



43
21

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**DISOLUCION DE DIFERENTES MATERIAS PRIMAS
(PRINCIPIOS ACTIVOS) Y SU CONTROL COMO
POLVOS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
HERNANDEZ ZARZA LAURA PATRICIA



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS
VOCAL: M. en C. INES FUENTES NORIEGA
SECRETARIO: M. en C. MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO
1er SUPLENTE: Q. F. B. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
2do. SUPLENTE: Q. F. B. BENJAMIN EFREN SANDOVAL GUZMAN

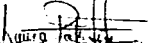
SITIO DONDE SE DESARROLA EL TEMA:

LABORATORIO DE BIOFARMACIA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO. FACULTAD DE QUIMICA U N A M

ASESOR DEL TEMA: M. en C. INES FUENTES NORIEGA



SUSTENTANTE: HERNANDEZ ZARZA LAURA PATRICIA



AGRADECIMIENTOS

A Dios:

**Por la vida, y todo lo que me ha dado
por permitirme terminar esta tesis, como
parte de una meta.**

A mis Padres:

**Por darme la oportunidad de estudiar, por sus
esfuerzos, sus sacrificios, su confianza, cariño y
comprensión.**

A mis Hermanos y Sobrinos:

Por su cariño, su apoyo, y confianza.

**A la Universidad Nacional Autónoma de México,
a la Facultad de Química,
al Laboratorio de Biofarmacia**

**M.en C. Inés Fuentes Noriega:
Por su dirección en este trabajo,
su confianza, su gran optimismo,
paciencia, apoyo y amistad.**

**Q. Margarita Portilla B :
Por su colaboración en la
realización de esta tesis,
sus conocimientos, sus
consejos y su persona**

**M. en C. Margarita Rodríguez Alvarado:
Por su apoyo, sus opiniones, que ayudaron
a elaborar un mejor trabajo, por su amistad.**

Q. F. B. Ana Esther Aguilar Cárdenas:
Por permitir trabajar como equipo,
por su confianza, y amistad

M. en C. Helgi Jung C.:
Por su confianza en mí, su apoyo,
su ejemplo y su amistad.

Ing. Joaquín Pérez Ruelas:
Con respeto y gratitud a sus conocimientos,
por inculcar en nosotros la excelencia, y la
superación.

INDICE GENERAL

CAPITULO	PAG
I INTRODUCCION	1
II GENERALIDADES	2
2 1 Teorias de Disolución	4
2 2 Métodos para determinar velocidad de disolución intrínseca	6
2 3 Factores que influyen en la velocidad de disolución	7
2 4 Analisis Térmico	9
2 4 1 Reseña historica del Analisis Térmico	9
2 4 2 Analisis Térmico ICTA	8
2 4 3 Tecnicas empleadas en Analisis Térmico	10
2 4 4 Aplicaciones de Analisis Térmico	11
2 4 5 Principio de Calorimetria Diferencial de Barrido	11
2 4 6 Calibración del Calorimetro	12
2 5 Ampicilina Trihidratada	13
2 6 Fenilbutazona	18
2 7 Nitrofurantoina	22
2 8 Ritampicina	27
2 9 Sulfato Ferroso Heptahidratado	32
2 10 Verapamilo Clorhidrato	37
III PARTE EXPERIMENTAL	
3 1. Selección de Productos	42
3 2 Pruebas de Control de Calidad	44
3 2 1 Descripción	44
3 2 2 Fluidez	44
3 2 3 Densidad aparente	45
3 2 4 Densidad real	45
3 2 5 Tamaño de Particula	45
3 2 6 Punto de Fusión	46
3 2 7 Analisis Térmico	47
3 2 8 Perfil de disolución	48
3 2 9 Metodo analítico	49
3 2 10 Validación de los métodos analíticos para el estudio de disolución	49
3 3. Principios activos en estudio	50
3 3 1 Ampicilina Trihidratada	51
3 3 2 Fenilbutazona	54
3 3 3 Nitrofurantoina	55

3.3.4. Rifampicina	56
3.3.5. Verapamilo Clorhidrato	57

IV RESULTADOS

4.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Ampicilina Tnhidratada	58
4.2. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Fenilbutazona	65
4.3. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Nitrofurantoina	80
4.4. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Rifampicina	88
4.5. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Sulfato Ferroso	102
4.6. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Verapamilo Clorhidrato	110

V. ANALISIS DE RESULTADOS

5.1. Ampicilina Tnhidratada	122
5.2. Fenilbutazona	124
5.3. Nitrofurantoina	126
5.4. Rifampicina	127
5.5. Sulfato Ferroso	129
5.6. Verapamilo Clorhidrato	130

VI CONCLUSIONES	131
-----------------	-----

VII BIBLIOGRAFIA	132
------------------	-----

INTRODUCCION

La atención que se presenta en la actualidad a la equivalencia de los productos farmacéuticos de fuentes múltiples da mucho énfasis a la formulación de tales productos. En algunos casos la biodisponibilidad de un fármaco en una formulación, representa un parámetro de calidad de enormes proporciones.

Las características de biodisponibilidad de los productos farmacéuticos, pueden ser muy variables, y esta variación en la mayoría de los casos, se relaciona en modo directo con consideraciones de formulación. En la actualidad el control de calidad de las materias primas es un paso muy importante, debido a que los laboratorios cuentan en algunos casos con distintos proveedores para la misma materia prima, ocasionando alguna variación en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, sobre todo en su solubilidad, lo que a su vez se verá reflejado en la biodisponibilidad del mismo.

La prueba de disolución solo cuando existe correlación in vivo in vitro no solo nos permite determinar la liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica, sino también establecer que formulación permite mayor biodisponibilidad, por lo cual es muy útil en los análisis de control del laboratorio, ya que se ha demostrado en diversas ocasiones el papel tan importante que juega este proceso en la eficacia de una forma farmacéutica sólida, (comprimido, capsula, etc) en la biodisponibilidad de los medicamentos y además nos permite distinguir en un momento dado los lotes buenos de los lotes defectuosos.

Por lo anterior mediante este trabajo se pretende reforzar los controles de calidad de algunas materias primas, que presentan problemas de solubilidad (Ampicilina trihidratada, Fenilbutazona, Nitofurantoína, Rifampicina, Sulfato Ferroso, y Clorhidrato de Verapamilo), aplicando algunas pruebas tales como los perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido, además de los controles de polvos, por medio de los cuales, al finalizar el trabajo se podrá determinar cual de los lotes estudiados tiene una mejor calidad.

II GENERALIDADES

El control de calidad de un producto farmacéutico, es cotidiano, para lo cual debe contar con especificaciones detalladas, así como los métodos adecuados para su evaluación. Las especificaciones comprenden los criterios y los límites para la aceptación ó rechazo.

La prueba de disolución es un proceso, seguido por las buenas prácticas de manufactura, utilizado como una medida de control de calidad, la cual va a ser un indicador de la consistencia física de un producto. Si un lote difiere de otros en ésta característica de disolución, ó si los tiempos de disolución de los lotes muestran una consistente variación de arriba hacia abajo, se advierte que algún factor, en el material puro, formulación, ó proceso está fuera de control.

Así también la prueba de disolución es utilizada en las primeras etapas de desarrollo y formulación de medicamentos.⁽¹⁾

Así de ésta manera, la prueba de disolución, aparte de estos usos, es una herramienta en el aseguramiento de la bioequivalencia entre medicamentos conteniendo el mismo principio activo.

La disolución del principio activo es uno de los parámetros farmacéuticos más importantes, ya que puede ser el paso limitante en el proceso de absorción y por lo tanto tendrá una gran influencia en el efecto total que produzca en el organismo, debido a que la velocidad de absorción controla la magnitud de la concentración del fármaco en sangre.

Para que un sólido se disuelva, las moléculas deben primero salir de la superficie y transportarse al seno del disolvente. Figura No 1.⁽²⁾

La determinación in-vitro de la velocidad de disolución debe ser utilizado para definir las propiedades del principio activo, como también para la evaluación del medicamento, buscando siempre la relación con las pruebas in vivo, las cuales deben estar basadas en condiciones fisiológicas. Así como ser optimizada a detectar variaciones en los procedimientos normales de manufactura.

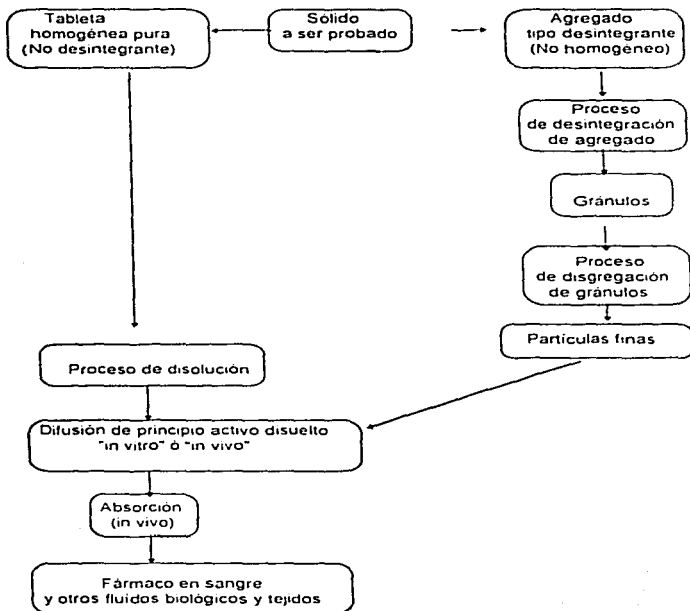
De tal forma la prueba de disolución ha adquirido gran importancia en los estudios de biodisponibilidad de los fármacos.

La biodisponibilidad de un medicamento está correlacionada con la velocidad de disolución sólo cuando el tiempo de disolución, es más largo que el tiempo de absorción.

De igual manera el establecimiento de la velocidad de disolución intrínseca, es un factor extremadamente importante durante la investigación inicial de un fármaco y programas de desarrollo de formulación.⁽³⁾

Figura No 1

PROCESO DE UNA TABLETA PARA SER ABSORBIDA



Reseña Histórica de Disolución

Surge en 1960 la prueba de disolución como control de calidad de medicamentos, la cual fue adoptada oficialmente por la USP XVIII con el propósito de reemplazar la prueba de desintegración, la cual no era considerada como un prueba confiable que garantizara la liberación del principio activo

En 1970 fueron publicadas en la NFXIII los métodos de prueba de disolución de los primeros medicamentos ⁽¹⁾

2.1. Teorías de disolución

Existen diferentes teorías de disolución que explican los procesos de disolución. Primero la velocidad de disolución puede ser definida como la actividad del principio activo disuelto en forma sólida en unidad de tiempo bajo condiciones estándares de interfase sólido-líquido temperatura y composición del medio

La disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase disolvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución

2.1.1 Teoría de Noyes y Whitney ⁽⁴⁾

La velocidad de disolución es proporcional a la superficie S del sólido expuesto a la acción disolvente de un líquido y la ecuación de uso más general es

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C) \quad (1)$$

donde:

$\frac{dC}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido disolvente.

K = Constante de velocidad de disolución

S = Superficie del sólido

C_s = Concentración de solución saturada de soluto en el medio de disolución.

C = Concentración del sólido en la solución a tiempo t.

En base a esta última ecuación se han postulado otras teorías, las cuales solas o combinadas pueden ser utilizadas para describir el proceso de disolución. Entre estas teorías se encuentran

2.1.2. Teoría de Nernst y Brünner ⁽⁵⁾

Cuya ecuación es

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS(C_s - C)}{Vh} \quad (2)$$

donde:

$\frac{dC}{dt}$ = Velocidad de disolución

D

= Coeficiente de difusión de la molécula de soluto

S = Superficie del sólido a partir del cual se realiza la disolución.

V = Volumen del disolvente

h = Espesor de la capa estacionaria de disolvente que rodea al sólido.

C_s = Concentración de solución saturada de soluto en el medio de disolución.

C = Concentración del soluto en el resto de la solución.

Estos autores asumen que el proceso de disolución desde la superficie del sólido se realiza con mayor rapidez que el proceso de transporte de las moléculas disueltas hacia el seno de la solución y que no existe movimiento del fluido adyacente a la superficie sólida. Por lo que consideran que C es muy pequeña en relación a C_s , lo cual se conoce como condición "sink".

Condición "sink" es cuando la concentración del fármaco disuelto no es mayor del 10% de la concentración de saturación en el medio de disolución. La disolución de los fármacos "in vivo" se realiza conforme a un modelo semejante, ya que por las condiciones fisicoquímicas predominantes en el tracto gastrointestinal, el fármaco va siendo absorbido a medida que se disuelve desde el líquido de disolución.

De la ecuación (2) se obtiene

$$C = KS t \quad (3)$$

La ecuación anterior, es la ecuación de una línea recta $y=mx + b$, donde $m=KS$ e intercepto igual a cero

$$K = \frac{m}{S}$$

En base a la ecuación (3) se puede observar que al graficar la cantidad disuelta de fármaco vs. tiempo se obtendrá una línea recta cuya pendiente dividida entre el área superficial constante será la constante de velocidad de disolución intrínseca.

2.1.3. Teoría de Danckwerts. ⁽⁶⁾

Descarta la existencia de la capa estacionaria de difusión y asume que la superficie líquida era reemplazada continuamente por líquido fresco.

2.1.4. Teoría de Hixson y Crowel ⁽⁷⁾

En 1931 Hixson y Crowell publicaron la ley de la raíz cúbica en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido se expresa en función del área superficial y la concentración

Esta teoría considera que la forma de la partícula es esférica y que esta forma se conserva durante el proceso de disolución. Asimismo toma en cuenta que la disolución se lleva a cabo en la superficie del sólido, por lo que la agitación alrededor de la partícula permanece constante en toda la superficie de tal manera que no existen puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no puede aplicarse cuando no existe agitación en el sistema. La expresión matemática es la siguiente:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kt \quad (4)$$

donde:

W₀ = Peso inicial del soluto.

W_t = Peso al tiempo t.

K = Constante de velocidad de disolución.

t = Tiempo.

