L:139 Vto.: 05/14	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Mantener entre 15° C y 30 ° C, lejos de la luz directa y el calor. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
BIOTIC PHARMA TRB Pharma L:18649 Vto.: 08/13	Blanco, redondo, biconvexo, recubierto.	Caja: Conservar entre 15°C y 25°C y al abrigo de la luz. Prospecto: Conservar en su envase original, entre 15°C y 25°C y al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIAPAR FADA PHARMA L:21548 Vto.:12/13	Blanco, redondo, biconvexo, recubierto.	Caja: Proteger de la luz. Prospecto: Proteger de la luz. Conservar en lugar fresco y seco.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPRO 500 BAYER L: BXG1FB2 Vto.: 08/16	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "CIP 500" en una cara y la inscripción "BAYER" en la otra cara, ranurado, recubierto.	Caja: Almacenar a temperatura ambiente (15-30°C). Prospecto: No almacenar a temperaturas mayores a 30°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROFLOXACINA DENVER FARMA DENVER FARMA L: 20274 Vto.: 03/15	Celeste, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar a temperatura entre 10 y 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

CIPROFLOXACINA DUNCAN DUNCAN L: 301/309 Vto.: 11/13	Blanco, redondo, biconvexo, recubierto.	Caja: Conservar a menos de 30 °C, en lugar seco, al abrigo de la luz y en su envase original. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROFLOXACINA FABRA FABRA L: P15049 Vto.: 03/14	Blanco, redondo, biconvexo, recubierto	Caja: Mantener a temperatura ambiente, al abrigo de la luz y la humedad. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROFLOXACINA LAZAR LAZAR L: 3024 Vto.: 03/15	Celeste, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Sin información Prospecto: Mantener en ambiente fresco y seco (15 y 30 °C), en su envase original.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROFLOXACINA NORTHIA NORTHIA L: 21549 Vto.: 12/15	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROFLOXACINA RICHET RICHET L: P32440/2 Vto.: 01/14	Azul, redondo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: conservar en lugar seco y a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIPROMED MEDISOL L: 12 Vto.: 12/13	Rosado, redondo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15 y 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente
CIPROTENK BIOTENK L: CH171 Vto.: 09/13	Blanco, redondo, biconvexo, recubierto.	Caja: Conservar a temperatura ambiente, (pref. entre 15 y 30°C), al abrigo de la luz. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CIRIAX ROEMMERS L: 00405 Vto.: 03/15	Blanco, oblongo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara y en la otra la inscripción "CX 500", con ranura, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CRISACIDE LKM L: 0391A Vto.: 11/12	Blanco, oblongo, biconvexo, recubierto.	Caja: En su envase original a temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz. Prospecto: A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
EXERTIAL BALIARDA L: 099 Vto.: 10/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en ambas caras, recubierto.	Caja: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

MEDAFLOX EUROLAB L: 0513F Vto.: 09/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en ambas caras, recubierto.	Caja: Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor. No congelar. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
MICROSULF MICROSULES ARG L: 111495 Vto.: 12/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco y fresco preferentemente entre 15 y 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
NOVIDAT TEMIS LOSTALO L: 843 Vto.: 09/15	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "NOVIDAT" en una cara y "T L" en la otra, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Guardar en lugar seco y fresco.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
REXNER CASASCO L: 532 Vto.: 04/14	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "500" en una cara y ranurado en la otra, recubierto.	Caja: Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15° y 30°C. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC de color ámbar.
SAFOXEN GSK L: BH8997 Vto.: 12/13	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "cip 500" en una cara, ranurado en ambas, recubierto.	Caja: Almacenar a una temperatura inferior a los 25°C. Prospecto: ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
SEPTICIDE BAGO L: 5ZJO Vto.: 01/14	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, recubierto.	Caja: Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25°C. Mantener en su envase original Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC trasparente.
ULTRAMICINA ARISTON L: 0008 Vto.: 05/13	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado, no recubierto.	Caja: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor. Prospecto: Ídem.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.

TABLA II. Resultados de los ensayos de Contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de todos los productos.

