



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA

NOMBRE DEL PROYECTO

Reformulación de fluconazol capsulas de 100 mg para obtener el registro sanitario ante COFEPRIS

INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR EN LA MODALIDAD DE:

ESTANCIA INDUSTRIAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ING. FARMACEUTICO

PRESENTA:

BRAVO MAGAÑA SOFÍA KAREN

NOMBRE DE LA EMPRESA:

FARMACÉUTICA HISPANOAMERICANA

ASESOR EXTERNO: Q, F, B. PATRICIA MARTÍNEZ MEZA

ASESOR INTERNO: DRA. MARIA GUADALUPE RAMÍREZ SOTELO



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA**

**DRA. MARÍA GUADALUPE RAMÍREZ SOTELO
COORDINADORA DE PROYECTO TERMINAL III**

Los abajo firmantes designados por el Comité de Proyecto Terminal como miembros del jurado calificador del Informe final titulado “**Reformulación de fluconazol capsulas de 100 mg para obtener el registro sanitario ante COFEPRIS** “, que presenta (la) C. Sofia Karen Bravo Magaña de la carrera de Ingeniería Farmacéutica, informamos que después de haber revisado cuidadosamente el informe escrito, consideramos que reúne las características que se requieren para su impresión y aspirar a la aprobación del Proyecto Terminal III.

NOMBRE

FIRMA

Q, F, B. PATRICIA MARTÍNEZ MEZA
ASESOR EXTERNO

DRA. MARIA GUADALUPE RAMÍREZ SOTELO
ASESOR INTERNO

IBT. VERÓNICA CHÁVEZ INFANTE.
EVALUADOR

Se extiende la presente a los ___25___ días del mes de _mayo_ del año 2011.

AGRADECIMIENTOS

Gracias, primero Dios por darme la vida

Después por el amor de esta, mi familia.

Que me ha apoyado en momentos difíciles

Y ha sonreído conmigo en los felices.

Te doy gracias Dios por dejarme vivir

Y a ustedes padres por enseñarme a llorar y reír.

Papa, Mama, Hermanos

Nombres tan sencillos de pronunciar

Pero que siempre enaltecen de orgullo mi hablar

Por la fortuna de ser su hermana y su hija

Y que con su ayuda mi meta he logrado alcanzar.

Con todo mi amor y Cariño henchido mi pecho de orgullo cuando las marcas con
sus nombres en mi corazón siento al recordar.

Vera Magaña Munguía

Andrés Bravo Buitrón

Salvador Bravo Magaña

Orlando Bravo Magaña

Omar Bravo Magaña

Les doy las gracias por su apoyo y hago de este triunfo más suyo que mío.

Sabiendo que jamás encontrare la forma de agradecer su constante apoyo

Y confianza manifiesta que mis ideales, esfuerzos y logros has sido para ustedes e

Inspirada en ustedes

Cuando en este informe se haga referencia a los siguientes símbolos y a abreviaturas, se entenderá:

CV	Coeficiente de variación o Desviación estándar relativa.
CV_{y/x}	Coeficiente de variación de regresión.
 di 	Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial.
FDA	Food and Drug Administration.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
g	Gramos.
(IC_{b1})	Intervalo de confianza para la pendiente poblacional.
IC_{b0}	Intervalo de confianza para ordenada al origen poblacional.
IC(μ)	Intervalo de confianza para la media poblacional.
LGS	Ley General de Salud.
mg	Miligramos.
n	Numero de mediciones o , recobros, muestras o determinaciones.

NOM	Norma Oficial Mexicana.
r²	Coefficiente de determinación.
Sref	Sustancia de Referencia
%	Porcentaje o por ciento.
≤	Menor o igual que.
≥	Mayor o igual que.
ER	Error de regresión.
COFEPRIS	Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios.
GI	Genérico intercambiable.
C máx.	Concentración máxima.
ABC	Área bajo la curva.
P.A	Principio activo.

INDICE

	Pagina
1.INTRODUCCIÓN	9
1.1.BIOEQUIVALENCIA	9
1.1.1.MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE (GI)	10
1.2.DESCRIPCIÓN TÉCNICA Y ADMINISTRATIVA DE LA EMPRESA	10
1.3.HISTORIA DE LA EMPRESA	10
1.4 MISIÓN Y VISIÓN	12
1.5 CROQUIS DE FARMACEUTICA HISPANOAMERICANA S.A de C.V	13
1.6 ORGANIGRAMA GERENCIA DE PLANTA	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVO GENERAL	18
3.1 OBJETIVOS PARTICULARES	18
4. METODOLOGIA	19
5. RESULTADOS	27
5.1 REQUISITOS TECNICOS PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS	27
6. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALITICOS	33
7. REFERENCIAS	58

INDICE DE FIGURAS

	Pagina
1) PRINCIPIOS DESTACADOS EN FARMACÉUTICA HISPANOAMERICANA	11
2) CROQUIS FARMACÉUTICA HISPANOAMERICANA S.A C.V	13
3) ORGANIGRAMA DE GERENCIA DE PLANTA, FARMACÉUTICA HISPANOAMERICANA	14
4) PRIMERA FASE DEL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS	19
5) SEGUNDA FASE DEL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS	23
6) TERCERA FASE DEL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS	26

INDICE DE ANEXOS

	Pagina
1) CLACIFICACIÓN BIOFARMACEUTICA DE FLUCONAZOL	38
2) RELACIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS SUSCEPTIBLES DE INCORPORARSE AL CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS ABRIL 2011).	39
3) DATOS GENERALES DE DIFLUCAN	40
4) MEDICAMENTO GENERICO ,INDICACIONES TERAPEUTICAS	45
5) MEDICAMENTO DE REFERENCIA , DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	46
6) MEDICAMENTO GENÉRICO, INFECCIONES, DOSIS Y TRATAMIENTO	49
7) INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA	52
8) PROYECTO DE MARBETE PARA BLÍSTER	58

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BIOEQUIVALENCIA

El término bioequivalencia se refiere a la velocidad y proporción en que el mismo principio activo de dos medicamentos «iguales» alcanza la circulación sistémica. Por ello, la bioequivalencia se cuantifica mediante la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco contenido en los dos medicamentos .

Cada estudio dependerá de la variabilidad intra e interindividuales clínicas del fármaco. Si existiera un riesgo consiste en la administración de una sola dosis de cada formulación a un grupo de voluntarios sanos; a veces, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del principio activo, se requieren múltiples dosis o estudios en el equilibrio estacionario.

En la actualidad se acepta que un correcto estudio de bioequivalencia debe incluir entre 12 y 30 voluntarios sanos. Sin embargo, el inaceptable para los voluntarios sanos, como ocurre con los fármacos antineoplásicos, el estudio de bioequivalencia debe hacerse en pacientes. El número de sujetos se calcula ateniéndonos al coeficiente de que cabe esperar de cada fármaco, y de la precisión estadística exigida por las indicacio variación de los parámetros que vayamos a medir.

Generalmente se seleccionan hasta 30 individuos entre 18 y 55 años de edad, de peso normal, a los que se administra el medicamento genérico o la marca de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 3 vidas medias. A continuación se toman muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del (P.A) principio activo. El objetivo es conocer hasta qué punto se solapan las curvas del genérico y del medicamento de referencia con el que se compara. Los parámetros más importantes a considerar son el área bajo la curva (ABC), que indica el grado de absorción, la concentración máxima (Cmax), que depende de la velocidad y del grado de absorción, y el tiempo requerido para alcanzar Cmax (Tmax) que depende de la rapidez de la absorción (figuras 1 y 2). Se acepta en general que los parámetros de biodisponibilidad del genérico no deben diferir del producto de marca en más de un 20%. La figura 2 representa una óptima bioequivalencia de dos formulaciones de un antihistamínico H₂, obtenido de un estudio realizado en nuestra Unidad de Ensayos Clínicos. En esta figura aparecen los rangos de variación de los parámetros farmacocinéticos aceptados internacionalmente. Para fármacos con un margen terapéutico reducido puede ser necesario considerar unos límites más estrechos.

1.1.1. MEDICAMENTO GENERICO INTERCAMBIABLE (GI)

GI

Un **Medicamento Genérico Intercambiable GI**, es un medicamento idéntico a uno **original o innovador**, es decir, contiene el mismo principio activo, y ha demostrado mediante pruebas de **intercambiabilidad** comportarse dentro del cuerpo humano igual que el innovador u original; después de cierto tiempo de su comercialización, las leyes vigentes permiten que otras empresas fabriquen ese mismo producto, al cual se le conoce como **Genérico Intercambiable**

1.2. DESCRIPCIÓN TÉCNICA Y ADMINISTRATIVA DE LA EMPRESA

1.3. HISTORIA DE LA EMPRESA

Farmacéutica hispanoamericana inicio sus operaciones gracias a inversionistas Españoles y mexicanos en el año 2004 en una pequeña planta ubicada en la ciudad de México, con un solo producto, salbutamol en aerosol, con un reducido grupo de trabajadores y con una cultura de trabajo, experiencia y de fabricación de medicamentos, además de la conciencia de ofrecer productos de alta calidad con precios al alcance del consumidor mexicano.