2.2. MÉTODOS PARA DETERMINAR VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRINSECA

A partir de 1935 se han ido desarrollando una serie de métodos para efectuar este tipo de estudios, entre ellos los más utilizados han sido: ⁽⁸⁾

2.2.1. a) Método de la tableta suspendida

Con el fin de estudiar la velocidad de disolución sin la necesidad de cuantificar la cantidad disuelta, Nelson, diseñó una técnica conocida con el nombre de "Método de la Tableta Suspendida"

En éste metodo, el fármaco se comprime utilizando una presión de 1000kg/cm². El comprimido así obtenido, se monta sobre una placa de aluminio que forma parte del brazo de una balanza la cual registra la pérdida de peso del comprimido. Para montar el comprimido sobre la placa se emplea cera, de tal manera que los bordes y una cara quedan cubiertos y solamente una cara está expuesta al líquido.

2.2.2. b) Método del disco rotatorio

Este método fue diseñado por Eino Nelson y descrito por Levy y Shali, en el cual el fármaco se comprime utilizando una prensa hidráulica modificada (Modelo Carver B), aplicando una fuerza de 50 000 lb/in² y se fija a un soporte de acrílico, con ayuda de parafina, de tal manera que solamente una cara del comprimido queda expuesta al medio de disolución. El soporte se une a una barra de metal, la cual a su vez se conecta

a un motor de agitación. La tableta fija al soporte se sumerge en un matraz de tres bocas, conteniendo el medio de disolución previamente calentado a 37°C. El sistema de agitación posteriormente fue modificado por Levy y Tanski, para proporcionar una mejor precisión en el control de rotación en un intervalo de 3 a 200 rpm, esta modificación es útil para determinar velocidades de disolución a bajas velocidades de agitación.

2.2.3 c) Método del disco estático

Este método fue descrito por Levy en 1963, es una modificación del método del disco rotatorio, en el cual igual que en el anterior, el fármaco comprimido se fija a un soporte de acrílico y se introduce en un frasco que contiene el medio de disolución a 37°C y se van retirando alícuotas a tiempos adecuados para el análisis de la cantidad disuelta. No hay agitación en el sistema.

2.2.4 d) Método de Wood

Este método elaborado por Wood y colaboradores se basa en otro descrito por Milosovich. El aparato consiste en el conjunto de matriz y punzón como los empleados corrientemente en la elaboración de comprimidos. En la parte interna e inferior de la matriz se introduce el fármaco y con el punzón mediante una prensa hidráulica se comprime el fármaco. El punzón mediante un dispositivo atornillado al cuerpo de la matriz se conecta a un motor. Finalmente la matriz se sumerge en el líquido de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada, este método por sus características ha sido altamente difundido para estudios de disolución intrínseca.

En 1965 Wood efectuó una serie de estudios en los cuales determinó la constante de velocidad de disolución intrínseca de varios fármacos. En base a sus resultados se han formulado algunas reglas que de manera empírica pueden servir de guía para predecir problemas de absorción de fármacos, principalmente para aquellos que se encuentran en etapas de investigación.

- 1) Fármacos con constantes de velocidad de disolución intrínseca menores a 0.1 mg/cm² min, generalmente presentan problemas de absorción.
- 2) Fármacos con constantes de velocidad de disolución intrínseca mayores a 1 mg/cm², generalmente no presentan problemas de absorción.
- 3) Fármacos con constantes de velocidad de disolución entre 0.1 y 1.0 mg/cm² se clasifican como compuestos dudosos y generalmente se requiere de información adicional para asegurar el efecto de la disolución en las características de absorción.

2.3. Factores que influyen en la velocidad de disolución ⁽⁶⁾

La mayoría de los factores que influyen en la velocidad de disolución de una sustancia sólida en un líquido no reactivo pueden identificarse a partir de la ecuación de Noyes y Whitney. La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, es esencialmente su

solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular en el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente y en la composición de este último.

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio en :

A. Factores que dependen del medio de disolución:

- Intensidad de la agitación
- Temperatura
- Composición del medio
 - Influencia de la acidez
 - Viscosidad
 - Presencia de adsorbentes
 - Tensión superficial
 - Sales u otros compuestos.

B Factores que dependen del sólido a disolver;

- La solubilidad que depende de :
 - La naturaleza química sal, ácido, éster, etc.
 - El polimorfismo
 - Las impurezas
- La superficie libre que depende de:
 - El tamaño de partícula
 - La porosidad

2.4 ANALISIS TERMICO

2.4.1. Reseña histórica del análisis térmico:

El estudio del efecto de calor en materiales tiene una larga historia, desde los hombres productores de alfarería, en la extracción de metales (8000AC) y fabricación del vidrio (3400A C), a través de discursos filosóficos de los alquimistas en los elementos del fuego, aire , tierra, y agua, los primeros trabajos en el ensayo de minerales(1500 DC.) seguido por el desarrollo de termometría y calorimetría ⁽⁹⁾

En 1620 Francis Bacon buscaba una explicación del calor "La esencia del calor, o el substancial de calor es movimiento ninguno otro"

En 1760 Joseph Black describió experimentos calorimétricos hechos con la ayuda de piezas de hielo hueco

En 1789 Lavoisier escribía en su libro "Elementos de química": Esta sustancia, cualquiera que ésta sea, es la causa del calor, ó en otras palabras, la sensación la cual podemos llamar calor es causado por la acumulación de esta sustancia, no podemos en lenguaje estricto, distinguir ésto por calor, porque el mismo nombre podría ser impropio de expresar ambos causa y efecto

Siendo Henry L. LeChatelier (1887) quien hace constar, la temperatura, como una función de tiempo, en curvas de calentamiento ⁽¹⁰⁾

En 1955 Mattu y Pirisi realizaron uno de los primeros estudios termoanalíticos con fármacos ⁽¹¹⁾

El establecimiento de la Confederación Internacional de Análisis Térmico (ICTA) en Aberdeen en 1965 y los grandes avances en equipo disponible comercialmente, ha llevado al análisis térmico a ser extremadamente activo, con aplicaciones en numerosas direcciones

De acuerdo con las Normas establecidas por el ICTA en 1980 se define lo siguiente

2.4.2. Análisis térmico. El conjunto de técnicas que determinan cualquier cambio de propiedades físicas de una sustancia (o productos de reacción), en función de la temperatura, dicha sustancia (o productos de reacción) está sujeto a un programa de control de temperatura ^{(9),(12)}

2.4.3. Las técnicas más empleadas son

Análisis Térmico Diferencial (Differential Thermal Analysis, DTA) Determina la diferencia de temperatura de una sustancia y un material de referencia térmicamente inerte en función de la temperatura, las cuales están sujetas a un programa controlado de temperatura

Calorimetría Diferencial de Barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC) Mide la diferencia de energía recibida por una sustancia con respecto a una referencia en función de la temperatura en donde las cuales están sujetas a un programa controlado de temperatura.

Termogravimetría (Thermogravimetry, TG) Esta técnica determina el cambio de masa de una sustancia en función de la temperatura, a una velocidad de calentamiento constante.

Termogravimetría derivativa (Derivative Thermogravimetry, DTG) Esta técnica determina la primera derivada de la curva termogravimétrica con respecto a la temperatura o al tiempo

Las técnicas termoanalíticas se pueden clasificar de acuerdo con la propiedad física que se va a medir, esta clasificación se muestra en la tabla No 2⁽⁹⁾⁽¹²⁾

TABLA NO 2
CLASIFICACION DE TECNICAS TERMOANALITICAS

CARACTERÍSTICA	TECNICA	ABREVIACION
Masa	Termogravimetría	TG
Temperatura	Termogravimetría derivativa	TGA
Entalpia	Análisis Térmico Diferencial	DTA
Dimensiones	Calorimetría Diferencial de Barrido	DSC
Características mecánicas	Termodilatometría	
Características ópticas	Análisis Termomecánico	TMA
Características magnéticas	Termooptometría o termomicroscopia	
Características eléctricas	Termomagnetometría	
Características acústicas	Termoelectrometría	
	Termosnimetría y termoacustometría	

2.4.4. APLICACIONES DE ANALISIS TERMICO

En la caracterización de materiales. Los materiales tienen propiedades físicas o químicas que son afectadas por la temperatura, punto de fusión, cambios de fase polimérica, pérdida de masa o descomposición

El análisis termico se ha convertido en una técnica valiosa para el control de calidad de materia prima, pudiendo determinar su pureza, producto intermedio y excipientes, control en proceso y en producto terminado de muchas industrias, así como en la investigación y desarrollo de nuevos productos

Se puede estudiar la estabilidad térmica de los materiales en distintas atmósferas. Se puede estudiar Cinética Química, determinación de la velocidad de reacción, energía de activación, mecanismo de descomposición ^{(13) (12)}

2.4.5. Principio de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) ^{(13) (14)}

Cuando un material pasa por un cambio de estado físico (fusión, cristalización, etc.), ó cuando reacciona químicamente, tiene lugar una absorción ó un desprendimiento de calor. Muchos de estos procesos pueden ser iniciados simplemente aumentando la temperatura del material. Dos tipos de instrumentación son disponibles. El DSC de flujo de calor, y el DSC de compensación de energía

En el primer caso las diferencias de temperatura son principalmente medidas, en el segundo caso la energía

Cada instrumento proporciona la misma información: flujo de calor como una función de la temperatura (o tiempo)

Dos hornos son linealmente calentados. Un horno contiene la muestra en una charola, el otro contiene un portamuestras vacío como una balanza, llamada portamuestra de referencia. Si nada ocurre en el portamuestra de la muestra y el portamuestra de referencia está a la misma temperatura durante el calentamiento. Si un cambio tal como fusión ocurre en la muestra, la energía es usada por la muestra y la temperatura permanece constante o se incrementa lentamente antes del cambio.

Por lo tanto una diferencia de temperatura ocurre entre el portamuestras de la muestra y el portamuestras de referencia. Dos métodos de medida son usados por fabricantes. En el primer método llamado "DSC de flujo de calor" las medidas del instrumento son diferencias en temperatura. A través de la calibración la diferencia de temperatura es transformada en flujo de calor dq/dt . En el segundo método el cual es llamado "DSC compensación de energía", dos calentadores individuales son usados en orden al monitor de las velocidades de calentamiento individual, de los dos hornos individual. Un sistema de Control, controla la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia.

Si una diferencia es detectada, el calentamiento individual será corregido tal que la temperatura guarda la misma en ambos portamuestras

Los instrumentos DSC operan frecuentemente en la región de 180°C a 700°C, con tempopares de cromel-alumel.

2.4.6 CALIBRACION

La calibración del DSC se lleva a cabo con materiales puros de historia térmica conocida (orgánicos o inorgánicos) dependiendo del tipo de estudio que se vaya a llevar a cabo, usando las mismas condiciones (en el intervalo de temperatura cercano al de interés) de trabajo en calibración y en la muestra que se va a estudiar.⁽⁹⁾⁽¹¹⁾

Para DSC se puede calibrar con metales puros o con compuestos orgánicos o inorgánicos puros con entalpías y puntos de fusión conocidos Tabla No 3 y Tabla No. 4

Tabla No 3
Estandares inorgánicos recomendados para calibración

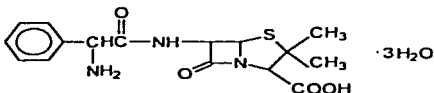
MATERIAL	TEMPERATURA DE TRANSICION (°C)	MATERIAL	TEMPERATURA DE TRANSICION (°C)
KNO ₃	127.7	K ₂ SO ₄	583.0
KClO ₄	299.5	K ₂ CrO ₄	665.0
Ag ₂ SO ₄	412.0	BaCO ₃	810.0
SiO ₂ (cuarzo)	573.0	SrCO ₃	925.0

Tabla No 4
Estandares de metales puros recomendados para calibración

MATERIAL	PUNTO DE FUSION (°C)	ENTALPIA DE FUSION (Jg ⁻¹)
Indio (In)	156.4	28.5
Estaño (Sn)	231.9	60.25 ± 0.04
Plomo (Pb)	327.4	22.80 ± 0.04
Zinc (Zn)	419.5	108.4 ± 0.4
Aluminio (Al)	660.4	397.0 ± 1

Se proponen además como estándares orgánicos para la calibración 4-nitrotolueno, azobenceno, bifenilnaftaleno, acetoniida, ácido benzoico, ácido difenilacético, ácido adípico, antraquinona. La desviación es un máximo de + 1.0°C a los valores teóricos para el rango de 50-120 °C

2.5 AMPICILINA TRIHIDRATADA



Nombre químico: D-(2-amino-2-fenilacetamido)-3,3-dimetil-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3.2.0)heptano-2-ácido carboxílico ⁽¹⁵⁾

Fórmula empírica: C₁₆H₁₈N₃O₄S · 3H₂O

Peso molecular: 403.5 g/mol

Nombre genérico: Ampicilina trihidratada

Nombres comerciales: Anglopen, Binotal, Dibacilina, Pembritin, Pentrexyl, Sinaplin ⁽¹⁵⁾,

Descripción: Polvo color blanco, con olor característico de penicilinas

Punto de fusión: 214.5-215.5°C

Análisis térmico: Se reportan endotermas sucesivas a 88° y 92° y una gran endoterma a 100°C, curvas obtenidas de análisis térmico diferencial con un incremento de temperatura de 15°C/min. Algunas otras muestras tienen solo una gran endoterma a 125°C. Otras más tienen una gran endoterma a 105-110°C. Su análisis termogravimétrico indica un total de material volátil de 13.8% en ampicilina trihidratada, estándar de referencia primaria ⁽¹⁷⁾

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo, éter. Soluble en piridina y etilenglicol y en soluciones diluidas de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio ⁽¹⁸⁾

Constante de disociación pKa 2.5 (-COOH)
pKa 7.3 (-NH₂)⁽¹⁸⁾

Estabilidad. La principal forma de degradación es por hidrólisis. La ampicilina muestra pequeños cambios en su contenido de humedad o potencia cuando se almacena a 35°C en un sistema cerrado⁽¹⁷⁾

El pH de máxima estabilidad es 5.8 a pH 6.6. La vida media es de aproximadamente 39 días(6) La ampicilina es estable en soluciones diluidas de fosfato. La vida media de una solución al 0.1% de ampicilina trihidratada en alcohol acuoso al 50% (pH=1.3) es de 660 min a 35°C⁽¹⁹⁾

La degradación de ampicilina trihidratada, en solución está influenciada grandemente por el pH, pero también por los tipos de sales utilizadas en las soluciones reguladoras. Una solución reguladora de 2-amino-2(hidroximetil)-1,3-propanodiol de pH=7 deteriora la estabilidad de ampicilina, pero no a pH=5. En solución de citrato a pH=7 la ampicilina es estable pero no lo es a pH=5⁽¹⁸⁾

Conservación. Almacenar a temperatura no mayor de 30°C en contenedores herméticos⁽¹⁸⁾

2.5.1. Propiedades farmacológicas. La ampicilina es un antibiótico β-lactámico. Es un bactericida que penetra en la membrana externa de algunas bacterias Gram(-) y tiene un amplio espectro de actividad

2.5.2. Usos: La ampicilina se usa en el tratamiento de una variedad de infecciones debidas a organismos susceptibles⁽¹⁸⁾

En infecciones respiratorias altas en las cuales la ampicilina constituye un tratamiento efectivo para la sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y epiglotitis. Las infecciones del tracto urinario causadas en su mayoría por Enterobacteriaceae, y la E coli⁽²⁰⁾

La ampicilina a menudo se utiliza para el tratamiento de meningitis H influenzae, Strep. pneumoniae o Neisseria meningitidis.

