

Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), Universidad de Costa Rica

**EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE TABLETAS DE LEVOFLOXACINO DEL
MERCADO COSTARRICENSE POR COMPARACIÓN DE PERFILES DE
DISOLUCIÓN**

Autores: MSc Nils Ramírez Arguedas¹, Esteban Gonzalez Mora², MSc Lidiette Fonseca González³, MSc Germán Madrigal Redondo⁴, MSc Rolando Vargas Zúñiga⁵, Dra. Olga Baudrit Carrillo⁶.

1 Investigador Laboratorio Biofarmacia y Farmacocinética (LABIOFAR®) Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) Universidad de Costa Rica, (506)-2511-5297, Fax 2511-3426, Codigo Postal 11501-2060, San Jose, Costa Rica

2 Tesista, Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica

3 Investigador Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica (LAYAFA®), Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,(506)-2511-3333, Código Postal 11501-2060, San José, Costa Rica

4 Investigador Laboratorio Biofarmacia y Farmacocinética (LABIOFAR®) Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) Universidad de Costa Rica, (506)-2511-5297, Fax 2511-3426, Codigo Postal 11501-2060, San José, Costa Rica

5 Investigador Laboratorio Biofarmacia y Farmacocinética (LABIOFAR®) Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) Universidad de Costa Rica, (506)-2511-5297, Fax 2511-3426, Codigo Postal 11501-2060, San José, Costa Rica

6 Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) Universidad de Costa Rica, (506)-2511-5297, Fax 2511-3426, CodigoPostal 11501-2060, San José, Costa Rica

Resumen

Introducción: El presente trabajo corresponde a un estudio *in vitro* de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de tres medicamentos multiorigen de tabletas de liberación inmediata de levofloxacino del mercado costarricense. Método: Se siguieron los criterios del informe 7 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los medicamentos se analizaron mediante un método de espectroscopía ultravioleta desarrollado y validado en nuestro laboratorio. Resultados: Se demostró que los productos analizados de dos laboratorios, designados por A y B, se comportaron con una muy rápida disolución (no menos de un 85 % disuelto del etiquetado en 15 minutos) En cambio, un tercer producto de un laboratorio, denominado C, mostró una rápida disolución (no menos del 85 % disuelto del etiquetado a los 30 minutos). Conclusiones: y por tanto podrían declararse intercambiables con el medicamento de referencia Elequine®, mientras que C no es comparable con el de referencia y por tanto no puede demostrarse su intercambiabilidad *in vitro*, sino que se requiere un estudio *in vivo*.

Palabras Clave: Antibiótico, Bioequivalencia, Bioexcención, Intercambiabilidad, Levofloxacino, Producto multiorigen.

Abstract

Introduction: This paper corresponds to an *in vitro* study of therapeutic equivalence and interchangeability of multisource pharmaceutical products of three products in tablets of immediate-release of levofloxacin that are marketing in Costa Rica. Methods: Products were evaluated following the criteria of the report 7 of the World Health Organization (WHO). The products were analyzed using a UV spectroscopic method developed and validated in our laboratory. Results: We were showed that the products of two laboratories, which were designed A and B, they acted like products with a very rapid dissolution (not less than 85% dissolved within 15 minutes of labeling). Instead, a third product of a laboratory, called C, showed a rapid dissolution (not less than 85% dissolved in the labeling in 30 minutes), Conclusions: Products A and B could be declared interchangeable with the reference product Elequine ®, but Product C is not comparable with the reference and therefore can not prove its interchangeability *in vitro*, but should be an *in vivo* study.

Keywords: Antibiotic, Bioequivalence, Biowaiver, Interchangeability, Levofloxacin, Multisource pharmaceutical products

Introducción

En Costa Rica existen en el mercado una serie de medicamentos multiorigende diferentes laboratorios nacionales como internacionales. La oferta en estos productos es amplia de acuerdo a la categoría farmacéutica. Entre ellas, son los antimicrobianos (antibióticos), los cuales son de importancia a razón de no alcanzar las concentraciones óptimas se convierte en un severo problema de salud pública.