Posteriormente y en base a la aceptación del primer producto se generó un equipo de desarrollo para lograr contar con un amplio portafolio de productos y con diversas opciones en distintas áreas terapéuticas.

Como ejemplo basta mencionar que hoy en día ofrecemos una línea de hormonales que cubre varios de los padecimientos más comunes en esta área terapéutica.

Las acciones y estrategias implementadas por Farmacéutica Hispanoamericana para su desarrollo, son los ejes principales del crecimiento de la empresa durante los últimos años, donde hemos tenido como resultado rebasar las metas de venta establecidas mes con mes.

Fundamentando estas acciones en nuestros principios (Figura 1 Principios destacados en Farmacéutica Hispanoamericana) dando prioridad a los intereses y necesidades de la sociedad las cuales concretamos en las siguientes acciones:

Acciones

- ❖ Desarrollo de nuevos productos.
- ❖ Renovación de la planta con sistemas y validación actualizados.
- ❖ Búsqueda de proveedores a nivel internacional que cumplan con la actual legislación de la secretaria de salud de México.
- ❖ Mejora de los procesos de fabricación y el control de calidad de los productos.

- ❖ Ofrecer medicamentos y tratamientos médicos al alcance de todo tipo de pacientes.
- ❖ Maximizar nuestro desempeño financiero de manera que podamos alcanzar los compromisos que tenemos con todos aquellos que confían en nosotros
- ❖ Establecer los estándares de calidad, seguridad y valor de los medicamentos
- ❖ Crecer en los mercados emergentes
- ❖ Crecer en nuestros negocios diversificados
- ❖ Crear una cultura de innovación y mejora continua



Figura 1 Principios destacados en Farmacéutica Hispanoamericana

<http://www.fh.com.mx/>

***Salud:**(Del [latín](#) "salus, -ūtis") es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de infecciones o enfermedades ligeras, fuertes o graves, según la definición de la [Organización Mundial de la Salud](#) realizada en su constitución de [1946](#).

La **calidad es herramienta básica para una propiedad inherente de cualquier cosa que permite que esta sea comparada con cualquier otra de su misma especie.

1.4. MISIÓN Y VISIÓN

❖ Farmacéutica Hispanoamericana tiene como misión elaborar medicamentos de la mejor calidad para mejorar la salud y el bienestar en todas las etapas de la vida de nuestros consumidores.

❖ Farmacéutica Hispanoamericana enfoca su visión en ser uno de los 10 primeros laboratorios nacionales en México.

NUESTRO COMPROMISO

❖ Farmacéutica Hispanoamericana plantea como una de sus principales compromisos el avanzar continuamente en bienestar, prevención y tratamientos médicos así como establecer los estándares de calidad, seguridad y valor de los medicamentos.

1.6 ORGANIGRAMA GERENCIA DE PLANTA

En la figura 3 se muestra el organigrama correspondiente a la gerencia de planta donde fue desarrollado este proyecto.

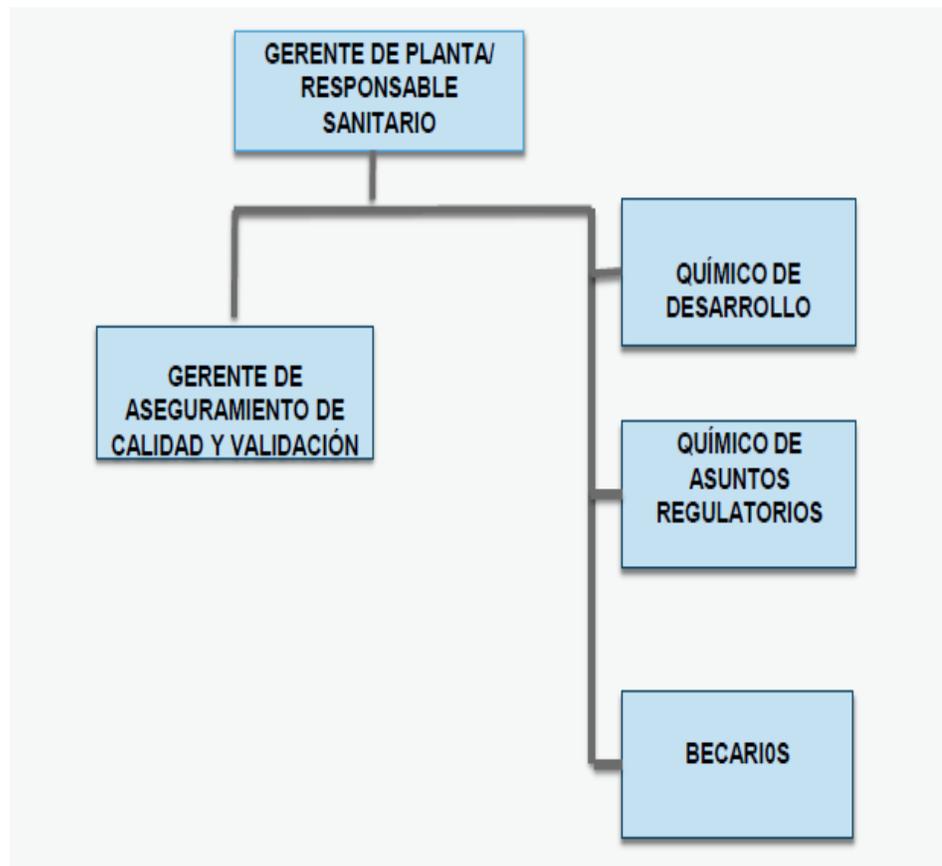


Fig. 3 Organigrama de Gerencia de planta, Farmacéutica Hispanoamericana Feb 2011

2. JUSTIFICACIÓN

El mercado farmacéutico en nuestro país se encuentra en una fase de cambios importantes. Esta transición obedece a factores tanto económicos como de salud pública y que buscan regular y dar certeza a todos los involucrados. Para empezar a hacer una descripción del sector empezaré por mencionar la diferenciación de los productos, partiendo de que los laboratorios se clasifican de conformidad con el estado de propiedad intelectual que guardan los medicamentos que producen:

- ❖ Empresas que se especializan en desarrollar, fabricar y vender medicamentos con patente y que son conocidas como empresas innovadoras.
- ❖ Empresas que fundamentalmente fabrican productos que han perdido la protección de una patente y que son conocidas como de genéricos intercambiables (GI).
- ❖ Empresas que participan en ambas actividades.

Los Genéricos Intercambiables (GI), constituyen una estrategia de gran importancia, con el propósito de ampliar el acceso de la población a medicamentos de menor costo. El éxito del programa de Genéricos Intercambiables (GI) en México depende en gran parte del apoyo de la autoridad sanitaria en lo referente a información, educación y capacitación para la profesión médica y para la población en general, en la garantía de la calidad de los Genéricos Intercambiables (GI), así como en el compromiso de acelerar el proceso de transformación de los productos que no han demostrado su calidad y eficacia.

A nivel mundial, la entrada al mercado de los genéricos está mayormente ligada al vencimiento de la vigencia de una patente de un medicamento innovador.

Gracias a las recientes modificaciones a la Ley General de Salud (Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 TEXTO VIGENTE; Últimas reformas publicadas DOF 27-04-2010, la participación de los GI en el mercado mexicano tienen como meta llegar a un 30% de participación de mercado en 2011 según la tendencia de un 8 % en el 2006, 15% en el 2007, 20% en 2008.

Antes del año de 1997 prácticamente estos eran los dos únicos tipos de medicamentos en el mercado privado. Por lo que respecta al sector público existían y aún existen los medicamentos genéricos como tal, esto es medicamentos que se despachan con su nombre genérico, así se prescriben hacia el interior de las instituciones y así se surten en las farmacias institucionales. Estos medicamentos genéricos no dependían de normas de calidad estrictas, las instituciones públicas de salud realizaban una serie de pruebas de calidad pero con estándares farmacopéicos, que no están diseñados para controlar la calidad de los medicamentos sino la homogeneidad de los lotes de producción.

A partir del 2002 , con la puesta en marcha Del Programa Nacional de Genéricos Intercambiables, entro al mercado farmacéutico mexicano otro tipo de medicamentos: Medicamentos genéricos que han sido sometidos a pruebas de calidad en contra del innovador, con estándares bien definidos de intercambiabilidad.

Buscando contar con medicamentos de calidad demostrada, a precios menores que los innovadores y los genéricos de marca. El programa de genéricos intercambiables ha traído consigo ventajas de otra naturaleza, como la revisión de conceptos terapéuticos y la cultura de calidad en la industria entre otros. Todo esto ha llevado incluso a la revisión cuidadosa por expertos independientes del cuadro básico de medicamentos, de manera que se racionalice el mismo.