Infecciones de la piel, tejidos blandos y posquirúrgicas Erisipela, heridas infecciosas, piodermia, abscesos dentarios, alveolitis

Infecciones gastrointestinales Gastroenteritis, disenteria bacilar, salmonelosis, fiebre tifoidea y paratifoidea⁽¹⁸⁾

2.5.3. Mecanismo de acción. La ampicilina (antibiótico-β-lactámico) es inhibidora selectiva de la síntesis de la pared celular bacteriana

El paso inicial de la acción penicilínica es la unión del medicamento con los receptores celulares

Estas proteínas fijadoras de penicilina son en número 3a, 6 y algunas son enzimas de transpeptidación

Después de la fijación inhiben la actividad de tales enzimas y bloquean las reacciones de la transpeptidación como consecuencia, la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular es incompleta

El siguiente paso en la acción de estos medicamentos involucra la eliminación o la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared celular. Esto hace que se activen éstas enzimas y se produzca la lisis del microorganismo, si el medio es isotónico.

En un medio marcadamente hipertónico, las células se convierten en protoplastos ó esferoplastos, cubiertos solo por la frágil membrana celular. En tales formas, la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos pueden continuar por algún tiempo ⁽²¹⁾

2.5.4. Reacciones adversas. La mayor parte de los efectos colaterales se deben a la hipersensibilidad

Puede ocasionar erupciones cutáneas, prurito intenso, urticaria, inflamación de las articulaciones ⁽²¹⁾

Efectos adversos gastrointestinales particularmente diarrea, náuseas, y vómito, las cuales ocurren frecuentemente en seguida de la administración por vía oral.

A dosis muy elevadas pueden presentarse nefropatías, cristalinaria, elevación de la S.G.O.T., agranulocitosis, con monohistiocitosis, e hipertensión endocraneal.

Se han reportado anemia, trombocitopenia, eosinofilia. La anafilaxia es la reacción más grave experimentada y a menudo se le asocia con las formas de dosificación parenteral ⁽¹⁶⁾

2.5.5. Contraindicaciones. Hipersensibilidad a la penicilina y cefalosporinas.

En infecciones ocasionadas por gérmenes resistentes, nefritis intersticial, edema angioneurótico.

Está contraindicada ante infecciones ocasionadas por estafilococo productor de penicilinasa. Debe usarse con precaución cuando existan, colitis ulcerosa, y enteritis regional ⁽¹⁶⁾

No debe administrarse a pacientes con anemia linfática ó infección por HIV, ya que se exponen a desarrollar erupciones cutáneas, ⁽¹⁵⁾

2 5 6 Interacciones. Los disolventes que contengan glucosa y fructuosa no son adecuados y la administración simultánea con alimentos reduce la absorción de ampicilina

Puede presentarse alergia cruzada en pacientes sensibles a la cefalosporina, la neomicina oral no debe administrarse, ya que se ha reportado que puede provocar mala absorción de la ampicilina

Se ha reportado antagonismo con otros medicamentos como, alopurinol, heparinas, ácido acetilsalicílico y probenecid

Los aminoglucosidos y derivados inyectables de tetraciclina son incompatibles con la solución de ampicilina por lo que deben ser administrados en forma separada

La administración de caolin y otros absorbentes posterior a la administración de la ampicilina, disminuyen la biodisponibilidad de ella.

La administración de ampicilina puede disminuir en forma pasajera los niveles plasmáticos de estrógenos y gestógenos, por lo tanto pueden reducir la protección contra el embarazo en pacientes que están bajo tratamiento anovulatorio⁽¹⁸⁾

La absorción de ampicilina ha sido reducida por la administración concomitante con cloroquina⁽¹⁸⁾

2 5 7 Propiedades farmacocinéticas. La ampicilina es estable en ácido y se absorbe del 30 al 50% en el tracto gastrointestinal, después de su administración oral. La ingesta previa de alimentos produce una absorción menos completa⁽²⁰⁾

Se difunde rápidamente en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales. Aproximadamente el 20% de la ampicilina circulante está unido a proteínas plasmáticas, y se alcanzan altas concentraciones en bilis y orina

Una dosis oral de 500 mg produce concentraciones plasmáticas máximas de 2 65 a 4 0 mcg/ml en 2 horas, con una vida media en plasma de 1 a 2hrs, y un volumen de distribución de 0 2 a 0 5l/kg. La vida media puede ser incrementada en neonatos y en personas mayores con problemas renales de 7 a 20 horas

Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el líquido cefalorraquídeo en meninges intactas, solamente se mide 5% de los niveles plasmáticos, sin embargo en meninges inflamadas la concentración en el líquido cefalorraquídeo puede aumentar a 50% de los niveles plasmáticos⁽¹⁶⁾

La excreción se efectúa principalmente por vía renal, 30% de una dosis oral se excreta en la orina en 6 horas y cerca del 10% como ácido penicilínico en forma inalterada⁽²²⁾

Después de una inyección i.m. de 500 mg de ampicilina, se alcanzan niveles séricos de aproximadamente 8 mcg/ml en 1 hora. La concentración en suero después de una administración iv de 1g es aproximadamente de 40 mcg/ml.

2.5.8. Dosificación Oral, im, iv: infecciones de las vías respiratorias, infecciones gastrointestinales e infecciones genitourinarias

Adultos 250mg a 500mg cad 6 hrs (2 a 4g diarios)

Niños menores de 12 años. 100 a 300 mg/kg/día

Neonatos(hasta una semana de edad) De 25 a 50 mg/kg cada 12 horas.

Para infecciones severas se recomienda usar la vía parenteral, en dosis que van de 6 a 12g(repartidos en 24 horas), y en niños 100 a 300 mg/kg/día(repartidos en 24 horas) en meningitis bacteriana.

Adultos: 12 g o más por día

Niños:100 a 300 mg cada 4 horas

Inyectable:Según la gravedad de 50 a 100 mg/kg/día la dosis dividida cada 6 u 8 horas.

En forma general, el tratamiento dura de 7 a 10 días y hasta 14 días en caso de fiebre tifoidea. es aconsejable se administre con el estómago vacío.

2.5.9. Preparaciones farmacéuticas. ⁽¹⁸⁾

Caja con 12,16.y 20 cápsulas de 250mg

Caja con 8,12,y 16 cápsulas de 500mg

Caja con 6,8,y 12 tabletas de 1g

Frasco con polvo para contener. 60 ml con 125,250 y 500mg por cucharada de 2 ml.

Frasco ampula con 250mg de ampicilina en 15 ml

Frasco ampula con 250 y 500mg con solvente de 2 ml.

Frasco ampula con 1g con solvente de 4, 5 y 10 ml

Suspensión: Polvo para suspensión con 250mg de ampicilina por 5 ml. Frasco para 90ml.

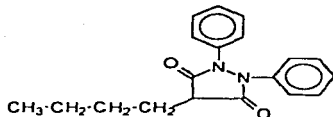
Polvo para suspensión con 125mg de ampicilina por 5ml. Frasco para 90 ml.

Frasco con 60 ml con 6g (500mg en 5 ml de suspensión)

Polvo para gotas con 100 mg de ampicilina por 1 ml Frasco con 10 ml.

Frasco ampula con 1g de ampicilina en 3 ml

2.6. FENILBUTAZONA



Nombre químico: 4-butil-1,2-difenil-3,5-Pirazolidindiona.

Fórmula empírica: C₁₉H₂₀N₂O₂

Peso molecular: 308.38 g/mol

Nombre genérico: Fenilbutazona

Nombres comerciales: Butadion, Butazolidina, Butidiona, Alindor

Descripción: Polvo cristalino, de color blanco a blanquecino inodoro, con ligero sabor amargo

Punto de fusión: Funde entre 104-107°C⁽¹⁷⁾

Análisis térmico: Se reporta el comportamiento térmico de 5 polimorfos de fenilbutazona, el cual fué realizado en un Calorímetro Perkin-Elmer DSC calibrado con Indio(In) puro, pf.155°C. Las diferentes muestras fueron estudiadas a diferentes tasas de calentamiento. Las muestras se colocaron en paneles cerrados⁽²³⁾

FORMA	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	CALOR DE FUSIÓN A 32°C/min (J/G)
A	105	85.41
B	103	89.2
C	96	81.2
D	94	47.7
E	92.5	96.7

En otro estudio realizado en un Calorímetro (Mettler DSC 20 TA 3000) calibrado con indio (In) pl 156.6°C, a una tasa de calentamiento de 10°C/min bajo flujo de nitrógeno, utilizando portamuestras de aluminio, se obtuvo la forma d pl. 106°C. Entalpia(J/G) 101 (124)

Solubilidad. Prácticamente insoluble en agua; soluble 1 en 28 partes de etanol, 1 en 18 partes de metanol, 1 en 15 partes de éter, 1 en 1.3 partes de cloroformo, 1 en 2.5 partes de acetona, 1 en 3.5 partes de benceno. (117)

Constante de disociación.

pKa= 4.4

pKa= 4.5-4.7

pKa en metanol= 5.42

pKa en etanol= 5.76

pKa en agua= 5.07 (117)(118)

Estabilidad. En soluciones acuosas la descomposición de fenilbutazona ocurre por hidrólisis y oxidación, siendo los cuatro principales productos: ácido carboxílico(N-2-carboxiacproil)-hidroxibenceno), 4- hidroxifenilbutazona, ácido a-hidroxicarboxílico(N-(2-carboxi-2-hidroxicaproil)-hidrazobenceno) y n-caprilhidrazobenceno:

La velocidad de hidrólisis y la posición de equilibrio no depende del pH, el disolvente si afecta la velocidad de reacción

La degradación ocurre a 37°C en algunas formulaciones antiácidas (119)

Conservación. En recipientes herméticos y protegidos de la luz (119)

2.6.1. Propiedades farmacológicas La fenilbutazona derivado de la pirazolona, es un agente antiinflamatorio no esterooidal, introducido en 1949 para el tratamiento de la artritis reumatoidea y transtornos asociados (120)

2.6.2. Usos. Debido a su potencial para producir efectos secundarios graves, solo debe emplearse cuando otros fármacos hayan dado resultados insatisfactorios. (121)(126)

Está indicado en el tratamiento de artritis reumatoidea, para el alivio sintomático de la artritis reumatoide severa, espondilitis anquilosante y ataques agudos de osteoartritis de caderas y/o rodillas

Se usa para aliviar el dolor y la inflamación de la gota aguda: La fenilbutazona tiene una leve actividad uricosúrica (126)

2.6.3. Mecanismo de acción. Inhibe la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa, lo que disminuye la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Actúa mediante mecanismos analgésico y antiinflamatorio.

Acción uncósúncica atribuible a uno de sus metabolitos que disminuye la reabsorción tubular de ácido úrico. El fármaco inhibe la secreción tubular de ácido úrico y producen retención de urato.⁽²⁶⁾

2.6.4. Reacciones adversas. Los efectos indeseables son: náuseas, vómitos, malestar epigástrico y erupciones cutáneas, diarrea, vértigo, insomnio, euforia, nerviosismo, hematuria y visión borrosa. Edema por retención de electrolitos.

Puede provocar ataques al corazón y puede también causar un síndrome agudo pulmonar con disnea y fiebre.⁽²⁶⁾

Dilatación de glándulas salivales, reacciones de hipersensibilidad, y serias reacciones generalizadas incluyendo eritema multiforme (Síndrome de Steves-Johnson).⁽¹⁸⁾

Las formas más graves incluyen úlcera péptica con hemorragia o perforación, reacciones de hipersensibilidad del tipo de la enfermedad del suero, estomatitis ulcerosa, hepatitis, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis.⁽²⁰⁾

2.6.5. Contraindicaciones. Úlcera gastroduodenal (manifiesta o antecedentes de la misma), discracia (también en la anamnesis), diátesis hemorrágica (trombopenia, coagulopatía), insuficiencia cardíaca, hepática o renal graves, hipertensión grave, enfermedades tiroideas, hipersensibilidad conocida a los derivados pirazolónicos, síndrome de Sjogren.

Está contraindicada en los asmáticos que han padecido un ataque de asma, urticaria, o rinitis aguda tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina-sintetasa.^{(18),(25)}

2.6.6. Interacciones. La fenilbutazona puede producir la inducción de las enzimas microsomas hepáticas y también inhibir la inactivación de otros fármacos que son hidroxilados por el sistema microsomal.

Otros agentes antiinflamatorios, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, sulfonamidas y otras medicamentos pueden ser desplazadas de su unión con las proteínas plasmáticas por la fenilbutazona.⁽²⁰⁾

Acelera el metabolismo de dicumarol, aminopirina, digitoxina y corticosteroides al inducir enzimas microsomas hepáticas.

Así mismo inhibe la degradación de la fenitoína y refuerza el efecto de la insulina.

La administración precedente de preparados que activan el sistema enzimático microsomal hepático (barbitúricos, clorfenamina, rifampicina, prometazina, corticosteroides(prednisona)), acelera la vida media de eliminación de la fenilbutazona.

La administración concomitante de esteroides anabólicos (metandrosterona) eleva la concentración sérica de la oxifenbutazona.

La administración simultánea de colestiramina reduce la absorción enteral de fenilbutazona.