Entre los antibióticos de uso en nuestro país son aquellos denominados quinolonas, entre estos se encuentra el levofloxacino, el cual es utilizado en infecciones complicadas en la piel y en pacientes con neumonía adquirida en el hospital. (1) El levofloxacino específicamente es una fluoroquinolona que es el isómero levógiro del ofloxacino. (2, 3). La fórmula estructural se muestra en la figura 1 y las principales vías de administración son por vía oral e intravenosa.

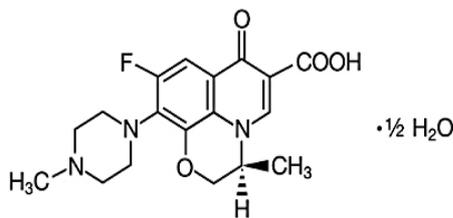


Figura 1. Estructura del levofloxacinohemihidrato.

Debido a la presencia de diferentes marcas de levofloxacino tabletas se hace necesario una propuesta para establecer la intercambiabilidad de los productos con el producto innovador. Desde el año 2000 existe una mayor tendencia para justificar las bioexcenciones utilizando el enfoque del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), sistema que clasifica los medicamentos en cuatro clases, a saber, clase 1, 2, 3 y 4, de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad. (4,5) Es así como el Informe 40 de la

Organización Mundial de la Salud (5), recomienda la realización de estudios *in vitro*, no solamente para los principios activos clasificados como clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad), sino también para aquellos clasificados como clase 2 y 3. Los estudios para demostrar su equivalencia terapéutica *in vitro* se realiza mediante evaluación de perfiles de disolución, utilizando tres medios a pH 1,2; 4,5 y 6,8. En el caso de levofloxacino está dentro de la Clase 1, que de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (6), sólo deben demostrar equivalencia terapéutica *in vitro* para demostrar su intercambiabilidad con el innovador (7). Por lo anterior, y por tanto se argumenta la implementación de la comparación de perfiles de disolución (método *in vitro*) y las pruebas de calidad al producto para determinar equivalencia terapéutica con el producto de innovador. Se propone por ello realizar un estudio con tres productos multiorigine formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata de levofloxacino existentes en el mercado costarricense con el fin de verificar si cumplen con los criterios de acuerdo a lo establecido para equivalentes terapéuticos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y con ello aportar un mayor conocimiento sobre el desempeño de dichos productos farmacéuticos.

Para la realización de la equivalencia se debe contar con un método analítico para realizar de las pruebas mencionadas, hasta el año 2010 no se había publicado un método oficializado en las diferentes farmacopeas: la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea Británica, Farmacopea Europea, Farmacopea Japonesa y en la Farmacopea Internacional. Es así que para el año 2011 se publica en la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 34 (8) que se incluye esa monografía; lo cual da un valor agregado a esta investigación con el desarrollo y la

validación de un método analítico(9) basada en esa monografía para la determinación de este fármaco en esta forma farmacéutica.

Hasta el año 2010, el Ministerio de Salud de Costa Rica, no había decidido el medicamento de referencia a utilizar como comparador, entre Elequine® y Tavanic®. Ambos son medicamentos originales comercializados por diferentes laboratorios farmacéuticos autorizados por el laboratorio innovador Daiichi-Sankyo (dueño de la patente), se eligió de referencia el Elequine® porque su registro sanitario vence el 07 de noviembre del 2012 a diferencia del Tavanic® cuyo registro venció el 05 de octubre del 2009.(10)

El propósito del presente estudio es evaluar tres medicamentos en el mercado costarricense de tabletas de liberación inmediata de levofloxacino de 500 mg del mediante pruebas de calidad y la comparación de perfiles de disolución utilizando los criterios de la OMS para establecer su posible intercambiabilidad con el producto innovador Elequine®.