Los "similares", genéricos que no han obtenido la certificación de bio-equivalencia, son la principal categoría de fármacos vendida en México, lo que representa aproximadamente el 60% del mercado. No obstante, por los requisitos cada vez más

exigentes y la creciente presión por la reducción de costos sanitarios, han provocado un desarrollo importante de los medicamentos genéricos intercambiables. Con este proceso se espera que en un futuro a mediano plazo, los similares como tal desaparezcan del mercado y sólo permanezcan dos categorías de fármacos: los productos originales patentados y los genéricos con bio-equivalencia probada. Los medicamentos que no cumplen con este requisito, continúan creando confusión y descrédito para GI (Genéricos Intercambiables) en el mercado y constituyen una limitación importante al desarrollo de este programa. (<http://fox.presidencia.gob.mx/buenasnoticias/?contenido=4818&pagina=387>)

Una vez que todos los genéricos del mercado cuenten con pruebas de intercambiabilidad, existirán GI con y sin marca, según la decisión de cada empresa. En este contexto, con la reforma del artículo 376 de la Ley General de Salud, se pretende lograr una participación cada vez mayor de los medicamentos genéricos en el mercado nacional.

Una vez terminadas las modificaciones hechas por los laboratorios aspirantes al registro de sus medicamentos, las empresas que tengan la capacidad suficiente para demostrar la bio-equivalencia y bio-disponibilidad de sus productos, serán quienes logren permanecer en el mercado.

3. OBJETIVO GENERAL

Cumplir con los requisitos establecidos por COFEPRIS para obtener el registro como medicamento genérico de fluconazol cápsulas 100 mg.

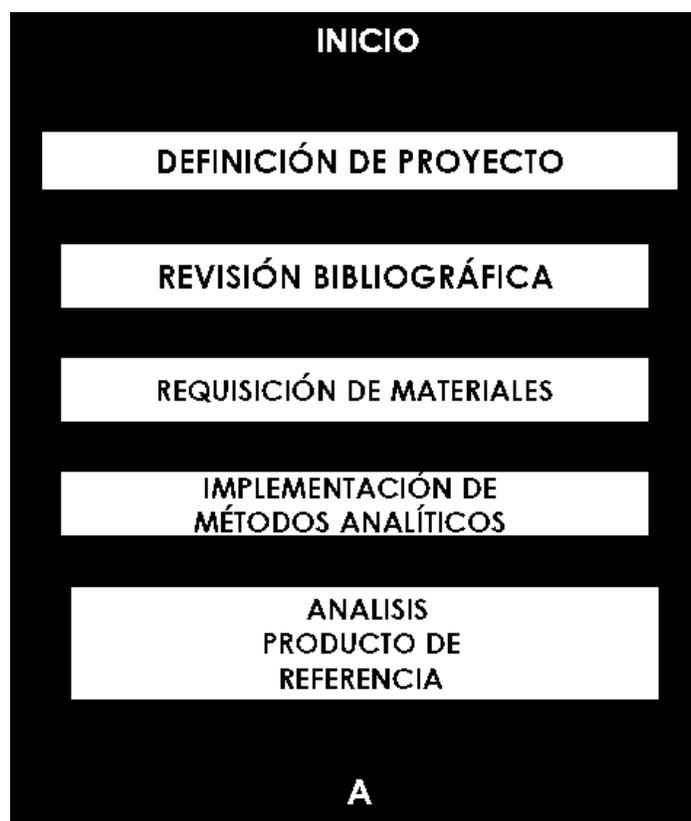
3.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Recopilar información bibliográfica necesaria para el desarrollo del medicamento.
- ❖ Reformulación y producción de lotes piloto.
- ❖ Desarrollo de métodos de análisis protocolos y validación.
- ❖ Recopilación y revisión de información para elaboración del expediente maestro para el registro ante COFEPRIS.

4. METODOLOGÍA

Existen tres fases en el desarrollo de productos las cuales se muestran en las figuras 4,5 y 6, en la Figura 4 (Primera fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada por Farmacéutica Hispanoamericana) Se muestra el inicio de proyecto donde es fundamental hacer una revisión bibliográfica que se deberá consultar en fuentes de investigación oficiales y no oficiales como las que se mencionan adelante.

Así como la elaboración de requisiciones de compra de los mismos; una implementación de métodos analíticos para poder hacer el análisis al producto de referencia que debe de ser debidamente seleccionado.



**Fig. 4 Primera fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada
Por Farmacéutica Hispanoamericana**

Búsqueda de información

- A. Técnica: investigación bibliográfica
- B. Regulatorio: Guías y Normas
- C. Legal: Revisión de patentes

Revisión Bibliográfica

- Métodos analíticos
- Formulación
- Patentes
- Estabilidad
- Información Científica
- Información Clínica

Fuentes de investigación bibliográfica (sitios oficiales en internet)

www.cofepris.gob.mx

<http://www.dof.gob.mx>

www.fda.gov

www.anmat.gov.ar

Food and Drug Administration (FDA)

<http://www.fda.gov>

Ofrece una enorme colección de manuales, artículos, informes, recomendaciones, etc.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Recursos de información sanitaria: Política sanitaria mundial, informes y publicaciones emitidas por la organización en español, Bases de datos de artículos, etc.

<http://www.who.int>

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos

Permite la consulta de documentos relativos a los fármacos registrados en la unión europea entre otros servicios

<http://www.emea.eu.int>

Para la implementación de métodos analíticos es necesario hacer las siguientes consideraciones biofarmaceuticas

- Biodisponibilidad
- vía de administración
- Características biofarmaceuticas de la formulación

Características fisicoquímicas y farmacocinéticas

- Cristalinidad y polimorfismo
- Punto de fusión
- Solubilidad
- Fluidez
- Estabilidad y compatibilidad
- Tamaño de partícula y distribución
- Espectrometría ultravioleta e infrarroja
- Humedad

- Pureza de fármacos (perfil de impurezas)
- Comportamiento térmico del fármaco

MEDICAMENTO DE REFERENCIA

Para designar el medicamento de referencia es necesario tomar en cuenta los siguientes criterios:

Un producto para ser designado por la Secretaría a través de la COFEPRIS como medicamento de referencia deberá cumplir con los siguientes criterios:

Haber demostrado seguridad y eficacia clínica y mantener la calidad de su producto.

Presentar información farmacocinética y/o perfil de disolución de su producto

Estar disponible comercialmente en el mercado mexicano

Demostrar que mantienen el mismo perfil farmacocinético o es bioequivalente en población mexicana al medicamento que obtuvo el primer producto que demostró a nivel internacional su eficacia y seguridad.

En casos de que existan varios productos que cumplan con estos criterios, tendrá preferencia el medicamento innovador y en su ausencia el registro sanitario más antiguo.

En caso de no existir en el mercado nacional el medicamento que cumpla con los criterios anteriores, este podrá ser adquirido en el mercado internacional, previa autorización por la COFEPRIS.

Aceptar que la información proporcionada para ser medicamento de referencia sea de dominio público y publicado en la página electrónica de la COFEPRIS.

Mantener actualizada la información, a través de la COFEPRIS.

Productos que no pueden ser medicamento de referencia.

Productos que no requieran pruebas de intercambiabilidad, conforme al Acuerdo que adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos.

En la **Fig. 5** (Segunda fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada por Farmacéutica Hispanoamericana) Es fundamental hacer una reformulación de nuestro producto sujeto a registro para cumplir con el estudio de bioequivalencia, establecer las condiciones e instrucciones de fabricación para lotes piloto así como una validación de los métodos analíticos utilizados y una fabricación de lotes de estabilidad.



Fig. 5 Segunda fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada Por Farmacéutica Hispanoamericana

En la etapa de reformulación es necesario identificar las siguientes propiedades del principio activo y excipientes:

❖ **Propiedades Físico Químicas.**

Tamaño y forma de las partículas.

Hay parametros relacionados con el tamaño y forma de las partículas: estabilidad del medicamento, sabor, color, absorción, velocidad de disolución, uniformidad de contenido de la forma. Es necesario también realizar estudios de granulometría del polvo y clasificaremos las partículas según su tamaño, esto se realizará para todos los componentes sobre todo para las formas sólidas orales (comprimidos y cápsulas). La reactividad de estos polvos viene dada por la superficie específica, a menor tamaño de partícula mayor superficie, mayor velocidad de disolución, mayor absorción es decir aumenta la reactividad del polvo. Preocupa el tamaño de partícula en polvos reactivos: higroscópicos (que absorbe con facilidad humedad del ambiente y es susceptible de modificarse por esta causa), electrostáticos con tendencia a formar eutecticos.

La uniformidad de contenido depende basicamente del tamaño de partícula del principio activo o sustancia medicamentosa, adquiriendo mayor importancia en medicamentos de gran actividad y de dosificación baja, conviene reducir al máximo el tamaño de forma que se pueda obtener un mayor número de partículas por unidad de dosis; pero reducir el tamaño puede afectar no solo a sus propiedades farmacológicas sino también a la biodisponibilidad del medicamento. En concreto en la fenacetina y griseofulina la distribución está muy relacionada con el tamaño, al disminuir el tamaño aumentamos la biodisponibilidad, ya que aumenta la velocidad de disolución que es factor limitativo con lo que aumenta la absorción.