La fenilbutazona desplaza a las hormonas tiroideas de su fijación a las proteínas séricas y puede dificultar la interpretación de las pruebas de laboratorio para enjuiciar la función tiroidea.

La toma concomitante con preparados de litio da lugar a que se eleve la concentración en el suero a causa del aumento de la reabsorción tubular de litio.⁽⁷⁵⁾

2.6.7. Propiedades farmacocinéticas. Se absorbe con rapidez y completamente desde el tracto gastrointestinal, a través de la mucosa rectal, alcanzándose la concentración plasmática máxima en dos horas; uniéndose más del 98% a proteínas plasmáticas. La vida media plasmática es de 50 a 65 horas.⁽⁷⁶⁾

La fenilbutazona se metaboliza en el hígado por oxidación y por conjugación con ácido glucurónico formando oxifenbutazona, g-hidroxi fenilbutazona y p-g-dihidroxi fenilbutazona.⁽¹⁸⁾

La oxifenbutazona, tiene actividades antirreumáticas y retenedoras de Na⁺, y contribuye a los efectos farmacológicos y toxicológicos de la fenilbutazona.

Cerca del 1% de fenilbutazona inalterada se excreta en la orina. Alrededor de un 2% como oxifenbutazona, como metabolito activo. También se produce cierto grado de excreción biliar. La vida media de la eliminación sérica es de 75 horas.⁽⁷⁶⁾

2.6.8. Dosificación. Para las enfermedades reumáticas, 400mg diarios al día, distribuidos durante el día.

Para los días siguientes una gragea de 200 mg.

Para el tratamiento del ataque de gota al principio 600-800mg diarios.

Las ampollitas se administran durante algunos días. Una ampollita de 600 mg al día por vía intraglütea profunda.⁽⁷⁵⁾

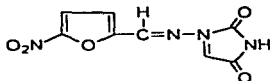
2.6.9. Preparaciones farmacéuticas.⁽¹⁸⁾

Fenilbutazona sola

Grageas de 200 mg.

Ampollitas (de 3 ml) con 600 mg de principio activo (sal sódica) y 30 mg de lidocaína.

2.7. NITROFURANTOINA



Fórmula condensada: C₈H₆N₄O₅

Nombre químico: 2-4-Imidazolidendiona,1-(((5-nitro-2-furanil)metileno)amino)1-(5-Nitro-2-furfurilideneamino)hidantoina).

Peso molecular: 238.16 g/mol

Nombre genérico: Nitrofurantoina

Nombres comerciales: Furadantin[®], Macrofantin[®], Furadoina; Furantoin.

Descripción: Cristales o polvo fino inodoro de color amarillo limón, con sabor amargo⁽¹⁷⁾

Punto de fusión: 270-272°C⁽¹⁵⁾

Análisis térmico: Se reporta el análisis realizado en un Calorímetro diferencial de barrido DuPont modelo 990, utilizando muestras con pesos cerca de 5.0 mg.

El calentamiento programado para las muestras se realizó a una velocidad de calentamiento de 2°C/min, y se corrió desde 0 a 280°C. Obteniéndose una curva exotérmica a los 270°C, relacionada a la descomposición de la materia prima antes de su fusión⁽²⁷⁾

Solubilidad: Solubilidad en (mg/100ml), agua (pH=7) 19.0; etanol 95% 51.0; acetona 51.0; dimetilformamida 8000; aceite de cacahuete 2.1; glicerina 60, polietilenglicol 1500.

A pH= 1.12 es 154 mg/l, a pH=7.2 es 374 mg/l⁽¹⁹⁾

Constante de disociación:

pKa= 7.2 (25°C)

pKa1= 3.5

pKa2= 7.8 ⁽¹⁸⁾

Estabilidad: Los cristales de Nitrofurantoina y las soluciones de ésta son descoloridos por los álcalis y por exposición a la luz, así como al contacto con metales tales como el acero inoxidable y el aluminio ⁽¹⁷⁾

La hidrólisis total sigue una cinética de primer orden a temperatura y pH constantes.

Se reporta un intervalo de estabilidad óptima en pH=5.4 a pH=9.9. ⁽¹⁹⁾

Conservación: Las condiciones de almacenamiento recomendadas es en contenedores herméticos y resistentes a la luz

2.7.1. Propiedades farmacológicas. La Nitrofurantoina, un antibacteriano débilmente ácido, de amplio espectro, sintético derivado del furano, es tanto bacteriostático como bactericida, dependiendo de su concentración.

Usos: Está indicada en infecciones del tracto urinario producidas por E. coli, enterococos, S aureus Algunas especies de Klebsiella, especies de Enterobacter y especies de Proteus son resistentes ⁽²⁶⁾

La nitrofurantoina es bacteriostática para la mayoría de los microorganismos sensibles en concentraciones de 32 mcg/ml o menos.

La actividad antibacteriana es mayor, en una orina ácida ⁽²⁰⁾

2.7.2 Mecanismo de acción. Los enzimas capaces de reducir la nitrofurantoina parecen ser cruciales para su activación. Se forman intermediarios de alta reactividad, que parecen ser responsables de la capacidad observada en el fármaco al dañar el DNA. Las bacterias reducen la nitrofurantoina con más rapidez que las células de los mamíferos y se cree que ésta es la causa de la actividad antimicrobiana, selectiva del compuesto.

2.7.3 Reacciones adversas: Los efectos adversos más comunes de la nitrofurantoina, conciernen al tracto gastrointestinal.

Estos son de acuerdo a la dosis y generalmente incluyen náuseas, vómito y anorexia; ocurren con menos frecuencia dolor abdominal y diarrea. Ha sido reportado que los efectos adversos en el tracto gastrointestinal son menos comunes cuando la nitrofurantoina se administra en forma macrocristalina o con alimentos

Efectos neurológicos adversos incluyen dolor de cabeza, somnolencia, vértigo, disnea, hipertensión intracraneal más severos y algunas veces irreversibles, se desarrolla polineuropatía periférica, particularmente en pacientes con daño en la función renal.

En ocasiones se producen varias reacciones de hipersensibilidad, éstos incluyen, escalofríos, fiebre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica, ictericia colestásica y daño hepatocelular. La hepatitis activa crónica es un efecto colateral infrecuente pero grave.

Horas o días después de iniciar el tratamiento puede producirse neumonitis aguda, con fiebre, tos, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares y eosinofilia, suelen resolverse en pocas horas después de la suspensión del fármaco

También se observan reacciones subagudas más insidiosas y pueden producirse fibrosis intersticial pulmonar en los pacientes

2.7.4. Contraindicaciones. Deterioro acentuado de la función renal. Contraindicado en pacientes embarazadas a término, así como en niños recién nacidos, y en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a nitrofurantoina y a cualquier otro compuesto a base de nitrofurantoina ^{1,18)}

2.7.5. Interacciones. La Nitrofurantoina es incompatible con soluciones de cloruro de amonio, anfotericina B, fosfato de codeína, dextrosa en solución de Ringer lactado, soluciones de dextrosa con ácido ascórbico y complejo B, cloruro de calcio y clorhidrato de tetraciclina polimixina B, meperidina, vancomicina y kanamicina, alcohol etílico, ácido nalidixico.

Los acidificantes del pH urinario aumenta la absorción de la nitrofurantoina, mientras que los alcalinizantes la disminuyen

La Nitrofurantoina y antibióticos de la quinolona son antagonicos, no se deben administrar juntos.

Probenecid o sulfpirazona puede reducir la excreción de nitrofurantoina, no deben administrarse concomitantemente

La Nitrofurantoina puede causar reacciones falso positivas en pruebas de orina para glucosa usando el método de reducción del cobre.

La Nitrofurantoina confiere una coloración marrón a la orina.

2.7.6. Propiedades farmacocinéticas. La Nitrofurantoina se absorbe con rapidez y por completo en el tracto gastrointestinal. La presencia de comida en el tracto minimiza la irritación y puede incrementar la biodisponibilidad de nitrofurantoina, aumentando la concentración máxima de la forma macro y prolonga la duración de las concentraciones terapéuticas en la orina ⁽¹⁷⁸⁾

La velocidad de absorción es dependiente del tamaño del cristal. La forma microcristalina, se absorbe rápida y completamente en el intestino delgado, la forma macrocristalina, se absorbe más lentamente y generalmente produce menor irritación gastrointestinal, consiguiéndose altas concentraciones en orina y en los riñones. No se alcanzan concentraciones plasmáticas antibacterianas después de la ingestión de las dosis recomendadas porque se elimina con rapidez. Atraviesa la placenta y la unión a proteínas es moderada.

Su metabolismo es parcialmente inactivado en la mayoría de los tejidos corporales, incluyendo posiblemente el hígado.

La vida media plasmática es de 0.3 a 1 hora.

Principalmente se excreta por filtración glomerular con algo de secreción tubular y reabsorción, la forma macrocristalina se excreta más lentamente. También se puede excretar en la bilis, cantidades apenas detectables se excretan en la leche materna. Cerca del 40% se excreta inalterada por la orina. La dosis media de nitrofurantoina produce una concentración urinaria de alrededor de 200 mcg/ml ésta cantidad es soluble con valores de pH superiores a 5, pero no debe alcalinizarse la orina porque esto reduce la actividad antimicrobiana.

Existe una relación lineal entre el porcentaje de excreción y la depuración de creatinina, de modo que puede disminuir la eficacia del fármaco y aumentar la toxicidad sistémica, en los pacientes con deterioro de la función glomerular ^{(179) (180)}

2.7.8. Dosificación. Se administra en forma oral, junto con alimentos, para mejorar su absorción, como anteriormente se mencionó y en ciertos pacientes incrementa su tolerancia.

Adultos: 50 a 100 mg, cuatro veces al día, la dosis máxima se recomienda en aquellos pacientes con infecciones de vías urinarias no complicadas.

Niños: de 5 a 7 mg/kg de peso por 24 horas, dividiendo la dosis total en cuatro tomas (el fármaco está contraindicado en niños recién nacidos, y niños con menos de un mes de nacidos).

El tratamiento se debe administrar durante un lapso de una semana y, de ser posible, hasta tres días después de que se haya obtenido una muestra de orina estéril.

Si el fármaco se va a utilizar por tiempo prolongado, se debe reducir la dosis a una sola administración de 50 a 100 mg del fármaco por la noche. La dosis para el tratamiento de niños por tiempo prolongado debe ser de 1mg/kg en 24 horas dividido en una o dos dosis ⁽¹⁸¹⁾

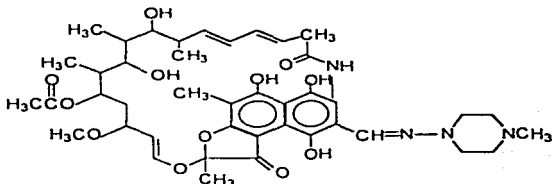
2.7.9. Preparaciones farmacéuticas: (18)

Suspensión: Frasco de 120 ml.

Tabletas: Caja con 40 tabletas de 50 mg
Caja con 40 tabletas de 100 mg.

Cápsulas: Caja con 40 cápsulas de 50 mg.
Caja con 40 capsulas de 100 mg.

2.8. RIFAMPICINA



Nombre químico: 3-(((4-metil-1-piperazinil)imino)-metil)rifamicina.

Fórmula empírica: $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Peso molecular: 822.95 g/mol

Nombre genérico: Rifampicina

Nombres comerciales: Rifamicina, Rifadin, Rimactan.

Descripción: Polvo cristalino anaranjado rojizo ó rajo café, inodoro.

Punto de fusión: 183- 188°C con descomposición.

Análisis térmico: Por calorimetría diferencial de barrido, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min se obtiene una endoterma a 193°C correspondiente a la fusión, seguida de una exoterma que corresponde a la recristalización de la fusión, la cual descompone a 240°C, presentando una exoterma.⁽¹⁷⁾

Solubilidad: Muy poco soluble en cloroformo, soluble en metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, poco soluble en etanol 95% y acetona, insoluble en tetracloruro de carbono.

2.5 mg/ml en agua a pH= 7.3, 99.5 mg/ml en agua a pH=2.0, 200 mg/ml en HCL 0.1 N.

Constante de disociación ⁽¹⁹⁾

pka ≈ 1.7

Pka = 7.9

Estabilidad: La rifampicina es muy estable en el estado sólido en contenedores sellados a temperatura ambiente. Es estable a temperaturas arriba de 70°C.

La hidrólisis de la rifampicina esta sujeta a catálisis ácida.

La energía de activación a pH=1 es 19.2 kcal/mol

La solución amortiguadora de fosfatos cataliza la degradación de la rifampicina. Bajo condiciones alcalinas en la presencia de oxígeno atmosférico, ocurre la oxidación de rifampicina. La oxidación en solución alcalina es más lenta por la adición de ácido ascórbico

Conservación: En envases herméticos, en atmósfera de nitrógeno, protegidos de la luz y a temperatura no mayor de 15°C

2.8.1. Propiedades farmacológicas La rifampicina, un antibiótico de amplio espectro, es un derivado semisintético de la rifamicina B producida por *Streptomyces mediterranei*.

La rifampicina inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram positivas y también varios microorganismos Gramnegativos, como *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* y *Klebsella*. Este fármaco es muy activo contra *Staphylococcus aureus* y *estafilococos coagulasa negativos*. También tiene una alta actividad contra *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*

La rifampicina es muy inhibitoria de la especie *Legionella* en cultivo celular y en modelos animales

Esta es usualmente dada en combinación con otros agentes antibacterianos.

2.8.2. Usos: Está indicada en el tratamiento inicial y el retratamiento de la tuberculosis. Profilaxis de la meningitis, para eliminar *Neisseria meningitidis* de la nasofaringe en portadores asintomáticos de meningococos.

Tratamiento de la lepra, conjuntamente con otros antileprosofos.

Tratamiento de listeriosis, meningitis estafilocócica, meningitis tuberculosa, y en infecciones microbacterianas atípicas.

2.8.3. Mecanismo de acción Inhibe la síntesis del ARN bacteriano al unirse fuertemente a la subunidad β de la ARN polimerasa dependiente del AND evitando la unión de la enzima al AND y bloqueando así la iniciación de la transcripción del ARN.

2.8.4. Reacciones adversas La rifampicina es generalmente bien tolerada a las dosis recomendadas

Las reacciones adversas pueden presentarse tanto en el tratamiento diario ó con tratamiento intermitente

En ocasiones se presenta, rubefacción, prurito con o sin exantema y enrojecimiento de los ojos, raramente conjuntivitis exudativa o reacciones de hipersensibilidad generalizada de la piel.

