



**UNIVERSIDAD MICHUACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“COMPARATIVO DE LA FOTOTOXICIDAD EN SUSPENSIÓN ORAL DE
ÁCIDO NALIDÍXICO”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

CLEMENTE LEMUS CAMPOS

ASESOR:

M.C. LORENA CABRERA NAVARRO



MORELIA, MICH. ABRIL DE 2011

PRESENTACIÓN

La presente investigación fue realizada en el Laboratorio de Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Químico Farmacobiología y en el Laboratorio de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas, dependientes de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en el periodo de Octubre de 2010 a Febrero de 2011.

DEDICATORIA

*A mis padres, **Clemente Lemus Ibarra** y **Rufina Campos Lázaro**. Gracias por ser pilar de mi formación y por enseñarme a luchar por mis sueños, porque solo ustedes saben del esfuerzo que han realizado para apoyar mis proyectos, por quererme y ser mi modelo de vida.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y a la Facultad de Químico Farmacobiología, por permitir mi formación académica y ofrecerme en sus aulas la calidez de un hogar.

A mi asesora, M. C. Lorena Cabrera Navarro, por depositar su entera confianza en mi capacidad y con ello abrirme la puerta al gratificante mundo de la investigación científica, por el gran apoyo a mi trabajo, su profesionalismo y su amistad.

A mis revisores, por respetar mi trabajo mostrando siempre interés, profesionalismo y total disposición, por incluirme en sus proyectos profesionales, por sus valiosos consejos y aportaciones a esta investigación.

Al M. C. Gabino Estevez Delgado, por enseñarme a valorar mi trabajo y ayudarme a confiar en mis capacidades, por sus valiosas aportaciones a esta investigación, siendo una constante su admirable ética profesional y su amistad.

A mis hermanos, Leo, Paty y Fer, por caminar a mi lado en la búsqueda del éxito y superación personal, por su gran apoyo y cariño.

A Isaura, por estar a mi lado en todo momento, inspirar cada uno de mis pasos y ser mi fiel compañera en el camino al éxito.

A mi familia y amigos, por apoyar mis proyectos y hacerme parte de un entorno con sed de crecimiento.

RESUMEN

La administración de algunos fármacos representa un riesgo de causar fototoxicidad; tal es el caso del ácido nalidíxico. El grado de fototoxicidad y cumplimiento de los estándares de calidad son cuantificables y es posible realizar sobre ellos estudios de carácter cualitativo.

Las metodologías utilizadas se diseñaron en función de las características de la forma farmacéutica y de las propiedades del fármaco. Se estudió el medicamento innovador Wintomylon Pediátrico y el medicamento genérico Kamilón, ambos con la misma dosis reportada en el marbete. Mediante las pruebas de características organolépticas, aspecto, variación de volumen, volumen de sedimentación y valoración del principio activo se realiza la evaluación del cumplimiento de los estándares de calidad y la influencia de la misma en el efecto fototóxico que pudiese presentar cada medicamento analizado.

El comparativo de la fototoxicidad se realizó mediante la observación del comportamiento de los medicamentos ante la radiación electromagnética en la región ultravioleta. Dicho estudio aportó resultados que nos permiten hacer un análisis cualitativo del efecto fotoeléctrico de las muestras y determinar si alguno de los medicamentos presenta mayor riesgo de causar fototoxicidad.

Se determinó que el medicamento genérico Kamilón es más inestable a la radiación ultravioleta, además de que contiene una concentración de ácido nalidíxico superior a la reportada en el marbete y por lo tanto representa un mayor riesgo de causar fototoxicidad.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN.....	v
 CAPÍTULO I. <i>La fototoxicidad como problemática de salud</i>	 1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Justificación.....	3
1.3 Planeamiento de la Hipótesis.....	4
1.3.1 Hipótesis.....	4
1.4 Objetivo.....	5
1.4.1 Objetivo general.....	5
1.4.2 Objetivos específicos.....	5
1.5 Determinación de variables.....	6
1.5.1 Variables dependientes.....	6
1.5.2 Variables independientes.....	6
1.6 Delimitación del tema.....	7
 CAPÍTULO II. <i>Efecto fototóxico del ácido nalidíxico</i>	 8
2.1 Introducción.....	9
2.2 Marco referencial.....	10
2.2.1 Descripción del ácido nalidíxico.....	10
2.2.2 Farmacocinética y farmacodinámica del ácido nalidíxico.....	11
2.2.3 Interacción farmacológica y contraindicaciones del ácido nalidíxico.....	12
2.2.4 Función renal.....	13
2.2.5 Trastornos del sistema urinario.....	14
2.2.6 Infecciones de las vías urinarias.....	15

2.2.7	Sistema tegumentario: Tejido cutáneo.....	17
2.2.8	Farmacodermias.....	17
2.2.8.1	Fototoxicidad.....	19
2.2.8.2	Fotoalergia.....	21
2.2.9	Suspensiones orales.....	23
2.2.10	Medicamento innovador.....	25
2.2.11	Medicamento genérico.....	25
2.2.12	Medicamento genérico intercambiable.....	25
2.2.13	Bioequivalencia e intercambiabilidad.....	26
2.2.14	Maestros del control de la calidad y sus aportaciones.....	27
2.2.15	Control de calidad y fotoestabilidad de medicamentos.....	30
2.2.16	La radiación electromagnética.....	33
2.2.17	Efecto fotoeléctrico.....	35
2.2.18	Ley de Lambert-Beer.....	38
2.2.19	Importancia del contenido de principio activo en la formulación.....	38
2.2.20	Sensibilidad de un método analítico.....	40
2.3	Marco filosófico.....	41
2.3.1	Origen del ácido nalidíxico.....	41
2.3.2	Antecedentes en investigación relacionados con ácido nalidíxico y fototoxicidad.....	42
2.3.3	Ética profesional en el ejercicio de la farmacia.....	43
2.4	Marco jurídico.....	46
2.4.1	Ley general de salud.....	46
2.4.2	Legislación vigente sobre la venta de antibióticos en México.....	48
2.4.3	Comisión Federal para la Producción contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).....	51
2.4.4	NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.....	52
2.4.5	NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de	52

fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.....	
2.4.6 NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.....	53
2.4.7 NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.....	54
2.4.8 NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.....	55
 CAPÍTULO III. <i>Metodología para la determinación del efecto fototóxico del ácido nalidíxico</i>	57
3.1 Método de investigación.....	58
3.2 Muestreo.....	58
3.2.1 Muestras de medicamento genérico.....	58
3.2.2 Muestras de medicamento innovador.....	59
3.3 Material.....	60
3.4 Equipo.....	60
3.5 Software.....	61
3.6 Metodología de las pruebas de control de calidad.....	61
3.7 Análisis estadístico de los datos.....	64
 CAPÍTULO IV. <i>Resultados y análisis estadístico de los datos</i>	65
4.1 Descripción del análisis.....	66
4.2 Resultados.....	66
4.3 Discusión de los resultados.....	76
 CAPÍTULO V. <i>Conclusiones</i>	78
5.1 Conclusiones.....	79
5.2 Trabajo a futuro.....	80

GLOSARIO.....	81
ANEXO A. Tablas de referencia.....	83
ANEXO B. Resultados.....	90
ANEXO C. Gráficos de la prueba de comparativo de fototoxicidad.....	98
REFERENCIAS.....	102

CAPÍTULO I

La fototoxicidad como problemática de salud

1.1 INTRODUCCIÓN

El Control de la Calidad de productos y servicios, es objeto de estudio continuo por parte de profesionales en áreas de la medicina, como lo es la farmacéutica, quienes tratan de contribuir a una mejora en el servicio de la salud.

La calidad del producto farmacéutico engloba propiedades que van desde de su manufactura, desempeño y actividad clínica, hasta las afectaciones alérgicas y toxicológicas que pudiesen provocar.

Algunas alteraciones de la piel, como irritaciones, procesos alérgicos y toxicidad, pueden ser provocadas por el consumo de fármacos. La capacidad del fármaco y/o sus metabolitos de absorber la energía de la radiación solar tiene relación directa con su fototoxicidad. Los daños en la piel pueden presentarse por mecanismos de contacto directo usando medicamentos de aplicación cutánea o después de la distribución y metabolismo de fármacos, como las quinolonas, suministrados por alguna otra vía. [1]

La presente investigación está encaminada a la realización de un comparativo entre la influencia sobre el aumento de la fotosensibilidad en la piel que tienen los medicamentos de ácido nalidíxico de dos laboratorios farmacéuticos distintos.

En lo referente al aspecto Legislativo se regula la buena manufactura de los medicamentos y su correcta manipulación en el área clínica, mediante las Normas Oficiales Mexicanas que regulan aspectos desde la fabricación de medicamentos hasta su control bajo la Farmacovigilancia (NOM-220-SSA1-2002).

La ética juega un papel importante en este tipo de temas, pues estamos hablando de un aspecto de primera necesidad para la sociedad como lo es la salud.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La actividad farmacológica de un medicamento es dependiente de la concentración de principio activo contenido en la formulación. Sin embargo, algunos fármacos como el ácido nalidíxico causan padecimientos relacionados con la fotosensibilidad en la piel.

La diferencia en el grado de fototoxicidad que causa cada medicamento se puede relacionar con el cumplimiento de los estándares de calidad de los mismos. Es por ello que toma importancia el hecho de conocer los medicamentos que aumentan el riesgo de padecer una dermatosis de tipo fototóxica.

1.3 PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS

Considerando una diferencia en contenido de principio activo entre los medicamentos analizados y con la intención de lograr los objetivos establecidos con anterioridad se plantea la siguiente hipótesis.

1.3.1 HIPÓTESIS

“La capacidad de absorción de la radiación ultravioleta del ácido nalidíxico genérico en suspensión oral, respecto al innovador, representa mayor riesgo de causar fototoxicidad”

1.4 OBJETIVOS

En busca de una respuesta a los cuestionamientos surgidos por el planteamiento de la problemática y la hipótesis se proponen los siguientes objetivos de trabajo.

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el riesgo de que se presente fototoxicidad causada por el ácido nalidíxico contenido en suspensión oral de dos laboratorios distintos mediante un comparativo de su capacidad de absorción de la radiación ultravioleta.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el grado de significancia de la variabilidad del contenido de principio activo de la suspensión de ácido nalidíxico, con respecto a la concentración reportada en el marbete del producto terminado elaborado por dos distintos laboratorios.
- Verificar el cumplimiento de los estándares de calidad farmacopeicos de las suspensiones de ácido nalidíxico, con base en las pruebas siguientes: características organolépticas, variación del volumen, volumen de sedimentación y resuspendibilidad.
- Aportar información, mediante procesos de experimentación y análisis de datos adecuados, para futuras investigaciones sobre el control de la calidad y toxicidad de los medicamentos.

1.5 DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES

De acuerdo a las condiciones de trabajo en que se realiza el estudio se plantean las siguientes variables.

1.5.1 VARIABLES DEPENDIENTES

- Absorbancia de las muestras expuestas a la radiación electromagnética en la región ultravioleta.
- Concentración del fármaco obtenida en los ensayos de valoración de principio activo.
- Cumplimiento de los estándares de calidad en las pruebas de características organolépticas, variación del volumen, volumen de sedimentación y resuspendibilidad, en los medicamentos utilizados en la experimentación.

1.5.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Desempeño del técnico analista
- Tecnología farmacéutica empleada por cada laboratorio en la fabricación del medicamento analizado.
- Condiciones de almacenamiento y estabilidad en anaquel de los medicamentos utilizados como muestra.

1.6 DELIMITACIÓN DEL TEMA

La presente investigación se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Químico Farmacobiología dependiente de la UMSNH y en el Laboratorio de Biofísica del Instituto de Física y Matemáticas de la UMSNH.

Se trabajó con muestras de suspensión oral de ácido nalidíxico de Kamilón de Offenbach Mexicana S. A. de C. V. y Wintomylon Pediátrico de Sanoffi-Aventis de México S. A. de C. V., con dosis de 250mg/5mL a las cuales se aplicaron las pruebas farmacopéicas para el control de la calidad de suspensiones orales y un ensayo de fotosensibilidad ante la radiación ultravioleta, con lo cual se obtienen los suficientes argumentos para determinar el riesgo de presentar fototoxicidad por parte de cada uno de los medicamentos.

Gracias a que la dosis de ambos medicamentos analizados, es la misma reportada en los respectivos marbetes, se puede realizar un comparativo directo tomando en cuenta los conocimientos teóricos previos estudiados en el capítulo II de la presente redacción.

CAPÍTULO II

Efecto fototóxico del ácido nalidíxico

2.1 INTRODUCCIÓN

En México, en los últimos años, ha sido notable el aumento en la demanda de medicamentos genéricos y genéricos intercambiables en el mercado.

La ciencia de la Farmacología considera diversos aspectos, tanto éticos como legales, para ofrecer productos en conformidad con los estándares de calidad establecidos y servicios eficientes con la finalidad de proteger la salud social, que como indica nuestra Ley General de Salud, es un derecho de todo ciudadano.

Es por esto que autoridades gubernamentales se dan a la tarea de regular los medicamentos desde su elaboración hasta el uso que se les da en tratamientos médicos de innumerables enfermedades.

Las fotodermatosis, una causa frecuente de consulta dermatológica, comprenden un grupo extenso de padecimientos cuya etiología puede ser muy variable. Las reacciones inducidas por la combinación de agentes externos, capaces de absorber energía y la luz, pueden ser dos tipos: fotoalérgicas y fototóxicas. Algunos medicamentos como el ácido nalidíxico pueden favorecer a un aumento en la fotosensibilidad cutánea, lo que deriva en un daño celular causado por las radiaciones solares, mismas que con el deterioro de la atmósfera terrestre aumentan su potencial de afectación. [2]

2.2 MARCO REFERENCIAL

2.2.1 DESCRIPCIÓN DEL ÁCIDO NALIDÍXICO

El ácido nalidíxico ó ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico es un polvo cristalino blanco o amarillo claro, soluble en cloroformo, en solución de hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos; ligeramente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua. Tiene peso molecular de 232,235 g/mol, es un derivado de la naftiridina considerado como compuesto no fluorado. [3, 4, 5]

La estructura y fórmula molecular del ácido nalidíxico se describen en la **Fig. 1**.

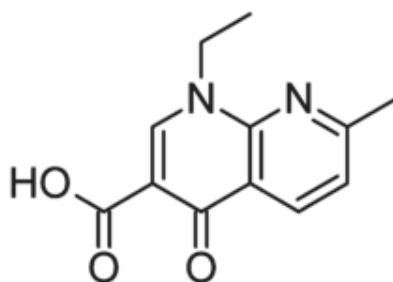


Fig 1. Nalidíxico, Ácido. (C₁₂H₁₂N₂O₃) [3]

El ácido nalidíxico es usado como principio activo en formulaciones de medicamentos antimicrobianos debido a su efectividad contra organismos gram-negativos. Pertenece a la primera generación del grupo de las quinolonas (Ver **Tabla 2.1** en el anexo A). Se usa, gracias a su espectro antibacteriano, en el tratamiento médico de infecciones urinarias, causadas por *Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella sp.* y *Shigella sp.* Todos los microorganismos anteriormente mencionados son susceptibles, en diferente proporción a la acción del ácido nalidíxico; aunque en investigaciones anteriores se ha demostrado la evolución en la resistencia por parte de algunas especies de bacterias a este fármaco. [6, 7]

Dado que el ácido nalidíxico presenta una baja penetración intracelular, reducido espectro de actividad y que su farmacocinética sólo produce una adecuada concentración en las vías urinarias, su uso se reservó fundamentalmente para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas. El gran descubrimiento correspondió a la síntesis de compuestos que presentaban los sustituyentes 6-fluoro, 7-piperazinil (norfloxacin, ciprofloxacina y pefloxacina); éstos dieron origen al grupo que genéricamente se ha denominado fluoroquinolonas, 4-quinolonas o simplemente quinolonas. [8]

Los ácidos nalidíxico y pipemídico pueden utilizarse también para el tratamiento de infecciones intestinales como: disenteria bacilar, salmonelosis y enterocolitis por *Escherichia coli* o para erradicar portadores. Mención aparte merece el acrosoxacino, cuya indicación se dirige al tratamiento de infecciones por gonococo y *Haemophilus ducreyi*.

2.2.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL ÁCIDO NALIDÍXICO

La actividad antimicrobiana de las quinolonas depende de su concentración sérica. El mecanismo de acción del ácido nalidíxico consiste en la interferencia con la ADN girasa bacteriana, enzima que participa en la síntesis de ADN, evitando así la correcta replicación de esta molécula en células bacterianas. [8-11]

La mejor vía de administración, en el caso de las quinolonas, es la oral. Luego de un tiempo de absorción de 2 a 3 horas y después de ser metabolizado en el hígado, el ácido nalidíxico alcanza concentraciones bajas en sangre y en concentración elevada en orina, que será después su vía de excreción. La distribución de este fármaco corre a cargo principalmente de la albúmina sérica, con la cual se une con un alto índice de efectividad. La vida media plasmática oscila entre 1,5 horas dependiendo de diversos factores. [6, 9]

La variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y, por lo tanto, la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos. [4] Los factores más importantes son los siguientes:

- a) Factores fisiológicos, como el patrón genético, la edad, los hábitos dietéticos, la ingesta de alcohol o el hábito de fumar. Son particularmente importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano, así como la influencia del embarazo.
- b) Factores patológicos, como la existencia de alteraciones de la función renal, hepática o cardíaca.
- c) Factores yatrógenos, es decir, las interacciones entre fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta del organismo.

2.2.3 INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA Y CONTRAINDICACIONES DEL ÁCIDO NALIDÍXICO

El ácido nalidíxico presenta interacción farmacológica con los antiácidos, el sucralfato, las multivitaminas y productos que contienen iones divalentes o trivalentes, ya que estos reducen la absorción de las quinolinas. Así mismo, evita la acción de anticoagulantes ya que impide su fijación en las proteínas del plasma. Aparentemente no evidencia ningún efecto sinérgico con otros agentes antibacterianos, podría haber antagonismo con rifampicina en el tratamiento de infecciones por *Estafilococo*. [6, 8] Como efectos adversos el ácido nalidíxico puede causar malestar estomacal, vómitos, dolor de estómago, diarrea, fototoxia, fotosensibilidad, cambio en la percepción de los colores, dificultad para enfocar, disminución de la agudeza visual y diplopía, entre otros síntomas secundarios. Está contraindicado en los pacientes con arteriosclerosis cerebral y con epilepsia. [5, 12, 13]

2.2.4 FUNCIÓN RENAL

El sistema urinario está conformado por *dos riñones, dos uréteres, una vejiga urinaria y una uretra*, como se aprecia en la **Fig. 2**.

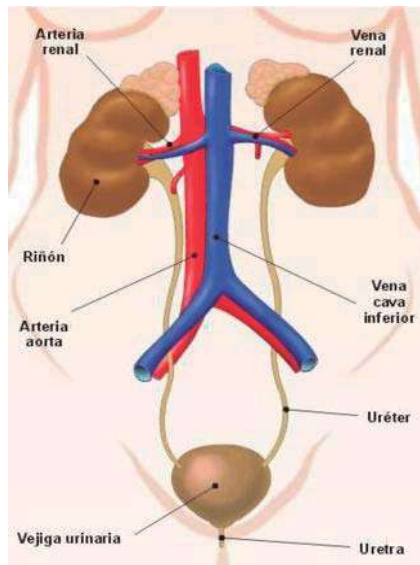


Fig. 2. Sistema urinario humano [52]

Su función comienza cuando la sangre es filtrada en los riñones por las *nefronas*, unidades funcionales del riñón, aunque parte de los solutos y agua contenidos en el torrente sanguíneo retornan a la circulación. Los solutos, agua restantes y desechos forman la orina.

La orina es excretada del riñón a través de los uréteres. Cada riñón cuenta con un uréter y ambos depositan el fluido en la vejiga urinaria, en donde permanece almacenada hasta recibir un estímulo que desencadene la micción. La micción es el proceso por el cual la orina pasará por la uretra hasta salir del cuerpo mediante contracciones musculares voluntarias e involuntarias. [14]

Como ya se revisó, los riñones son los que realizan la función principal del sistema urinario, ya que las otras partes del sistema funcionan únicamente como conductos u órganos de almacenamiento.