Hay criterios o escalas por encima de los cuales no es conveniente reducir el tamaño de partícula, por encima de 100 micras es necesario siempre reducirlo, por debajo de 30 nunca, salvo cuando el principio activo tenga forma de aguja, entonces hay que reducir el tamaño siempre porque la forma no permite el flujo en la tolva, no tanto por razones de biodisponibilidad sino por facilitar la manipulación.

Cuando un polvo se somete a una reducción del tamaño de partícula, no solo hay que pensar que hemos reducido el tamaño, sino que se pueden producir cambios en las propiedades físico químicas incluso cambios de polimorfismo (cambios en la forma cristalina), estos cambios polimórficos modificaran la biodisponibilidad.

❖ Propiedades cristalinas - Polimorfismo.

Hay muchas sustancias medicamentosas que pueden existir en más de una forma cristalina, esto es polimorfismo. Dentro de estas formas, la ordenación espacial es totalmente diferente. Una misma sustancia medicamentosa en formas distintas tendrá propiedades diferentes.

Puede ocurrir que no se obtenga un polimorfo puro, sino que en la red del cristal quede atrapado disolvente en una cantidad estequiométrica, esto origina un solvato o pseudopolimorfo, si ese disolvente es el agua se denomina hidrato.

Obtención de polimorfos

1. Manipulando adecuadamente los índices de cristalización
2. Naturaleza del disolvente
3. Temperatura
4. Velocidad de enfriamiento
5. Agitación
6. Cantidad de disolvente usado
7. Pureza del disolvente

Implementación y validación analítica

- Desarrollo y validación del método analítico para la prueba de disolución y estabilidad así como selección de condiciones de operación para determinar la especificidad del método y posibles productos de degradación.
- Selección de las condiciones de operación del sistema en función de los componentes de la formulación.

Transferencia

- Elaboración de protocolo de transferencia.
- Asesoría para la fabricación y control de los tres
- Primeros lotes en escala industrial.
- Reporte de transferencia

En la **Fig. 6** (Tercera fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada por Farmacéutica Hispanoamericana) Es fundamental hacer un ajuste en las especificaciones para poder así enviar nuestro producto terminado y hacer su análisis de bioequivalencia para que una vez obtenidos los resultados y un dictamen aprobatorio proceder a la elaboración del expediente maestro del medicamento ,así como los protocolos correspondientes.

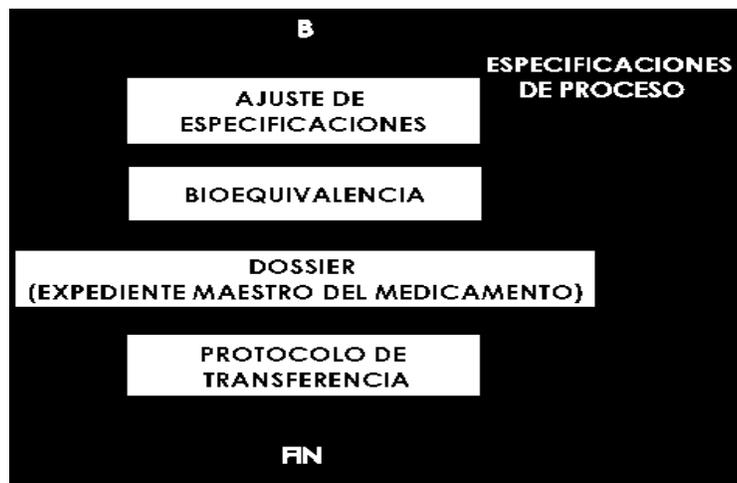


Fig. 6 Tercera fase del desarrollo de medicamentos genéricos implementada Por Farmacéutica Hispanoamericana

5. RESULTADOS

En el anexo Num 1 tenemos la clasificación biofarmaceutica de fluconazol que fue obtenido en <http://69.20.123.154/services/bcs/search.cfm> donde se consultaron las propiedades de fluconazol las cuales se consideraron par la reformulación e implementación de métodos analíticos

En el anexo número 2 se muestra la Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Abril de 2011., donde se determina las prueba que se debera aplicar a nuestro medicamento además señala el medicamento de referencia que fue elegido según los criterios establecidos por COFEPRIS donde identificamos una denominación genérica como FLUCONAZOL con forma farmacéutica de capsulas en presentación de 100 mg con un tipo de prueba C y un medicamento de referencia con nombre DIFLUCAN fabricado por el titular Pfizer,S.A de C.V <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1925/14/Susceptibles.pdf>

Datos generales de DIFLUCAN

Como parte de la investigación bibliográfica fue necesario investigar todas las propiedades de nuestro medicamento de referencia las cuales se muestran en el anexo 3:

5.1 REQUISITOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Una vez finalizado el proceso de formulación, el termino de las estabilidades y obtenida la respuesta aprobatoria del estudio de bioequivalencia se procedió a la elaboración del documento maestro en donde se revisó la Propuesta de Norma Oficial Mexicana, requisitos técnicos para el registro de medicamentos y dispositivos médicos y se procedió a la elaboración de todos los puntos correspondientes al registro de medicamentos genéricos intercambiables y que se mencionan adelante..

Comparación con el medicamento de referencia.

De acuerdo con la Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos, publicado por COFEPRIS, el producto de referencia para Fluconazol cápsulas es el producto de marca comercial DIFLUCAN cuyo titular es Pfizer, S. A. de C. V, en tanto que la prueba de intercambiabilidad que se requiere es tipo C (Anexo 2).

Indicaciones Terapéuticas.

A continuación se comparan las indicaciones terapéuticas del producto de que se desea registrar y el medicamento de referencia señalado por COFEPRIS. Los textos donde se muestran los datos generales del producto de referencia se encuentran en el Anexo Núm. 3 y corresponden con información publicada.

Los textos del Anexo 4 corresponden con el producto genérico sujeto a registro y son parte de la Información Para Prescribir. En resumen, las indicaciones terapéuticas señalada para ambos productos son las mismas.

Condiciones de uso.

En esta sección se muestra a manera de comparación la sección de uso y dosificación del producto de referencia (Ver Anexo 5) y del producto genérico sujeto a registro (Ver Anexo 6). En resumen las condiciones de uso señalada para ambos productos son las mismas.

Vía de administración, Forma farmacéutica y Contenido del fármaco por unidad de dosis.

Para el producto de referencia la vía de administración es oral y el contenido de Fluconazol por unidad de dosis es de 100 mg, lo que corresponde al producto genérico sujeto a registro. Por consiguiente tanto la vía de administración como el contenido de Fluconazol de ambos productos son los mismos.

DIFLUCAN	
Vía de administración: Oral	
Forma farmacéutica y formulación:	
Cada cápsula contiene:	
Fluconazol	100 mg

--

MEDICAMENTO GENÉRICO

Vía de administración: Oral

Forma farmacéutica y formulación:

Cada cápsula contiene:

Fluconazol 100,0 mg

Excipiente c.b.p. 1 Cápsula

Fármaco o Fármacos.

Para medicamentos con un solo fármaco, información que demuestre que el fármaco del medicamento es el mismo que el del medicamento de referencia.

En ambos productos el fármaco presente en la forma farmacéutica es Fluconazol.

MEDICAMENTO DE REFERENCIA

DIFLUCAN

Denominación genérica: Fluconazol.

MEDICAMENTO GENÉRICO
Denominación genérica: Fluconazol.

Información para prescribir.

Se anexa la información para prescribir del medicamento genérico sujeto a registro y la del medicamento de referencia, estableciendo su equivalencia esto en el documento maestro (Anexo Núm. 6)

Bioequivalencia.

Responsable sanitario: M. C. Iván Oliva González

El estudio fue realizado el 25 de mayo de 2010 bajo contrato firmado el 20 Noviembre de 2009, para el cual se aprobó el protocolo de trabajo No. CE-PCE.1073 “Estudio de Bioequivalencia entre 2 medicamentos para la administración oral de Fluconazol en cápsulas de 100 mg en voluntarios sanos” Que se presenta como documento adjunto.

Se presenta también el dictamen autorizado en el que se concluye que con las pruebas realizadas en el protocolo CE-PCE.1073 “Estudio de Bioequivalencia entre 2 medicamentos para la administración oral de Fluconazol en cápsulas de 100 mg en voluntarios sanos” para el producto de prueba fluconazol cápsulas de 100 mg de con el lote No: 0F075 y caducidad: Junio 2012 , fabricado por Offenbach Mexicana, S.A. de C.V., para Farmacéutica Hispanoamericana S.A. de C.V. resulto ser BIOEQUIVALENTE con el producto de referencia DIFLUCAN, cápsulas de 100 mg fabricado por Pfizer, S.A. de C.V.

Fórmula cualitativa y cuantitativa.

Cada cápsula contiene:

PRINCIPIO ACTIVO

Fluconazol.....

ADITIVOS

Almidón.....

Lauril sulfato de sodio.....

Dióxido de silicio
coloidal.....

Lactosa Monohidratada.....

Mezcla de almidones

Cápsula de gelatina dura

DESCRIPCION

ALMIDÓN

Nombre químico: Almidón pregelatinizado

Descripción: Polvo de moderadamente grueso a fino, de color blanco a blanco opaco.

Es inodoro y presenta un ligero sabor característico.