Los efectos adversos gastrointestinales incluyen, anorexia, náuseas, dolores abdominales, vómito o diarrea, en casos aislados colitis pseudomembranosa.

En reacciones hepáticas, el problema más notable es hepatitis e ictericia.

En el sistema nervioso central y periférico en ocasiones se presenta fatiga, somnolencia, cefaleas, aturdimiento, vértigo, raramente ataxia, confusión mental y debilidad muscular

La rifampicina causa una inofensiva coloración roja en la orina y otros fluidos corporales

Durante un tratamiento intermitente pueden observarse algunas reacciones adversas que muy probablemente son de origen inmunológico: Síndrome seudogripal (caracterizado por episodios de fiebre, escalofríos, cefalea, mareos y dolores musculoesqueléticos que aparecen comúnmente entre el tercero y sexto mes de tratamiento)

2.8.5. Contraindicaciones:

La rifampicina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las rifampicinas y en personas con hepatopatía activa⁽¹⁰⁾

No se empleará para el tratamiento de una infección meningocócica manifiesta.

Se contraindica en pacientes con ictericia

La rifampicina atraviesa la placenta, pero se desconoce su efecto, sobre el feto.

Se han realizado estudios experimentales en roedores y se han observado paladar hendido y espina bifida en la progenie de hembras gestantes que han recibido rifampicina.

El empleo de este medicamento durante el embarazo está sujeto a criterio del médico y bajo vigilancia cuidadosa.

Si se administra en el curso de las últimas semanas de embarazo puede producirse hemorragia posparto en la madre, como en el recién nacido.

En pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, alcoholismo crónico y desnutrición se evaluará la utilidad terapéutica con respecto a los riesgos posibles de un tratamiento concomitante con rifampicina. La dosis se reducirá si la función hepática está muy limitada.

2.8.6. Interacciones. Dado que la rifampicina es un poderoso inductor de las enzimas microsomales hepáticas, su administración produce una disminución de la vida media de una cantidad de compuestos, incluyendo prednisona, digitoxina, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propanolol, metoprolol, clofibrato y las sulfonilureas. Existe una interacción similar y significativa entre la rifampicina y los anticoagulantes orales del tipo cumarínico, lo cual lleva a una disminución en la eficacia de éstos últimos.

La rifampicina también potencia el metabolismo de una variedad de esteroides, por esta razón disminuye la efectividad de los anticonceptivos orales. Acelera el metabolismo de la metadona, habiéndose informado la precipitación de síndrome de supresión. Reducir la excreción biliar de los medios de contraste utilizados para la visualización de la vesícula biliar.⁽²⁹⁾

La rifampicina se ve afectada por otros compuestos tales como: antiácidos, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, o bicarbonato de sodio, bentonita, clofazimina, isoniazida, ketoconazol y probenecid.⁽¹⁴⁾ Se ha reportado disminución de la actividad por administración simultánea de Rifampicina con los siguientes fármacos: Metadona, Barbituratos, Diacepam, Verapamil, Bloqueantes Beta-adrenérgicos, Clofibrato, Cimetidina, Disopirámida, Mexilentina, Teofilina, Cloramfenicol.

La rifampicina disminuye la vida media de la Tolbutamida. El ácido aminosalicílico disminuye los efectos de la rifampicina.

2.8.7. Propiedades farmacocinéticas: Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y tras una dosis oral de 600 mg, en un término de 2-4 horas, se alcanza una concentración sérica máxima de 7 a 9 mcg/ml.

La presencia de alimentos puede reducir y retardar su absorción.

La fijación a proteínas, es alrededor del 80%. La sustancia activa penetra rápidamente en diversos fluidos y tejidos, inclusive huesos y el sistema nervioso central. Atraviesa la placenta, alcanzando concentraciones significativas en el feto y en el líquido amniótico, y es distribuida en la leche materna.

La vida media de la rifampicina varía de 1.5 a 5 horas, aumentando en presencia de disfunción hepática. Durante los primeros 14 días de tratamiento, la vida media de rifampicina sufre un acortamiento progresivo de alrededor del 40% debido a la inducción de enzimas microsomales hepáticas con aceleración de la desacetilación del agente.

Es rápidamente metabolizada principalmente en el hígado por las enzimas oxidativas microsomaes a 2,5-o-desacetilrifampicina metabolito activo La hidrólisis da lugar a la formación de 3-formilrifampicina inactiva en la orina

La eliminación se efectúa principalmente por vía biliar, en la que el metabolito desacetilrifampicina representa cerca del 80% de la sustancia eliminada en la bilis.

La reabsorción, intestinal se reduce por desacetilación y así el metabolito facilita la eliminación del fármaco, del 60 al 65% de dosis aparece en heces. Del 6 al 15% se excreta como fármaco inalterado, y el 15% se excreta como metabolito activo en la orina, el 7% se excreta como derivado 3-formil inactivo También se excreta en la leche materna.

2.8.8. Dosificación Debe administrarse en ayunas, al menos 30 minutos antes de comer ó dos horas después de comer

Infecciones micobacterianas

Tuberculosis

Adultos que pesen menos de 50 kg 450 mg al día

Adultos que pesen 50 kg ó más 600 mg al día

Lactantes y niños: 10 a 20 mg/kg al día

Dosis máxima autorizada 600 mg

Hoy en día se emplean principalmente los quimioterápicos siguientes para el tratamiento asociativo de la tuberculosis: Rifampicina,isoniacida, pirazinamida, etambutol,estreptomicina.

Se utiliza también para la lepra, con esquemas variables, acompañados de dapsona y clofazimina. En infecciones no micobacterianas, brucelosis, meningitis meningocócica y portadores de H. influenzae

2.8.9. Preparaciones farmacéuticas. (14)

Cápsulas de 300 mg:

Caja con 16 cápsulas

Caja con 6 cápsulas

Suspensión. Cada 5 ml de suspensión contiene 100 mg:

Frasco con 60 ml

Frasco con 120 ml

2.9. SULFATO FERROSO



Nombre químico: Acido sulfúrico, sal de hierro (2+) (1:1) Heptahidratado.

Fórmula empírica: FeSO₄ · 7H₂O

Peso molecular: 278.01 g/mol.

Nombres comerciales vitrolo verde, Feosol, Fesofof.

Descripción: Gránulos o cristales verde azulados pálidos. Es inodoro y eflorescente en aire seco. Se oxida fácilmente en aire húmedo para formar sulfato férrico básico amarillo pardusco, con sabor metálico.

Punto de fusión: El Sulfato ferroso heptahidratado pierde 6 moléculas de agua de cristalización a 38 °C

Análisis térmico El análisis térmico reportado en un Calorímetro Perkin-Elmer DSC-1B. con una muestra de 1-5mg pesada directamente en los portamuestras de aluminio, es el siguiente(tabla 2 9 1) El análisis se realizó a una velocidad de calentamiento de 5 a 20°C/min Se reportan cinco picos debidos a la deshidratación de la muestra (27) (28)

Tabla 2 9 1. Análisis térmico del Sulfato Ferroso 7 H₂O

PICO	RANGO DE PICO	REACCION
1	52-65	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}_{(s)} + \text{H}_2\text{O}_{(g)}$ $\text{ó } \text{FeSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(s)} + 2\text{H}_2\text{O}_{(g)}$
2	53-69	$\text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}_{(s)} \rightarrow \text{FeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}_{(s)} + 2\text{H}_2\text{O}_{(g)}$ $\text{ó } \text{FeSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}_{(s)} \rightarrow \text{FeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}_{(s)} + \text{H}_2\text{O}_{(g)}$
3	106-120	$\text{FeSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}_{(s)} \rightarrow \text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_{(s)} + 3\text{H}_2\text{O}_{(g)}$
4	150-167	$\text{FeSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_{(s)} \rightarrow \text{FeSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_{(g)}$
5	305-345	$\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}_{(s)} \rightarrow \text{FeSO}_{(s)} + \text{H}_2\text{O}_{(g)}$

Solubilidad: Soluble a 20°C 1 en 1.5 partes de agua, 1 en 0.5 de agua hirviendo, prácticamente insoluble en alcohol, soluble 1 en 4 de glicerol

Estabilidad: El sulfato de hierro pierde 6 moléculas de agua de cristalización a 38°C, a temperaturas más altas se producen sulfatos básicos. Se oxida fácilmente en aire húmedo para formar sulfato férrico básico color amarillo pardusco

El sulfato ferroso granular, preparado por precipitación con alcohol de una solución ligeramente ácida, es menos susceptible a oxidación que el polvo cristalino.

En solución la velocidad de oxidación se incrementa por adición de álcalis ó exposición a la luz.

Dextrosa(40%), con ácido hipofosforoso (0.2%), es eficiente para la estabilización en soluciones de sulfato ferroso (2.2%), conteniendo 0.02% de hidrogenoato de butilo, y expuesto al aire a temperatura ambiente en un periodo de 6 meses ⁽¹⁸⁾

Conservación: Este debe almacenarse en contenedores herméticos

2.9.1. Propiedades farmacológicas El hierro es esencial para la formación de hemoglobina y de aquí para los procesos de oxidación de los tejidos vivos.

2.9.2. Usos: Es una de las sales de hierro más ampliamente utilizadas para deficiencia de hierro, en el tratamiento de anemia hipocrómica, anemia de embarazo, anemia nutricional de infantes, anemia debida a excesivas o repetidas hemorragias, anemia asociada con infecciones y enfermedades malignas, en el tratamiento de anemia macrocítica, como profiláctico en niños prematuros, niños en época de crecimiento, niños con dietas especiales y embarazo ^{(16) (22)}

2.9.3. Mecanismo de acción Los iones de hierro pasan a la sangre, uniéndose inmediatamente a la transferrina plasmática, ésta Beta-glicoproteína, entrega el hierro a los sitios intracelulares mediante receptores específicos para la transferrina que se encuentran en la membrana plasmática. Así el hierro puede ser transportado, desde las células de la mucosa intestinal ó desde los sitios de almacenamiento en el hígado, en el bazo, hasta las células eritroides en desarrollo, en la médula ósea

2.9.4. Reacciones adversas La intolerancia a los preparados orales de hierro es principalmente una función de la cantidad de hierro soluble presente en el tracto gastrointestinal. Los efectos secundarios incluyen prosis, náuseas, malestar gástrico superior constipación , diarrea, y vómito

Estos efectos colaterales se presentan en aproximadamente, el 20% de los pacientes⁽²⁰⁾

Aunque el hierro es mejor absorbido entre alimentos, los efectos colaterales pueden ser reducidos por su toma con ó inmediatamente después de los alimentos. La administración continúa puede algunas veces causar constipación. Dosis prolongadas de sulfato ferroso pueden tener efectos corrosivos a irritantes en la mucosa gastrointestinal puede ocurrir necrosis y perforación

Ataques a la circulación puede seguir si la diarrea y hemorragia son severas

Horas ó días posteriores, después del restablecimiento aparente, puede ocurrir acidosis metabólica, convulsiones y coma. Si los pacientes sobreviven pueden desarrollar síntomas de necrosis gráve de hígado y conducir a la muerte debido a coma hepático.

La concentración máxima permisible en la atmósfera de sales de hierro soluble es $1\text{mg}/\text{m}^3$ ⁽¹⁸⁾

2.9.5. Contraindicaciones No se debe prescribir a pacientes con hemocromatosis primaria, ni a pacientes con anemia hemolítica a menos que coexista con deficiencia de hierro. No ser indicado cuando haya transfusiones sanguíneas repetidas, contraindicado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enteritis regional ó colitis ulcerativa y gastritis. Tampoco administrar concomitantemente presentaciones orales, con hierro parenteral. ⁽¹⁸⁾

2.9.6. Interacciones Interacciona con tetraciclinas disminuyendo la concentración sérica de ambos.

No debe administrarse concomitantemente con cloranfenicol, ya que la respuesta terapéutica al hierro puede retardarse

Las preparaciones antiácidas también disminuyen la acción terapéutica del hierro. A su vez el hierro disminuye la acción terapéutica de la Penicilamina.

El hierro es quelado por el ácido acetohidroxámico lo que da lugar a una reducción de la absorción intestinal de ambos ^{(19) (20)}

2.9.7. Propiedades farmacocinéticas La absorción de hierro puede ocurrir a lo largo del aparato digestivo, sin embargo la mayor absorción ocurre en el duodeno y yeyuno en su primera porción. El hierro que no forma parte del grupo Hem en los alimentos y el que forma parte de complejos y sales férricas inorgánicas deben ser reducidas a ion ferroso antes que puedan ser absorbidos por las células de la mucosa intestinal.

La absorción aumenta cuando los depósitos de hierro están vacíos ó cuando aumenta la producción de glóbulos rojos. Por el contrario, elevadas concentraciones sanguínea de hierro disminuyen la absorción.

La capacidad del paciente para tolerar y absorber el hierro administrado es otro factor importante en la determinación de la respuesta.

Personas con deficiencia de hierro, se absorbe del 20 al 30%, siendo la cantidad aproximadamente proporcional al grado de deficiencia

Personas sin deficiencia de hierro, se absorbe del 3 al 10% del hierro ingerido

La absorción es más eficaz cuando el hierro se ingiere en su forma ferrosa, que cuando está en forma férrica, con el estómago vacío

Cuando se toma en alimentos, la cantidad de hierro absorbida se puede reducir en 1/2 a 1/3 de la ingerida con el estómago vacío

En formas farmacéuticas parenterales la mayor parte de la inyección intramuscular se absorbe en 72 horas

El hierro restante se absorbe en las siguientes 3 a 4 semanas La dosis intravenosa se absorbe mucho más rápido

El cuerpo de un adulto sano varón contiene aproximadamente 50mgs/kg de peso, mientras que el de una mujer adulta contiene 35mg/kg de peso. El hierro se encuentra en los seres humanos en forma proteica, siendo ésta elevada (90% ó más).