Entre las principales funciones del riñón se encuentran:

- La regulación de la composición iónica de la sangre
- Mantenimiento de la osmolaridad de la sangre
- Regulación del volumen de la sangre
- Regulación de la presión arterial
- Regulación del pH sanguíneo
- Liberación de hormonas
- Regulación de la concentración de glucosa en la sangre
- Excreción de desperdicios y sustancias extrañas

2.2.5 TRASTORNOS DEL SISTEMA URINARIO

Como todas las funciones de nuestro cuerpo la formación y excreción de la orina necesitan de un equilibrio de factores que, de ser modificados, alteran o trastornan el sistema urinario.

A continuación se destacan algunos casos de trastornos de las vías urinarias, los cuales, son producto de la influencia de diversos factores concernientes al desequilibrio de la función corporal [14].

- Incontinencia Urinaria
- Cálculos Renales
- Glomerulonefritis

- Síndrome Nefrótico.

2.2.6 INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Se presentan por la invasión de microorganismos externos o pertenecientes a la flora normal, en otras partes del cuerpo que por diversos mecanismos llegan a las vías urinarias y causan diversos daños. Ocurren con mayor frecuencia en mujeres debido a la distribución anatómica de los órganos conformantes del sistema urinario y a que la uretra es más corta, con lo que se facilita la llegada del agente invasor al interior del sistema urinario. Su sintomatología va desde uretritis (inflamación de la uretra) cistitis (inflamación de la vejiga urinaria) y pielonefritis (inflamación de los riñones) y pueden presentarse en periodos agudos o desencadenar enfermedades crónicas [14].

Uretritis no Gonocócica (UNG)

Es cualquier inflamación de la uretra que no es provocada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*. Las causas no microbianas de este padecimiento pueden ser sondas o fármacos mientras que en los procesos infecciosos asociados a la UNG intervienen *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y el virus del herpes simple, siendo aproximadamente el 50% causadas por *Chlamydia*. Los síntomas van desde picor e inflamación uretral en varones hasta enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres, que a menudo produce esterilidad. Es posible que, tanto en hombres como en mujeres, no se presente sintomatología aparente [15].

Varias infecciones del sistema urinario son causadas por bacterias de tipo gram-negativas susceptibles al ácido nalidíxico [16]. Algunas de estas infecciones son las siguientes:

Klebsiella pneumoniae

Se encuentra en el aparato respiratorio y en las heces de casi 5% de las personas sanas, produce una pequeña proporción de las neumonías bacterianas y puede causar hemorragia necrosante extensa del pulmón. En ocasiones producen

infecciones de vías urinarias y bacteremia a partir de lesiones focales en pacientes debilitados.

Enterobacter aerogenes

Posee cápsula pequeña, lo que le permite vivir libremente en el intestino, causa infecciones en vías urinarias. Cuando el estado inmunológico del huésped es inadecuado, pueden producirse infecciones localizadas de gran relevancia clínica ya que *E. aerogenes* puede alcanzar el torrente sanguíneo, provocando así una septicemia.

Proteus sp

Las especies de *Proteus* producen infecciones en humanos solo cuando la bacteria abandona el intestino. Se les encuentra en infecciones del aparato urinario. Las especies de *Proteus* producen ureasa y por consiguiente hidrolizan con rapidez la urea con liberación de amonio, es por eso que en las infecciones del aparato urinario, principalmente causadas por *Proteus mirabilis*, la orina se vuelve alcalina, causando la formación de cálculos y es casi imposible acidificar la orina. La rápida motilidad de *Proteus* contribuye a su capacidad de provocar infecciones urinarias.

Escherichia coli

Es la causa más común de infecciones en el aparato urinario responsable de casi el 90 % de infecciones urinarias primarias en mujeres. Los síntomas y signos incluyen poliuria, disuria, hematuria y piuria. El dolor en el flanco se asocia con la infección en la parte superior del aparato. Ninguno de estos síntomas son específicos de infección por *E. coli*.

Providencia sp

Forman parte de la flora normal intestinal y son causa frecuente de infecciones urinarias.

Citrobacter

Puede causar infecciones en aparato urinario y septicemia.

2.2.7 SISTEMA TEGUMENTARIO; TEJIDO CUTÁNEO

El término *tegumento* se utiliza para referenciar al conjunto formado por la piel, tejido subcutáneo, uñas, pelo y glándulas mamarias. La piel está constituida de dos capas; la *epidermis*, que se estratifica a su vez en varios grupos de células con funciones específicas y la *dermis* que posee resistencia y elasticidad, actuando como almohadilla del cuerpo frente a lesiones mecánicas y proporciona nutrientes a la epidermis apéndices cutáneos (ver **Fig. 3**). La dermis alberga los sistemas nervioso, linfático y sanguíneo. Las arterias penetran en la piel formando un plexo profundo; ningún vaso sanguíneo penetra en la epidermis. [17, 18]

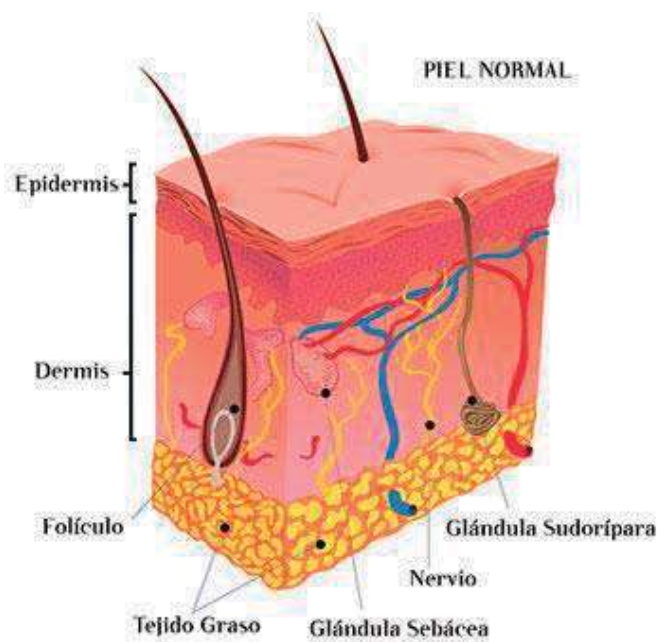


Fig. 3 Capas de la piel [55]

2.2.8 FARMACODERMIAS

Como se mencionó anteriormente, la piel es el órgano que actúa como la barrera más próxima al exterior del cuerpo humano, por lo tanto, en muchos de los casos es el primer tejido que sufre lesiones al verse alteradas las condiciones del ambiente.

Los fármacos pueden afectar la piel, principalmente a los dermatocitos, provocando respuestas alérgicas o de tipo toxigénicas. Esto incluye a los metabolitos de algunos fármacos que actúan como haptenos provocando toxicidad y una reacción no alérgica.

Las fotodermatosis son causa frecuente de consulta dermatológica y comprenden un grupo extenso de padecimientos cuya etiología puede ser muy variable y se clasifican de la siguiente manera:

1. Fotodermatosis idiopáticas

- A. Prúrigo actínico

- B. Erupción polimorfa lumínica

- C. Dermatitis actínica crónica

- D. Hidroa vacciniforme

- E. Urticaria solar

2. Fotodermatitis secundaria a agentes exógenos

- A. Fototoxicidad

- B. Fotoalergia

3. Fotodermatosis secundarias a agentes endógenos

- A. Porfirias

4. Dermatosis fotoexacerbadas

- A. Padecimientos autoinmunes

- B. Genodermatosis
- C. Enfermedades infecciosas
- D. Deficiencia nutricional
- E. Dermatosis primarias modificadas por la exposición solar

De la clasificación anterior se resaltan las reacciones inducidas por la combinación de agentes exógenos, capaces de absorber energía y la luz.

Estas reacciones pueden ser de dos tipos: fotoalérgicas y fototóxicas. La característica clínica más importante de fotosensibilidad es la distribución de las lesiones en la piel expuesta al sol como cara, orejas, cuello, áreas extensoras de antebrazos, dorso de manos y parte anterior de piernas en mujeres. Las reacciones a los fármacos varían desde una erupción molesta pero trivial, hasta cuadros poco frecuentes, algunos con riesgo serio para la vida. Pueden estar limitadas sólo a la piel, presentándose como simples exantemas morbiliformes o urticarias, o pueden ser parte de una reacción sistémica de mayor trascendencia, como un choque anafiláctico, eritrodermias, vasculitis o el Síndrome de hipersensibilidad a fármacos o necrolisis epidérmica tóxica. [1, 2, 19]

2.2.8.1 FOTOTOXICIDAD

Dentro de los procesos toxicológicos accidentales se encuentran los causados por medicamentos. Gran parte de ellos podrían evitarse con la prohibición de la venta de estos sin receta médica, ya que la automedicación e ingesta de dosis inadecuadas son factores de alto riesgo. [20]

La reacción de fototoxicidad que se produce teóricamente en cualquier persona que recibe una sustancia química o fármaco en concentración y dosis suficiente y exposición a radiaciones apropiadas; esta reacción se debe a la absorción de radiaciones lumínicas por la sustancia fotosensibilizante y que transfiere su energía a las estructuras vecinas, dañando directamente a las

células, y aparece por lo general unas cuantas horas después. La respuesta clínica es variable dependiendo de la sustancia y puede ser muy semejante a la quemadura solar, con sensación de ardor y formación de microvesículas o bien urticaria, cambios pigmentarios y onicolisis. No se requiere de sensibilización previa. [1]

Las quinolonas presentan con frecuencia fototoxicidad ya que al exponerse a radiaciones ultravioleta se descomponen y liberan oxígeno y radicales que causan daño tisular. Uno de estos radicales puede ser el grupo carboxílico en posición *orto* al carbonilo. La descarboxilación por efecto de la luz ha sido demostrada en derivados de aril acético, en ácidos α -ceto carboxílicos y en el ácido nalidíxico el cual presenta un grupo metilo en la posición siete.

En el caso del ácido nalidíxico, los fotoproductos (ácido nalidíxico descarboxilado y dímero) han sido aislados por técnicas cromatográficas e identificados por sus propiedades espectrales. Esta afectación se presenta como fotosensibilidad cutánea que se puede manifestar después desde la primera exposición al fármaco (30 minutos en adelante). El ácido nalidíxico presenta fototoxicidad y fotolabilidad disminuida. Las quinolonas se unen a la ADN girasa del agente patógeno por medio del grupo carboxílico, por lo tanto al descarboxilarse pierden también su efecto antimicrobiano. [2, 9-11, 21- 23]

Estos productos originados de los procesos fotodinámicos ejercen daños sobre las membranas celulares al reaccionar con la porción aminoacídica de las proteínas y lípidos estructurales (lipoperoxidación) con las consecuentes alteraciones de la permeabilidad de la membrana y muerte celular entre otros.

Dado los rasgos estructurales de las quinolonas fluoradas en estas condiciones podrían formar un enlace intramolecular entre el grupo carbonilo y el grupo carboxilo (**Fig. 4**). Este mismo enlace intramolecular ha sido propuesto en soluciones de pH ácido, ya que derivados carboxílicos que carecen del grupo cetónico adyacente son incapaces de formar este enlace. [11]

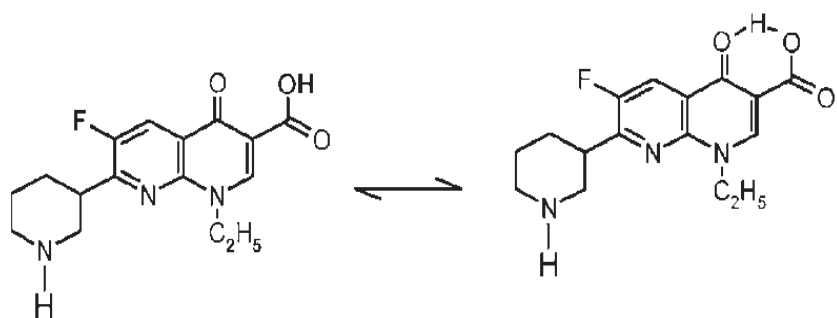
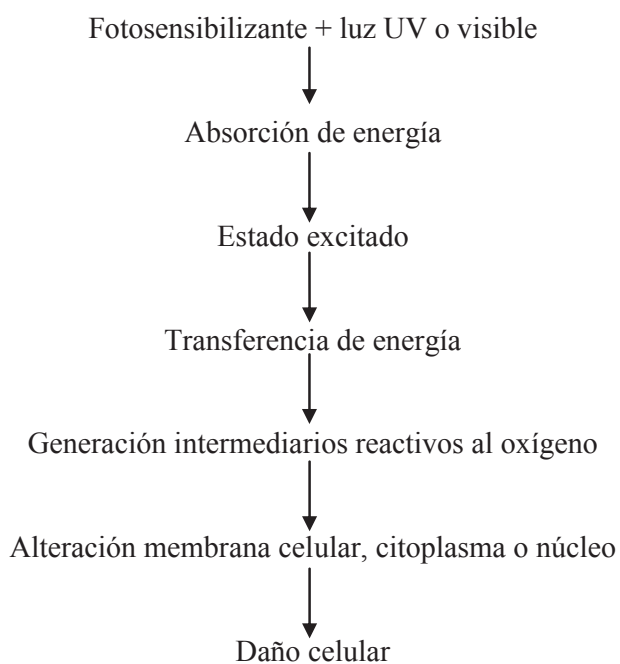


Fig. 4 Formación del puente de hidrógeno en enoxacino (fluoroquinolona) [11]

A continuación se muestra el mecanismo de producción de reacciones fototóxicas:



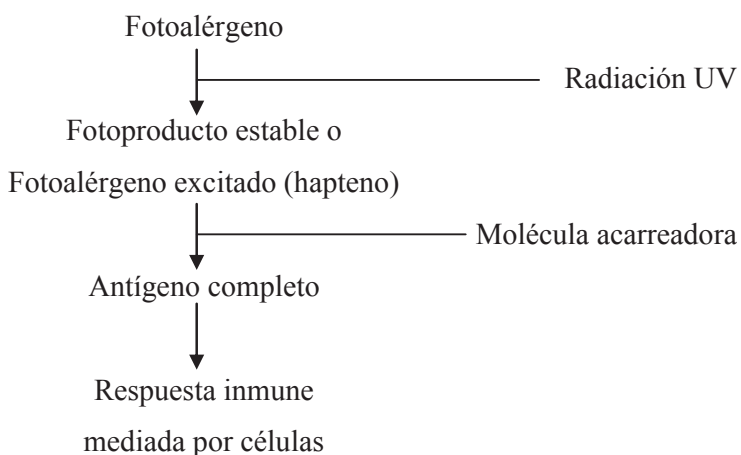
2.2.8.2 FOTOALERGIAS

Están basadas en mecanismos inmunológicos y pueden ser provocadas en un pequeño número de individuos que han sido sensibilizados previamente. Representan una manifestación de inmunidad celular retardada por exposición a

un agente fotosensibilizante y al mismo tiempo a radiación que puede ser de tipo UVA o UVB. Esta reacción, en contraste con la fototóxica se presenta sólo en algunas personas y tardíamente después de la exposición tanto a la sustancia como al sol, ya que es necesaria una fase de inducción de una a dos semanas y se produce con muy baja energía lumínica y menor dosis de la sustancia; se manifiesta con erupción eccematosa y prurito intenso, de 12 a 24 horas después de la exposición al sol, con un pico a las 72 horas involucrando en 10 a 14 días aproximadamente.

Esta reacción puede ser provocada por las siguientes sustancias: filtros solares (más frecuente), fragancias, antibacterianos, antidepresivos, hipoglucemiantes, anticonvulsionantes, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, tranquilizantes y psoralenos. Muchos de éstos pueden también ser fototóxicos. [1, 2]

A continuación se muestra el Mecanismo de producción de reacciones fototalérgicas:



En la **Tabla 2.2** del anexo A se resumen las diferencias significativas entre los dos tipos de reacciones de fotosensibilidad.

2.2.9 SUSPENSIONES ORALES

Al desarrollar un nuevo medicamento un punto importante a considerar es la elección de la forma farmacéutica adecuada para obtener una buena biodisponibilidad, esto es, el grado en que un fármaco llega al sitio de acción partiendo desde su administración, cualquiera que ésta sea [24].

Una suspensión es un sistema bifásico disperso, el cual contiene el o los principios activos y aditivos. La fase continua o externa, generalmente un líquido o un semisólido, actúa como vehículo y la fase dispersa o interna, que se constituye por sólidos insolubles, contiene el o los principios activos. Éstos sólidos son dispersables en la fase externa. El empleo del ácido nalidíxico como principio activo en formas farmacéuticas, como las suspensiones orales, ha demostrado ser efectivo contra ciertos microorganismos. La suspensión oral de ácido nalidíxico es preparada con un vehículo que puede ser coloreado, con un contenido de no menos del 95,0 y no más del 105,0 % del principio activo. [3]

Las suspensiones pueden contener coadyuvantes como: humectantes, espesantes, agentes floculantes, tampones, colorantes, antimicrobianos, conservadores, etc. [25]

Los excipientes y aditivos aportan características físico-químicas determinantes en la calidad de la formulación farmacéutica. Una formulación común de suspensiones puede ser la propuesta a continuación:

- Principio Activo.
- Agente Dispersante.
- Coloide Protector.
- Agente de suspensión.
- Edulcorante.
- Espesante.

- Conservadores.
- Sistema tampón.
- Agente Secuestrante.
- Aroma.
- Colorante.
- Agua Destilada como fase externa.

Abundando en la importancia de la calidad del producto terminado, es indispensable que quien formule la suspensión tome en cuenta los siguientes datos específicos:

- Fórmula estructural del fármaco.
- Pureza.
- Reacciones y productos de descomposición.
- Descripción del compuesto (forma cristalina, olor, color, sabor).
- pH y pKa.
- Densidad.
- Punto de fusión.
- Solubilidad (agua, alcohol, propilenglicol, aceites).

- Sensibilidad del fármaco (a la humedad, luz, aire, pH, metales).
- Estabilidad (en su forma de producto terminado, propiamente dicho en solución a distintos valores de pH).
- La carga estática.
- Compatibilidad del principio activo con la formulación.
- Tamaño de partícula.

2.2.10 MEDICAMENTO INNOVADOR

Medicamento innovador, es aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial [26].

2.2.11 MEDICAMENTO GENÉRICO

Los medicamentos cuentan con denominación distintiva y genérica, siendo la primera el nombre con el que se comercializa el producto terminado y la denominación genérica el nombre del fármaco o de la sustancia activa, el cual debe estar registrado ante la Secretaría de Salud. Cuando la especialidad farmacéutica contiene en su formulación el fármaco contenido en el listado de la FEUM se considera medicamento genérico [27, 28].

2.2.12 MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE

Se llama medicamento genérico intercambiable, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con

especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas a que se refiere el Reglamento de Insumos para la Salud ha comprobado que sus perfiles de disolución, biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica [29].

2.2.13 BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD

Una vez que el laboratorio responsable de su fabricación comprueba que es bioequivalente, puede comercializarse como medicamento genérico intercambiable (GI). Los Productos bioequivalentes se definen como equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares. [28]

Así mismo se entiende por Equivalentes farmacéuticos; los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

En el Marco Legal de este capítulo, se hace referencia a los principales artículos de la NOM-177-SSA1-1998, que definen los procedimientos óptimos para realizar las pruebas de Bioequivalencia.

2.2.14 MAESTROS DEL CONTROL DE LA CALIDAD Y SUS APORTACIONES

El concepto de control de la calidad ha evolucionado a lo largo de la historia gracias a personajes que centraron sus estudios en el tema. Estos maestros o *gurús* de la calidad y sus aportaciones son mencionados en la presente redacción con el fin de entender lo que es el control de la calidad.