Función: Desintegrante.

LAURIL SULFATO DE SODIO

Nombre químico: Ácido sulfúrico monododecil éster sal de sodio

Descripción: Cristales, hojuelas o polvo de color blanco a crema pálido, suave al tacto, jabonoso, con un sabor amargo y un casi imperceptible olor a sustancias grasas.

Función: Lubricante.

DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL

Nombre químico: Sílica

Descripción: Sílica humeada submicroscópica con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm. Es un polvo amorfo no granular, ligero, suelto, de color blanco azulado, inodoro e insípido.

Función: Deslizante

LACTOSA MONOHIDRATADA SPRAY DRIED

Nombre químico: Mezcla en proporción 1:1 de α y β lactosa con O- β -D-galactopiranosil- (1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa monohidratada.

Descripción: Partículas cristalinas o polvo de color blanco o blanco opaco. Es inodoro y con un ligero sabor dulce.

Función: Aglutinante.

MEZCLA CO-PROCESADA DE ALMIDÓN PREGELATINIZADO Y ALMIDÓN DE MAÍZ

Nombre químico: Almidón pregelatinizado y Almidón de maíz

Descripción: Polvo blanco.

Función: Diluyente

CÁPSULA DE GELATINA DURA No. 2 BLANCA/BLANCA

Nombre químico: Cápsula de gelatina dura

Descripción: Cápsula de gelatina dura No. 2 con cuerpo y tapa de color blanco opaco.

Función: Receptáculo dentro del cual se dosifica el fármaco y aditivos en forma sólida.

Referencia: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 15 Edición. Pharmaceutical Press

6. VALIDACION DE MÉTODOS ANALITICOS

La validación de Métodos Analíticas es el proceso por el cual se demuestra, por medio de estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada y que es un requisito que se debe cumplir para obtener el registro de fluconazol capsulas de 300 mg.

OBJETIVO

Demostrar que la metodología analítica, para la cuantificación de Fluconazol en la prueba de disolución de Fluconazol 100 mg cápsulas como producto terminado por espectrofotometría UV, es adecuada para el uso que se pretende y cumple consistentemente con los criterios de aceptación predeterminados.

ALCANCE

Aplica al método analítico usado para la cuantificación de Fluconazol, en prueba de disolución por espectrofotometría UV.

GENERALIDADES

	PRODUCTO DE REFERENCIA	PRODUCTO DE PRUEBA
Empresa	Pfizer, S.A de C.V	Farmacéutica Hispanoamericana S.A de C.V
Genérico:	Fluconazol	Fluconazol
Presentación	Caja con 10 cápsulas	Caja con 10 cápsulas

INTRODUCCIÓN A LA VALIDACIÓN

La validación incluye una evaluación de la linealidad y precisión del sistema, además de linealidad, precisión, exactitud del método y estabilidad de la muestra analítica.

Se realizó la validación del Método Analítico para la determinación de Fluconazol en pruebas de disolución de cápsulas por espectrofotometría UV, para evaluar la confiabilidad del método de disolución,

PRUEBAS PARA LA VALIDACIÓN.

PRECISIÓN DEL SISTEMA

La precisión del sistema se evaluó mediante la estimación de la respuesta analítica (Absorbancia) de 6 réplicas de solución de referencia a concentración de los 100 %, preparadas a partir de una solución stock, como está indicado en el numeral 6,1 del protocolo de referencia

LINEALIDAD DEL SISTEMA

Se prepararon soluciones de referencia a diferentes niveles de concentración en un rango de 0,04 a 0,24 mg/mL, a partir de diluciones de una solución stock.

LINEALIDAD DE MÉTODO

Se elaboró la Preparación de Referencia y Preparación de muestras cada muestra de manera independiente y por triplicado.

EXACTITUD DEL MÉTODO

PRECISIÓN INTERMEDIA DEL MÉTODO

Se analizaron muestras de Fluconazol cápsulas de 100 mg, por dos analistas en dos días diferentes

	NOMBRE ANALISTA	DÍA DE ANÁLISIS
Analista 1	IF .Sofía Karen Bravo Magaña	13 abril 2011
		14 abril 2011
Analista 2	IF. Lin Itzel Blancas Martínez	13 abril 2011
		14 abril 2011

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

Se preparar muestras y se analizaron a cada periodo de tiempo, utilizando soluciones de referencia preparadas justo antes de cada periodo de análisis.

SELECTIVIDAD EVALUACIÓN DEL FILTRO

Para la evaluación de interferencia de filtros se preparó una solución de referencia, a la que se determinó la respuesta analítica (absorbancia) antes de ser filtrada y después de cada paso de filtración hasta completar seis pasos en el mismo filtro.

Se calculó la diferencia de la respuesta analítica a cada paso de filtración con respecto a la respuesta antes de la filtración.

SELECTIVIDAD, EVALUACIÓN DEL PLACEBO

Para la evaluación de interferencia del placebo se prepararon la solución de referencia, solución placebo y solución placebo cargado y se determinaron los espectros de absorción entre 280 y 240nm. Se comparó la respuesta analítica de las tres soluciones. Si existe lectura de absorbancia del placebo a la longitud de onda analítica de 261 nm, esta no debe ser mayor del 3%.

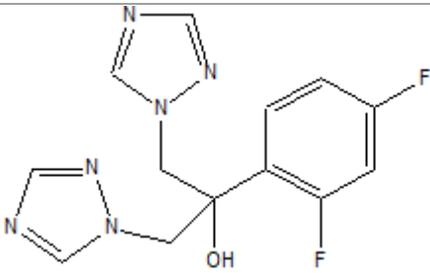
RESUMEN DE RESULTADOS DE LA VALIDACION DEL MÉTODO ANALÍTICO.

En la siguiente tabla se encuentran los parámetros que se evaluaron en este estudio y los resultados obtenidos.

PARÁMETRO	NIVELES	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Precisión del sistema	100%	$CV \leq 2\%$	$CV = 0,8\%$	Correcto
Linealidad del sistema	20%, 40%, 80%, 100% y 120%	$r^2 \geq 0,99$ $CV_{y/x} \leq 2\%$ (IC β_1) no incluye el cero	$r^2 = 0,99$ $CV_{y/x} = 1,7\%$ (IC β_1) = 2,02 a 2,03	Correcto
Linealidad del método	20%, 40%, 80%, 100% y 120%	$r^2 \geq 0,99$ $CV_{y/x} \leq 3\%$ IC β_0 debe incluir al cero	$r^2 = 0,99$ $CV_{y/x} = 2\%$ IC $\beta_0 = -0,123$ a 3,632	Correcto
Exactitud del método	100%	IC(μ) debe incluir el 100% ó el Promedio de % de recobro se incluye en el intervalo de 97 a 103% $CV_{y/x} \leq 3\%$	IC(μ) _{sup} = 102 IC(μ) _{inf} = 100 Prom: 101% $CV_{y/x} = 2\%$	Correcto
Precisión intermedia	100%	Coficiente de Variación Global $\leq 3\%$	$CV = 1,5\%$	Correcto
Estabilidad de la muestra	100%	$ d_i \leq 3\%$	$ d_{10h} = 0,5\%$ $ d_{20h} = 0,8\%$	Correcto
Selectividad evaluación del filtro	100%	La diferencia porcentual de la respuesta analítica de las muestras directas y las filtradas debe ser menor al 3%	1,1%	Correcto
Selectividad evaluación del placebo	100%	La respuesta del método se debe únicamente al analito	La respuesta del método se debe únicamente al analito	Correcto

ANEXOS

Anexo 1 (Clasificación biofarmaceutica de fluconazol)

Compound: Fluconazole	
	
CAS:	86386-73-4
Category:	Anti-infective Agents
Subcategory:	Antifungals
Formula:	C13 H12 F2 N6 O
Molecular Weight:	306.269989014
Lowest Solubility (mg/ml):	1
Human Permeability (x 10 ⁴ cm/s):	N/A
cLogP:	-0.439999997616 LOW Permeability
logP:	0.990000009537 LOW Permeability

Country List:	Minimum Dose (mg)	Maximum Dose (mg)	Do (min)	Do (max)	Solubility	BCS Class (cLogP)
SP	50	200	0.2000000298	0.80000011921	HIGH	Class III
UK	50	200	0.2000000298	0.80000011921	HIGH	Class III
US	50	200	0.2000000298	0.80000011921	HIGH	Class III
KOR	50	50	0.2000000298	0.2000000298	HIGH	Class III
WHO	50	50	0.2000000298	0.2000000298	HIGH	Class III
JP	50	100	0.333333343267	0.666666686535	HIGH	Class III

Anexo 2 (Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos abril 2011).