Métodos

Instrumentos y equipos: Se utilizaron los siguientes:

Espectrofotómetro UV-VIS UNICAM® Modelo Heliosβ , Balanza analítica OHAUS Explorer® Pro Modelo EP214C, Disolutor Varian® modelo VK7010, Muestreador automático Varian® VK8000 con filtros tipo tipo Varian® Full FlowTm de 70 μm, pHmetro Corning Modelo 430. Equipo volumétrico clase A vidrio pyrex.

Reactivos y Medicamentos de Prueba:

Ácido clorhídrico G.R. Grado A.C.S. J.T.Baker®, lote G18030.mHidróxido de sodio Grado A.C.S. Gamma®, lote 1299-06.

Ácido acético glacial Grado A.C.S. J.T.Baker®, lote Y43805. Ácido fosfórico G.R. Grado A.C.S. EM Science® afiliado de Merck, lote 41232137., Acetato de sodio trihidrato J.T.Baker®, lote 3460-01, Fosfato dibásico de sodio anhidro J.T.Baker® lote 3828-01. Fosfato monobásico de potasio J.T.Baker® lote 3240-01, Agua destilada.

Levofloxacinohemihidrato, estándar de referencia, lote 0706161, proveedor Europharma, contenido 98,83%.

Tabletas de Elequine®, producto de referencia, lote LCE120, Tabletas de levofloxacino multiorigen, Laboratorio A, Tabletas de levofloxacino multiorigen, Laboratorio B, Tabletas de levofloxacino multiorigen, Laboratorio C.

Procedimiento de Ensayo.

Preparación de los medios de disolución: Se prepararon tres soluciones amortiguadoras: solución HCl 0.10 M pH 1,20, solución de acetatos 0,05M pH 4,20 , solución de fosfatos 0,05 M pH 6,80.

Preparación Solución Madre: Se disolvió una cantidad exactamente pesada de 26,0 mg de levofloxacinohemihidrato estándar en un balón aforado de 25,0 mL, utilizando 10 mL del de HCl 0,10 M pH 1,20, con lo que se obtuvo una solución madre equivalente a 1000 µg/mL de levofloxacino base. Se llevó con agua destilada hasta la marca de aforo y se mantuvo en refrigeración protegido de la luz a 5, 0 grados Celsius.

Preparación Solución Patrón Levofloxacino Base: Se tomaron de la solución madre de 1000 µg/mL de levofloxacino base, las siguientes alícuotas: 50, 75, 100, 125, 150, 175 y 200 µL; y se colocaron cada una en un balón aforado de 25,0 mL. Posteriormente se diluyó y llevó a la marca de aforo con cada uno de los medios, con lo que se obtuvo las

concentraciones de: 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se mantuvieron en refrigeración protegido de la luz a 5, 0 grados Celsius.

Evaluación de la Uniformidad de Dosis Unitaria por Variación de Peso (8).

Se seleccionaron no menos de 30 tabletas de levofloxacino de cada producto en estudio, de las cuales se le registró el peso de 10 unidades en forma individual.

Se trituró y mortarizaron las tabletas de levofloxacino pesadas anteriormente hasta reducir a polvo fino. Se realizaron tres pesadas independientes y exactas de polvo de tabletas, equivalentes a 100 mg de levofloxacino base, y se transfirieron cada porción de polvo a un balón aforado de 100 mL; se agregó 50 mL del medio, se deben protegerse los balones de la luz y se somete cada uno a ultrasonido durante unos 20 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a la marca de aforo con el medio de la que se obtuvo tres soluciones madre de polvo de tabletas equivalentes a 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de levofloxacino base.

Se filtró una porción de cada solución a través de un filtro de 0,45 μm , se descartó los primeros 3 mL, y se recolectó el resto del filtrado.

Se colocaron 125 μL del filtrado en un balón aforado de 25,0 mL, se diluyeron y se llevaron a la marca de aforo con el medio. Los balones fueron cubiertos con papel aluminio para proteger las soluciones de la luz.