PRODUCTO	CONTENIDO DE CIPROFLOXACINA	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
ARGEFLOX	CUMPLE	CUMPLE
ATIBAX	CUMPLE	CUMPLE
BIOTIC PHARMA	CUMPLE	CUMPLE
CIAPAR	CUMPLE	CUMPLE
CIPRO	CUMPLE	CUMPLE

CIPROFLOXACINA DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE
CIPROFLOXACINA DUNCAN	CUMPLE	CUMPLE
CIPROFLOXACINA FABRA	CUMPLE	CUMPLE
CIPROFLOXACINA LAZAR	CUMPLE	CUMPLE
CIPROFLOXACINA NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE**
CIPROFLOXACINA RICHET	CUMPLE	CUMPLE
CIPROMED	CUMPLE	CUMPLE
CIPROTENK	CUMPLE	CUMPLE
CIRIAX	CUMPLE	CUMPLE
CRISACIDE	NO CUMPLE	NO CUMPLE*
EXERTIAL	CUMPLE	CUMPLE
MEDAFLOX	CUMPLE	CUMPLE
MICROSULF	CUMPLE	CUMPLE
NOVIDAT	CUMPLE	CUMPLE
REXNER	CUMPLE	CUMPLE
SAFOXEN	CUMPLE	CUMPLE
SEPTICIDE	CUMPLE	CUMPLE
ULTRAMICINA	CUMPLE	CUMPLE

* No cumple etapa 1, tampoco cumple etapa 2.

** No cumple etapa 1, cumple etapa 2.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE CIPROFLOXACINA:

- Para comprimidos de liberación inmediata: 90-110 % Sobre Valor Declarado (% SVD), según USP 34⁴.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD:

ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Ciprofloxacina de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115 % SVD y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser ≤ 6 %, según FA VII ed.⁵

ETAPA 2: Ensayar 20 unidades adicionales. No más de una unidad de las 30 debe presentar un contenido de Ciprofloxacina fuera del rango 85-115% SVD, ninguna fuera del rango 75-125% SVD y el Coeficiente de Variación (CV%) debe ser $\leq 7,8$ %, según FA VII ed.⁵

TABLA III. Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación inmediata. (Se utilizó la prueba 1 de la USP 34).

PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
ARGEFLOX	CUMPLE	-	-
ATIBAX	CUMPLE	-	-
BAYER	CUMPLE	-	-
BIOTIC PHARMA	CUMPLE	-	-
CIAPAR	CUMPLE	-	-
CIPRO LAZAR	CUMPLE	-	-
CIPRO NORTHIA	CUMPLE	-	-
CIPROMED	CUMPLE	-	-
CIPROTENK	CUMPLE	-	-
CIRIAX	CUMPLE	-	-

CRISACIDE	CUMPLE	-	-
DENVER	CUMPLE	-	-
DUNCAN	CUMPLE	-	-
EXERTIAL	CUMPLE	-	-
FABRA	CUMPLE	-	-
MEDAFLOX	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
MICROSULF	CUMPLE	-	-
NOVIDAT	CUMPLE	-	-
REXNER	CUMPLE	-	-
RICHET	CUMPLE	-	-
SAFOXEN	CUMPLE	-	-
SEPTICIDE	CUMPLE	-	-
ULTRAMICINA	CUMPLE	-	-

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1) SEGÚN USP 34: Sobre 6 comprimidos ensayados en agua destilada, el % disuelto SVD de Ciprofloxacina de cada uno de los comprimidos ensayados, a los 30 minutos, no debe ser menor del 85%.(Q + 5%).

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2 (E2) SEGÚN USP 34: Sobre 12 comprimidos ensayados en agua destilada, el % disuelto SVD promedio de Ciprofloxacina, a los 30 minutos, no debe ser menor del 80% (Q). Y ninguno de los comprimidos debe presentar un %disuelto SVD que se encuentre por debajo del 65% (Q – 15%).

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3 (E3) SEGÚN USP 34: Sobre 24 comprimidos ensayados en agua destilada, el % disuelto SVD promedio de Ciprofloxacina, a los 30 minutos, debe ser igual o mayor del 80% (Q), no más de 2 unidades menores del 65% (Q - 15%) y ninguna unidad menor del 55% (Q - 25%).

PERFILES DE DISOLUCIÓN:

Se realizaron los perfiles de disolución de todos los productos ensayados, desde Tiempo 0 hasta los 45 minutos.

Los perfiles se encuentran en las dos figuras siguientes (Figuras la y lb), divididos de esta manera debido a la gran cantidad de productos ensayados.

En cada una de las figuras se ha superpuesto el producto considerado líder del mercado (Cipro 500, de Lab. Bayer), utilizado como Referencia para el cálculo posterior del Factor de Similitud (f_2)⁶ para establecer comportamientos similares de disolución de todos los productos.

Los perfiles de disolución cuyos $f_2 > 50$ se consideran similares al producto de Referencia, por el contrario si el valor de $f_2 < 50$ no pueden considerarse similares.

FIGURA Ia. Perfiles de disolución de los comprimidos de Ciprofloxacina 500 mg de liberación inmediata.