<http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1925/14/Susceptibles.pdf>



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Comisión de Autorización Sanitaria
Enero de 2011



Denominación Genérica	Forma Farmacéutica (consideración de uso)	Concentración	Tipo de prueba	Medicamento de referencia	Registro Sanitario	Titular
FLECAINIDA, Acetato de	Tableta		C	TAMBOCOR	009M84 SSA	3M México, S. A. de C. V.
FLOROGLUCINOL	Solución (inyectable)		A			
FLOROGLUCINOL	Tableta		C	PANCLASA FEM	191M2008 SSA	Atlantis, S.A. de C.V.
FLOROGLUCINOL / TRIMETILFLOROGLUCINOL	Cápsula	80mg/80mg	C	PANCLASA	67904 SSA	Atlantis, S. A. de C. V.
FLOROGLUCINOL / TRIMETILFLOROGLUCINOL	Solución		A			
FLOROGLUCINOL / TRIMETILFLOROGLUCINOL	Solución (inyectable)		A			
FLUBENDAZOL	Suspensión (oral)		A			
FLUCLOXACILINA	Cápsula		C	FLOXAPEN T-5	77601 SSA	GlaxosmithKline México, S. A. de C. V.
FLUCLOXACILINA	Solución (oral)		A			
FLUCONAZOL	Cápsula	50, 100 y 150mg	C	DIFLUCAN	254M89 SSA	Pfizer, S.A. de C.V.
FLUCONAZOL	Solución		A			
FLUCONAZOL	Solución (inyectable)		A			
FLUDARABINA, FOSFATO DE	Comprimido		C	BENEFLUR	400M2004 SSA	Bayer de México, S. A. de C. V.
FLUDARABINA, FOSFATO DE	Solución (inyectable)		A			

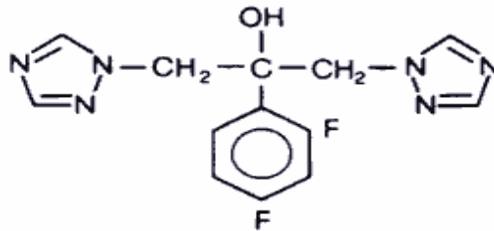
Anexo 3 (Datos Generales de Diflucan)

Composición de DIFLUCAN

Principio Activo: Fluconazol 100.0 mg/1 cápsula

Clasificación terapéutica de DIFLUCAN

Balanitis candidiásica. Candidiasis de las mucosas. Candidiasis esofágica. Candidiasis mucocutánea. Candidiasis oral atrófica crónica. Candidiasis orofaríngeas. Candidiasis sistémicas. Candidiasis vulvovaginal. Candiduria. Coccidioidomicosis. Criptococosis. Dermatofitosis. Esporotricosis. Histoplasmosis. Meningitis criptocócica. Onicomycosis (onicosis tricofítica, tiña de las uñas). Recaida de candidiasis orofaríngea (SIDA), prevención de. Tiña de la piel lampiña (tinea circinata, t. corporis). Tiña inguinal (eccema marginatum, tinea cruris). Tiña versicolor (pitiriasis versicolor, tinea versicolor).



ESTRUCTURA

Fluconazol

Fórmula molecular:	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O
Peso molecular:	306.3
Nombre químico:	1H-1, 2,4-triazol-1-etanol,1-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)- 2,4-Difluoro-1',1''-bis(-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzyl alcohol 2-(2,4-Difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol
Denominación Común Internacional:	Fluconazol
Nombre comercial:	Diflucan; Fungata; Triflucan; Biozolene; Elazor; Lavisa; Loitin; Solacap.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS

DESCRIPCIÓN:	Polvo cristalino blanco o casi blanco.
SOLUBILIDAD:	Fácilmente soluble en Metanol. Soluble en alcohol y en acetona. Poco soluble en Isopropanol y en Cloroformo. Ligeramente soluble en Agua. Muy ligeramente soluble en Tolueno.
PUNTO DE FUSIÓN:	137 - 141 °C
COEFICIENTE DE PARTICIÓN:	Log p(0/pH 7.0) =1,0
CONSTANTE DE DISOCIACIÓN:	2,03 a 37 °C
QUIRALIDAD:	La molécula de Fluconazol posee un carbono quiral y por lo tanto existen dos formas enantioméricas denominadas Dextroisomero y Levoisomero. Sin embargo la forma comercializada es una mezcla racémica. Ipca manufactura la forma racémica.
ISOMERISMO:	Fluconazol muestra isomería y es controlada en la especificación del producto final.
HIGROSCOPICIDAD:	Ligeramente Higroscópico.
FUNCIÓN TERAPÉUTICA:	Anti-hongos
POLIMORFISMO:	El material fabricado por IPCA es el Polimorfo I de Fluconazol

ESPECIFICACIONES Y MÉTODO DE ANÁLISIS

FLUCONAZOL USP		
Determinación	Especificación	Referencia
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco	TS/GTP/PC01 USP
Solubilidad	Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol y acetona; moderadamente soluble en iso-propanol y cloroformo; poco soluble en agua, muy poco soluble en tolueno.	TS/GTP/PC02 USP
Claridad y color de la solución	Disolver la muestra en metanol para obtener una solución 5 en 100 (w/v). La solución es clara e incolora.	TS/GTP/PC03 USP
Identidad	A. El espectro de absorción infrarrojo de la muestra es concordante con el estándar B. El espectro de absorción UV de una solución de la muestra 200 µg/mL en alcohol y el estándar exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.	TS/GTP/U19 <197K> TS/GTP/U18 <197U>USP
Pérdida por secado	No más de 0.5 % w/w	TS/GTP/U06 USP
Residuo de ignición	No más de 0.1 % w/w	TS/GTP/U11 USP
Compuestos relacionados	No más de 1.0 %	TS/GTP/U21
Impureza TRR 0.6 (Isómero)	No más de 0.20 %	Método-1 USP
Compuesto relacionado A	No más de 0.10 %	
Compuesto relacionado B	No más de 0.20 %	
Compuesto relacionado TDA	No más de 0.10 %	
Diol	No más de 0.30 %	
	No más de 1.5 %	
Valoración	98.0 % - 102.0 % de Fluconazol (en base seca)	TS/GTP/PC04 USP

DIFLUCAN

<p>Solventes residuales</p> <p>Cloruro de metileno</p> <p>N,N-Dimetilformamida</p> <p>Tolueno</p> <p>Metanol</p> <p>Acetona</p> <p>Acetato de etilo</p>	<p>No más de 300 ppm</p> <p>No más de 400 ppm</p> <p>No más de 400 ppm</p> <p>No más de 2000 ppm</p> <p>No más de 3000 ppm</p> <p>No más de 3000 ppm</p>	<p>TS/STP/G4/OVI</p> <p>Método validado CG</p>
<p>Sustancias de referencia:</p>	<p>Fluconazol USP</p> <p>Compuesto relacionado A de Fluconazol USP</p> <p>Compuesto relacionado B de Fluconazol USP</p> <p>Compuesto relacionado C de Fluconazol USP</p>	

Indicación terapéutica

La terapéutica puede ser instituida antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que estos estén disponibles, el tratamiento antiinfeccioso deberá ajustarse de acuerdo con los resultados.

a. Criptococosis, incluyendo meningitis por criptococo e infecciones en otros sitios (por ejemplo, pulmonar, cutánea). Pueden tratarse huéspedes normales y pacientes con SIDA, trasplantados o con otras causas de inmuno-supresión. El Fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de enfermedades por criptococo en pacientes con SIDA.

b. Candidiasis sistémica, incluyendo candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Candida*. Estas incluyen infecciones del peritoneo, endocardio, oculares y de los aparatos pulmonar y urinario. Pueden ser tratados pacientes en unidades de terapia intensiva con cáncer, aquellos que reciban tratamiento citotóxico o inmunosupresivo o con otros factores predisponentes para infecciones por *Candida*.

c. Candidiasis de las mucosas. Estas incluyen candidiasis orofaríngea, esofágica, broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea y candidiasis oral crónica atrófica (asociada con el uso de placas dentales). Asimismo, pueden ser tratados los huéspedes habituales y pacientes con compromiso de la función inmunológica. En la prevención de la recaída de la candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA.

d. Candidiasis genital. Candidiasis vaginal aguda o recurrente y profilaxis para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente (3 o más episodios al año). Balanitis por *Candida*.

e. Profilaxis de infecciones por hongos en pacientes con tumores malignos, que estén predispuestos a tales infecciones como resultado del tratamiento citotóxico o radioterapia.

f. Dermatomicosis, incluyendo *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguium* (onicomicosis) e infecciones dérmicas por *Candida*.

g.

Anexo 4. Medicamento genérico, indicaciones terapéuticas

Indicación terapéutica.

Fluconazol es un efectivo antimicótico oral, indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones micóticas:

Dermatomicosis. Candidiasis de las mucosas. Criptococosis, de localización meníngea, pulmonar y cutánea. Fluconazol puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída en enfermedades por criptococo en pacientes con SIDA o como profilaxis de las infecciones por hongos en pacientes con tumores malignos que estén predispuestos a tales infecciones como resultado del tratamiento citotóxico o por radioterapia. Pueden tratarse pacientes normales o inmunocomprometidos.

Anexo. 5. medicamento de referencia , dosis y vía de administración

DIFLUCAN

Dosis y vía de administración

La dosis diaria de Fluconazol debe basarse en la naturaleza y severidad de la infección micótica. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a tratamientos con dosis únicas. Para aquellas infecciones que requieran de dosis múltiples, el tratamiento deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o los exámenes de laboratorio indiquen que la infección micótica ha sido controlada. Un periodo de tratamiento inadecuado puede causar recurrencia de la infección activa.