Se comparó con una solución patrón de levofloxacino de 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con la que se calculó el contenido de las tabletas. Se realizó un espectro de absorción para verificar la longitud de onda de máxima absorción.

Se calculó el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas, y se asumió una distribución homogénea del principio activo de las tabletas.

Se calculó el porcentaje de etiquetado de cada una de las 10 tabletas, el promedio, la desviación estándar y la desviación estándar relativa correspondiente. Los resultados de este ensayo se utilizarán para reportar el ensayo de valoración.

Criterio de aceptación: (8)

Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosis unitaria si el valor de aceptación (AV, por sus siglas en inglés) de las primeras 10 tabletas es menor o igual a 15,0. Para el ensayo de valoración se encuentra que el valor promedio del porcentaje de lo etiquetado para levofloxacino se encuentra de 90 a 110 %.

Evaluación de los Perfiles de Disolución. (5,8)

Procedimiento: Se calibró el disolutor para el uso del aparato 1 (canastas) para evaluar el producto de referencia y el de prueba.

Se colocó en la estación del auto-muestreador una cantidad suficiente de tubos de ensayo previamente identificados.

Se colocaron 900 mL del medio de disolución respectivo en cada uno de los vasos del aparato de disolución. Se realizó la prueba en los tres medios según los procedimientos de la OMS a los siguientes medios a un pH: 1,20, 4,20 y 6,80, con tiempos de muestreo de 10, 15 y 30 minutos.

Se colocó cada tableta en la canasta respectiva, una vez que el medio alcanzó la temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C en cada vaso. Se programó el equipo para que los ejes de las canastas giren a 100 r.p.m. El disolutor y el auto-muestreador fueron protegidos de la luz. Se utilizó el auto-muestreador para tomar alícuotas filtradas (filtro de 70 µm) de 10 mL en los tiempos de muestreo señalados sin reposición del medio.

Se protegieron las muestras de la luz y se realizó una dilución de 0,25:25 para cada una. Se utilizó como diluyente el medio de disolución.

Se midió la absorbancia de las muestras a la longitud de onda de 294 nm.

Se realizó diariamente la curva de calibración, con la cual se puede calcular la concentración de levofloxacinó en cada una de las muestras. Se repitió el procedimiento hasta completar la evaluación de las doce unidades de cada producto, en cada uno de los tres medios de disolución.

Se compararon los perfiles de disolución por medio de la prueba de similitud, f_2 (ecuación 1). Para establecer esta comparación es necesario calcular a cada tiempo de muestreo la desviación estándar relativa porcentual (DSR%) del porcentaje de fármaco disuelto (Q) de las doce tabletas, donde se debe cumplir que al primer tiempo de muestreo es de 20 % y los restantes tiempo no debe ser mayor al 10 %.

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

Donde:

n, tiempos muestreados

R_t, porcentaje disuelto del fármaco a un tiempo de muestreo del producto de referencia

T_t, porcentaje disuelto del fármaco a un tiempo de muestreo del producto de referencia

El porcentaje de fármaco disuelto (Q) se calculó de la siguiente manera:

$$Q = [(respuesta (UA) - ordenada) / pendiente] \times FD_t (1/D) \times 100 \quad (\text{ecuación 2})$$

El etiquetado de la Dosis, D; donde FD_t es el factor de dilución para cada tiempo de muestreo, tomando en cuenta que en cada tiempo de muestreo el volumen disminuye 10 mL.

Resultados

El método analítico para tabletas de levofloxacinó fue desarrollado y validado en nuestro laboratorio por espectromefototría UV, y el intervalo de linealidad por el método de adición de estándar se encuentra a un nivel de 2,0 a 8,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con un r^2 de 0,9992, una repetibilidad y reproducibilidad menor a un coeficiente de variación de un 2 % y una exactitud menor de un 2 %, la recuperación fue de un 98,5 %. La estabilidad a la luz fue evaluada al ser expuestas las soluciones patrón a la luz por un periodo de 6, 24,48 y 72 horas y a la filtración (6) fue evaluada. Con respecto a la estabilidad a la luz se encontró que las soluciones de levofloxacinó estándar (3.0, 5.0 y 7.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) no pueden exponerse más de seis horas a la luz. La filtración no retiene el fármaco, para lo que se utilizaron soluciones patrón de 3.0, 5.0 y 7.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En la Tabla 1 se observa que resultó la misma longitud de onda de máxima absorción con la solución de 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cada uno de los productos en estudio y del patrón de levofloxacinó.