W. Edwards Deming (1900-1993), nacido en Estados Unidos en 1900, trabajó principalmente sobre el control estadístico de la calidad. Comenzó la promoción del control estadístico de la calidad en su país de origen y posteriormente lo extendió hacia Japón, en donde adquirió tal importancia que en 1951 se fundó el Premio a la calidad Deming. Dicho premio se entrega a individuos y empresas como reconocimiento a su trabajo en la aplicación de la estadística para la mejora de la calidad. [30]

Para la década de 1980, el doctor Deming regresa a Estados Unidos en donde realiza aportaciones importantes para la mejora de grandes corporaciones norteamericanas [31]. La aportación más importante de Deming fueron, sin duda, sus 14 principios para transformar la gestión en la organización.

Estos famosos principios se enuncian a continuación:

1. Crear constancia en el propósito de mejorar el producto y el servicio.
2. Adoptar una nueva filosofía.
3. Dejar de depender de la inspección de todos los productos como una forma de asegurar la calidad, ya que esto no la garantiza.
4. Acabar con la práctica de hacer negocio solo con base en el precio.
5. Mejorar constantemente el sistema de producción y servicio.
6. Implantar la formación (instituir la capacitación en el trabajo).

7. Adoptar el nuevo estilo de liderazgo.
8. Deshacer el miedo.
9. Eliminar las barreras organizacionales que impiden trabajar en equipo para lograr la mejora continua.
10. Eliminar lemas, exhortos y metas para la mano de obra.
11. Eliminar las cuotas numéricas para la mano de obra, fundamentando el accionar de la dirección con base en planes y proyectos, y no en metas numéricas.
12. Eliminar las barreras que privan a la gente de su derecho a estar orgulloso de su trabajo.
13. Estimular la educación y la mejora de todo el mundo.
14. Generar un plan de acción para lograr la transformación (planear, hacer, verificar y actuar).

Joseph M. Juran (1904-2008), nacido en Rumania, conceptualiza el principio de Pareto, En este principio se maneja que la causa de los problemas es debido a una pequeña proporción de los defectos (20%) es causal de la mayoría de los problemas (80%). El diagrama de Pareto facilita seleccionar el problema más importante, generalmente los pocos defectos, para concentrar los esfuerzos en la mejora de estos y por consecuencia resolver el resto de la problemática. [30]

Otra aportación clave de Juran es la conocida trilogía de la calidad, que es un esquema de administración funcional cruzada compuesta de tres procesos administrativos; planear, controlar y mejorar la calidad. [32, 33]

Armand V. Feingenbaum (1922-), asegura que la calidad la determina el cliente, no la empresa y sus funciones. La calidad se basa en la experiencia real del cliente sobre el producto o servicio. [30, 34]

El mismo Feingenbaum define la calidad como:

“La resultante total de las características del producto y servicio en cuanto a mercadotecnia, ingeniería, fabricación y mantenimiento por medio de las cuales el producto o servicio en uso satisfará las expectativas del cliente”

La norma ISO 9000 define la calidad como:

“La totalidad de las características de un producto o servicio que le confieren aptitud para satisfacer necesidades establecidas e implícitas”.

Kaoru Ishikawa (1915 – 1989), definió la filosofía administrativa que se encuentra detrás de la calidad, los elementos de los sistemas de calidad y lo que él denomina, las "siete herramientas básicas de la administración de la calidad", donde se le considera una fuerte inclinación hacia las técnicas estadísticas. [30, 35]

Algunos de los elementos clave de su filosofía se resumen en los siguientes puntos:

1. La calidad empieza con la educación y termina con la educación.
2. El primer paso en la calidad es conocer lo que el cliente requiere
3. El estado ideal del control de calidad ocurre cuando ya no es necesaria la inspección.
4. Eliminar la causa raíz y no los síntomas.
5. El control de calidad es responsabilidad de todos los trabajadores y en todas las áreas.

6. No confundir los medios con los objetivos.
7. Poner la calidad en primer término y poner las ganancias a largo plazo.
8. El comercio es la entrada y salida de la calidad.
9. La gerencia superior no debe mostrar enfado cuando sus subordinados les presenten hechos.
10. 95% de los problemas de una empresa se pueden resolver con simples herramientas de análisis y de solución de problemas.
11. Aquellos datos que no tengan información dispersa son falsos

Philip B. Crosby (1926-2001), de origen Estadounidense, trabajó gran parte de su vida bajo la filosofía de “cero defectos”. Esta se enfocaba a elevar las expectativas de la administración, a motivar y concientizar a los trabajadores por la calidad. Crosby señala que la calidad es *hacerlo bien a la primera vez*, tomando como estándar un desempeño de cero defectos. Publicó 13 libros acerca de la calidad. [30]

2.2.15 CONTROL DE CALIDAD Y FOTOESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS

Las pruebas de control de calidad, tanto en suspensiones, cómo en otras formas farmacéuticas de producto terminado, se fundamentan en el comportamiento físico y químico del medicamento analizado [36].

Así mismo, los medicamentos se someten a ensayos de estabilidad y control de calidad, los cuales se especifican de acuerdo a la forma farmacéutica [3, 37].

A continuación se describen los fundamentos teóricos de las pruebas, realizadas en esta investigación:

Características Organolépticas.

En ésta prueba se evalúa el aspecto físico del medicamento, tomando en cuenta los siguientes puntos:

- Forma Farmacéutica.
- Apariencia.
- Color, olor y sabor.

Al realizar la prueba se debe observar que la muestra fluya adecuadamente, sin partículas extrañas, homogénea, viscosa, libre de grumos.

Las alteraciones en el olor pueden presentarse por reacciones del colorante con el fármaco o con el excipiente, por una carga excesiva de aire en la suspensión, floculación del agente suspensor o retención deficiente del color por parte de los colorantes.

Un mal olor puede deberse a un agente aromatizante inapropiado. Por ejemplo los aldehídos se oxidan con facilidad, actúan como agentes reductores y pueden reaccionar con el fármaco o con los aromatizantes [38].

Variación de Volumen

Esta determinación nos indica los límites de variación de volumen individual de las unidades de dosificación expresada como la desviación permisible con respecto al volumen promedio de la muestra. Se define como el porcentaje de variación de volumen existente entre una unidad de dosificación y el volumen promedio de la muestra ensayada.

En todos los casos la muestra procederá de un solo lote y se deberá tomar al azar. Los límites de aceptación se especifican en la **Tabla 2.3** contenida en el anexo A.

La variación en el contenido neto de suspensión, en producto terminado, puede ser causa de un mal envasado en el proceso de fabricación del producto, lo que determina una mala calidad e incumplimiento de las buenas prácticas en la elaboración de medicamentos.

Formación de Sedimento

Consiste en observar si en la suspensión existe separación de fases a la altura del menisco y tomar después de un tiempo de reposo. Una sedimentación puede ser causa de una deficiencia en el agente suspensor o al efecto electrolítico.

Redispersión o Resuspendibilidad

El sedimento producido después de cierto tiempo de reposo en una suspensión, debe resuspendirse en la fase externa, lo que indica una buena estabilidad física de la suspensión.

El propósito es verificar que la fase interna no forme aglomerados, como floculas o agregados, en un límite de agitaciones o inversión del recipiente que contenga la muestra. La deficiencia en la resuspendibilidad puede ser causada por defloculación o por una uniformidad granulométrica dudosa. [38]

Valoración del Principio Activo

La concentración de principio activo en la formulación del medicamento debe ser la adecuada para lograr un efecto terapéutico satisfactorio.

Para esta prueba se mide la concentración de principio activo contenida en la muestra de producto terminado, mediante métodos volumétricos o mediante espectrofotometría. Se compara el valor obtenido en la prueba con el valor teórico (registrado en el marbete) y se verifica que se ubique dentro de los límites de tolerancia especificados en la monografía (Ver **Tabla 2.3** del anexo A).

Comparativo de la fototoxicidad

Luego de un tratamiento de las muestras mediante envejecimiento con radiación ultravioleta y con la ayuda de métodos espectrofotométricos es posible determinar su grado de fotosensibilidad.

El grado de fototoxicidad del medicamento es directamente proporcional a las alteraciones a nivel atómico y molecular presentadas como respuesta ante la radiación, que para objeto de nuestro estudio se trabajó con longitudes de onda en la región ultravioleta. Dicha respuesta ante la radiación electromagnética se da en función a la concentración del mesurando y su naturaleza físico-química.

2.2.16 LA RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

Los métodos espectrométricos están fundamentados en propiedades de la materia como la capacidad atómica de absorber la radiación electromagnética. Estas radiaciones son frecuentemente representadas en figuras o modelos de ondas sinusoidales valiéndose de parámetros como la longitud de onda (λ), frecuencia, velocidad y amplitud (Ver **Fig. 5**).

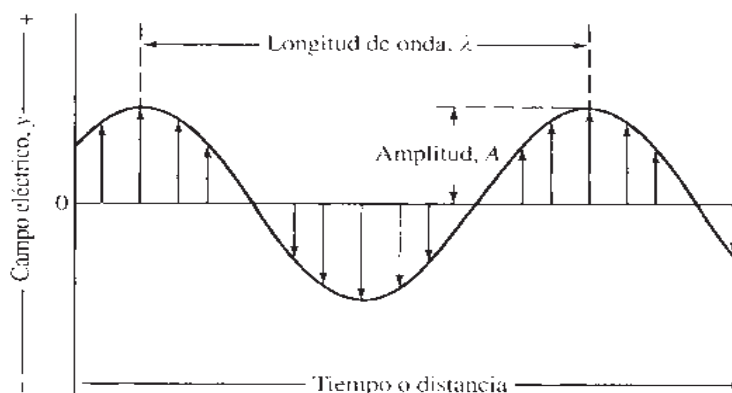


Fig. 5 Representación bidimensional del vector eléctrico. [39]

La radiación electromagnética se representa como un campo eléctrico y otro magnético que está en fase, con oscilaciones sinusoidales en ángulo recto de uno respecto a la dirección de propagación como se muestra en la **Fig. 6**.

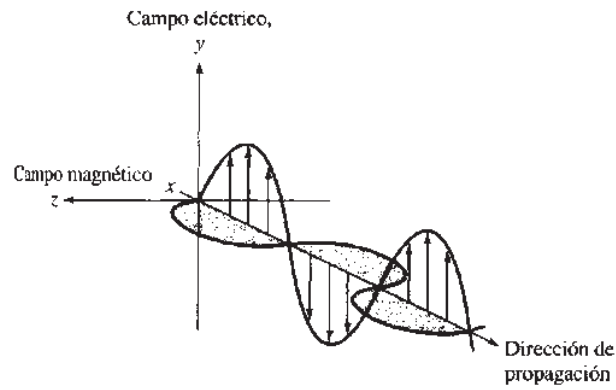


Fig. 6 Campo eléctrico y magnético perpendiculares entre sí y respecto a la dirección de propagación. [39]

En la **Fig. 7** podemos apreciar el intervalo de longitudes de onda y de frecuencias que abarca el espectro electromagnético.

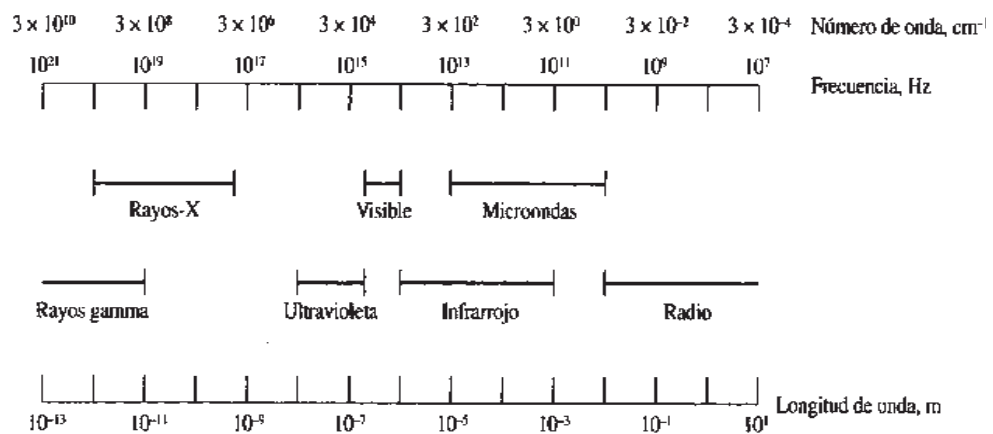


Fig. 7 Regiones del espectro electromagnético. [39]

Las longitudes de onda del rango visible ofrecen una amplia variedad de colores, los cuales podemos observar con el fenómeno del arcoíris (**Fig 8**).

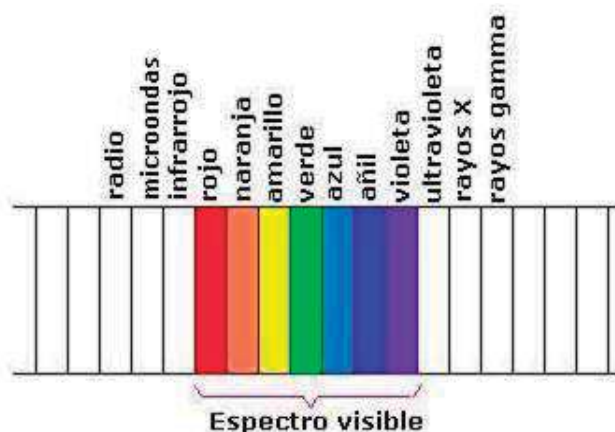


Fig. 8 El espectro de la radiación, colores del arcoíris. [40]

2.2.17 EFECTO FOTOELÉCTRICO

El término longitud de onda, λ , hace referencia a la distancia lineal entre dos puntos equivalentes de ondas sucesivas. La frecuencia, ν , es el número de oscilaciones por segundo y se reporta en Hertz (Hz), correspondiente a un ciclo por segundo (s^{-1}).

La frecuencia de un haz de radiación, ν , está determinada por la fuente y permanece invariable. Contrario a la frecuencia la velocidad de la radiación, c , varía en función al medio que atraviesa, por ejemplo: en el vacío la velocidad de radiación es independiente de la longitud de onda y alcanza su máximo, que es $2,99792 \times 10^8$ m/s, sin embargo, puede expresarse como $3,00 \times 10^8$ m/s.

La ecuación 2.1 expresa la relación entre estos valores.

$$c = \nu\lambda = 3,00 \times 10^8 \text{ m/s} = 3,00 \times 10^{10} \text{ cm/s} \quad (\text{Ec. 2.1})$$

Los experimentos de Einstein en 1905 [39, 41] demostraron la actividad fotoeléctrica de la radiación, propuesta unos años antes por Heinrich Hertz (en 1887), al describir que la energía electromagnética es capaz de liberar electrones de superficies metálicas y de comunicarles suficiente energía cinética para su desplazamiento, siendo la cantidad de fotoelectrones liberados proporcional a la

intensidad del haz incidente. En 1916 Millikan confirmó las conclusiones de Einstein.

La Fig. 9 muestra el gráfico de la energía cinética máxima contra la frecuencia de la radiación incidente para distintos tipos de metales.

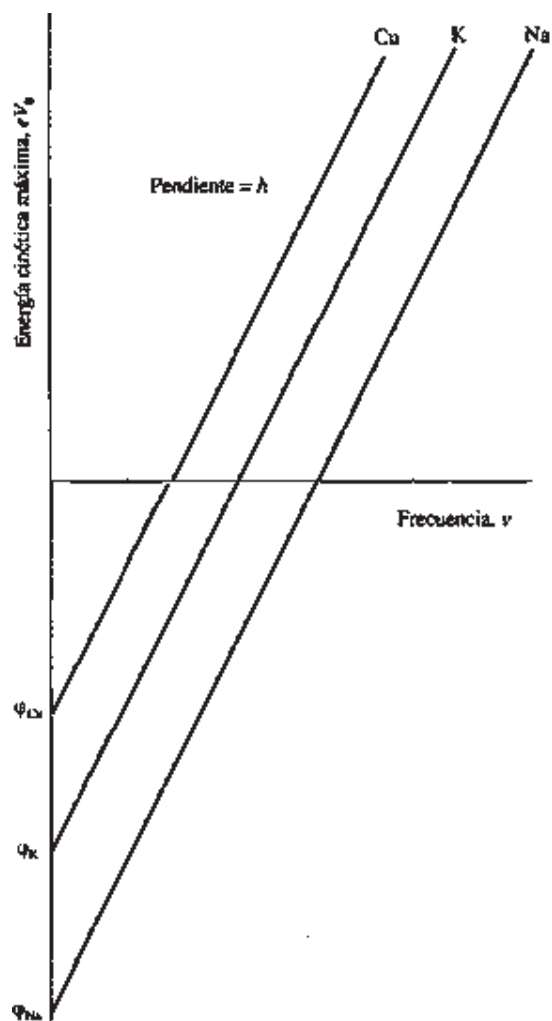


Fig. 9 Gráfico resultante del experimento de Einstein interpretados por Millikan en 1916. [39]

Millikan propuso la ecuación siguiente para determinar la energía cinética máxima ($E_{\text{máx}} = h\nu$):

$$E_{\text{máx}} = eV_0 = h\nu \pm \phi \quad (\text{Ec. 2.2})$$

Donde h es la constante de Planck ($4,1357 \times 10^{-15} \text{ eV}\cdot\text{s}$), que determina las pendientes de las rectas y ϕ es la función de trabajo; así mismo la carga del electrón está representada por $e = 1,60 \times 10^{-19}$ y V_0 es el potencial.

De la Ec. 2.2 es posible formular una ecuación para relacionar las energías de los fotones incidentes y la energía necesaria para expulsar el fotoelectrón de la superficie que se irradia (Ec. 2.3), sin pérdida de generalidad utilizaremos el signo (+) presentado en dicha ecuación, para el potencial de trabajo descrito para la energía descrita para la función de trabajo.

$$E = h\nu = eV_0 - \phi \quad (\text{Ec. 2.3})$$

La Ec. 2.3 puede reformularse en términos de longitud de onda sustituyendo la Ec. 2.1 de la siguiente manera:

$$E = h(c/\lambda) = eV_0 - \phi \quad (\text{Ec. 2.4})$$

Retomando las teorías de Einstein y Planck acerca de la energía cuántica, donde se propone que los electrones en el átomo absorben un cuanto de radiación o fotón, se determina que es posible calcular la energía máxima de cada fotón E_{max} multiplicando la constante de Planck h por la frecuencia ν que a su vez es igual al cociente de la velocidad de la luz c entre la longitud de onda λ como se describe en la ecuación

$$E_{\text{max}} = h(c/\lambda) \quad (\text{Ec. 2.5})$$

Realizando una analogía entre la ecuación de la recta donde $y = mx + b$ y la Ec. 2.2, se relaciona el valor de la constante b con la función de trabajo, la cual está dada por ϕ (Ver Ec. 2.6)

$$E_{\text{max}} = h(c/\lambda) + \phi \quad (\text{Ec. 2.6})$$

Mediante una correlación lineal se calcula ϕ [41]. Después se sustituyen los datos correspondientes sobre la Ec. 2.6 (análoga a la ecuación de la recta) para calcular la Energía de absorción máxima.

2.2.18 LEY DE LAMBERT-BEER

Esta ley fue formulada por distintos personajes entre los siglos XVI y XVII, entre los que destacan Johann Heinrich y Lambert August Beer. [56]

Al hacer pasar un haz de radiación monocromática de potencia incidente P_0 por un camino óptico de distancia b en una disolución de concentración c , una parte de esta energía absorbida por los electrones de las moléculas que conforman la disolución y el resto de los fotones viajarán hasta el extremo opuesto teniendo una potencia resultante P . [39]

Los conceptos de transmitancia T y absorbancia A se relacionan con la intensidad o potencia de la radiación mediante expresión matemática

$$A = -\log T = \log P_0 / P = \epsilon bc \quad (\text{Ec. 2.7})$$

donde ϵ es la absorptividad molar y sus unidades son dependientes de las unidades de b y de c .

De acuerdo a la definición anterior, se sabe que el valor de la absorbancia será directamente proporcional a la concentración de la sustancia absorbente.

2.2.19 IMPORTANCIA DEL CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN LA FORMULACIÓN.

Curva dosis respuesta gradual.

Se sabe que la actividad de las células puede ser modificada por la presencia de agentes químicos que alteran de algún modo los procesos químicos a los cuales están ligadas las funciones. Así mismo, que para que este agente ejerza su acción sobre las funciones de una célula es necesario que alcance cierta

concentración umbral, en el medio que lo rodea e interactué con un sitio específico, denominado receptor.