No existe un sistema fisiológico de eliminación para el hierro y se puede acumular en el organismo en cantidades tóxicas, sin embargo diariamente se pierden pequeñas cantidades en la piel, cabello, uñas, y en heces, sudor, leche materna(0.5 - 1mg/ día). Sangre menstrual y orina

La pérdida diaria media de hierro para adultos sanos es.
Hombres: 1mg al día

Mujeres postmenopáusicas 1mg al día

Mujeres adultas sanas premenopáusicas: 1.5 mg al día. (18)

298 Dosis: La dosis usual en el adulto con deficiencia de hierro es de 50 a 100 mg, tres veces al día.

Para la prevención de la deficiencia por hierro, la embarazada debe recibir un complemento de 30 a 60 mg de hierro elemental.

Los niños con deficiencia deberán ingerir de 4.6mg/kg por día en tres dosis iguales.

Los niños deben recibir dosis suplementarias a la dosis de 1mg/kg diariamente a partir del tercer mes de edad Niños de bajo peso al nacer requieren 2mg/kg por día inmediatamente después del nacimiento.

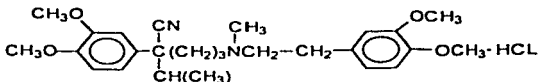
Por pérdida continua de sangre: 120 mg de hierro cuatro veces al día.

2.9.9. Preparaciones farmacéuticas Frasco con 30 grageas con capa entérica de 400mg cada una, equivalente a 80.35 mg de hierro elemental

Frasco con 15 ml solución oral. Cada ml de solución contiene $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 125 mg (Fe 25mg).

Frasco con 120 ml de jarabe. Cada 5ml de jarabe contienen:
 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 200 mg (Fe 40mg) ⁽¹⁸⁾

2.10. VERAPAMILO CLORHIDRATO



Nombre químico: Bencenoacetronitrilo, alfa-(3-((2-(3,4-dimetoxifenil)etil)metilamino)propil)-3,4-dimetoxi-alfa-(1-metiletil)-, monoclorhidrato.

Fórmula condensada: C₂₇H₃₆ClN₂O₄

Peso molecular: 491.07 g/mol.

Nombre genérico: Clorhidrato de verapamilo.

Nombres comerciales: Calan, Isoptin; Veraptin, Verelan; Verexamil.

Descripción: Polvo cristalino blanco ó prácticamente blanco. Prácticamente inodoro.

Punto de fusión: Funde a 140 -144°C

Análisis térmico: La curva por calorimetría diferencial de barrido de clorhidrato de verapamilo obtenida con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, exhibe una aguda endoterma de fusión con una temperatura inicial de 143°C y el pico máximo a 148°C. No hay evidencia de descomposición arriba de 250°C.⁽¹⁷⁾

Solubilidad: Solubilidad (mg/ml) Agua 83, etanol(200) 26, propilenglicol 93, etanol(190) > 100, metanol > 100, 2- propanol 4.6, acetato de etilo. 1.0, dimetilformamida: >100, cloruro de metileno. > 100, Hexano 0.001⁽¹⁷⁾

A 21°C 7 g/100g agua

0.025 mg/ml en 0.1 N NaOH

Constante de disociación pKa: 8.6

Estabilidad: En el estado sólido, el clorhidrato de verapamilo es muy estable bajo un alto esfuerzo térmico, y condiciones fotoquímicas degradativas. Este es también muy estable bajo condiciones de reflujo acuoso, neutro, ácido o básico.

Sin embargo, el compuesto cuando se disuelve en metanol y sujeto a luz UV por dos horas muestra rápida degradación.

Conservación: Almacenar en contenedores herméticos.

2.10.1 Propiedades farmacológicas: En 1962, Hass y Hartfelder encontraron que el verapamilo, un posible vasodilatador coronario, posea efectos inotrópicos y cronotrópicos que no se observaban con otros agentes vasodilatadores.

El verapamilo, un derivado de la papavenna bloquea los canales del calcio (principalmente los canales L) en las membranas de las células, del músculo liso y cardíaco, con actividad antiarrítmica de la clase IV.⁽¹²⁰⁾

2.10.2 Usos: Está indicado en diversas formas de cardiopatía isquémica: Angina de pecho por esfuerzo, angina de Prinzmetal, angina inestable y formas mixtas. Taquicardia paroxística supraventricular asociada con el síndrome de Wolff-Parkinson-White, Profilaxis y tratamiento consecutivo del infarto del miocardio. Hipertensión arterial.^{(121) (122)}

2.10.3 Mecanismo de acción: Inhiben la entrada del ion calcio, a lo largo de los "canales lentos", a través de las membranas celulares del músculo liso cardíaco y vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular dilatan las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas y pueden reducir la frecuencia cardíaca, disminuir la contractilidad miocárdica y enlentecer la conducción nodal aurículoventricular (AV). Las concentraciones de calcio sérico permanecen inalteradas. El verapamilo deprime la conducción sinoauricular (SA) y (AV).

2.10.4. Reacciones adversas: Son raras si se administra a las dosis recomendadas.

Los principales efectos adversos son cardíacos y gastrointestinales.

Ocasionalmente suele presentarse mareos, náuseas, cefalea, hipotensión, edema pulmonar, fatiga, disnea, bradicardia, bloqueo A-V, elevación de enzimas hepáticas, erupciones cutáneas.

2.10.5. Contraindicaciones: Shock cardiogénico, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, síndrome del nódulo sinusal, insuficiencia cardíaca manifiesta.

Embarazo Las dosis deberán, ser reducidas en pacientes con función de hígado dañada^{(10) (11)}

2.10.8. Interacciones: La administración simultánea de verapamilo y fármacos cardioactivos(beta-bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta y antiarrítmicos), así como de anestésicos inhalatorios puede dar lugar a un aumento recíproco de los efectos sobre el miocardio y el sistema vascular. En combinación con quinidina se han observado casos aislados de hipotensión y edema pulmonar en pacientes con cardiomiopatía hipertrofica obstructiva.

Debe evitarse la administración i.v de beta-bloqueadores durante el tratamiento con verapamilo. La administración concomitante con antihipertensivos (diurético, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y vasodilatadores) tiene un efecto aditivo sobre la tensión arterial.

En un estudio clínico, la combinación de verapamilo y prazosin dio como resultado una disminución acentuada de la presión arterial. Se han descrito aumentos del nivel de digoxina en el plasma al administrar verapamilo simultáneamente.

Además se han descrito casos aislados en la literatura de interacciones con carbamacepina (intensificación del efecto por verapamilo), litio (reducción del efecto por verapamilo) y rifampicina (reducción del efecto de verapamilo).

2.10.7. Propiedades farmacocinéticas: Absorción. Mas del 90 % de una dosis oral se absorbe rápidamente, sin embargo la biodisponibilidad se reduce significativamente de un 20 a 35 % debido al gran metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad por vía oral puede aumentar con el uso crónico.

Unión a proteínas: Muy alta, aproximadamente el 90%

Metabolismo Hepático: grande y rápido, con un destacado efecto de primer paso. La principal reacción metabólica es N-dealquilación (N-desmetilación dando norverapamil, el cual tiene efectos vasodilatadores) y O-desmetilación de los compuestos resultantes, 16 a 17 % de las dosis administradas.

Vida media:

Vía oral:

Dosis única: Intervalo de 2,8 a 7,4 horas.

Dosis repetitiva: Intervalo de 4,5 a 12 horas.

La vida media aumenta debido a la saturación de los sistemas enzimáticos hepáticos según aumentan las concentraciones de verapamilo en plasma. Vía i.v.:Bifásica Fase más corta 4 minutos Fase más larga De 2 a 5 horas.

Comienzo de la acción

Vía oral: De 1 a 2 horas Vía i.v.:Antiarrítmico, en un plazo de 1 a 5 minutos Hemodinámico En un plazo de 3 a 5 minutos

De 1 a 2 horas se alcanza el tiempo de la concentración máxima, por vía oral.

El tiempo del efecto máximo por vía oral se alcanza alrededor de 30 a 90 minutos. Los efectos máximos de la dosificación oral son normalmente evidentes alguna vez durante las primeras 24 a 48 horas de terapia.

Por Vía i.v.:en un plazo de 3 a 5 minutos después de completar la inyección.

Duración de la acción

Vía oral: Regular de 8 a 10 horas

Liberación prolongada 24 horas

Vía i.v.: Antiarrítmico, alrededor de 2 horas

Hemodinámico De 10 a 20 minutos.

Eliminación: El producto N-desmetilado, norverapamil, es el 6%, de los metabolitos urinarios colectados en 48 horas

La eliminación renal como metabolitos conjugados, es de 50%, en un plazo de 24 horas, 70% en un plazo de 5 días Se excreta menos del 5%del fármaco inalterado

Como conjugados inactivos se excretan-. Los productos O-desmetilados son excretados como conjugados inactivos

Cerca del 16 % de una dosis se eliminan en las heces. .

El verapamilo atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

2.10.8. Dosificación. En angina de pecho 1gragea tres a seis veces al día. 1 gragea tres veces al día para la profilaxis y tratamiento de la angina de esfuerzo La dosis en pacientes digitalizados con fibrilación auricular crónica va de 240 a 320 mg/día en dosis divididas. En taquiarritmias supraventriculares, 1 ampolleta lentamente por vía intravenosa, en casos de efecto terapéutico insuficiente se puede administrar otra ampolleta después de 5 a 10 minutos. En crisis hipertensivas, se administra por venoclisis con solución fisiológica de cloruro de sodio ó glucosa. Se comienza con 0.05-0.1 mg/kg/hora, dosis que puede incrementarse a intervalos de 30-60 minutos. La dosis media es de hasta 1.5 mg/kg/día

2.10.9. Preparaciones farmacéuticas: ⁽¹⁶⁾

Caja con 20 grageas de 40 mg.

Caja con 20 grageas de 80 mg.

Caja con 1 ampolleta de 5 mg en 2 ml.

III PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Selección de productos

En el presente trabajo se estudiaron un total de 26 lotes de materias primas (principios activos) de diferentes proveedores, de los cuales, cinco lotes corresponden a Ampicilina trihidratada, cinco lotes de Fenilbutazona, cuatro lotes a Nitrofurantoina, cinco lotes a Rifampicina, cuatro lotes a Sulfato Ferroso heptahidratado y tres lotes a Verapamilo.

Estos principios activos, se seleccionaron por estar reportado que presentan problemas de biodisponibilidad al administrarse terapéuticamente.

Los lotes estudiados fueron donados amablemente por los proveedores y laboratorios. En la tabla I se muestran los diferentes lotes con su respectiva clave de lote.

TABLA I
Materias primas y proveedores utilizadas en el estudio

FARMACO	PROVEEDOR	CLAVE Y LOTE
Ampicilina trihidratada	Proveedor A	A-1
		A-2
		A-3
	Proveedor B	B-1
Fenilbutazona	Proveedor A	B-2
		A-1
		A-2
	Proveedor B	A-3
Nitrofurantoina	Proveedor A	B-1
		B-2
		B-2
	Proveedor B	B-3
Rifampicina	Proveedor A	A-1
		A-2
		B-1
	Proveedor B	C-1
Sulfato Ferroso 7H ₂ O	Proveedor C	C-1
		C-2
		A-1
	Proveedor A	A-2
Verapamilo Clorhidrato	Proveedor B	A-3
		B-1
		A-1
	Proveedor C	B-1
		C-1

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada lote fueron las siguientes:

- Descripción
- Fluidez
- Densidad aparente y real
- Tamaño de partícula
- Análisis térmico (Calorimetría Diferencial de Barrido)
- Perfil de Disolución

3.2.1 DESCRIPCION

Se realizó la descripción de su apariencia física, para cada fármaco, indicada en la FEUM V y USPXXII ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾

3.2.2. FLUIDEZ ⁽³¹⁾

Material:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)

Cronómetro (Hanhart)

Embudo de tallo corto (diámetro 6 cm, largo 6 cm)

Pinzas de nuez

Probeta de 25 ml graduada

Para la realización de la prueba se pesaron 5.0 gramos de muestra, que se hace pasar por el embudo de tallo corto, activando el cronómetro en el momento en que pasa la primera fracción de muestra por el tallo del embudo, y deteniendo el cronómetro cuando termina de pasar la muestra, que se recibe en una probeta de 25ml. Se reporta gramos por segundo ⁽³¹⁾

3.2.3. DENSIDAD APARENTE ⁽¹⁾⁽²⁾

Material:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)

Probeta de 25 ml graduada

La densidad aparente se determinó, utilizando una muestra de 5.0 gramos, la cual se coloca en una probeta de 25ml graduada y se lee el volumen ocupado por la materia prima. Se reporta en g/ml de acuerdo a la fórmula $d=m/v$. ⁽¹⁾⁽²⁾

3.2.4. DENSIDAD REAL ⁽¹⁾⁽²⁾

Material

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)

Probeta de 25 ml graduada

La densidad real se determinó , utilizando 5.0 gramos de muestra, la cual se coloca en la probeta de 25 ml. Posteriormente se deja caer la probeta 200 veces de una altura de 1cm, leyéndose el volumen ocupado por el fármaco. Se reporta en g/ml de acuerdo a la fórmula $d=m/v$ ⁽¹⁾⁽²⁾

3.2.5. TAMAÑO DE PARTICULA

La determinación del tamaño de partícula en las materias primas se realizó por dos métodos

- a) El método de microscopio
- b) El método de mallas

- Método de microscopio -

Material:

Cubreobjetos

Microscopio Zeiss Carl

Objetivo micrométrico(0.01mm)

Ocular Wild Haer Brugg 6X

Portaobjetos.

Para la determinación del tamaño de partícula por microscopio, es necesario calibrar éste con el objetivo micrométrico, en cada uno de los objetivos a utilizar 40X y 60X.

Una vez calibrada la escala microscópica, se procede a colocar una muestra en el portaobjetos, y se cuentan 100 partículas

“ Método de mallas ”

Material:

Balanza analítica

Tamices de acero inoxidable de las siguientes medidas:

Número	Diámetro de abertura de tamiz(mm)
20	0.840
30	0.590
40	0.420
60	0.250
80	0.177
100	0.149

Se colocan los tamices de mayor abertura en la parte de arriba y los de menor abertura en la parte de abajo. Se colocan 5.0 gramos de muestra en el primer tamiz de la serie, se coloca en el vibrador y se acciona durante 2 minutos. Se recupera la fracción de muestra retenida en cada tamiz, y se pesa, conociendo así el porcentaje de la muestra retenida a cierto número de malla ⁽³²⁾.