Como pruebas de calidad se hizo la uniformidad, que se valoró por el método utilizado obteniendo un promedio de porcentaje con base en lo etiquetado de levofloxacinó 500 mg en 10 tabletas de Elequine® y los productos prueba A, B y C, los resultados de los promedios, DSR% y valor de aceptación (AV) se muestran en la tabla 2. Este ensayo también se tomará como referencia para el ensayo de determinación.

Evaluación y comparación de los perfiles de disolución: Los resultados obtenidos en la evaluación de los perfiles de disolución se presentan en las tablas 3 a 5, en las cuales se reportan los tiempos de muestreo de 10, 15 y 30 minutos a cada medio de cada producto, referencia y de los Lab A, B y C. Se muestran también las desviaciones estándar y DSR% a cada tiempo de muestreo.

Discusión

El levofloxacinó es un principio activo fotosensible (11), por lo cual todas las soluciones que contenían dicho principio activo fueron protegidas de la luz utilizando papel aluminio, por lo tanto se trabajó en un ambiente con restricción de luz, se demostró en la validación que las soluciones al ser expuestas a 6, 24,48 y 72 horas, que a más de seis horas a diferencias estadísticas de la soluciones iniciales a las expuestas (9)

Como diluyente se utilizó una solución de ácido clorhídrico 0,1N con un pH 1,20, ya que en la literatura se reporta que el levofloxacinó mantiene constante su solubilidad en un rango de pH de 0,6 a 5,8 (12) y además presenta una buena solubilidad en dicho diluyente.

La longitud de onda máxima para realizar la cuantificación correspondió a 294 nm, y este valor es muy cercano al dato reportado por Gupta y colaboradores (293,7 nm) (13), y Thakkar y colaboradores (293 nm) (14). Además de presentar la misma forma del espectro lo cual demuestra su especificidad.

La validación se realizó por el método de adición de estándar debido a no contar con los placebos de los productos, de ahí que esta es la metodología más recomendada para cuantificar en diferentes matrices.

La validación del método para tabletas de levofloxacinó por el método de adición estándar cumple con los criterios establecidos en las guías internacionales para este tipo de metodologías.

De acuerdo al ensayo de uniformidad de dosis se encontró que los valores de AV para el producto de Referencia y los productos del laboratorio A, B y C son respectivamente:

1,2; 1,4; 12,8 y 6,1 a L (1%), según el criterio de la USP 34 (8) están en conformidad al ensayo realizado. Todos los productos en estudio, por tanto, cumplen los requisitos de uniformidad de dosis unitaria por variación de peso a un nivel L 1% con un AV menor de 15 y los criterios para valoración.

Para los perfiles de disolución se encontró que en el medio de pH 1,2 el medicamento de referencia y los medicamentos multiorigen del laboratorio A, B y C se disuelven llegando todos los productos a disolverse de forma completa la dosis a los 30 minutos pero si es importante destacar, de acuerdo a los resultados en la tabla 3, que el comportamiento del producto C hasta el último tiempo de muestro por los porcentajes obtenidos representa una cinética de disolución diferente a los productos del Lab A y B los cuales se disuelven muy rápidamente desde el primer tiempo a los 10 minutos.

En el medio de pH 4,5 (tabla 4) el comportamiento del Lab C, sigue un comportamiento cinético diferente a los otros dos productos del Lab A y Lab B antes de los 30 minutos. Aunque entre el A y B hay diferencia en el tiempo de 10 minutos de acuerdo al criterio de la OMS ambos medicamentos son considerados productos de muy rápida disolución por disolverse más de un 85 % a un tiempo de 15 minutos.