Por otro lado se acepta que el efecto de un fármaco es cuantitativo y no cualitativo; es decir, los fármacos solo son capaces de reproducir, aumentar, disminuir o bloquear la actividad de una célula, de un tejido, de un órgano etc. Estos fármacos no son capaces de crear una nueva función celular u orgánica. En este contexto, el efecto de un fármaco tiene dos propiedades: es susceptible de medición y tiene valor cero cuando la dosis es cero.

Cuando la concentración es inferior al umbral no se producen alteraciones detectables en la función celular. Con dosis suficientes se presenta una respuesta tisular que, dentro de ciertos límites, depende de la magnitud de la dosis (respuesta gradual).

Lo anterior fundamenta uno de los principios básicos de la farmacología de importancia experimental y clínica. De aquí la importancia del estudio del contenido de principio activo para determinar la calidad del producto terminado.

La representación gráfica de este tipo de relación se denomina curva dosis-respuesta gradual (**Fig. 10**). La dosis expresada en la concentración molar, es la variable independiente y convencionalmente, corresponde a la escalera horizontal o abscisa; la magnitud del efecto, o de la respuesta, es la variable dependiente y corresponde a la escala aritmética, la forma característica de la curva dosis – respuesta es hiperbólica. [24]

La eficacia o máxima respuesta producida por un fármaco en función a la dosis se representa por la dosis efectiva máxima $DE_{Máx}$ o DE_{100} y depende del número de complejos fármaco-receptor formados y de la eficiencia del receptor. La potencia es la actividad de un fármaco por unidad de peso o por unidad de dosis. Se expresa como cantidad de fármaco necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima (DE_{50}). Un fármaco con una DE_{50} menor es más potente. [42]

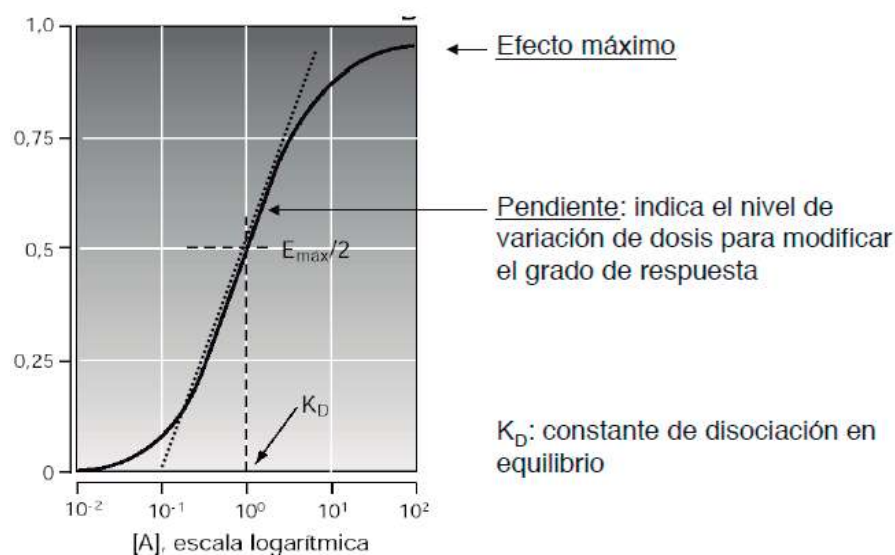


Fig.10 Curva dosis respuesta. [43]

Relación dosis-toxicidad

En toxicología, se define como xenobiótico a un agente externo al organismo vivo causante de un efecto tóxico, como fármacos, venenos, productos químicos industriales y contaminantes del medio ambiente. La dosis suele definirse como la cantidad de un xenobiótico que entra a un organismo vivo y se mide en unidades como los mg o kg. Los fármacos causan efectos adversos en concentraciones que superan el umbral de dosis. La dosis letal media (DL_{50}) se refiere a la cantidad de xenobiótico que causa la muerte en la mitad de la población muestra. A menor DL_{50} se presenta mayor respuesta letal. [57]

Mientras el principio activo permanezca por debajo de la dosis umbral, provocará una respuesta favorable, de lo contrario actuará como un tóxico. La DL_{50} oral del ácido nalidíxico, en ratones, es de 572 mg/kg. [58]

2.2.20 SENSIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO

La sensibilidad de un método analítico es un parámetro incluido en el proceso de validación del mismo. Se determina mediante la evaluación del cambio en la lectura del instrumento de medición en respuesta a una variación en

la concentración del mensurando en la muestra. Su determinación permite confirmar la validez del método para realizar análisis cuantitativos. [60]

2.3 MARCO FILOSÓFICO

2.3.1 ORIGEN DEL ÁCIDO NALIDÍXICO

Para comenzar a analizar la historia del ácido nalidíxico, vale la pena hacer mención del origen de los medicamentos antimicrobianos.

Las sulfamidas fueron el primer antibiótico sintetizado en 1935, con lo que se inicia un método quimioterapéutico, para combatir a las enfermedades infecciosas, diferente al usado hasta ese entonces, como lo eran los iones metálicos. La aplicación de antimicrobianos en tratamientos médicos ofrece la ventaja de combatir la enfermedad atacando solamente a las células del agente invasor y evitando la interacción directa del fármaco con las células del organismo huésped. Al utilizar compuestos ionizados cabe la posibilidad de que se altere la electronegatividad de las membranas de las células receptoras, modificando así su permeabilidad y por lo tanto se verá alterado el óptimo funcionamiento de la célula. [4, 24]

En 1941 con la aparición del antibiótico penicilina, se desencadena una serie de trabajos de investigación que conllevan al descubrimiento y síntesis de una gran diversidad de especies químicas con eficiente efecto antimicrobiano. El ácido nalidíxico, primer miembro del grupo de las quinolonas, es sintetizado en 1962 a partir de la naftiridina [8] y tiene un espectro dirigido a bacilos gram-negativos.

En 1973 se sintetiza la primer quinilona con un átomo de flúor; la flumequina, pero hasta 1978, con la aparición del norfloxacin, es considerado el comienzo de la era de las fluoroquinolonas, ampliando en espectro de acción de este tipo de antimicrobianos [4].

2.3.2 ANTECEDENTES EN INVESTIGACIÓN RELACIONADOS CON EL ÁCIDO NALIDÍXICO Y LA FOTOTOXICIDAD

En algunos estudios se define como satisfactorio el desempeño de la actividad antimicrobiana del ácido nalidíxico, como en el artículo realizado en Perú con el título “Evaluación de la Calidad de Discos de Sensibilidad Antimicrobiana” (Obregón y col. 1998).

En este estudio se avaluó la calidad de 24 lotes de discos de sensibilidad antimicrobiana de marcas norteamericanos (EEUU) y peruanos tomando como referencia lo empleado en la norma M2-A5 del NCCLS de Perú. Entre dichos antimicrobianos se experimentó con lotes de discos no β -lactámicos de ácido nalidíxico de 30 μ g los cuales se probaron frente a cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 y *Escherichia coli* ATCC25922, utilizando el método de Kirby-Bauer. Basados en los coeficientes de variación, se obtuvo como resultado mejor desempeño por parte de los discos fabricados en el extranjero. [44]

Más específicamente, al evaluar la sensibilidad de *Salmonella sp* ante las quinolonas (como el ácido nalidíxico) y fluoroquinolonas, como se realizó en el artículo “Resistencia a las fluoroquinolonas y otros antimicrobianos en cepas de *Salmonella sp* aisladas en el procesamiento de pollo entero” (Briseño y col. 2007) se evidencia el surgimiento de cepas de *Salmonella* resistentes a las quinolonas y la necesidad de programas de vigilancia de resistencia microbiana [45].

En el trabajo de investigación “Manejo de la infección del tracto urinario” realizado en Cuba (Yero y col. 2005), se trabaja con varios antimicrobianos utilizados contra las infecciones del tracto urinario evaluando el desempeño de cada uno de ellos en el tratamiento de 863 pacientes. El ácido nalidíxico, uno de los medicamentos probados, se utilizó con una frecuencia relativa del 14,5 % en los pacientes estudiados, y resultó una prescripción y seguimiento correcto del tratamiento del 47,8 %. [46]

En lo relacionado al control de calidad y fotosensibilidad, el trabajo de tesis de Claudia Arellano R. “Determinación del efecto fotoeléctrico en filtros

solares” realizado en la facultad de Químico Farmacobiología de la UMSNH, en 2008, se realiza un comparativo en el desempeño de 11 marcas diferentes de fotoprotectores de la piel para determinar las ventajas que se tienen al usar un filtro solar con respecto a otro que puede o no tener las mismas características del factor de protección solar. [41]

Abundando en el comparativo de calidad en medicamentos, se realizó la investigación de tesis por Ana Yuritzi Díaz “Comparación de la prueba de disolución en tabletas de paracetamol de los genéricos intercambiables y similar, respecto al innovador” llevada a cabo en la facultad de Químico Farmacobiología de la UMSNH, en 2003, donde se toma como referencia para la determinación de la calidad la prueba de solubilidad en tabletas de paracetamol de distintos laboratorios [47].

En el artículo “Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in a normal volunteers” realizado en Reino Unido (Man y col. 1999) se realizó un comparativo de la fototoxicidad entre dos fluoroquinolonas con un total de 32 voluntarios, en el cuál se observó que a concentraciones iguales el lomefloxacin presenta una mayor fototoxicidad. El diseño de la metodología permite observar los efectos de la radiación en la piel de los voluntarios.

De igual manera se compararon otras dos quinolonas en el artículo “Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin” realizado en Reino Unido (Ferguson J.; Dawe R. 1997), en donde se trabajo con igual 32 voluntarios los cuales fueron sometidos a un ensayo de exposición a radiación UV y visible, arrojando como resultado que el grepafloxacin produce mayor fototoxicidad.

2.3.3 ÉTICA PROFESIONAL EN EL EJERCICIO DE LA FARMACIA

La ética es la reflexión crítica sobre los valores y principios que guían nuestras decisiones y comportamientos. La palabra bioética es un neologismo acuñado en 1971 por Van Rensselaer Potter quien engloba la disciplina que

combina el conocimiento biológico con el de los valores humanos. Podemos definir a la bioética como “el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y del cuidado sanitario, en cuanto que tal conducta se examina a la luz de los valores y de los principios morales” [48].

Analizando los juramentos Hipocrático y el Juramento farmacéutico actual, encontraremos similitudes en la manera de percibir la esencia de ser un buen farmacéutico [49].

Juramento de Hipócrates

“A nadie suministraré ninguna droga mortífera, por más que ésta me fuere pedida, ni daré consejo que pueda acarrear la muerte. Me rehusaré así mismo a prescribir a mujer alguna supositorio destructor, sino, por lo contrario, conservaré mi vida y mi arte sin mancha ni pecado”.

Juramento Farmacéutico de la Asociación Americana de Colegios de Farmacia

“En este momento, juro dedicar mi vida profesional al servicio de la humanidad a través de la profesión de farmacia. Habré de considerar como mis preocupaciones primarias el bienestar de la humanidad y el alivio del sufrimiento humano. Haré uso de mis conocimientos y habilidades en la medida de mi capacidad para servir al público y a otros profesionales de la salud. Haré todo lo posible para estar al tanto de los desarrollos y mantener la competencia profesional en mi profesión de la farmacia y daré mi respaldo al cumplimiento de tales leyes. Mantendré los niveles más altos de conducta moral y ética. Hago este juramento voluntariamente con plena conciencia de la confianza y la responsabilidad con las cuales soy habilitado por el público”.

La diferencia principal radica en que el juramento Hipocrático hace hincapié en la lealtad colegial a la profesión, y el Juramento Farmacéutico destaca el deber social del farmacéutico.

En la actualidad el Juramento se complementa con el Código de ética de la Asociación Farmacéutica Estadounidense, expuesto enseguida:

Código de ética de la Asociación Farmacéutica Estadounidense

Los farmacéuticos son profesionales de la salud que ayudan a las personas a hacer el mejor uso de los medicamentos. Este código, preparado y respaldado por farmacéuticos, tiene el propósito de exponer públicamente los principios que constituyen las bases fundamentales de las funciones y las responsabilidades de los farmacéuticos.

Estos principios, que se basan en obligaciones y virtudes morales, se establecen para guiar a los farmacéuticos en sus relaciones con los pacientes, con otros profesionales de la salud y con la sociedad:

- I. El farmacéutico respeta la relación de convenio entre el paciente y el farmacéutico.
- II. El farmacéutico promueve el bien de cada paciente en forma solícita, compasiva y confidencial.
- III. El farmacéutico respeta la autonomía y la dignidad de cada paciente.
- IV. El farmacéutico actúa con honestidad e integridad en las relaciones profesionales
- V. El farmacéutico mantiene la competencia profesional.
- VI. El farmacéutico respeta los valores y las capacidades de los colegas y otros profesionales de la salud.
- VII. El farmacéutico atiende necesidades individuales, comunitarias y sociales.
- VIII. El farmacéutico procura justicia en la distribución de los recursos para la salud.

Por tanto las características del profesional de la Farmacia deberán ser:

- Conocimientos especializados y utilidad social.
- Actitudes y conducta profesional.
- Aprobación social
- El deseo de ser un profesional
- Buen recurso Bibliográfico

2.4 MARCO JURÍDICO

Para comenzar a abordar el aspecto legal en la presente investigación es necesario puntualizar la definición de medicamento y los tipos de medicamentos considerados por las autoridades sanitarias.

2.4.1 LEY GENERAL DE SALUD

El **Artículo 221** en su **Fracción I** define a los medicamentos como:

“Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios”

Según el **artículo 229** de la Ley Federal de Salud, los productos de origen biológico o sustancias análogas semisintéticas, se clasifican en:

- I. Toxoides, vacuna y preparaciones bacterianas de uso parenteral;
- II. Vacunas virales de uso oral o parenteral;
- III. Sueros y antitoxinas de origen animal;
- IV. Hemoderivados;
- V. Vacunas y preparaciones microbianas para uso oral;
- VI. Materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente;
- VII. Antibióticos;
- VIII. Hormonas macromoleculares y enzimas, y
- IX. Las demás que determine la Secretaría de Salud.

Volviendo al control de la calidad, el **artículo 231** hace hincapié en la calidad de las materias primas utilizadas en el proceso de medicamentos y productos biológicos, la cual estará sujeta a la verificación de su identidad, pureza, esterilidad, cuando proceda, inocuidad, potencia, seguridad, estabilidad y cualquier otra prueba que señalen las disposiciones reglamentarias aplicables.

Ya se definió en éste mismo capítulo lo que son los medicamentos innovadores, genéricos y genéricos intercambiables. Ahora se indica como identificar a cada medicamento de acuerdo a su naturaleza al momento de su comercialización en los establecimientos autorizados.

El **artículo 212** indica que la naturaleza del producto, la fórmula, la composición, calidad, denominación distintiva o marca, denominación genérica y específica, etiquetas y contra etiquetas, deberán corresponder a las especificaciones establecidas por la Secretaría de Salud, de conformidad con las disposiciones aplicables, y responderán exactamente a la naturaleza del producto que se consume, sin modificarse.

Para que los medicamentos puedan venderse deben acatar lo dispuesto en el **artículo 222** el cual determina que la Secretaría de Salud sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad y eficacia exigidas, y tomarán en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el **artículo 428** de esta Ley.

Según el **artículo 225**, los medicamentos, para su uso y comercialización, serán identificados por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria. En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquellas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en la que las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia.

En el **Artículo 233** se especifica la prohibición de la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida.

2.4.2 LEGISLACIÓN VIGENTE SOBRE LA VENTA DE ANTIBIÓTICOS EN MÉXICO

El ácido nalidíxico se clasifica, dentro del **Artículo 226, Fracción IV** de la vigente Ley General de Salud, como medicamento que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba.

La Secretaría de Salud publicó en el Diario oficial de la Federación, el jueves 27 de mayo de 2010, publica el **Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos**. [50]. Enunciando los siguientes acuerdos;

PRIMERO.- Para efectos de lo dispuesto en los **artículos 226** fracción IV y último párrafo y, 227 de la Ley General de Salud, la venta y dispensación de antibióticos deberá llevarse a cabo única y exclusivamente contra la exhibición de la receta médica correspondiente, la cual deberá elaborarse de conformidad con lo dispuesto en los artículos 31 y 32 del Reglamento de Insumos para la Salud, conforme a lo siguiente:

- I. Cuando se trate de medicamentos genéricos deberá anotar la denominación genérica y, si lo desea, podrá indicar la denominación distintiva de su preferencia;
- II. En los demás casos podrá expresar la denominación distintiva o conjuntamente las denominaciones genérica y distintiva, y
- III. La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ella se señale debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los antibióticos incluidos en el cuadro básico de insumos para el primer nivel de atención o en el catálogo de insumos para el segundo y tercer nivel. Por excepción, y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros antibióticos.

Lo anterior con independencia de que se deberán observar las demás disposiciones aplicables.

SEGUNDO.- A efecto de garantizar lo dispuesto en el párrafo anterior, todo establecimiento que venda o dispense antibióticos al menudeo a usuarios y al público en general, deberá:

- I. Llevar un registro en el que se asienten todos y cada uno de los siguientes datos:
 - a. la fecha de adquisición,
 - b. la fecha de venta, dispensación o desechamiento del antibiótico,

- c. la denominación distintiva del antibiótico del que se trate y/o denominación genérica en caso necesario
- d. la presentación del antibiótico,
- e. la cantidad adquirida, vendida, dispensada o desechada,
- f. nombre del que prescribe la receta, número de cédula profesional y domicilio, esto aplicará cuando no sea retenida la receta, en caso de retención de la misma, puede prescindirse de estos tres datos pero deberá hacerse referencia a la receta retenida, mediante un número consecutivo que correlacione el registro y la receta respectiva.

- II. Toda receta retenida y su registro correspondiente deberán conservarse por un periodo de 365 días naturales.
- III. Cada vez que se surta el antibiótico, deberá sellarse la receta indicando en ella la cantidad vendida y la fecha de la venta. Al momento de agotarse la cantidad de antibiótico prescrita, deberá retenerse la receta por el establecimiento, y
- IV. La receta deberá surtirse únicamente dentro del tiempo de duración del tratamiento indicado como lo ordena el artículo 30 del Reglamento de Insumos para la Salud.

TERCERO.- La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicará y mantendrá actualizada la lista de antibióticos por denominación genérica, o distintiva y genérica correspondiente, que estarán sujetos a este control, para consulta pública en su portal electrónico de Internet.

CUARTO.- Se instruye a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, para que en coordinación con las autoridades sanitarias de las

entidades federativas y en el ámbito de sus respectivas competencias, lleven a cabo la vigilancia de las disposiciones previstas en el presente Acuerdo.

TRANSITORIO

ÚNICO. El presente Acuerdo entrará en vigor 90 días después de su publicación en el Diario Oficial de la Federación. En México, Distrito Federal, a los diecisiete días del mes de mayo de dos mil diez.

Los medicamentos considerados en el acuerdo mencionado con anterioridad, específicamente los medicamentos que contienen como principio activo el ácido nalidíxico, se describen en la describen en la **Tabla 2.3** (Anexo A)

2.4.3 COMISIÓN FEDERAL PARA LA PRODUCCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS (COFEPRIS).

La COFEPRIS es un órgano descentralizado con autonomía administrativa, técnica y operativa, dirigido por un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República. Tiene como misión proteger a la población contra los riesgos sanitarios mediante el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario. [27, 41]

Dadas las funciones de la COFEPRIS se considera de su competencia la regulación de la elaboración, venta y farmacovigilancia de medicamentos, incluido el tratado en la presente investigación.

2.4.4 NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE.

En esta norma se especifica las pruebas y procedimientos que se deben realizar para corroborar la intercambiabilidad de un medicamento genérico con respecto a su homólogo innovador.

Dichas pruebas son;

- I. Perfil de disolución (cuando el medicamento contenga más de un fármaco, se debe evaluar el perfil de disolución para cada uno de ellos).
- II. Prueba de bioequivalencia (cuando el medicamento contenga más de un fármaco, se debe evaluar la bioequivalencia para cada uno de ellos).
- III. Valoración.
- IV. Uniformidad de dosis (expresada como uniformidad de contenido).