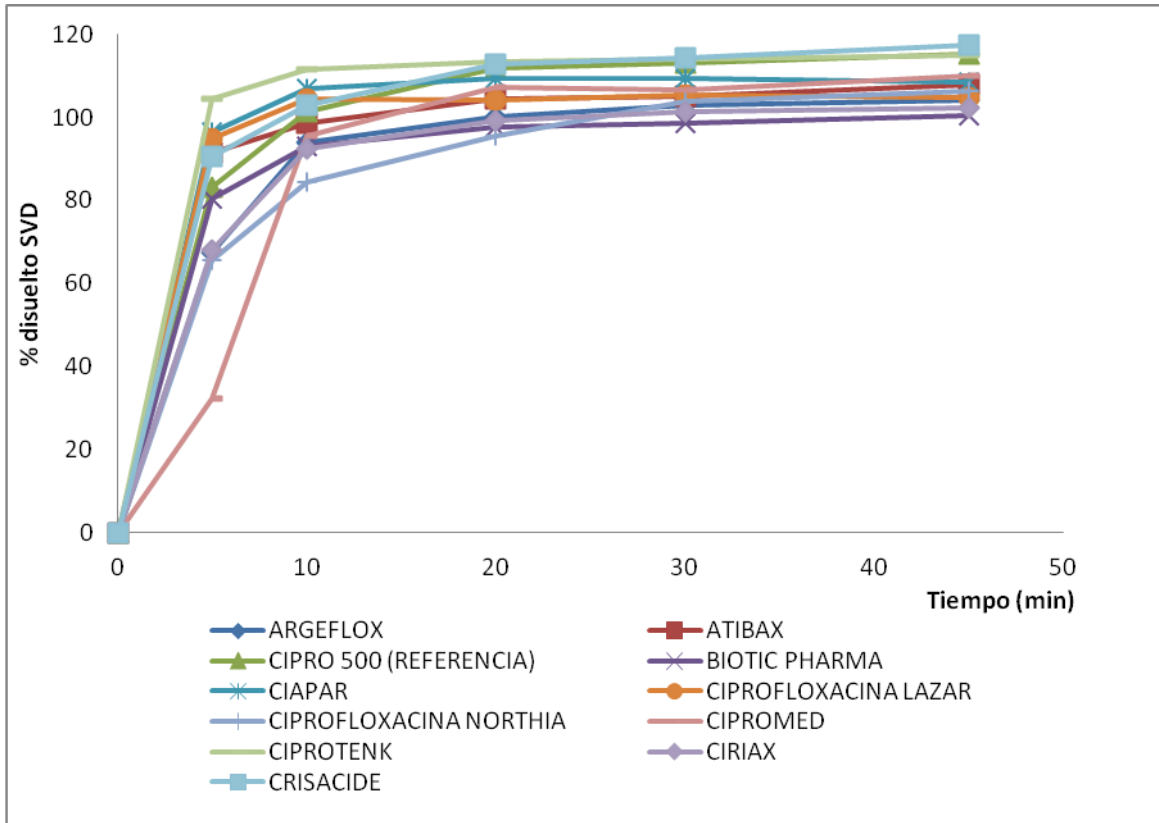


FIGURA Ib. Perfiles de disolución de los comprimidos de Ciprofloxacina 500 mg de liberación inmediata.