En el último medio, pH 6,8 (tabla 5) se repite una situación similar a los otros medios, donde la cinética correspondiente al medicamento del Lab C hasta los 30 minutos es diferente con respecto a los medicamentos de los otros laboratorios. Aunque existe diferencia en el primer tiempo de muestro para los Lab A y Lab B, acorde con la OMS aún en este medio siguen siendo de muy rápida disolución.

En los tres medios anteriores se evaluó también el producto de referencia, encontrándose que a partir del primer tiempo se disuelve más de un 90 % , y a los 15

minutos alrededor de un 97 % lo que indica de acuerdo a los criterios de la OMS que es un producto de muy rápida disolución. Por ello si comparamos con los medicamentos del Lab A y B, se encuentra que los comportamientos son similares de acuerdo a este criterio, pero el medicamento del Lab C no sigue este mismo comportamiento. Es importante destacar que para este tipo de productos que son de muy rápida de disolución no es necesaria la comparación estadística a través de la prueba de similitud f_2 , y esta no aplicaría para el Lab C porque ya el producto de referencia en cada tiempo prácticamente se ha disuelto la dosis completa. Por tanto, de acuerdo a los resultados de uniformidad y valoración todos los medicamentos de los diferentes laboratorios y el de referencia cumplen con las pruebas de calidad en conformidad a los criterios farmacopeicos. Pero sólo es posible establecer la equivalencia terapéutica *in vitro* para los medicamentos del Lab A y Lab B por su similitud en lo obtenido en los perfiles de disolución en los tres medios con respecto al medicamento de referencia. Para el medicamento Lab C aunque está conforme a las pruebas farmacopeicas mencionadas su comportamiento en la disolución es diferente lo que implica una cinética diferente con respecto a los demás productos y el de referencia.

Con lo revisado podemos establecer que el producto Lab C no es un candidato para intercambiabilidad con el producto de referencia, y para lograr establecerla se requeriría más estudios, lo que comprendería a realizar estudios *in vivo* (estudio de bioequivalencia).

Se puede concluir que los medicamentos de los laboratorios A y B son equivalentes terapéuticos con respecto al Elequine®, según los criterios del Informe 7 de la OMS y la legislación costarricense, mientras que el medicamento multiorigen del laboratorio C se

comporta como un medicamento de rápida disolución en el medio de disolución. La diferencia entre las características de este medicamento con el de referencia no permite establecer la comparación por perfiles de disolución y establecer equivalencia terapéutica, por tanto será necesario un estudio de equivalencia *in vivo* para demostrar la intercambiabilidad con el medicamento de referencia.

Referencias bibliográficas

1. Drug Information of the Health Care Profesional. (USP DI). Vol 1. 27th ed. Massachusetts: Thompson Micromedex; 2007.
2. Valenti J, Cardenas E, Azanza J, Munoz M, Garcia E. Levofloxacin. Experiencia clínica en tratamientos de larga duracion de infecciones osteoarticulares. RevMedUniv Navarra 2002; 46(3): 23-27.
3. Amidon G, Lennernas H, Shah V, Crisol J. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in vitro Drug Product Dissolution and in vivo Bioavailability. Pharm Res 1995; 12: 413-20.
4. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 7. 40th report. Geneva: WHO; 2006.
5. Hunt R., Volpe D. Biopharmaceutic Classification of Representative Fluoroquinolone Drugs. FDA Science Forum. [on line] 2004 [date of access December, 11, 2007]. URL available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum04/J-03.htm>