Los métodos mencionados con anterioridad deben ser debidamente validados.

2.4.5 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Esta norma tiene entre sus competencias la regulación de la infraestructura, personal, documentación, producción, de los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos.

En lo referente a la producción se destacan los lineamientos para un correcto almacenamiento del producto a granel y terminado, ya que estas condiciones de almacenamiento pueden influir en la estabilidad de medicamentos fotosensibles. [50]

2.4.6 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-072-SSA1-1993, ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS.

De acuerdo a esta norma los marbetes de los medicamentos deben especificar principalmente los siguientes aspectos [29]:

- I. Denominación distintiva.
- II. Denominación genérica (en caso de ser medicamento genérico intercambiable debe especificarse con el símbolo G.I.).
- III. Forma farmacéutica.
- IV. Concentración del fármaco.
- V. Fórmula.
- VI. Dosis.
- VII. Vía de administración.
- VIII. Leyendas de advertencia y precautorias.
- IX. Expresión de la clave de registro sanitario.
- X. Número de Lote.

- XI. Fecha de caducidad.
- XII. Datos del fabricante.
- XIII. Contenido.

2.4.7 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2005, ESTABILIDAD DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS

En esta norma se especifican los lineamientos para las pruebas de estabilidad y almacenamiento, de fármacos nuevos, conocidos y nuevos.

Las pruebas que deben realizarse a los medicamentos líquidos, como lo es en el caso de las suspensiones de ácido nalidíxico, son las siguientes:

- I. Apariencia (color, olor y claridad de la solución).
- II. pH.
- III. Ensayo de contenido de conservadores.
- IV. Límites microbianos.
- V. Pirógenos o endotoxinas bacterianas.
- VI. Pérdida de peso.
- VII. Resuspendibilidad.
- VIII. Volumen de sedimentación.

2.4.8 NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

La revisión de esta norma es de gran importancia debido a su campo de acción y objetivos muy acorde con el tema de esta investigación. En la presente redacción se ha mencionado con anterioridad la importancia de vigilar el uso de los medicamentos en su utilización en el área clínica.

En esta norma se define a las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función” (OMS 1972) y a la farmacovigilancia como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002). [51]

Se clasifican las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a calidad de la información y a la valoración de la casualidad. Estas pueden ser ciertas, probables, posibles, dudosas, condicionales y no evaluables. Así mismo los eventos adversos pueden ser leves, moderados o graves.

Dentro de las actividades de farmacovigilancia están el seguimiento a casos particulares y generales de la utilización de medicamentos por parte de los profesionales de la salud o de consumidores así como reportar a las autoridades competentes sobre dichas actividades.

Los medicamentos genéricos e innovadores se someten a la regulación y control de la calidad tratados en este capítulo. Las afectaciones de tipo tóxicas que presentan los fármacos, se relacionan directamente con la dosis administrada, la respuesta del organismo ante la exposición al medicamento y, en el caso del ácido nalidíxico, con la intensidad de la exposición a la radiación electromagnética.

La metodología para determinar que medicamento presenta mayor riesgo de causar fototoxicidad, se establece de acuerdo a las propiedades y tamaño de muestra, así como a los conocimientos aportados por la compilación de

argumentos teóricos acerca del ácido nalidíxico, procesos tóxicos y fundamentos de espectrofotometría.

CAPÍTULO III

***Metodología para la determinación
del efecto fototóxico del ácido nalidíxico***

3.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

La metodología utilizada en la presente investigación es de tipo empírica deductiva, ya que a partir de la información obtenida de la revisión bibliográfica, se determinaron las bases para el planteamiento de la hipótesis en torno a la fotoestabilidad de los medicamentos con ácido nalidíxico y la comprobación de la misma.

Además, cuenta con características inductivas, puesto que gracias al estudio de la fotoactividad del ácido nalidíxico, es posible plantear hipótesis sobre el comportamiento de otras quinolonas ante la radiación electromagnética.

Considerando el análisis de los acontecimientos históricos, que anteceden al estudio de la actividad fotoeléctrica y el comportamiento de las quinolonas ante ella, la investigación toma un carácter retrospectivo.

3.2 MUESTREO

El tamaño de muestra fue determinado de acuerdo a los requerimientos de las pruebas de control de calidad especificados en la FEUM [3].

3.2.1 MUESTRAS DE MEDICAMENTO GENÉRICO

Se analizaron 10 suspensiones orales con la denominación distintiva “Kamilón” y denominación genérica “Ácido nalidíxico”. Cada una de ellas con un contenido neto de 120 mL y dosis de 250mg/5mL, elaboradas por Laboratorios Offenbach Mexicana S.A de C.V. con número de registro SSA 80182. Las 10 muestras analizadas pertenecen a 2 diferentes lotes como se especifica en la **Tabla 3.1**. En la misma tabla se especifican las fechas de caducidad reportadas en los marbetes de los medicamentos muestra.

3.2.2 MUESTRAS DE MEDICAMENTO INNOVADOR

Se analizaron 10 suspensiones orales con la denominación distintiva “Wintomylon Pediátrico” y denominación genérica “Ácido nalidíxico”. Cada una de ellas con un contenido neto de 150 mL y dosis de 250mg/5mL, elaboradas por Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V. Con número de registro SSA 62417. Las 10 muestras analizadas pertenecen a 2 diferentes lotes como se especifica en la **Tabla 3.1**. En la misma tabla se especifican las fechas de caducidad reportadas en los marbetes de los medicamentos muestra.

Tabla 3.1 Muestras agrupadas de acuerdo al lote de producción.

Kamilón (K)		Wintomylon Pediátrico (W)	
Lote	Muestra	Lote	Muestra
No. A29076 Cad. Mayo 2011	K1	No. B9C359 Cad. Junio 2012	W1
	K2		W2
	K3		W3
	K4		W4
	K5		W5
No. 070079 Cad. Julio 2012	K6	No. B9C634 Cad. Julio 2012	W6
	K7		W7
	K8		W8
	K9		W9
	K10		W10

3.3 MATERIAL

En la parte experimental se utilizaron los siguientes materiales de laboratorio:

- Probetas graduadas de 50 y 250 mL
- Crisol
- Matraces Volumétricos de 100, 250 y 1000 mL
- Matraz Erlenmeyer de 100 mL
- Vaso de precipitados de 100 mL
- Pipetas graduadas de 1, 2, 5 y 10 mL

3.4 EQUIPO

Para la realización de las mediciones se utilizó el siguiente equipo de laboratorio:

- Espectrofotómetro marca *Varian*, modelo *Cary 50 concentration*
- Lámpara de radiación UV, Gneral Electric, modelo G3078, potencia de 30 watt, con emisión de longitud de onda a 320nm,
- Balanza analítica Denver Instrument, ADX—200, d=0,1mg, Máx. 200g, Min. 0g.
- Estufa marca FELISA, modelo 291, temperatura máxima de 220 °C,

- Desecador

3.5 SOFTWARE

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el siguiente software:

- Excel 2007

3.6 METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

En el capítulo anterior se explicaron los fundamentos de las pruebas de control de calidad a seguir en la presente investigación. Como seguimiento de las mismas, a continuación se describe la secuencia utilizada para su aplicación en la parte experimental de la presente investigación.

Características organolépticas

Para cada muestra se evaluaron las siguientes características:

- Olor
- Color
- Sabor

Aspecto

Se vació el contenido en 10 envases previamente agitados a probetas limpias y secas. Se observó bajo condiciones adecuadas de visibilidad, si la muestra cuenta con fluidez, si es una suspensión homogénea, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas.

Variación de volumen para preparaciones orales

Se vació el contenido de 10 envases previamente agitados en probetas graduadas secas con capacidad de no más de 2.5 veces el volumen a mediar, evitando la formación de burbujas y permitiendo el escurrimiento durante un tiempo no mayor de 30 minutos.

Una vez que desaparecieron las burbujas se midió el volumen y se registraron los datos.

Volumen de sedimento y resuspendibilidad

Se vació el contenido de 10 frascos previamente agitados a probetas graduadas de 50 ml y se dejaron reposar durante 1 hora. Transcurrido el tiempo se evaluó la sedimentación y resuspendibilidad de la forma siguiente:

Para la sedimentación; se verificó si es que ocurre una separación entre las fases líquidas y sólidas a la altura del menisco. Ya que esto sucedió se registraron las cantidades de sedimento y se hicieron los cálculos correspondientes.

El líquido sobrenadante no debe ser mayor del 10% y el cociente del total de la muestra entre el sedimento debe acercarse a 1. El cociente se define como Factor de sedimentación (**F_s**). Para resuspendibilidad se invirtieron completamente las probetas y se verificó la resuspensión de partículas registrando las vueltas necesarias para que la resuspensión se complete. La muestra pasa la prueba de resuspendibilidad si después de 10 vueltas o menos, la muestra se homogeniza. [32]

Valoración del principio activo

Para determinar la longitud de onda a la cual se realizó el estudio fue necesario realizar un barrido en el espectrofotómetro de 200 a 300 nm. Se registro la longitud de onda a la cual el ácido nalidíxico presenta su pico de máxima absorción.

Preparación de la referencia

Se preparó una dilución de la SRef en solución 0.01 N de hidróxido de sodio; con un contenido de 8 µg/mL de ácido nalidíxico.

Preparación de la muestra

Se tomó una alícuota de la muestra previamente agitada, equivalente a 100 mg de ácido nalidíxico a un matraz volumétrico de 100 mL (2mL de suspensión), se agregó 1 mL de solución 1N de hidróxido de sodio y luego de mezclar durante 5 minutos, se llevó al aforo con agua. Después de mezclar y filtrar se pasó una alícuota de 2 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 250 mL, se llevó al aforo con solución 0.01 N de hidróxido de sodio y se mezcló.

Procedimiento

Se realizó la lectura de la absorbancia de las dos preparaciones, a la longitud de onda de máxima absorbancia del ácido nalidíxico. Se utilizaron celdas pareadas de 1 cm y solución 0.01 N de hidróxido de sodio como blanco.

Se tomaron las lecturas de absorbancia en el espectrofotómetro, con las que se calcularon los mg/mL de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ en la muestra, por medio de la fórmula

$$DC/V (Am/Aref) \quad (Ec. 3.1)$$

donde, D es el factor de dilución de la muestra; C es la cantidad por mililitro de la preparación de referencia; V es el volumen en mL de muestra tomada y Am y $Aref$ son las absorbancias obtenidas para la preparación de la muestra y la preparación de referencia respectivamente.

Comparativo de la fototoxicidad

Modelo 1

De las muestras diluidas para la prueba de valoración del principio activo se seleccionó una muestra por cada lote de suspensión de ácido nalidíxico.

Se leyó la absorbancia a 259nm de cada muestra a tiempo cero para determinar las condiciones iniciales. Se expuso a la radiación de una lámpara ultravioleta durante 150 segundos. Se tomaron 10 lecturas de cada muestra en intervalos de 30 segundos.

Modelo 2

Para asegurar la naturaleza independiente de los resultados se diseñó un segundo modelo de envejecimiento con radiación ultravioleta.

Para este segundo modelo se tomaron las 20 muestras diluidas para la prueba de valoración del principio activo y se expusieron a la radiación de una lámpara ultravioleta. Se midieron las absorbancias a 259 nm de la siguiente manera:

Tiempo de exposición (seg)	Muestras analizadas
30	K1, K6, W1 y W6
60	K2, K7, W2 y W7
90	K3, K8, W3 y W8
120	K4, K9, W4 y W9
150	K5, K10, W5 y W10

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Con el objetivo de evaluar la significancia en la diferencia de los resultados, se aplicó un Análisis de Varianza (ANOVA) con un valor para $\alpha = 0,01$ a los resultados de cada una de las pruebas de control de calidad de carácter cuantitativo así como a los datos obtenidos en el comparativo de la fototoxicidad.

La metodología propuesta, aporta resultados e información suficientes para un correcto análisis del efecto fototóxico de cada uno de los medicamentos estudiados, la realización del comparativo y el análisis sobre los factores que causan dicho efecto.

CAPÍTULO IV

*Análisis y discusión
de los resultados*

4.1 DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS

Con los fundamentos aportados por los trabajos de Einstein y Planck es posible contar con un método preciso para cuantificar la cantidad de energía absorbida por las moléculas de ácido nalidíxico [39, 41]. Para ello sería necesario exponer al ácido nalidíxico a radiación electromagnética de distintas longitudes de onda y así contar con datos suficientes para suponer una diferencia en energía absorbida.

Los modelos de experimentación planteados en el capítulo anterior, aportan información cualitativa de gran importancia para la determinación del riesgo de fototoxicidad que representa el consumo de cada una de los medicamentos analizados. Estos modelos se fundamentan en la capacidad de absorción de energía por parte de las moléculas de ácido nalidíxico y la influencia de la concentración en la misma.

La observación del comportamiento de las muestras ante la radiación se hace poniendo particular interés en las absorbancias registradas, las cuales aumentan o disminuyen de acuerdo al comportamiento de la molécula de ácido nalidíxico por los mecanismos explicados en el capítulo II.

4.2 RESULTADOS

Después de realizar las pruebas de control de calidad para las 20 muestras de suspensión oral de ácido nalidíxico se obtuvieron los resultados reportados de la siguiente manera:

Características organolépticas

Como se puede observar en la **Tabla 4.1** del anexo B, el medicamento Wintomylon Pediátrico cuenta con componentes adicionales en la formulación, como lo son: aromatizantes, colorantes y saborizantes. Estos aditivos le proporcionan olor y sabor dulce así como un color rosado.

Por el contrario, en la misma tabla, se observa que el medicamento Kamilón carece de las características que proporcionan este tipo de aditivos en la formulación. Lo que le otorga olor y sabor amargos.

Entre los lotes 1 y 2 del medicamento Kamilón fue notoria una diferencia de coloración. En el lote 1 se presentó una coloración amarillenta. En el lote 2 el color de la suspensión fue blanco.

Aspecto

En la **Tabla 4.2** del anexo B podemos observar que el medicamento Kamilón cumple satisfactoriamente con lo requerido en cuanto a su fluidez, homogeneidad, así como la ausencia de grumos y partículas extrañas.

De igual manera el medicamento Wintomilón Pediátrico cumple satisfactoriamente con los requerimientos del ensayo al poseer la fluidez y homogeneidad indicadas. No se observaron grumos ni partículas extrañas. Los resultados se reportan en la **Tabla 4.3** del anexo B.

Variación de volumen

El medicamento Kamilón registro una variación de 2.77% por encima del volumen reportado en el marbete, el cual sobrepasa el límite volumen exigido en medicamentos comercializados en presentación superior a los 100 mL, por lo tanto no cumple con la prueba [3]. Los cálculos y resultados pueden consultarse en la **Tabla 4.4** del anexo B.

Por el contrario el medicamento Wintomilón Pediátrico cumple satisfactoriamente la prueba al registrar una variación de 1.83% por encima del volumen en el reportado en el marbete. Los cálculos y resultados pueden consultarse en la **Tabla 4.5** del anexo B.

La prueba de hipótesis de ANOVA, usando $\alpha = 0,01$, determinó que la diferencia en el contenido el volumen entre los medicamentos analizados no es significativa.

Volumen de sedimentación

En el medicamento Kamilón se observó un sedimento con un factor de sedimentación (Fs) promedio 1.3. Por lo tanto la muestra no cumple con el

estándar de calidad de esta prueba. La **Tabla 4.6** del anexo B indica los cálculos y resultados correspondientes.

Caso contrario fue el del medicamento Wintomylon Pediátrico, en el cual se reportó un Fs de 1,0025. La **Tabla 4.7** del anexo B indica los cálculos y resultados correspondientes.

El Fs para cada muestra fue calculado dividiendo el total de volumen en mL entre el volumen de sedimento [32].

Después de un ANOVA con $\alpha = 0,01$ se determinó que la diferencia entre los volúmenes de sedimentación tiene significancia estadística.

Resuspendibilidad

El medicamento Kamilón se suspendió en su totalidad después de una media de 4.3 vueltas (ver **Tabla 4.8** del anexo B), lo que indica que cumplió con el estándar de calidad de la prueba.

El medicamento Wintomylon Pediátrico se suspendió en su totalidad después de una media de la primer vuelta en las 10 muestras analizadas (ver **Tabla 4.9** del anexo B), lo que indica que cumplió con el estándar de calidad de la prueba.

Luego del ANOVA con $\alpha = 0,01$ se determinó que la diferencia entre los grupos en cuanto a la cantidad necesaria de vueltas para resuspenderse sí es significativa.

Valoración del principio activo

Como resultado del barrido se obtuvo una longitud de onda de máxima absorbancia de 259 nm. (Observar **Fig. 11**)

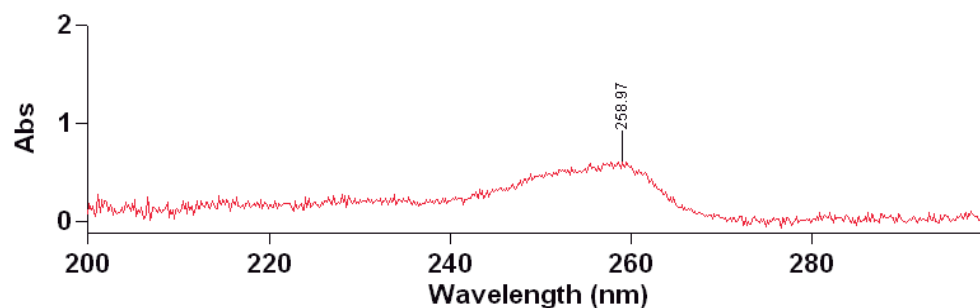


Fig. 11 Pico de máxima absorción: ácido nalidíxico (259nm)

Después de las lecturas de las muestras diluidas y de sustitución de los datos en la Ec. 3.1, se obtuvieron las concentraciones especificadas en las tablas **4.10** y **4.11** del anexo B para Kamilón y Wintomylón Pediátrico respectivamente. Se utilizó una absorbancia del fármaco de referencia de 0,6892. Se determinó que el medicamento Kamilón contiene mayor concentración de principio activo que el medicamento Wintomylon Pediátrico.

Con ayuda de un ANOVA con $\alpha = 0,01$ se determinó que no es significativa la diferencia entre la concentración de principio activo de los medicamentos analizados.

Comparativo de la fototoxicidad

Modelo 1

Las lecturas en el espectrofotómetro para el lote 1 de Kamilón, arrojaron los datos especificados en la **Tabla 4.12**. La tabla contiene las absorbancias obtenidas después del envejecimiento de la muestra en los intervalos de tiempo propuestos en el modelo 1 del ensayo de la fototoxicidad.

La energía cinética máxima se determinó utilizando la Ec. 2.5, en donde $\lambda = 259$ nm. Se obtuvo un valor de $4,79 \text{ eV}\cdot\text{m/s}$. Este valor es aplicable para ambos medicamentos. Enseguida se graficaron las absorbancias obtenidas contra el tiempo.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
0	0,8953	$4,79\text{eV}\cdot\text{m/s}$
30	0,7674	
60	0,7945	
90	0,7861	
120	0,7892	
150	0,7868	
180	0,7837	
210	0,7904	
240	0,7893	
270	0,7828	
300	0,7723	

Tabla 4.12 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 1 para el Lote 1 de Kamilón y cálculo de $E_{\max}$.

Las absorbancias del medicamento K Lote 2, después de la exposición a radiación UV fue registrada en la **Tabla 4.13**. De igual manera se registraron las absorbancias de los medicamentos W Lote 1 y W Lote 2 en las tablas **4.14** y **4.15** respectivamente (Ver anexo C).

Como se observa en el **Gráfico 1.1**, para la muestra del lote 1 de Kamilón, se presenta un aumento en la absorbancia hasta un cierto punto y en seguida se registró un descenso, lo que hace suponer un tiempo de recuperación de la estabilidad energética molecular. Después del tiempo de recuperación se registra un segundo aumento de las absorbancias, el cual no supera al primer máximo de absorbancia registrado.