3.2.6. PUNTO DE FUSION

Material:

Fischer-Johns Melting Point

Portamuestras de aluminio

El punto de fusión se determinó colocando una pequeña muestra en el portamuestras de aluminio que se requiere para el equipo de Calorimetría, se comienza el calentamiento lento, para observar, cualquier tipo de cambio físico en la muestra, punto de fusión, hasta su descomposición, así como la posible interacción con la muestra.

3.2.7. ANÁLISIS TÉRMICO (Calorimetría Diferencial de Barrido)

Equipo:

Balanza analítica Sartonus

Calorímetro Perkin-Elmer DSC 7

Calorímetro DuPont 2000

Portamuestras de aluminio

Estándares:

Acido Benzoico pf. 122-123°C

Metal puro Estaño (Sn) pf. 231.9 °C

Metal puro Indio (In) pf. 156.6°C

Metal puro Zinc (Zn) pf. 419.5°C

Para el análisis térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido, en el equipo DSC 7, se obtuvo una línea base horizontal sin (ruidos), posteriormente se calibró con cada uno de los estándares mencionados anteriormente, a una tasa de calentamiento de 20°C/min, en atmósfera de Nitrógeno, utilizando portamuestras de aluminio.

En el estudio de matenas primas se utilizaron 2.0 mg. de muestra, la cual se colocó en el portamuestras de aluminio, efectuándose el análisis a una tasa de calentamiento de 20°C/min, en atmósfera de Nitrógeno. Obteniéndose la curva calorimétrica característica para cada fármaco, la entalpía y punto de fusión (°C)

Posteriormente las muestras con resolución crítica, se reanalizaron en el Calorímetro Dupont 2000, utilizando para ello de 3-5 mg de muestra, con portamuestras de aluminio, en este caso la tasa de calentamiento al inicio fue de 20°C/min y bajando a 1°C/min, 25°C antes de llegar al punto de fusión de cada muestra, hasta su descomposición, en los valores necesarios para determinar la pureza (programa de pureza V:4:1)

A cada una de estas muestras se realizó su análisis termogravimétrico, utilizando de la misma manera de 3-5 mg de muestra, la cual se colocó en el portamuestras de platino (Pt), y efectuándose el análisis a una tasa de calentamiento de 20°C/min, desde temperatura ambiente 20 °C hasta 500°C y observándose las diferentes pérdidas de peso.

3.2.8. PERFIL DE DISOLUCION

Equipo:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)

Cronómetro (Hanhart)

Disolutor Hanson-Research (Modelo SR 6)

Espectrofotómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68)

Papel filtro Waltman No. 45

Potenciómetro Conductronic pH 10

Swinnex-25 filter (Millipore)

Estándares.	Pureza
Ampicilina trihidratada	87.79%
Fenilbutazona	100.07%
Nitrofurantoina	99.76%
Rifampicina	90.88%
Verapamilo	99.83%

Reactivos y soluciones:

Acido cítrico: J. T. Backer

Acido clorhídrico: J.T. Baker

Agua destilada

Dimetilformamida: J. T. Backer

Etanol: J.T. Backer

Fosfato de potasio monobásico: Mallinckrodt

Fosfato disódico anhidro.: Merck

Hidróxido de sodio: Mallinckrodt

Sulfato de cobre pentahidratado: J.T. Backer

Acido clorhídrico 0.1N

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5

Solución amortiguadora de sulfato de cobre pH 5.2

3.2.9. Método analítico.

El método analítico para el estudio de disolución de las materias primas, se llevó a cabo por un método espectrofotométrico en la región UV - VIS, a las longitudes de onda señaladas para cada materia prima. (Tablas No. I, II, III, IV, V, VI, VII)

3.2.10. VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION

Antes de proceder a realizar los perfiles de disolución, se validaron los métodos analíticos para cuantificar los fármacos bajo estudio, en sus respectivos medios de disolución. Para cada uno de ellos se evaluó la linealidad y repetibilidad, como se indica a continuación.

LINEALIDAD

Para determinar si la relación entre concentración y absorbancias es lineal, se prepararon tres curvas de calibración a concentraciones diferentes para cada fármaco.

Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación(r), la pendiente(m), y la ordenada al origen(l).

REPETIBILIDAD

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico, en diferente día bajo condiciones idénticas de operación, se prepararon tres curvas de calibración para cada fármaco, en dos días diferentes

Metodología de disolución:

La prueba de disolución se realizó incorporando el polvo en una cápsula de gelatina dura, la cual debe desintegrarse antes de 45 seg. el peso fué de acuerdo al contenido indicado en la forma farmacéutica

Se calibró el equipo de disolución, para determinar el tiempo de muestreo de cada uno de los fármacos, y se procedió a realizar el perfil de disolución en 6 vasos de la materia prima, tomándose muestras a los tiempos indicados para cada uno de los fármacos: Tabla II

3.3. TABLA II

FARMACO	CANTIDAD DE FARMACO (mg)	TIEMPO (min)
Ampicilina trihidratada	250	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120
Fenilbutazona	200	5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120
Nitrofurantoina	50	5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90
Rifampicina	300	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90
Verapamilo Clorhidrato	40	5, 10, 15, 20, 30, 40, 60

3.3.1. AMPICILINA TRIHIDRATADA

Equipo:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)
Baño de agua
Disolutor Hanson-Research (Modelo SR8)
Espectrofotómetro Beckman UV_VIS (Modelo DU-68)
Parrilla de agitación (Modelo nuova II)
Potenciómetro Conductronic pH 10
Termómetro
Ultrasonido (Modelo Cavitator Ultrasonic Cleaner Mettler Ele

Reactivos y soluciones

Acido cítrico (J T Baker)
Agua destilada
Etanol (J T Baker)
Fosfato disódico anhidro (Merck)
Sulfato de cobre pentahidratado (J T Baker)
Solución amortiguadora de sulfato de cobre pH=5.2

Medio de disolución

Aqua destilada
Agua destilada desgasificada

Solución amortiguadora de sulfato de cobre pH=5.2

Disolver 15.22g de fosfato disódico anhidro, en suficiente agua para producir 536 ml y añadir solución al 2.1% m/v de ácido cítrico hasta que el pH se encuentre entre 5.15 y 5.25 (aproximadamente 464 ml)

Mezclar 985 ml de esta solución con 15 ml de solución 0.393% m/v de sulfato de cobre pentahidratado

Preparación de la curva

Pesar 20 mg de estándar de ampicilina trihidratada, adicionar 1 ml de etanol, agitar, y adicionar agua, colocar en el ultrasonido 10 min, aforar a 100 ml con agua destilada. De ésta solución tomar las alícuotas correspondientes y aforar con solución amortiguadora de CuSO_4 , $\text{pH}=5.2$ para obtener concentraciones de 12, 16, 20, 32, 40 mcg/ml.

Colocar en baño maría a 75°C durante 30 min, enfriar rápidamente. Leer en el espectrofotómetro a 320 nm, utilizando como blanco solución amortiguadora de sulfato de cobre $\text{pH}=5.2$ (³⁰).

TABLA No III

METODOLOGIA DE DISOLUCION PARA AMPICILINA TRIHIDRATADA

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCION	VOLUMEN (ml)	VEL. DE AGITACION (rpm)	TIEMPO (min)
AMPICILINA $3\text{H}_2\text{O}$	Canastilla	Agua destilada	900	100	120

Al obtener cada perfil de disolución se calcularon los parámetros de constantes de disolución K, $t_{1/2}$, y TMD de acuerdo a lo siguiente

$$K(h^{-1}) = \text{Constante de velocidad de disolución.} \\ \log(1-Q/Q_a) = -K_d / 2.303 = \ln t/2$$

Donde K_d de la gráfica que relacione el logaritmo de $1-Q/Q_a$ con el tiempo, se obtiene una recta, con pendiente igual a $-K_d/2.303$ de la cual podemos caracterizar la constante de velocidad, de disolución de primer orden, K_d . Donde Q_a es la cantidad de fármaco en solución luego de un tiempo infinito. Q_t es la cantidad de fármaco que pasa en solución a tiempo t .

$t_{1/2}(\text{hr}) = \text{Tiempo de vida media}$

$$t_{1/2} = t_{50\%} = 0.693/K_d$$

TMD(min)= Tiempo medio de disolución

$$\text{TMD} = \frac{t(A_2 - A_1)}{A} \text{ días}$$

En donde A1= Porciento disuelto al tiempo 1

A2= Porciento disuelto al tiempo 2

A3= Porciento disuelto al tiempo α ⁽³³⁾

3.3.2. FENILBUTAZONA

Equipo:

Balanza analítica Sartonus (Modelo A210P)
Disolutor Hanson Research (Modelo SR 6)
Espectrofotómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68)
Potenciómetro Conductrónico pH 10

Reactivos y soluciones

Fosfato de potasio monobásico (Mallinckrodt AR)
Agua destilada
Hidróxido de sodio (Mallinckrodt Ar)
Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5

Medio de disolución

Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5

Colocar 50 ml de solución de fosfato de potasio monobásico 0.2M, en un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar 40.7 ml de solución de hidróxido sodio 0.2M. Llevar al volumen con agua

Preparación de la curva de calibración:

Pesar 12.5 mg del estándar de referencia, colocar éste en un matraz volumétrico de 25ml, disolver y aforar al volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5. De ésta solución tomar las alícuotas necesarias para obtener las concentraciones de 2.5, 10, 15, 20 mcg/ml.

Leer en el espectrofotómetro a 264 nm. ⁽³⁰⁾

TABLA IV
METODOLOGÍA DE DISOLUCIÓN PARA FENILBUTAZONA

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCIÓN	VOLUMEN (ml)	VEL. DE AGITACION (rpm)	TIEMPO (min)
FENILBUTAZONA	Canastilla	Sol amortiguadora de fosfatos pH=7.5	900	100	120

3.3.3. NITROFURANTOINA

Equipo:

Balanza analítica Sartonus (Modelo A210P)
Cronómetro (Hanhart)
Disolutor Hanson-Research (Modelo SR6)
Espectrofotómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68)
Potenciómetro Conductronic pH 10

Reactivos y soluciones

Dimetilformamida (J.T.Baker)
Fosfato de potasio monobásico (Mallinckrodt)
Hidróxido de sodio (Mallinckrodt)
Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2

Medio de disolución

Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2

Colocar 50 ml de solución de fosfato de potasio monobásico 0.2M, en un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar 34.7 ml de solución de hidróxido de sodio 0.2M. Llevar al volumen con agua

Preparación de curva de calibración

Pesar 12.5 mg de estándar, colocar en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver con 2ml de dimetilformamida y aforar con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2. Tomar de ésta solución las alícuotas correspondientes para obtener las concentraciones, 2.5, 10, 15, 20 mcg/ml Leer directamente al espectrofotómetro a 375 nm. En la preparación de ésta curva es necesario, proteger las soluciones de la luz. ⁽³⁰⁾

TABLA V
METODOLOGIA DE DISOLUCION PARA NITROFURANTOINA

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCION	VOLUMEN (ml)	VEL. DE AGITACION (rpm)	TIEMPO (min)
NITROFURANTOINA	Canastilla	Sol amortiguadora de fosfatos pH=7.2	900	100	90

3.3.4. RIFAMPICINA

Equipo:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)
Cronómetro (Hanhart)
Disolutor Hanson-Research (Modelo SR6)
Espectrofotómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68)

Reactivos y soluciones:

Acido clorhídrico (J.T. Backer)
Acido clorhídrico 0.1 N
Agua destilada

Medio de disolución:

Acido clorhídrico 0.1N

Colocar 8.1 ml de ácido clorhídrico concentrado en un matraz volumétrico de 1000 ml y aforar con agua hasta volumen.

Preparación de la curva de calibración:

Pesar 20 mg de estándar, colocar en un matraz volumétrico de 25 ml, disolver con ácido clorhídrico 0.1N y aforar al volumen con la misma solución, tomar las alícuotas correspondientes para obtener las concentraciones de 8.0, 16.0, 32.0, 64.0, 96.0 mcg/ml. Leer en el espectrofotómetro a 475 nm. ⁽³⁰⁾

TABLA VI
METODOLOGIA DE DISOLUCION PARA RIFAMPICINA

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCION	VOLUMEN (ml)	VEL. DE AGITACION (rpm)	TIEMPO (min)
RIFAMPICINA	Canastilla	Ac. Clorhídrico 0.1N	900	50	90

3.3.5. VERAPAMILO

Equipo:

Balanza analítica Sartorius (Modelo A 210 P)
Cronómetro (Hanhart)
Disolutor Hanson-Research (Modelo SR 6)
Espectrofotómetro Bechman UV-VIS (Modelo DU-68)

Reactivos y soluciones:

Acido clorhidrico (J T. Baker)
Acido clorhidrico 0.1N

Medio de disolución:

Acido clorhidrico 0.1N
Colocar 8 ml de acido clorhidrico concentrado en un matraz volumétrico de 1000 ml y aforar con agua hasta el volumen

Preparación de la curva de calibración:

Pesar 25.0 mg de estándar de referencia, colocar en un matraz volumétrico de 50 ml, disolver con HCL 0.1N, colocar en el ultrasonido durante 5 minutos, aforar al volumen. De ésta solución tomar las alícuotas necesarias para obtener concentraciones de 4.0, 10.0, 25.0, 50.0, 60.0 mcg/ml. Leer en el espectrofotómetro a 278 nm, utilizando como blanco HCL 0.1N. (20)

TABLA VII
METODOLOGIA DE DISOLUCION PARA VERAPAMILO

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCION	VOLUMEN (ml)	VEL. DE AGITACION (rpm)	TIEMPO (min)
VERAPAMILO	Paletas	Ac. Clorhidrico 0.1N	900	50	90

IV RESULTADOS

4.1. AMPICILINA TRIHIDRATADA

Los resultados de las pruebas de control realizadas a la materia prima de Ampicilina trihidratada se muestran en la tabla No. 8

Las fotografías de caracterización y tamaño de partícula se observan en las figuras No. 1 y 2. Las gráficas correspondientes al tamaño de partícula se presentan en la figura No. 3

La prueba de calorimetría diferencial de barrido no se realizó a ésta materia prima, ya que presenta problemas de descomposición en su fusión y ataque a la celda del calorímetro.