Los pacientes con SIDA y meningitis por criptococo, así como aquéllos con candidiasis orofaríngea recurrente, habitualmente requieren de un tratamiento de mantenimiento para evitar recidivas.

Uso en adultos:

a. Para meningitis por criptococo e infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis habitual es de 400 mg en el primer día, seguido de 200-400 mg una vez al día. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica, pero generalmente para la meningitis por criptococo es al menos de 6 a 8 semanas. Para la prevención de recaídas de la meningitis por criptococo en pacientes con SIDA, después de que el paciente ha recibido el tratamiento primario completo, puede administrarse Fluconazol en forma indefinida en dosis de 200 mg diarios.

b. Para la candidemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasoras por *Candida*, la dosis habitual es de 400 mg el primer día, seguida por 200 mg diarios. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.

c. Para la candidiasis orofaríngea la dosis habitual es de 50 a 100 mg una vez al día por 7-14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por periodos mayores en pacientes con compromiso severo de la función inmune. Para la candidiasis oral atrófica, asociada con placas dentales, la dosis habitual es 50 mg una vez al día por 14 días, administrada en forma concomitante con medidas antisépticas específicas para la placa dental. Para otras infecciones de las mucosas por *Candida*, con excepción de la candidiasis vaginal (véase a continuación) (por ejemplo: esofagitis, enfermedad broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.) la dosis habitualmente efectiva es de 50-100 mg diarios administrados durante 14-30 días. Para la prevención de recidivas de candidiasis orofaríngea en pacientes con SIDA, después de recibir un tratamiento primario completo, puede administrarse Fluconazol en dosis de 150 mg una vez por semana.

d. Para el tratamiento de candidiasis vaginal deberá administrarse Fluconazol en dosis única de 150 mg. Para reducir la incidencia de candidiasis vaginal recurrente deberá utilizarse una dosis de 150 mg una vez al mes. La duración del tratamiento deberá individualizarse, pero puede

variar de 4-12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. Para balanitis por *Candida* deberá administrarse Fluconazol en una sola dosis de 150 mg.

e. La dosis recomendada de Fluconazol para la prevención de candidiasis es de 50 a 400 mg diarios, basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas. Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, casos en los cuales se prevé la presencia de neutropenia severa o prolongada, la dosis diaria recomendada es de 400 mg. La administración de Fluconazol deberá iniciarse varios días antes del principio de la neutropenia y continuarse por 7 días después que la cuenta de neutrófilos se incremente por arriba del 1,000 células por mm³.

f. Para infecciones dérmicas, incluyendo *Tinea pedis*, *corporis*, *cruris* e infecciones por *Candida*, la dosis recomendada es de 150 mg en una sola dosis semanal. Normalmente, la duración del tratamiento es de 2 a 4 semanas, aunque en *Tinea pedis* es hasta de 6 semanas. Para *Tinea versicolor* la dosis recomendada es de 300 mg una vez a la semana, por 2 semanas; en algunos pacientes pueden necesitarse una tercera dosis semanal de 300 mg, mientras que en otros puede ser suficiente con una dosis de 300-400 mg. Una dosis alterna es de 50 mg una vez al día durante 2 a 4 semanas.

Para *Tinea unguium* la dosis recomendada es de 150 mg una vez a la semana. El tratamiento deberá continuarse hasta que la uña infectada sea reemplazada (desarrollándose uña sana). Normalmente el crecimiento de las uñas de las manos y de los pies requiere de 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente. Sin embargo, el índice de crecimiento puede variar considerablemente de un individuo a otro y también con la edad. Después de un tratamiento exitoso de infecciones crónicas a largo plazo, ocasionalmente las uñas permanecen desfiguradas.

g. Para micosis profundas endémicas se pueden requerir dosis de 200-400 mg diarios hasta por 2 años. La duración del tratamiento deberá ser individualizada, pero oscila entre 11-24 meses en coccidioidomicosis, 2-17 meses en paracoccidioidomicosis, 1-16 meses para esporotricosis y 3-17 meses en histoplasmosis.

Uso en niños: Al igual que con infecciones similares del adulto, la duración del tratamiento se basa en la respuesta tanto clínica como micológica.

No deberá excederse la dosis máxima diaria del adulto. Fluconazol se administra en una sola dosis diaria.

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de Fluconazol es de 3 mg/kg/día.

Puede utilizarse una dosis de impregnación de 6 mg/kg el primer día para alcanzar más rápidamente los niveles de estado estable. Para el tratamiento de candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6-12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del padecimiento.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos, considerados de riesgo, debido a la consecuente neutropenia después de recibir quimio o radioterapia, la dosis será de 3-12 mg/kg/día, dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (véase Dosis y vía de administración, en adultos, para niños con insuficiencia renal,

véase Dosis en pacientes con insuficiencia renal).

Uso en ancianos: En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deberán seguirse las recomendaciones de dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 ml/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación.

Pacientes con insuficiencia renal: Fluconazol se excreta principalmente sin cambio por la orina. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento de dosis única. En pacientes con insuficiencia renal (inclusive niños) que recibirán dosis múltiples de Fluconazol, se administrará una dosis inicial de impregnación de 50 a 400 mg. Después de ésta, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) se basará en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina ml/min	Porcentaje de dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50 (sin diálisis)	50%
Pacientes que reciben diálisis en forma regular	100% después de cada sesión de diálisis

Anexo. 6. Medicamento Genérico, Infecciones, Dosis y tratamiento

Uso en adultos:		
INFECCIÓN	DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
<p>Meningitis por <i>Criptococo</i> e infecciones en otro sitio.</p> <p>Prevención de recaídas en pacientes inmunocomprometidos.</p>	<p>400 mg primer día, seguido de 200 a 400 mg una vez al día.</p> <p>Después de tratamiento primario completo 200 mg diarios</p>	<p>Al menos de 6 a 8 semanas</p> <p>Indefinido</p>
<p>Candinemia, candidiasis diseminada y otras infecciones invasoras por <i>Candida</i>.</p> <p>Candidiasis orofaríngea.</p> <p>Infecciones de las mucosas por <i>Candida</i> (por ejemplo: esofagitis, enfermedad broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc.).</p> <p>Prevención de candidiasis.</p> <p>Para pacientes con un alto riesgo de infección sistémica, por ejemplo, casos en los cuales se prevé la presencia de neutropenia severa o prolongada</p>	<p>400 mg primer día, seguido de 200 una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica puede aumentarse a 400 mg.</p> <p>De 50 a 100 mg una vez al día</p> <p>De 50-100 mg diarios</p> <p>De 50 a 400 mg diarios, basados en el riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas</p> <p>400 mg diarios.</p>	<p>Depende de la respuesta clínica.</p> <p>De 7 a 14 días. Si es necesario, el tratamiento puede continuarse por periodos mayores en pacientes con Compromiso severo de la función inmune</p> <p>De 14 a 30 días</p> <p>3.</p>

<i>Tinea versicolor</i>	300 mg una vez a la semana	Por 2 semanas, en algunos pacientes pueden necesitarse una tercera dosis semanal.
Micosis profundas endémicas	De 200 a 400 mg diarios.	Por 2 años. La duración del tratamiento deberá ser individualizada, pero oscila entre 11 y 24 meses.
Coccidioidomicosis		De 2 a 17 meses
Paracoccidioidomicosis		De 1 a 16 meses
Esporotricosis en histoplasmosis.		De 3 a 17 meses

Uso en niños: Al igual que con infecciones similares del adulto, la duración del tratamiento se basa en la respuesta tanto clínica como micológica.

No deberá excederse la dosis máxima diaria del adulto. Fluconazol se administra en una sola dosis diaria.

Para candidiasis de las mucosas, la dosis recomendada de Fluconazol es de 3 mg/kg/día. Puede utilizarse una dosis de impregnación de 6 mg/kg el primer día para alcanzar más rápidamente los niveles de estado estable. Para el tratamiento de candidiasis sistémica y las infecciones por criptococo, la dosis recomendada es de 6-12 mg/kg/día, dependiendo de la severidad del padecimiento.

En la prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos, considerados de riesgo, debido a la consecuente neutropenia después de recibir quimio o radioterapia, la dosis será de 3-12 mg/kg/día, dependiendo de la magnitud y duración de la neutropenia inducida (véase Dosis y vía de administración, en adultos, para niños con insuficiencia renal, véase Dosis en pacientes con insuficiencia renal).

Uso en ancianos: En aquellos casos donde no exista evidencia de insuficiencia renal, deberán seguirse las recomendaciones de dosis habituales. Para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 50 ml/min) el esquema de dosificación debe ajustarse como se describe a continuación.