El comportamiento descrito anteriormente y la variabilidad de absorbancia entre cada medición, son indicadores del grado de fotosensibilidad de la molécula de ácido nalidíxico.

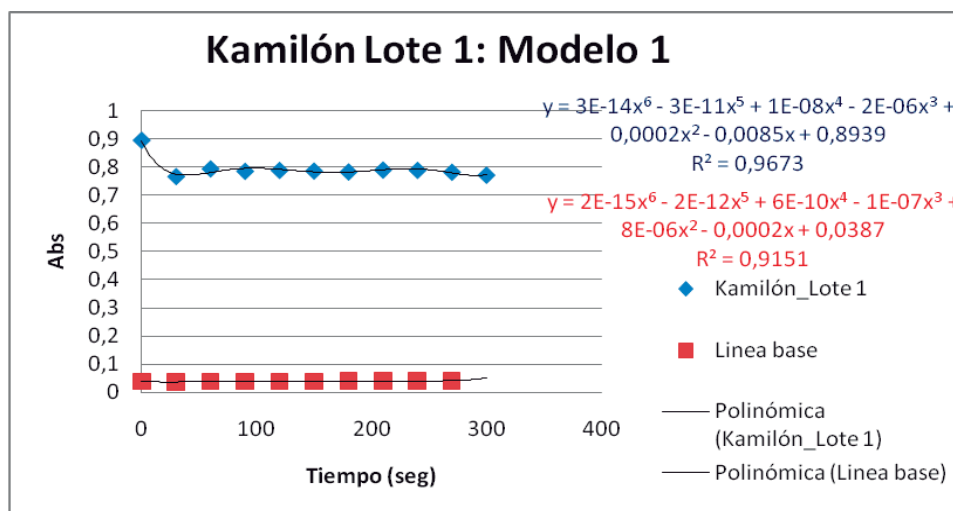


Gráfico 1.1 Comparativo de la fototoxicidad, Modelo 1, Kamilón lote 1, se aprecia un máximo de absorbancia a los 60 segundos de exposición, seguido de un tiempo de recuperación y un segundo aumento en la absorción con un máximo de absorbancia inferior al primero.

En los gráficos **1.2**, **1.3** y **1.4** del anexo C, se analiza de manera particular el comportamiento de cada lote de los medicamentos muestra, los cuales presentan un comportamiento distinto en cuanto a la absorción de energía, en función del tiempo de exposición a la radiación.

El **Gráfico 1.5** muestra el comparativo directo de los dos medicamentos analizados en el modelo 1 del ensayo de fototoxicidad. En este gráfico es evidente la diferencia entre la cantidad de energía absorbida por cada medicamento. La muestra de suspensión oral del medicamento Kamilón registra mayor absorbancia que el medicamento innovador.

Existe también, una diferencia entre la cantidad de energía absorbida por ambos lotes de Kamilón, siendo K Lote 2 el que presenta una mayor fotosensibilidad ante la exposición a radiación ultravioleta lo que deriva en un aumento en la cantidad de energía que este puede absorber.

No obstante, el lote 1 de Kamilón presenta un comportamiento que demuestra una respuesta muy variable a la radiación. Dicha inestabilidad se manifiesta en la variabilidad de la absorbancia registrada para cada uno de los intervalos de tiempo de exposición.

En el caso de Wintomylon Pediátrico, el lote 1 presentó la mayor absorbancia, sin embargo, ambos lotes registran una respuesta similar a la radiación, lo cual puede apreciarse analizando la poca variabilidad de la absorbancia para cada intervalo de tiempo.

Como se expuso en la **Tabla 3.1**, los lotes analizados difieren en la fecha de caducidad. El lote 1 de Kamilón reporta una fecha de caducidad anterior a la de Kamilón Lote 2.

Cuando un medicamento pierde por degradación cierto la cantidad de principio activo suficiente para que el medicamento no presente el efecto terapéutico deseado, se dice que alcanza su fecha de caducidad. El lote fabricado con mayor antigüedad, ha sufrido una disminución en la concentración de principio activo en mayor grado a la del lote más reciente, lo que indica que el riesgo de que presente fototoxicidad se ha reducido.

De igual manera, el lote 1 de Wintomylon Pediátrico registra una fecha de caducidad anterior a la del lote 2 del mismo medicamento. Lo que indica que la concentración de principio activo es menor en el lote 1, por lo tanto, absorbe menor cantidad de energía. (Ver **Gráfico 1.5**)

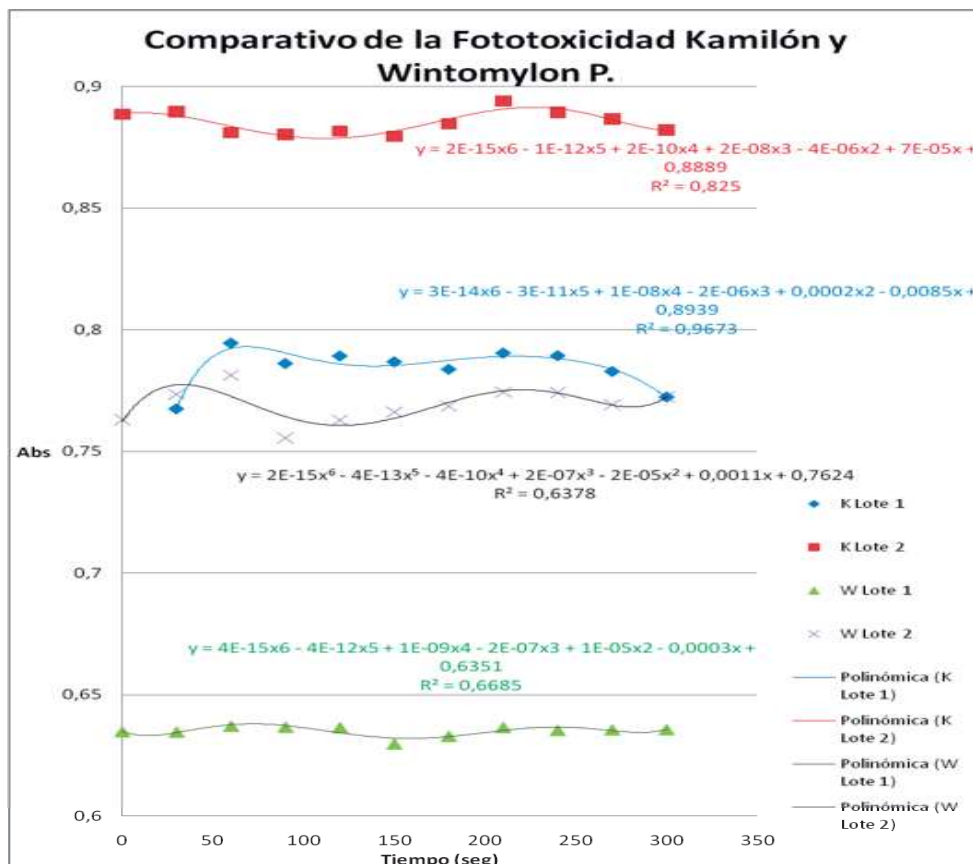


Gráfico 1.5 Comparativo de la fototoxicidad, modelo 1, se aprecian diferencias en la concentración, absorbancia y fotosensibilidad molecular, entre cada lote y marca.

El **Gráfico 1.6** muestra el comparativo de las condiciones iniciales de ambos lotes de cada medicamento, en el modelo 1 del ensayo de fototoxicidad. En los cuatro lotes analizados, se aprecia un aumento en la absorbancia inicial o lectura del blanco con respecto al tiempo.

Las muestras de Kamilón Lote 1 y Wintomylon Pediátrico Lote 1, tienen un punto de partida superior, en la escala de absorbancia, con respecto a Kamilón Lote 2 y Wintomylon Lote 2.

Todas las muestras muestran picos de máxima absorbancia y tiempos de recuperación entre cada uno de ellos, con una tendencia ascendente.

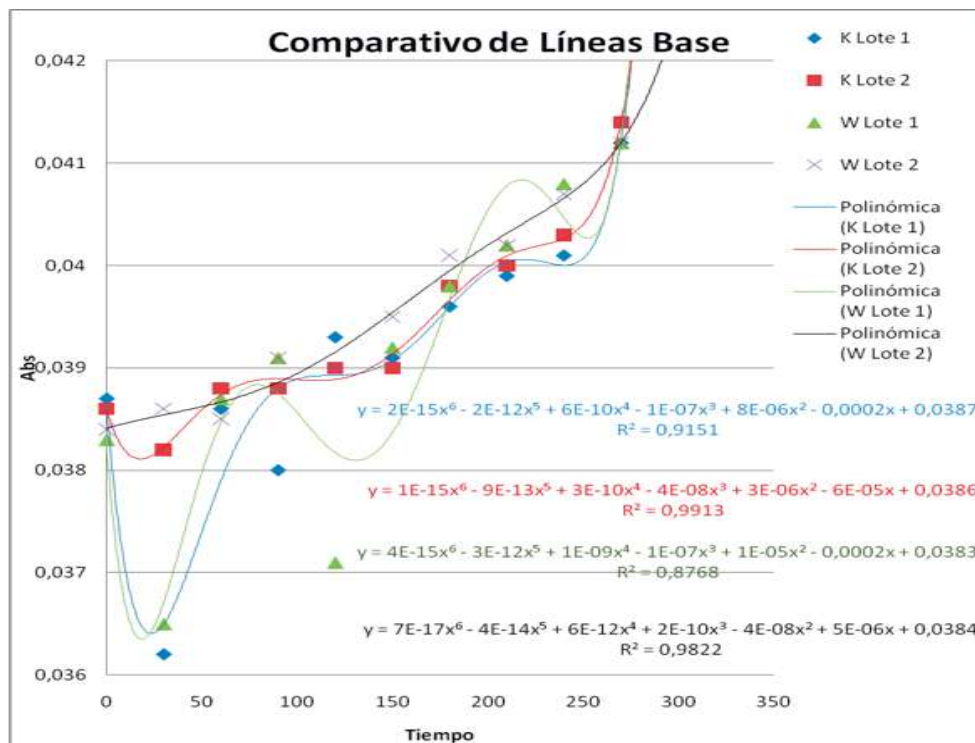


Gráfico 1.6 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Líneas Base de Kamilón Lotes 1 y 2 y Wintomylon Pediátrico Lotes 1 y 2.

Con los datos de la **Tabla 4.1**, se determina que el medicamento Kamilón presenta mayor absorción de energía, ya que registró la máxima absorción de energía. Estas absorbancias se relacionan en proporción directa con la concentración de ácido nalidíxico de cada medicamento. La diferencia radica en el tiempo que tarda cada muestra en presentar las absorbancias máximas. El lote 2 de Kamilón registra su máxima absorción en un menor tiempo.

Muestra	Abs. máx. 1	Tiempo (seg)	Abs. máx. 2	Tiempo (seg)	Abs. máxima Media	Desv. Est.
K Lote 1	0,7945	60	0,7904	210	0,8820	0,0672
K Lote 2	0,8896	30	0,8893	240		
W Lote 1	0,6372	60	0,6367	210	0,7093	0,1019
W Lote 2	0,7814	60	0,7744	210		

Tabla 4.1 Máximas absorbancias para K y W, se aprecia una variabilidad en los tiempos a los cuales se presentan las máximas absorbancias del medicamento Kamilón.

La significancia de la diferencia entre el riesgo de fototoxicidad que presenta cada medicamento puede verificarse calculando la función de trabajo para cada uno de ellos y sometiendo los resultados a un estudio estadístico adecuado.

Modelo 2

La **Tabla 4.16** muestra los resultados de las lecturas en el espectrofotómetro para el lote 1 de Kamilón, así como la $E_{\max}$ calculada a partir de la Ec. 2.5. Se organizan las absorbancias en relación al tiempo de medición propuesto en el modelo 2 del ensayo de fototoxicidad.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
30	1,0185	4,79eV·m/s
60	0,9868	
90	0,9867	
120	0,9995	
150	0,8546	

4.16 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 2 para el Lote 1 de Kamilón y cálculo de $E_{\max}$.

Las absorbancias del medicamento K Lote 2, después de la exposición a radiación UV, fueron registradas en la tabla **4. 17**. De igual manera las absorbancias de los medicamentos W Lote 1 y W Lote 2 fueron registradas en las tablas **4.18** y **4. 19** respectivamente (Ver anexo B).

Se graficaron los datos correspondientes a cada lote de los medicamentos analizados y se obtuvieron los gráficos necesarios para realizar el comparativo directo del comportamiento de las muestras ante la radiación ultravioleta.

En el **Gráfico 2.5**, se puede apreciar el comportamiento de las muestras de suspensión de ácido nalidíxico al ser expuestas a la radiación y medidas en el espectrofotómetro de manera independiente, con lo que se determina que los eventos son mutuamente excluyentes.

Además, se observan nuevamente las diferencias de absorbancias entre las suspensiones, siendo mayor la de Kamilón, en ambos lotes.

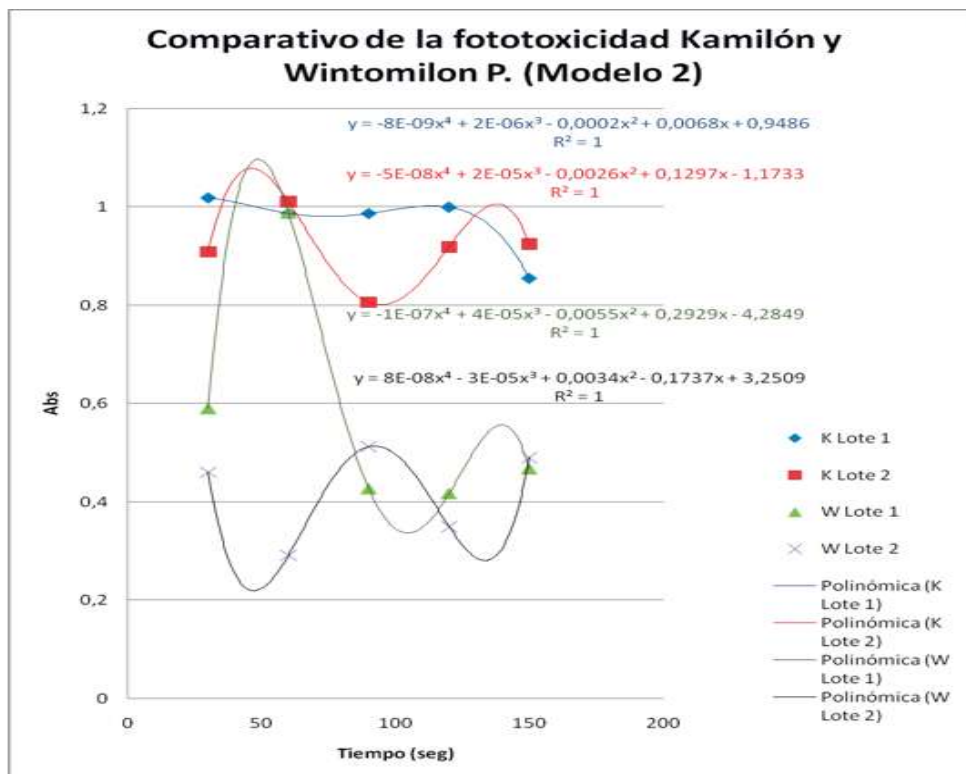


Gráfico 2.5 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad, modelo 2, se aprecia que la naturaleza independiente de los datos.

Las muestras de cada lote de Kamilón y Wintomylon Pediátrico, para el modelo 2 del ensayo de fototoxicidad, se tratan de manera particular en las gráficas 2.1 a 2.4 del anexo C.

El **Gráfico 2.6** muestra el comparativo de las líneas base de los cuatro lotes analizados en el modelo 2 del ensayo de fototoxicidad. Se aprecia que las absorbancias iniciales para el medicamento Kamilón, lotes 1 y 2 son inferiores a las de ambos lotes de Wintomylon Pediátrico. Además, los lotes de Kamilón sugieren una tendencia lineal, contraria a la presentada por los lotes de Wintomylon, los cuales registran un comportamiento ascendente de la absorbancia con respecto al tiempo.

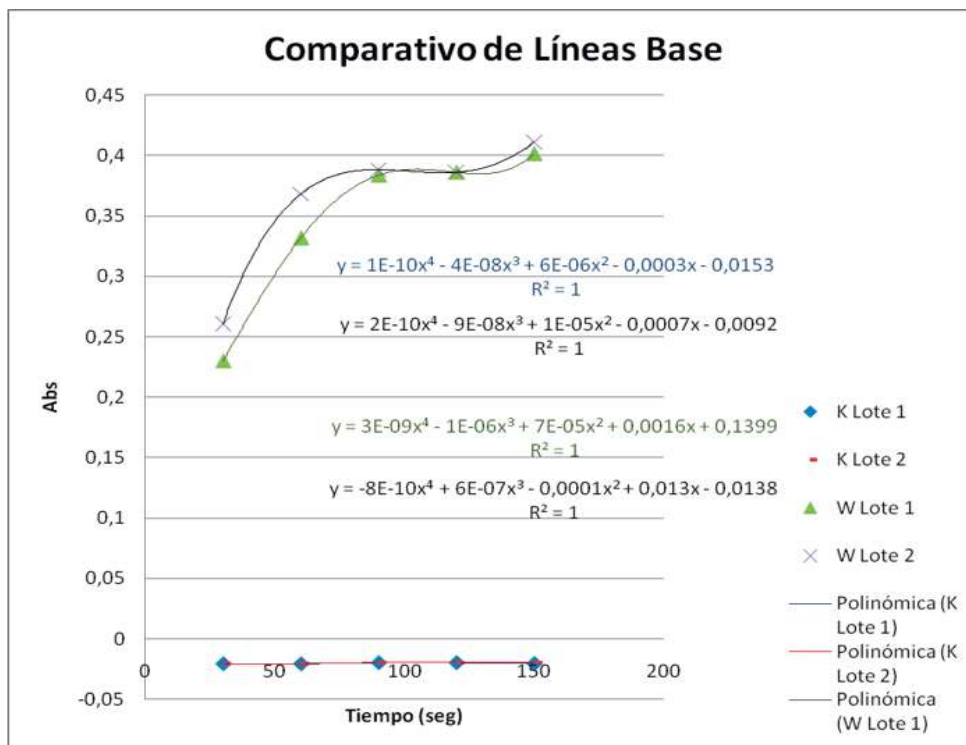


Gráfico 2.6 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Líneas Base de Kamilon Lotes 1 y 2 y Wintomylon Pediátrico Lotes 1 y 2.

4.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Contrario a lo esperado, la concentración de principio activo en el medicamento innovador se registro en los límites inferiores de lo requerido para cumplir con el estándar de calidad.

Sin embargo, dicho resultado se apega a la lógica al ponerse en manifiesto la eficacia del estudio toxicológico realizado por el fabricante del medicamento innovador. Ya que al incluir en la formulación la concentración mínima de principio activo requerida para una correcta efectividad y el cumplimiento del estándar de calidad se evita en la medida de lo posible el efecto fototóxico del mismo.

Las razones de que exista un exceso en el contenido de principio activo del medicamento genérico pueden ser de distinta naturaleza. Las buenas prácticas en la fabricación de medicamentos son determinantes parar la calidad

del producto. Para lograr el cumplimiento de los estándares de calidad se puede recurrir a estrategias en la producción como la potencialización del lote.

Otro objetivo de formular el contenido de principio activo cercano a los límites superiores, radica en garantizar mayor biodisponibilidad del medicamento.

Es evidente la influencia de la concentración del principio activo sobre el efecto fototóxico. Deben considerarse también aspectos como la biodisponibilidad de cada medicamento para evaluar si realmente se distribuye todo el fármaco en el organismo, puesto que el efecto fotosensibilizante en la piel será proporcional a la cantidad de fármaco presente en la circulación sanguínea.

En el estudio in vitro se determinó que debido a que el medicamento genérico contiene mayor cantidad de fármaco, es más reactivo ante la radiación ultravioleta y por lo tanto representa un riesgo mayor de causar fototoxicidad.

Las marcadas diferencias en los resultados de las pruebas de calidad para ambas suspensiones obedecen a los distintos procesos de fabricación de cada medicamento. El uso de los excipientes en la formulación influye en el rendimiento farmacocinético de liberación, absorción, metabolismo, distribución y excreción del fármaco. Además de mejorar sus características organolépticas para un mayor agrado del consumidor.