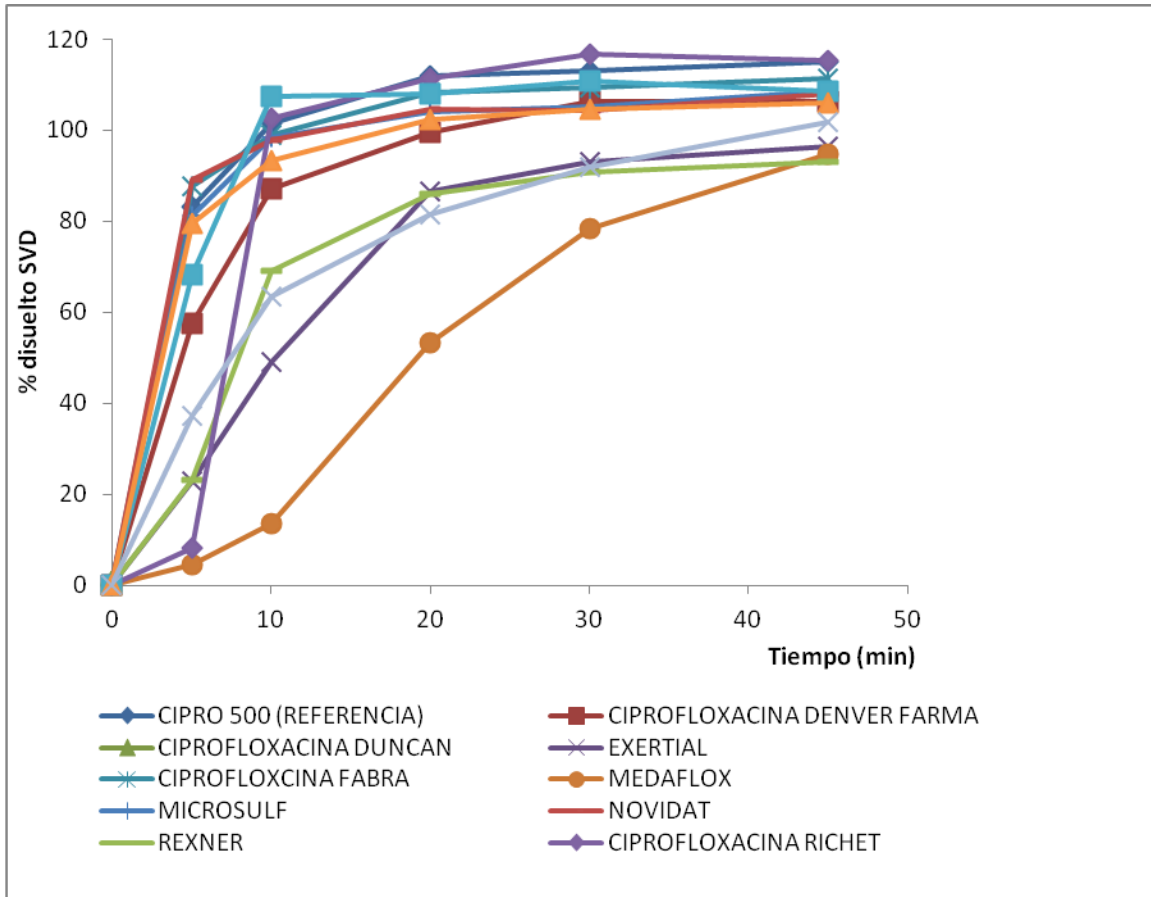


TABLA III. Resultados del Factor de Similitud f_2 de cada producto vs Cipro 500

Producto	f_2
Argeflox	No cumple
Atibax	Cumple
Biotic Pharma	No cumple
Ciapar	Cumple
Ciprofloxacina Denver Farma	No cumple
Ciprofloxacina Duncan	No cumple
Ciprofloxacina Fabra	Cumple
Ciprofloxacina Lazar	Cumple
Ciprofloxacina Northia	No cumple
Ciprofloxacina Richet	No cumple
Cipromed	No cumple
Ciprotenk	No cumple
Cirix	No cumple
Crisacide	Cumple
Exertial	No cumple
Medaflox	No cumple
Microsulf	Cumple
Novidat	Cumple
Rexner	No cumple
Safoxen	Cumple
Septicide	Cumple
Ultramicina	No cumple

Los perfiles de disolución de los productos Atibax, Ciapar, Ciprofloxacina Fabra, Ciprofloxacina Lazar, Crisacide, Microsulf, Novidat, Safoxen y Septicide resultaron similares ($f_2 > 50$) al innovador.

CONCLUSIONES

1) No todos los comprimidos conteniendo 500 mg de Ciprofloxacina, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: "conservar en envase impermeable, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente de 25 °C con variaciones entre 15 y 30 °C, evitar el calor excesivo"⁷.

Las condiciones de almacenamiento deberían indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto.

Los productos que difieren con la indicación descrita en caja y prospecto son: Biotic Pharma, Ciapar, Novidat, Crisacide Y Cipro 500. El producto Ciprofloxacina Lazar no posee ninguna información en la caja. Ningún producto cumple con la indicación correcta planteada.

2) Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente los ensayos de contenido excepto Crisacide.

Crisacide no cumple uniformidad de unidades de dosificación (UUD), Ciprofloxacina Northia cumple con UUD en Etapa 2. El resto de los productos cumplen con UUD en Etapa 1.

3) Todos los productos cumplen el ensayo de disolución en la Etapa 1; a excepción de Medaflox, que no cumple en Etapa 1 ni en Etapa 2.

De la comparación de los perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 podemos decir que los perfiles de disolución de los productos Atibax, Ciapar, Ciprofloxacina Fabra, Ciprofloxacina Lazar, Crisacide, Microsulf, Novidat, Safoxen y Septicide resultaron similares ($f_2 > 50$) al innovador (Cipro).

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (2006).
2. *Farmacología humana* 3ª edición Jesus Florez.
3. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra (1997),
4. USP 34. *Monografía Ciprofloxacina tabletas*, pág. 2509.
5. *Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 <740> Uniformidad de Unidades de Dosificación*, pág. 279 (2003).
6. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998).
7. USP 34. *Monografía Ciprofloxacina*, pág. 2507.