6. Decreto N° 28466-S. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Diario Oficial La Gaceta, N° 42; 29 de febrero del 2000.
7. United States Pharmacopoeia 34 (USP). 34th ed. Rockville: U.S. Pharmacopoeial Convention Inc; 2011.
8. González, Esteban. Comparación de Perfiles de disolución de tabletas de levofloxacin de 500 mg de liberación inmediata disponibles en mercado costarricense. Tesis. 2009.
9. Ministerio de Salud de Costa Rica. Medicamentos y Cosméticos Registrados. [en línea] [fecha de acceso 6 de enero del 2009]. URL disponible en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/productosregistrados/PROCOMERMEDICAMENTOS121208.xls>
10. FDA. Dissolution Methods for Drug Products. [on line] 2008 [date of access February, 06, 2008]. URL available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm?PrintAll=1
11. FDA. Levaquin. USPI Proposed Interactions with Laboratory or Diagnostic Testing. [on line] 2007 [date of access December, 10, 2007]. URL available at: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/May_PI/Levaquin_PI.pdf
12. Gupta V, Bonde C. Statistical Assurance of Process Validation by Analytical Method Development and Validation for Levofloxacin IR Tablets and Blend. Int.J. PharmTech Res 2009; 1(3): 921-924.

13.Thakkar V, Shah P, Soni T, Parmar M, Gohel M, Gandhi T. Goodness-of-Fit Model-Dependent Approach for Release Kinetics of Levofloxacin Hemihydrates Floating Tablet. *DissolutionTechnol* 2009; 16(1): 35-39.

Tabla 1. Comparación de la longitud de onda de máxima absorción ($\lambda_{\text{máx}}$) y del valor de absorbancia (ABS) entre el patrón de levofloxacino y cada uno de los medicamentos en estudio.

Muestra	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ABS (UA)	
Patrón	294	0,461	
Medicamento de Referencia	294	0,463	
MedicamentoMultiorigen	Laboratorio A	294	0,452
	Laboratorio B	294	0,416
	Laboratorio C	294	0,464

Tabla 2. Uniformidad de dosis para las tabletas de levofloxacino de 500 mg del mercado costarricense

	Referencia	Lab. A	Lab. B	Lab. C
Promedio	98,7%	98,4%	90,3%	105,9%
DS	0,5048	0,5659	1,8832	0,6900
DSR%	0,51	0,57	2,09	0,65
Valor aceptación	1,21	1,42	12,76	7,57

Tabla 3. Comparación de los resultados promedio de los porcentajes de levofloxacino disueltos para el medicamento de Referencia y los medicamentos multiorigen en el medio de disolución de HCl a pH 1,20.

Tiempo p ₀ (min)	Medicamentos	
	Referencia	Multiorigen

			*Lab. A		Lab. B		Lab. C	
	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%
10	64	9,5	98	1,0	91	3,9	49	6,4
15	100	2,5	96	1,1	93	5,3	76	5,7
30	99	3,1	95	1,2	92	5,1	101	3,2

*Lab.: laboratorio fabricante

Tabla 4. Comparación de los resultados promedio de los porcentajes de levofloxacinó disueltos para el medicamento de Referencia y los medicamentos multiorigen en el medio de disolución de HCl a pH 4,5.

Tiempo (min)	Medicamentos							
	Referencia		Multiorigen					
			*Lab. A		Lab. B		Lab. C	
	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%
10	71	17,33	96	1,85	80	11,46	53	6,4
15	95	0,41	97	1,33	97	3,22	77	5,7
30	95	0,68	97	0,99	96	3,52	98	3,2

*Lab.: laboratorio fabricante

Tabla 5. Comparación de los resultados promedio de los porcentajes de levofloxacinó disueltos para el medicamento de Referencia y los medicamentos multiorigen en el medio de solución amortiguadora de fosfatos a pH 6,80.

Tiempo (min)	Medicamentos							
	Referencia		Multiorigen					
			*Lab. A		Lab. B		Lab. C	
	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%	Q	DSR%
10	70	18,8	94	2,2	82	10,5	46	7,0
15	97	1,5	95	1,8	96	2,6	69	4,7

30	98	1,0	96	1,4	96	2,8	100	1,1
----	----	-----	----	-----	----	-----	-----	-----

*Lab.: laboratorio fabricante