Realizando un análisis comparativo entre los lotes de cada medicamento, se observa un descenso en la absorbancia para las muestras del lote con fecha de caducidad más próxima. Este comportamiento se debe a que, con el paso del tiempo, cierto porcentaje del contenido de principio activo se degrada, lo que hace que el efecto terapéutico deseado se reduzca. Por lo tanto, al existir menor concentración, se registra menor absorción de energía, lo que deriva en una reducción del riesgo de producir fototoxicidad.

CAPÍTULO V

Conclusiones

5.1 CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos y al análisis que se realizó sobre los mismos, se determinó que el medicamento Kamilón presenta mayor riesgo de causar fototoxicidad con respecto al medicamento Wintomylon Pediátrico, confirmando así la hipótesis planteada en la presente investigación.

Se determinó que el comportamiento fotosensible del medicamento Kamilón está relacionado con el excedente en la concentración de principio activo, posiblemente causado por una potencialización del lote.

El medicamento Kamilón presenta el efecto fototóxico a menor tiempo después de ser administrado, ya que resulta más fotosensible.

En los lotes de producción de medicamento con fecha de caducidad más próxima, se han degradado parte del principio activo, lo que reduce el efecto terapéutico deseado y el riesgo de causar fototoxicidad.

La suspensión oral Wintomylón Pediátrico posee características adicionales proporcionadas por los excipientes utilizados en la formulación, como los son: colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Aunque ambos medicamentos reportan la misma dosis, el innovador incluye en su denominación distintiva el término pediátrico, puesto que ha sido diseñado con el objetivo de alcanzar la aceptación del paciente. Lo anterior no restringe el uso de la dosis solamente a pacientes menores.

La tecnología farmacéutica empleada en el medicamento innovador sugiere una mejor biodisponibilidad que la presentada por el medicamento genérico.

Se propone la prescripción de bloqueadores solares como complemento en el tratamiento de infecciones menores del tracto urinario, padecimientos en los que es común el uso de ácido nalidíxico. Así mismo, es apropiado administrar el medicamento por la tarde o noche, ya que es un horario en el que de paciente está menos expuesto a la luz solar.

5.2 TRABAJO A FUTURO

Con la información aportada en la presente investigación se tiene un punto de partida para diseñar metodologías con el objetivo de conocer el valor de la función de trabajo de cada muestra y así realizar el estudio cuantitativo de la energía absorbidas por las moléculas del fármaco.

Así mismo, se puede profundizar en el estudio de la formulación de los medicamentos que contienen ácido nalidíxico y evaluar la influencia de los excipientes sobre su fotoactividad, incluso trabajando con distintas formas farmacéuticas.

El ensayo del comparativo de la fototoxicidad propuesto en la presente investigación, es un método analítico susceptible de ser sometido a un proceso de validación. Los resultados obtenidos permiten evaluar parámetros como la linealidad y la robustez, tomando en cuenta las variantes que pudiesen influir en el desempeño del método. El análisis cualitativo de los resultados establece una base sólida para la futura validación del método de comparativo de la fototoxicidad [59].

GLOSARIO

Aditivo: toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad. [27]

Agregados: Unión de partículas con mayor fuerza para formar cúmulos de floculaciones

Buenas prácticas de fabricación: Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. [50]

Farmacia: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general y productos de perfumería, belleza y aseo. [27]

Fármaco: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. [27]

Farmacocinética: Estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. [4]

Farmacovigilancia: Es “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de

identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” [OMS 2002].

Floculación: Formación de un ligero conglomerado de partículas unidas por fuerzas de Van der Waals bajo ciertas condiciones.

Fotolabilidad: Sensibilidad a la luz.

Forma farmacéutica: Es la forma en que se expide el producto farmacéutico. Mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad. [3]

Hapteno: Moléculas incapaces de inducir una respuesta inmune por si solos pero cuando se administran acoplados a una molécula acarreadora, si la inducen. [54]

Ingurgitar: (Medicina) Ingerir, tragar. [53]

Lote: Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. [50]

Materiales: los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos. [27]

Osmolaridad: Es una medida del número total de partículas disueltas por litro de solución.

Producto terminado: Medicamento en su presentación final. [50]

Anexo A. TABLAS DE REFERENCIA

Tabla 2.1 Clasificación de las Quinolonas por generaciones. [9]

GENERACIÓN	EJEMPLOS
1ra Generación Acción sobre Gram- Excepto Pseudomona aeruginosa	Ácido pipemídico Ácido nalidíxico Ácido oxalámico
2da Generación Acción sobre Gram- Incluyendo Pseudomona aeruginosa, Stafilococo aereus; Stafilococo pneumoniae Tiene ligera acción sobre Gram+	Norfloxacin Ciprofloxacina Enrofloxacin Ofloxacin
3ra Generación Acción sobre Gram+ y Gram- E incluso bacterias anaerobias.	Levofloxacin Sparfloxacina Clinafloxacina
4ta Generación Acción sobre Gram+ y Gram- Bacterias anaerobias y gérmenes atípicos.	Trovafloxacin Gatifloxacin Moxifloxacin

Tabla 2.2 Diferencias entre fototoxicidad y fotoalergia. [1]

Características	Reacción fototóxica	Reacción fotoalérgica
Incidencia	Casi 100%	Muy baja
Reacción en la primera exposición	Sí	No
Relación dosis-respuesta	Sí	No
Sintomatología	Ardor, quemadura	Prurito
Lesiones cutáneas	Eritema, edema	Vesículas, eccema
Período de incubación previo	No	Sí
Reacción cruzada con fármacos similares	No	Sí
Formación de haptenos	No	Sí
Activación de células de Langerhans	No	Sí
Necrosis de epidermis	Sí	No
Neutrófilos	Sí	No
Edema de dermis	No	Sí
Eosinófilos	No	Sí

Tabla 2.3 Límites de aceptación en la prueba de variación de volumen para suspensiones. [3]

		Tolerancia de 2 Volúmenes	
CONTENIDO	MÍNIMO	MÁXIMO	De 20 muestras
Hasta 15 mL	Lo indicado en el marbete	10%	No más de 15%
De 16 a 49 mL	Lo indicado en el marbete	5%	No más de 10%
De 50 a 99 mL	Lo indicado en el marbete	3%	No más de 6%
De 100 mL o más	Lo indicado en el marbete	2%	No más de 4%

Tabla 2.4 Medicamentos que contienen ácido nalidíxico y requieren receta médica para su venta en México. [50]

Registro SSA	Denominación genérica	Forma farmacéutica (consideración de uso)	Producto / denominación distintiva	Titular
0443M79.	ÁCIDO NALIDÍXICO	Comprimido	XADREN	Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V.
80182	ÁCIDO NALIDÍXICO	Suspensión (oral)	KAMILON	Offenbach Mexicana, S.A. de C.V.
62417	ÁCIDO NALIDÍXICO	Suspensión (oral)	WINTOMYLO N PEDIATRICO	Sanofi- Aventis de México,

				S.A. de C.V
85606	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	ACIDIX	Laboratorios Solfran, S.A.
0128M82	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	ALDIXIN	Laboratorios Best, S.A
86630	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	ALIXAN	Laboratorios Tocogino, S.A. de C.V.
81066	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	GEVADIX	Laboratorios Geva, S.A.
80195	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	KAMILON	Offenbach Mexicana, S.A. de C.V.
74509	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	LABYDON	Arlex de México, S.A. de C.V
83959	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	NADIXICO BRULUART	Importadora y Manufacturera Bruluart, S.A. de C.V
77482	ÁCIDO	Tableta	NALIX	Reuffer

	NALIDÍXICO			Laborato rios, S.A. de C.V.
600M200 5	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	NALOMIN	Nafar Laborato rios, S.A. de C.V
74597	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	PATOBAC	Rudefsa, S.A. de C.V.
80537	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	SELTOMYLON	Laborato rios Diba, S.A.
83422	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	URONALIN	Vitae Laborato rios, S.A. de C.V.
71607	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	VIDARWIN	Laborato rios Vidar, S.A. de C.V.
59773	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	WINTOMYLON	Sanofi- Aventis de México, S.A. de C.V.
68653	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI	Comprimido	PIRIFUR	Winthro p Pharmac euticals

	DINA			de México, S.A. de C.V
83505	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	AZOGEN	Degort's Chemica l, S.A. de C.V.
220M200 1	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	AZO- URONALIN	Vitae Laborato rios, S.A. de C.V.
72561	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	WINTOMYLON	AZO- Sanofi- Aventis de México, S.A. de C.V.
88948	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	AZURON	Liferpal MD, S.A. de C.V.
77484	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	DIXILON-F	Laborato rios Marcel, S.A. de C.V
579M95	ÁCIDO NALIDÍXICO	Tableta	NALIXONE	Laborato rios

	/ FENAZOPIRI DINA			Química Son's, S.A. de C.V.
525M95	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	NAXILAN-PLUS	Farmacé uticos Rayere, S.A
88313	ÁCIDO NALIDÍXICO / FENAZOPIRI DINA	Tableta	WINTOGER COMPUESTO	Streger, S.A.

Anexo B. RESULTADOS

Tabla 4.1 Resultados de la prueba de características organolépticas para Kamilón (K) y Wintomylon Pediátrico (W).

No. De Muestra	Olor	Sabor	Color
K1 - K5	Amargo	Amargo	Amarillento
K6 – K10	Amargo	Amargo	Blanco
W1 – W5	Cereza	Dulce	Rosado
W6 – W10	Cereza	Dulce	Rosado

Tabla 4.2 Resultados de la prueba de Aspecto para Kamilón. (K)

No. De Muestra	Fluidez	Homogénea	Libre de grumos	Libre de partículas extrañas
K1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K4	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K5	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K6	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K7	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K8	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
K10	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 4.3 Resultados de la prueba de Aspecto para Wintomylon Pediátrico (W).

No. De Muestra	Fluidez	Homogénea	Libre de grumos	Libre de partículas extrañas
W1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W4	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W5	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W6	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W7	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W8	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
W10	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 4.4 Resultados de la prueba de Variación de volumen para Kamilón (K).

No. De Muestra	Volumen en mL	Vol. vs Marbete	Media	Desv. Est.	Resultado
K1	126,5	105,41%	102,77%	0,0139	No Cumple
K2	123,0	102,50%			
K3	122,5	102,08%			
K4	122,5	102,08%			
K5	124,0	103,33%			
K6	123,0	102,50%			
K7	122,0	101,66%			
K8	126,0	105,00%			
K9	122,0	101,66%			
K10	123,0	101,50%			

Tabla 4.5 Resultados de la prueba de Variación de volumen para Wintomylon Pediátrico (W).

No. De Muestra	Volumen en mL.	Vol. vs Marbete	Media	Desv. Est.	Resultado
W1	151,0	100,66%	101,83%	0,0087	Cumple
W2	154,0	102,66%			
W3	153,0	102,00%			
W4	151,0	100,66%			
W5	152,0	101,33%			
W6	152,0	101,33%			
W7	155,0	103,33%			
W8	154,0	101,66%			
W9	153,0	102,00%			
W10	154,0	102,66%			

Tabla 4.6 Resultados de la prueba de Volumen de sedimento para Kamilón (K).

No. De Muestra	Sedimento (mL)	Volumen total (mL)	Fs	Media de Fs	Resultado
K1	104,0	126,5	1,21	1,30	Defloculada
K2	104,0	123,0	1,82		
K3	100,0	122,5	1,22		
K4	108,0	122,5	1,13		
K5	112,0	124,0	1,10		
K6	92,0	123,0	1,33	S Fs	
K7	85,0	122,0	1,43	0,22	
K8	91,0	126,0	1,38		
K9	76,0	122,0	1,06		
K10	90,0	123,0	1,36		

Tabla 4.7 Resultados de la prueba de Volumen de sedimento para Wintomylon Pediátrico (W).

No. De Muestra	Sedimento (mL)	Volumen total (mL)	Fs	Media de Fs	Resultado
W1	150,5	151,0	1,003	1,0025	Floculada
W2	154,0	154,0	1,000		
W3	152,5	153,0	1,003		
W4	151,0	151,0	1,000		
W5	151,7	152,0	1,001		
W6	151,0	152,0	1,006	S Fs	
W7	155,0	155,0	1,000	0,0026	
W8	153,0	154,0	1,006		
W9	152,0	153,0	1,006		
W10	154,0	154,0	1,000		

Tabla 4.8 Resultados de la prueba de Resuspendibilidad para Kamilón (K)

No. De Muestra	No. de Vueltas	Media	Desv. Est.	Resultado
K1	7	4,3	1,7029	Cumple
K2	4			
K3	4			
K4	7			
K5	6			
K6	3			
K7	3			
K8	3			
K9	3			
K10	3			

Tabla 4.9 Resultados de la prueba de Resuspendibilidad para Wintomylon Pediátrico.

No. De Muestra	No. de Vueltas	Media	Desv. Est.	Resultado
W1	1	1,0	0,0	Cumple
W2	1			
W3	1			
W4	1			
W5	1			
W6	1			
W7	1			
W8	1			
W9	1			
W10	1			

Tabla 4.10 Resultados de la prueba de Valoración de Principio Activo para Kamilón (K)

No. de Muestra	Abs a 259nm	Concentración (mg/mL)	Conc. Media	Desv. Est.	Resultado
K1	0,7117	55,28496967	54,41458	4,4930326	108,829178 %
K2	0,7058	54,82665672			
K3	0,6759	52,50401995			
K4	0,7447	57,84841494			
K5	0,6523	50,67076818			
K6	0,7542	58,58637645			
K7	0,7716	59,93801123			
K8	0,5707	44,3206715			
K9	0,7020	54,53147212			
K10	0,7162	55,63453038			

Tabla 4.11 Resultados de la prueba de Valoración de Principio Activo para Wintomilon Pediátrico (W).

No. de Muestra	Abs a 259nm	Concentración (mg/mL)	Conc. Media	Desv. Est.	Resultado
W1	0,578	44,89913231	45,58427 17	12,798025	91,1685435 %
W2	1,0279	79,84743617			
W3	0,5115	39,73340169			
W4	0,5252	40,79761988			
W5	0,6486	50,3833519			
W6	0,4917	38,19533453			
W7	0,476	36,9757602			
W8	0,6068	47,13632091			
W9	0,5024	39,02651224			
W10	0,5001	38,84784787			

4.12 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 1 para el Lote 1 de Kamilón.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
0	0,8953	4,79 eV·m/s
30	0,7674	
60	0,7945	
90	0,7861	
120	0,7892	
150	0,7868	
180	0,7837	
210	0,7904	
240	0,7893	
270	0,7828	
300	0,7723	

4.13 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 1 para el Lote 2 de Kamilón.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
0	0,8886	4,79 eV·m/s
30	0,8896	
60	0,881	
90	0,8803	
120	0,8816	
150	0,8796	
180	0,8847	
210	0,894	
240	0,8893	
270	0,8866	
300	0,8821	

4.14 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 1 para el Lote 1 de Wintomylon Pediátrico.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	E _{max}
0	0,635	4,79 eV·m/s
30	0,6348	
60	0,6372	
90	0,6368	
120	0,6366	
150	0,6299	
180	0,6331	
210	0,6367	
240	0,6355	
270	0,6357	
300	0,6358	

4.15 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 1 para el Lote 2 de Wintomylon Pediátrico.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	E _{max}
0	0,7631	4,79 eV·m/s
30	0,7735	
60	0,7814	
90	0,7556	
120	0,7629	
150	0,7663	
180	0,7687	
210	0,7744	
240	0,7743	
270	0,7693	
300	0,7725	

4.16 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 2 para el Lote 1 de Kamilón.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
30	1,0185	4,79 eV·m/s
60	0,9868	
90	0,9867	
120	0,9995	
150	0,8546	

4.17 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 2 para el Lote 2 de Kamilón.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
30	0,9087	4,79 eV·m/s
60	1,0105	
90	0,8058	
120	0,9188	
150	0,9242	

4.18 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 2 para el Lote 1 de Wintomylon Pediátrico.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
30	0,5899	4,79eV·m/s
60	0,9886	
90	0,4268	
120	0,4167	
150	0,4671	

4.19 Resultados de la prueba de comparativo de la fototoxicidad modelo 2 para el Lote 2 de Wintomylon Pediátrico.

Tiempo (seg)	Abs (259nm)	$E_{\max}$
30	0,4601	4,79 eV·m/s
60	0,2913	
90	0,512	
120	0,3493	
150	0,4899	

Anexo C. GRÁFICOS DE LA PRUEBA DE COMPARATIVO DE LA FOTOTOXICIDAD

Gráfico 1.1 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Kamilón Lote 1. (Modelo 1)

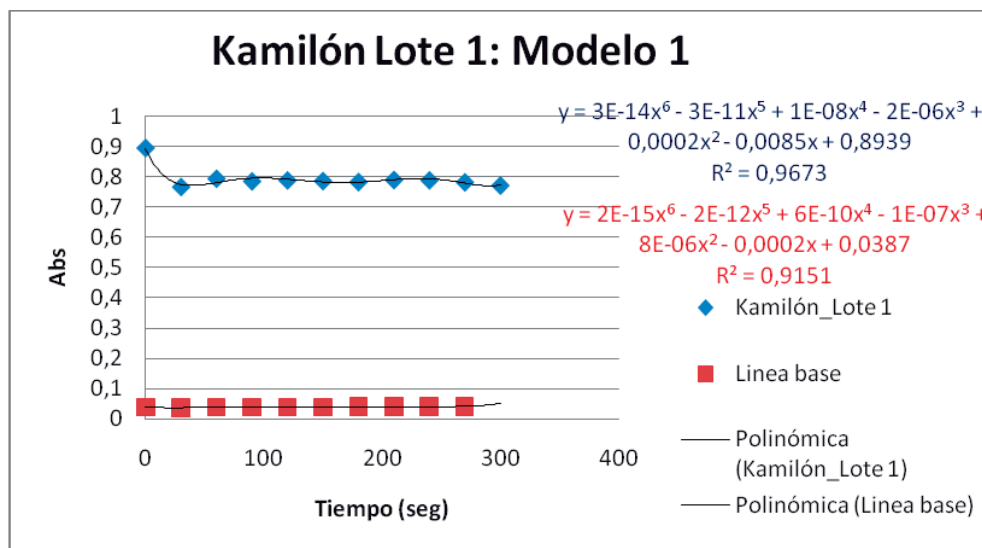


Gráfico 1.2 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Kamilón Lote 2. (Modelo 1)

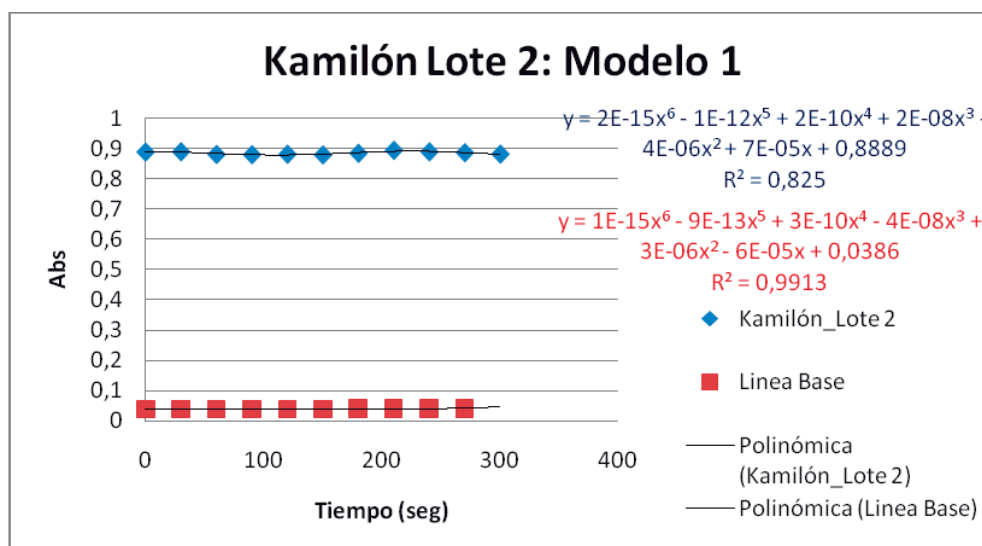


Gráfico 1.3 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Wintomylon Pediátrico Lote 1. (Modelo 1)