Pacientes con insuficiencia renal: Fluconazol se excreta principalmente sin cambio por la orina. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento de dosis única. En

pacientes con insuficiencia renal (inclusive niños) que recibirán dosis múltiples de Fluconazol, se administrará una dosis inicial de impregnación de 50 a 400 mg. Después de ésta, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) se basará en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina (mL / min)	Porcentaje de dosis recomendada
< 50	100 %
< 50 sin diálisis	50 %
Pacientes que reciben diálisis regular	100 % después de cada sesión de diálisis

Anexo 7 información para prescribir reducida

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

FHARDER*

DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Fharder.

DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fluconazol.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas.

Cada cápsula contiene:

Fluconazol	100.0 mg
Excipiente	1 Cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

“Antimicótico”. Fharder* está indicado en el tratamiento de las siguientes micosis: Dermatomicosis, tiña pedis, tiña corporis, tiña cruris, tiña versicolor. Candidiasis de las mucosas vaginal aguda o recurrente y sistemática. Criptococosis, incluyendo la localizada en meninges. Fharder* puede utilizarse como terapia de mantenimiento para prevenir la recaída de enfermedades por criptococo con SIDA o como profilaxis de las infecciones por hongos en pacientes con tumores malignos que estén predispuestos a tales infecciones como resultado del tratamiento citotóxico o por radioterapia. Puede tratarse pacientes normales o inmunocomprometidos.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad conocida al medicamento u otros compuestos del grupo de los azoles. No deberá administrarse Fluconazol en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida al medicamento y otros compuestos del grupo de los azoles.

La administración concomitante de terfenadina está contraindicada en pacientes que estén recibiendo dosis múltiples de Fluconazol de 400 mg o mayores por día, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacción con dosis múltiples. Está contraindicada la administración simultánea de cisaprida en pacientes que se encuentren recibiendo Fluconazol.

PRECAUCIONES GENERALES

En aquellos pacientes en quienes se presenta aumento significativo de las enzimas hepáticas deberá valorarse el riesgo con beneficio de continuar el tratamiento de Fluconazol, ya que en estudios realizados se han encontrado necrosis hepática sin que ésta sea atribuible al mismo ya que algunos pacientes habían recibido otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Habitualmente la hepatotoxicidad del Fluconazol ha sido reversible al discontinuar el tratamiento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ha habido reportes de anomalías congénitas múltiples en infantes cuyas madres fueron tratadas con dosis elevadas (400-800 mg/día) de Fluconazol por 3 meses o más, para el tratamiento de la coccidioidomicosis. La relación entre el uso de Fluconazol y estos eventos no es clara. Se han observado efectos adversos en fetos de animales sólo cuando se utilizaron dosis elevadas y estas se asociaron con toxicidad materna. Deberá evitarse el uso de Fluconazol durante el embarazo, excepto en pacientes con infecciones micóticas severas o potencialmente mortales, en quienes el beneficio obtenido con el uso de Fluconazol sobrepase el posible riesgo para el feto.

Uso durante la lactancia: Se ha encontrado el Fluconazol en la leche materna humana en concentraciones similares a las del plasma, por lo que no se recomienda su uso en la madre si esta lactando.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Fluconazol, es bien tolerado, los efectos indeseables más frecuentes corresponden al aparato gastrointestinal y son: náuseas, dolor abdominal y flatulencia, también se ha reportado rash cutáneo el cual en pacientes con SIDA puede ser de mayor severidad. En pacientes con infecciones micóticas invasivas/sistemáticas que desarrollan rash, deberán ser vigilados estrechamente y discontinuar el tratamiento si se desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme.

- *Hígado/vías biliares:* Insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia, toxicidad hepática, incluyendo raros casos de fallecimiento, elevación de la fosfatasa alcalina, bilirrubina, TGO, TGP.

Además, en la fase post-comercialización se han observado los siguientes efectos indeseables:

- *Sistema nervioso central y periférico*: Mareos, convulsiones.
- *Piel y anexos*: Alopecia, alteraciones cutáneas exfoliativas, incluyendo el síndrome de Steves Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- *Gastrointestinales*: Dispepsia, vómitos.
- *Hematopoyético y linfático*: Anafilaxia (inclusive angioedema, edema facial, prurito, urticaria).
- *Metabólico/nutricional*: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotasemia.
- *Órganos de los sentidos*: Alteraciones del gusto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

Fluconazol aumenta el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina en hombres sanos por lo que se recomienda vigilancia en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina. Se ha demostrado que el uso de Fluconazol prolonga la vida media de las sulfonilureas por lo que se debe tener en mente que la coadministración puede ocasionar hipoglucemias. La coadministración con múltiples dosis de hidroclorotiazida incrementó las concentraciones plasmáticas de Fluconazol en 40% sin que se requiera cambio en el esquema de dosificación de Fluconazol. La administración conjunta de Fluconazol y fenitoína puede aumentar los niveles de esta última. La administración conjunta de Fluconazol y rifampicina redujo la vida media de Fluconazol.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Hasta el momento los estudios efectuados con Fluconazol no han demostrado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Dosis: La empleada dependerá de la severidad y naturaleza de la infección. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta clínica y micológica sin embargo se recomienda en: Infecciones por criptococo 400 mg el primer día seguido de 200 a 400 mg una vez al día, en caso de meningitis durante por lo menos 6 a 8 semanas. Pacientes con SIDA y meningitis para evitar la recaída se deberá dar 200 mg al día en forma indefinida. Candidiasis sistemática, la dosis habitual es de 400 mg el primer día seguido de 200 mg diarios pudiéndose administrar hasta 400

mg al día. Candidiasis orofaríngea y oral atrófica asociada a placas dentales, se recomienda 50 mg al día durante 14 días, esta última en forma conjunta a medidas antisépticas para placa dental. Para otras infecciones de la mucosa por *Candida* (excepto vaginal), se recomienda de 50 a 100 mg diarios administrados por 14 a 30 días pudiendo aumentar la dosis hasta 100 mg al día. Candidiasis vaginal se recomienda 150 mg dosis única. Para prevención en pacientes con cáncer se recomienda 50 mg al día, mientras el paciente se encuentre en riesgo de adquirir una infección micótica. En caso de dermatomicosis (tiñas), la dosis recomendada es de 150 mg en una sola dosis a la semana durante 2 a 4 semanas aunque en tiña pedis puede requerir hasta de seis semanas. No existe experiencia para el tratamiento en niños menores de 1 año y de función renal normal de 1 a 2 mg/kg para infecciones superficiales por *Candida* y 3 a 6 mg/kg para infecciones sistémicas por *Candida* o *criptococo*. No deberá excederse de la dosis máxima de 400 mg. Uso en ancianos: En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 40 ml/min) el esquema de dosificación debe ajustarse. No es necesario hacer ajustes en el tratamiento con dosis única. En el tratamiento con dosis múltiples deberá darse las dosis normales en los días 1 y 2 y posteriormente el intervalo de la dosis deberá modificarse de acuerdo a la depuración de creatinina, < 40 ml/minuto dosis normal, de 21 a 40 ml/minuto la mitad de la dosis diaria o la dosis cada 48 horas, de 10 a 20 ml/minuto 1/3 de la dosis normal o la dosis habitual cada 72 horas. Pacientes que reciben diálisis en forma regular una dosis después de cada sesión de diálisis.

1. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN E INGESTA ACCIDENTAL

En caso de que exista se recomienda tratamiento sintomático con medidas de soporte y lavado gástrico si es necesario una diuresis forzada aumentará la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis con duración de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos aproximadamente 50%.

2. PRESENTACIONES

Caja con 10 cápsulas de 100 mg

Envase (Caja de cartón) con 10 cápsulas de 100 mg, Clave 5267, para sector salud.

3. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

4. NOMBRE DEL LABORATORIO:

Hecho en México por:

Offenbach Mexicana S.A. de C.V.

Acueducto No. 15 Col Reforma Social

Deleg. Miguel Hidalgo

México D.F., C.P. 11650

Para:

Farmacéutica Hispanoamericana, S.A. de C.V.

Calle Lago Iseo No. 184.

Col. Anáhuac, Deleg. Miguel Hidalgo

México, D.F., C.P. 11320,

5. NUMERO DE REGISTRO SANITARIO

Reg. No.:

Anexo. 8 Proyecto de marbete para blíster

PROYECTO DE MARBETE PARA BLÍSTER

MEDICAMENTO GENÉRICO

FLUCONAZOL

Cápsulas

100 mg

ORAL

Reg. No.:

Lote No.:

Logosímbolo de Farmacéutica Hispanoamericana

Hecho en Caducidad:

México por:

Offenbach Mexicana S.A. de C.V.

Para:

Farmacéutica Hispanoamericana S.A. de C.V.

7. REFERENCIAS

- Guía de validación de métodos analíticos,
- FEUM 9 ED, 2008, Validación de métodos analíticos pág, 2155-2152, 2427-2434,
- Método de análisis Fluconazol cápsulas 100 mg, MA-PT-FLCN-100,
- 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
- Handbook of Pharmaceutical Excipients. 15 Edición. Pharmaceutical Press
- Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el medicamento de referencia designado Abril de 2011. <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/1925/14/Susceptibles.pdf>
- PROPUESTA de Norma Oficial Mexicana, Requisitos técnicos para el registro de medicamentos y dispositivos médicos