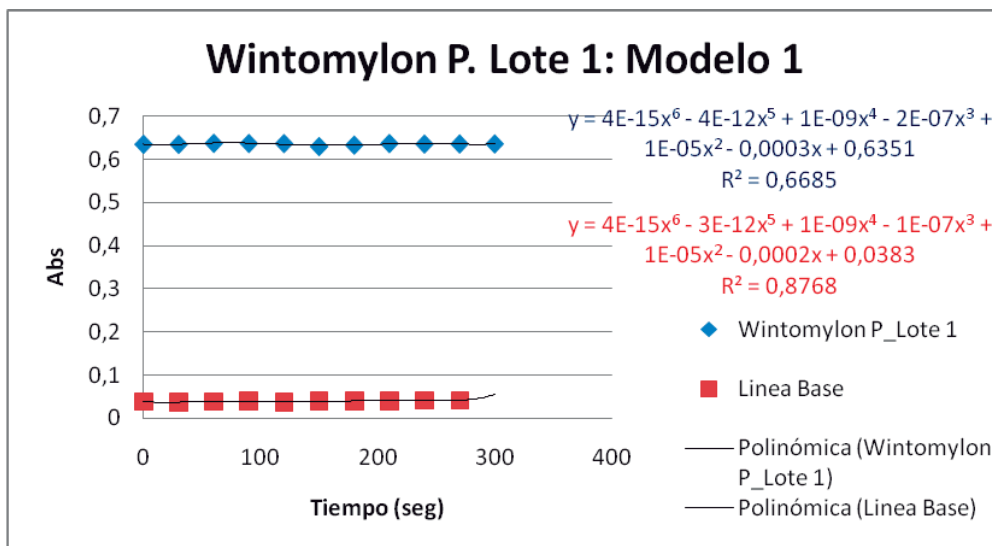


Gráfico 1.4 Resultado de la prueba de comparativo de la toxicidad para Wintomylon Pediátrico Lote 2. (Modelo 1)

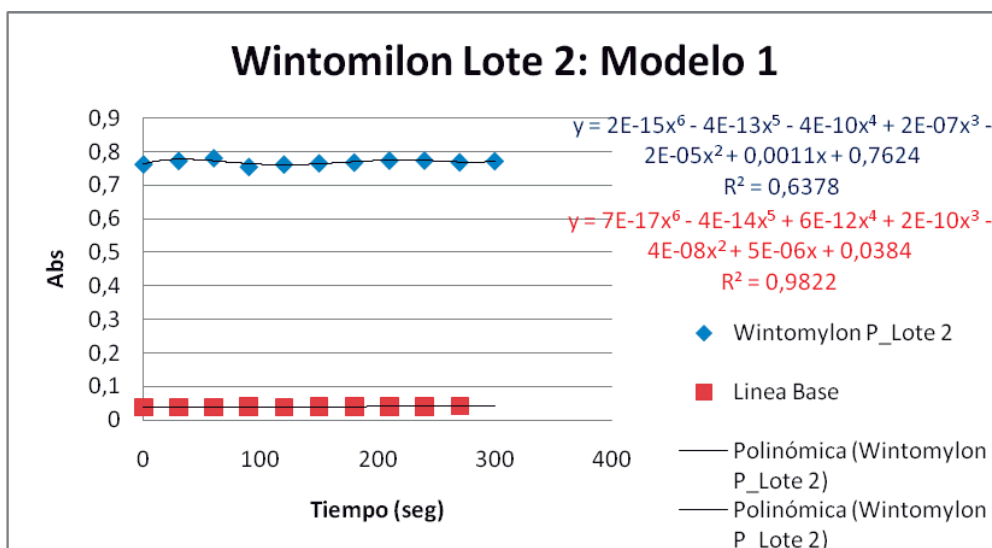


Gráfico 2.1 Resultados de la prueba de comparación de la fototoxicidad para Kamilón Lote 1. (Modelo 2)

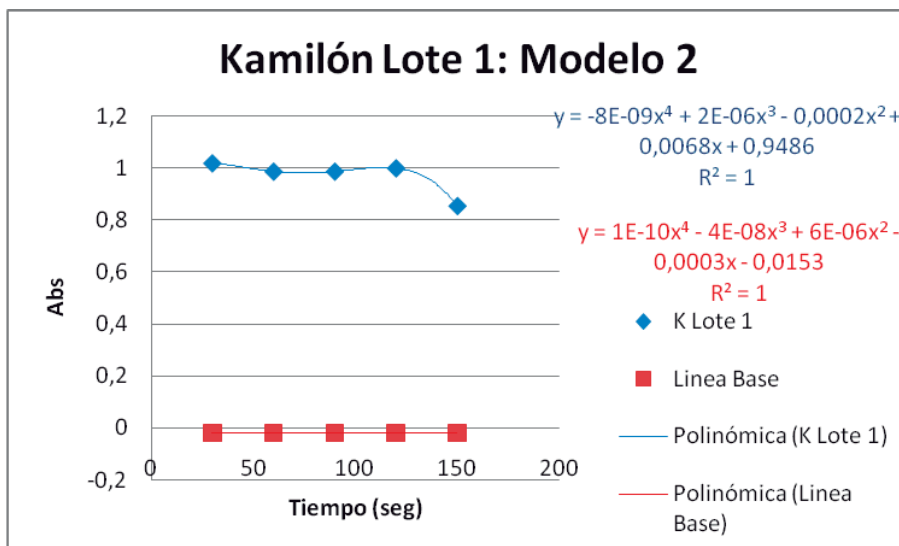


Gráfico 2.2 Resultados de la prueba de comparación de la fototoxicidad para Kamilón Lote 1. (Modelo 2)

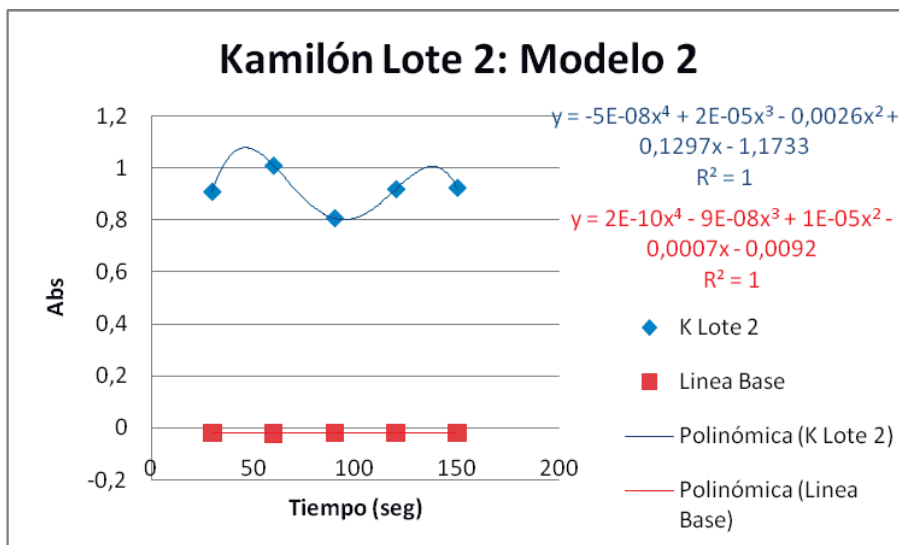


Gráfico 2.3 Resultados de la prueba de comparación de la fototoxicidad para Wintomylon Pediátrico Lote 1. (Modelo 2)

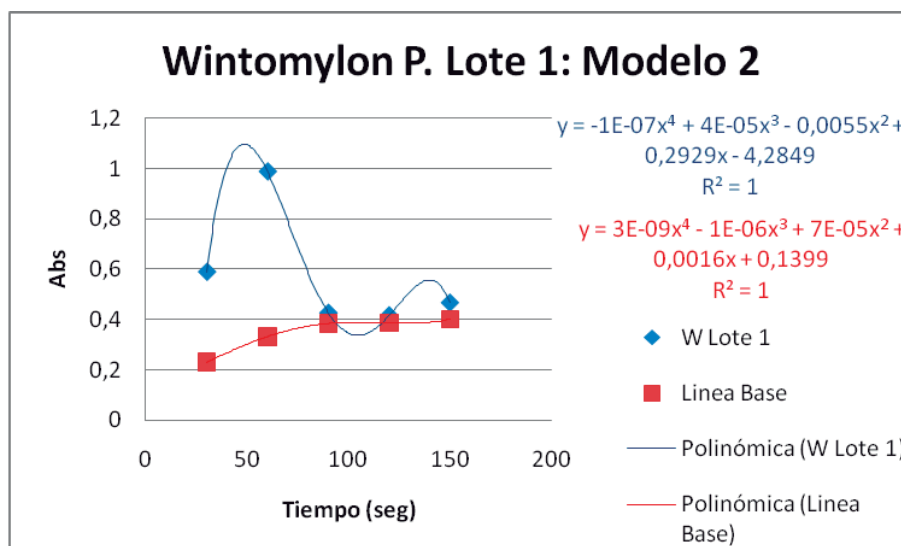
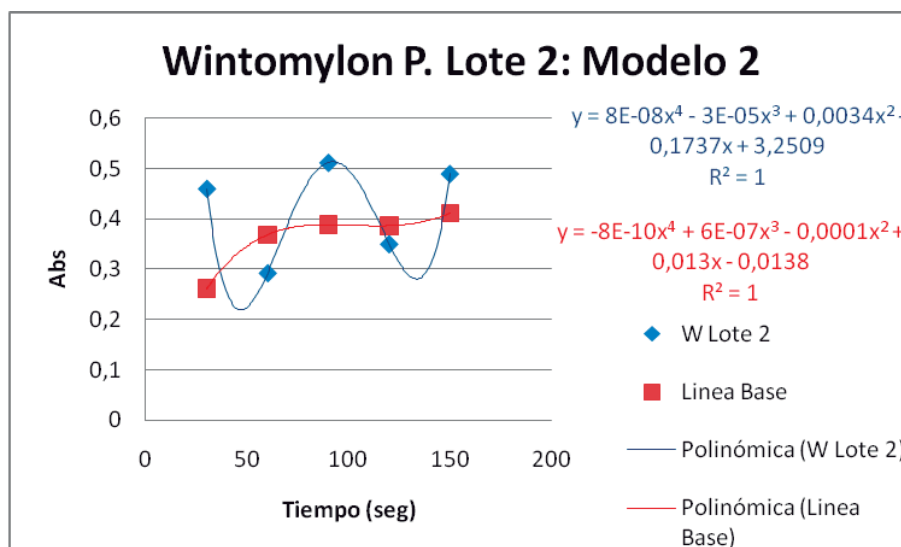


Gráfico 2.4 Resultados de la prueba de comparación de la fototoxicidad para Wintomylon Pediátrico Lote 2. (Modelo 2)



REFERENCIAS

1. Fotodermatosis. [En línea].
http://www.galderma.com.mx/pac/Pac1/d1_p12.htm (consultado 01 de febrero 2011)
2. ALONZO M.; COUTTE Martha; Fotoalergia y Fototoxia. Rev. Cent. Dermatol Pascua, Vol. 9, Núm. 3. Sep-Dic 2000.
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima Edición. México, 2006.
4. FLOREZ Jesús; et. al. Farmacología Humana, 3ª edición, Ed. MASSON, S.A. Barcelona, España, 1998.
5. Ácido nalidíxico. [En línea].
http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_nalid%C3%ADxico (consultado el 04 de octubre de 2010).
6. Nalidíxico, ácido. [En línea].
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n039.htm#formula>
(consultado el 17 de agosto de 2010).
7. Antibióticos. [En línea]. Dirección en Internet:
<http://www.scribd.com/doc/15822154/Anti-Bio-Ti-Cos> (consultado el 11 de enero de 2011).
8. MAGUIÑA Ciro; SOLARI Lesly. NUEVAS Y VIEJAS QUINOLONAS. Rev. Med. Heredia. Perú, 2002.
9. JIMÉNEZ Antonio. DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A QUINOLONAS EN AISLADOS CÍCLICOS DE *Escherichia coli* PRODUCTORES DE BECTALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO. Tesis doctoral. Universidad de Granada, 2006.

10. STAHLMANN R. SAFETY PROFILE OF THE QUINOLONES. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1990) 26, Suppl. D, 31.
11. FERNÁNDEZ E.; SÁNCHEZ G. RELACIÓN ESTRUCTURA-FOTOESTABILIDAD Y FOTOTOXICIDAD DE FLUOROQUINOLONAS. *An. R. Acad. Nac. Farm. Chile*, 2005.
12. Reacciones por el sol. [En línea]. http://www.tuotromedico.com/temas/reacciones_por_el_sol.htm (Consultado 31 de enero de 2011).
13. Relación estructura-fotoestabilidad y fototoxicidad de fluoroquinolonas. [En línea]. <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/217/248> (Consultado 31 de enero de 2011).
14. TORTORA Gerard J.; GRABOWSKI Sandra R. Principios de anatomía y fisiología 9º edición, Ed. Oxford University Press. 2002.
15. PRESCOTT Lasing M.; et. al.. Microbiología. Quinta edición. Ed. McGraw Hill Madrid, España. 2004.
16. BROOKS Geo F.; et. al. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg, 18º edición. Ed. Manual Moderno. México D. F. 2005.
17. O'RAHILLY R; et al. Anatomía de Gardner. Quinta edición, Ed. McGraw Hill Interamericana. (Traducción: Carlos Hernández). México, 1998.
18. WILKINSON D.; MOORE R. Cosmetología de Harry. (Traducción: Martha Rodríguez; Darío Rodríguez). Ediciones Díaz Santos S. A. España 1982.
19. FERNANDEZ Ramón; PORTA Carlos. FARMACODERMIAS. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario, 2011.
20. GISBERT J. A. Medicina legal y toxicología. Quinta edición, Ed. Masson. España 1998.

21. REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD. BOLETIN INFORMATIVO DEL MEDICAMENTO, No. 64. Colegio oficial de farmacéuticos de Pontevedra. BIM-FARMA, 2008.
22. MAN I.; et al. FLUOROQUINOLONE PHOTOTOXICITY: A COMPARISON OF MOXIFLOXACIN AND LOMEFLOXACIN IN NORMAL VOLUNTEERS. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 43. Suppl. B, 77-82. 1999.
23. FERGUSON J.; DAWE R. PHOTOTOXICITY IN QUINOLONES: COMPARISON OF CIPROFLOXACIN AND GREPAFLOXACIN. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 40, Suppl. A, 93-98. 1997
24. HARDMAN Joel G.; et. al. GOODMAN & GILMAN, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Novena edición. Ed. McGrawHill Interamericana. 1996.
25. AIACHE Jean-Marc; et. al. Introducción al estudio del medicamento. Segunda edición, Ed. Masson, S.A. España, 1996.
26. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. [En línea]. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html> (consultado el 11 de octubre de 2010).
27. Ley Federal de Salud. [En línea]. <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf> (consultado el 11 de octubre de 2010).
28. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. [En línea].

- <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html> (consultado el 11 de octubre de 2010).
29. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos. [En línea]. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/072ssa13.html> (consultado el 11 de octubre de 2010).
30. GUTIÉRREZ Humberto. Calidad total y productividad. Segunda edición, Ed. McGraw Hill. México, 2005.
31. GABOR A. Deming: El hombre que descubrió la calidad. Granica. Buenos Aires, 1992.
32. JURAN J. A. Juran y el liderazgo para la calidad. Díaz Santos. Madrid, 1990.
33. JURAN J. M. Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services. The Free Press. Nueva York, 1992.
34. FEIGENBAUM Armand V. Control total de la calidad. Tercera edición, Compañía Editorial Continental. México, 1994.
35. Kaoru Ishikawa. [En línea]. http://es.wikipedia.org/wiki/Kaoru_Ishikawa (consultado 26 de enero de 2011).
36. CABRERA Lorena; et. al. MANUAL TEÓRICO-PRACTICO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS. Academia de Farmacia de la Facultad de Químico Farmacobiología, UMSNH. México 2009.
37. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. [En línea]. <http://www.salud.gob.mx> (consultado el 11 de octubre de 2010).
38. ALONSO V. Curso de actualización sobre tecnología farmacéutica. Asociación Farmacéutica Politécnica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México, 1984.

39. SKOOG; et al. Principios de análisis instrumental. Quinta edición. Ed. McGraw Hill. España, 2001.
40. El espectro de la radiación. [En línea]. <http://casanchi.com/did/er.htm> (consultado 01 de febrero 2011).
41. ARELLANO Claudia. DETERMINACIÓN DEL EFECTO FOTOELÉCTRICO EN FILTROS SOLARES. Tesis de Licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2008.
42. GUERRA Pedro. Mecanismos Generales de Acción de los Fármacos y Farmacodinamia. [En línea]. http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/Enfermeria/Enf_T4.pd (consultado el 26 de enero de 2011).
43. SÁNCHEZ Carlos F. INTERACCION FARMACO-RECEPTOR: LA CURVA DOSIS RESPUESTA. [En línea]. http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T6d.pdf (Consultado 31 de enero de 2011).
44. OBREGÓN George; ZAVALA Alfonso. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE DISCOS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA. Rev. Med. Exp. Vol. 15, N° 1 -2, PERÚ 1998.
45. BRICEÑO Lilibeth; et. al. RESISTENCIA A LAS FLUOROQUINOLONAS Y OTROS ANTIMICROBIANOS EN CEPAS DE SALMONELLA SPP. AISLADAS EN EL PROCESAMIENTO DE POLLO ENTERO. Revista Científica, octubre, Año XVII, No. 005. Universidad de Zulia. Venezuela. 2007.
46. YERO Isis; et. al. MANEJO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO. Rev Cubana Farm, enero-abril. Vol. 39, No. 1. Cuba, 2005.
47. DÍAZ Ana Y. COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE PARACETAMOL DE LOS GENÉRICOS

- INTERCAMBIABLES Y SIMILAR, RESPECTO AL INNOVADOR. Tesis de licenciatura. Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2003.
48. CALDERÓN Jully P.; ALZAMORA Luis. Bioética aplicada a la investigación en ciencias de la salud. Primera edición. Perú, 2008.
49. GARCÍA María A.; et. al. Apuntes de Tecnología Farmacéutica II. Academia de Farmacia de la Facultad de Químico Farmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. México, 2009.
50. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. [En línea]. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/059ssa13.html> (consultado el 11 de octubre de 2010).
51. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia. [En línea]. <http://www.salud.gob.mx> (consultado el 11 de octubre de 2010).
52. Sistema urinario humano. [En línea]. http://2.bp.blogspot.com/_5hlLDiXvkrI/TG1EFioojDI/AAAAAAAAA3Y/autVnPif-D4/s1600/excretor.jpg (consultado el 27 de septiembre de 2010).
53. Ingurgitar. [En línea]. <http://es.thefreedictionary.com/ingurgitados> (consultado el 22 de Septiembre de 2010).
54. Hapteno. [En línea]. <http://pathmicro.med.sc.edu/spanish-immuno/imm-chapter3.htm> (consultado 01 de febrero 2011).
55. Nuestra piel. [En línea]. <http://www.fmd.org.mx/index.php?piel> (consultado el 09 de febrero de 2011).
56. Ley de Beer-Lambert. [En línea]. http://es.wikipedia.org/wiki/Ley_de_Beer-Lambert (consultado en 09 de febrero de 2011).

57. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo, Vol I. Tercera Edición Organización Internacional del Trabajo, O.I.T. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. España, 2001
58. Ácido nalidíxico. [En línea] <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/es/Reports/1880.htm> (consultado el 09 de febrero de 2011)
59. CABRERA Lorena; et al. Fototoxicidad en suspensión oral de ácido nalidíxico. Artículo a publicar en el “VIII encuentro participación de la mujer en la ciencia” organizado por el Centro de Investigaciones en Óptica A.C. León, Guanajuato, México. Mayo de 2011.
60. Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados. Segunda edición. Centro Nacional de Metrología. México, 2005.