Los perfiles de disolución se muestran en la figura No. 4 y los resultados de K, $t \frac{1}{2}$ y TMD en la tabla No. 9

Los resultados de validación del método analítico empleado para evaluar el perfil de disolución de la Ampicilina trihidratada, se presenta en la tabla No. 10

4.1.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Ampicilina 3H₂O

AMPICILINA TRIHIDRATADA						
LOTE	DESCRIPCION	TAMANO DE PARTICULA		DENSIDAD		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		Micras	%Particulas	APA	REAL (g/ml)	
A-1	POLVO FINO BLANCO	< 5	29	0.296	0.479	0.328
		>5<10	59			
		>10<20	12			
		>20<30	0			
		>30	0			
A-2	POLVO FINO BLANCO	< 5	28	0.324	0.507	0.309
		>5<10	67			
		>10<20	5			
		>20<30	0			
		>30	0			
B-1	POLVO FINO BLANCO	< 5	0	0.228	0.426	0.180
		>5<10	19			
		>10<20	36			
		>20<30	24			
		>30	21			
B-2	POLVO FINO BLANCO	< 5	2	0.251	0.464	0.261
		>5<10	24			
		>10<20	46			
		>20<30	17			
		>30	11			
B-3	POLVO FINO BLANCO	< 5	0	0.243	0.424	0.229
		>5<10	32			
		>10<20	49			
		>20<30	16			
		>30	3			



Figura No. 1

Fotografía microscópica con el objetivo de 40X para la Ampelina Tribotata Lote A-1



Figura No. 2

Fotografía microscópica con el objetivo de 40X para la Ampelina Tribotata Lote B-1

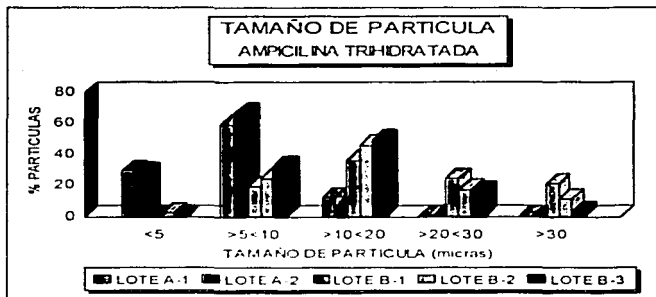


Figura No 3
Control de tamaño de partícula de Ampicilina 3H₂O

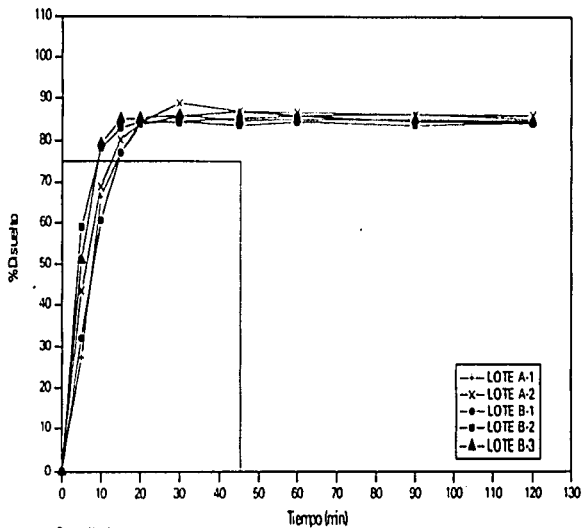


Figura No 4
 Perfil de solución de Ampicilina Trihidratada
 Medio de solución: Agua destilada Q=75%, 45mm
 Método de solución 1 (Canastilla) RPM 100 Temperatura 37C

TABLA No. IX
4.1.2. PARAMETROS DE DISOLUCION DE AMPICILINA
DIFERENTES PROVEEDORES

AMPICILINA TRIHIDRATADA

LOTE	K (min ⁻¹)	t _{1/2} (min)	TMD(min)
A-1	0.0623	11.11	8.99
A-2	0.0567	12.21	8.09
B-1	0.0607	11.42	9.33
B-2	0.0614	11.28	7.06

4.1.3 Los resultados de la validación del método de disolución de Ampicilina 3H₂O se muestran en la tabla No. X

TABLA No. X

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA EN SOLUCION REGULADORA DE SULFATO DE COBRE pH=5.2 PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION

Conc. (mcg/ml)	1er Día					2do. Día				
	Absorbancia				X	% C.V.	Absorbancia			X
12.0	0.3210	0.3150	0.3300	0.3220	2.34	0.3350	0.3360	0.3220	0.3310	2.35
16.0	0.4630	0.4520	0.4570	0.4570	1.20	0.4610	0.4670	0.4590	0.4623	0.90
20.0	0.5710	0.5710	0.5870	0.5763	1.60	0.6000	0.6020	0.5960	0.5993	0.50
32.0	0.9700	0.9650	0.9860	0.9736	1.13	1.0120	1.0090	0.9860	1.0023	1.42
40.0	1.2550	1.2320	1.2630	1.2500	1.28	1.2670	1.2840	1.2790	1.2833	0.31
r	0.9996	0.9999	0.9999	0.9998		0.9999	0.9999	0.9998	0.9999	
l	-0.078	-0.076	-0.075	-0.076		-0.080	-0.073	-0.084	-0.079	
m	0.0330	0.0326	0.0333	0.033		0.0341	0.0339	0.0339	0.0339	

4.2. FENILBUTAZONA

Los resultados de control se muestran en la tabla No. 11

Las fotografías de caracterización y tamaño de partícula se observa en las figura No.5 y 6. Las gráficas correspondientes al tamaño de partícula se presentan en la figura No. 7

Los resultados de Calorimetría diferencial de barrido se presentan en las tablas No. 12 y 13.

Los perfiles de disolución se muestran en la figura No. 21, y los resultados de K_{1/2} y TMD en la tabla No. 14

Los resultados de validación del método analítico empleado para evaluar el perfil de disolución de Fenilbutazona, se presenta en la tabla No. 15

4.2.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Fenilbutazona

FENILBUTAZONA						
LOTE	DESCRIPCION	TAMAÑO DE PARTICULA		DENSIDAD		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		Micras	%Particulas	APA (g/ml)	REAL (g/ml)	
A-1	POLVO FINO BLANCO	<10	16	0.204	0.303	0.079
		>10<20	37			
		>20<30	41			
		>30<50	5			
		>50	1			
A-2	POLVO FINO BLANCO	<10	20	0.200	0.313	0.027
		>10<20	51			
		>20<30	26			
		>30<50	3			
		>50	0			
A-3	POLVO FINO BLANCO	<10	12	0.200	0.303	0.202
		>10<20	42			
		>20<30	41			
		>30<50	5			
		>50	0			
B-1	POLVO FINO BLANCO	<10	14	0.181	0.288	0.060
		>10<20	41			
		>20<30	32			
		>30<50	10			
		>50	3			
B-2	POLVO FINO BLANCO	<10	6	0.161	0.293	0.080
		>10<20	12			
		>20<30	30			
		>30<50	22			
		>50	30			



Figura No. 5
Fotografía microscópica con el objetivo de 40X para la Femitubazona Lote: A-1



Figura No. 6
Fotografía microscópica con el objetivo de 40X para la Femitubazona Lote: B-1

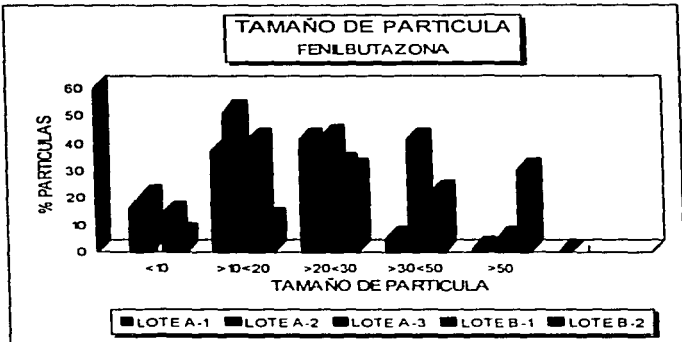


Figura No. 7
Control del tamaño de partícula de Fenibutazona

4.2.2. LOS RESULTADOS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) PARA FENIBUTAZONA SE MUESTRAN EN LAS TABLAS No. XII y No. XIII

TABLA No. XII
Resultados de entalpia y puntos de fusión para Fenibutazona

LOTE	TASA DE CALENTAMIENTO (°C/min)	ENTALPIA (J/g)	PUNTO DE FUSION (°C)
A-1	20	70.81	102.32
A-2	20	94.39	102.75
A-3	20	79.20	102.10
B-1	20	70.28	102.21
B-2	20	95.15	102.96

TABLA No. XIII
Resultados de pureza de los lotes de Fenibutazona

LOTE	PUNTO DE FUSION (°C)	ENTALPIA (KJ/mol)	PUREZA (%)
A-2	107.0	25.9	99.26
A-3	107.4	23.9	98.82
B-1	105.9	25.8	99.21

Calorimetría Diferencial de Barrido

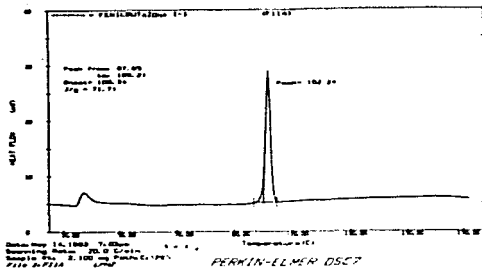


Figura No. 8
Curva calorimétrica por DSC para Fenibutazona Lote A-1

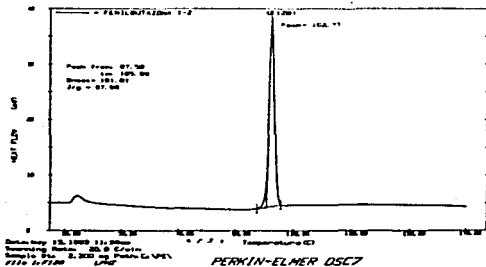


Figura No. 9
Curva calorimétrica por DSC para Fenibutazona Lote A-2

Calorimetría Diferencial de Barrido

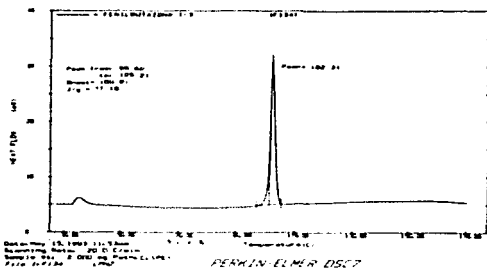


Figura No. 10
Curva Calorimétrica por DSC para Fenibutazona Lot: A-3

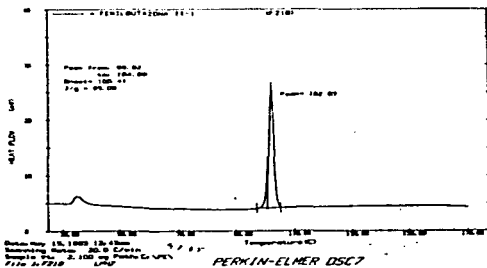


Figura No. 11
Curva Calorimétrica por DSC para Fenibutazona Lot: B-1

Calorimetria Diferencial de Barrido

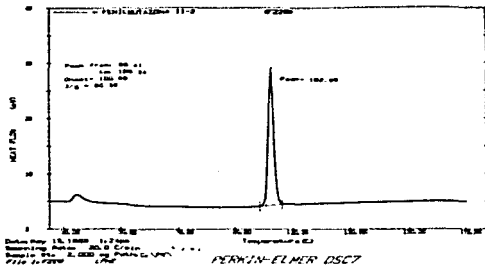


Figura No 12
Curva Calorimétrica por DSC para Fenibutazona Lote B-2

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

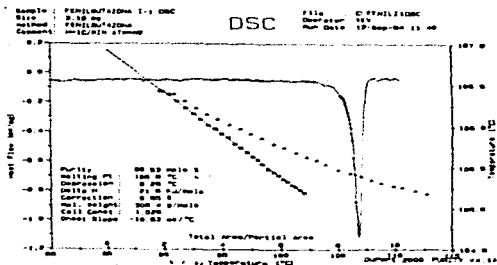


Figura No. 13

Curva calorimétrica por DSC para la determinación de pureza de Fenibutazona Lote:A-1

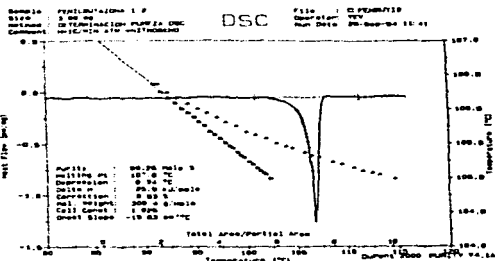


Figura No. 14

Curva calorimétrica por DSC para la determinación de pureza de Fenibutazona Lote:A-2

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

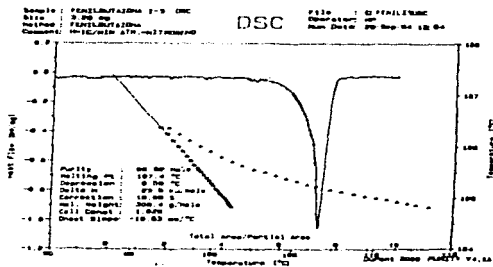


Figura No. 15

Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Fenibutazona Lote:A-3

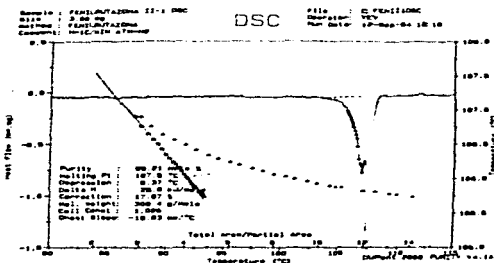


Figura No. 16

Curva calorimétrica por DSC para la determinación de pureza de Fenibutazona Lote:B-1

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

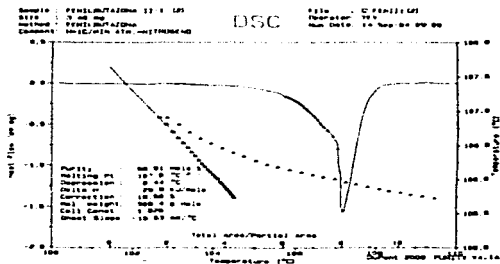


Figura No. 17

Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Fenibutazona Lote B-1(segunda muestra)

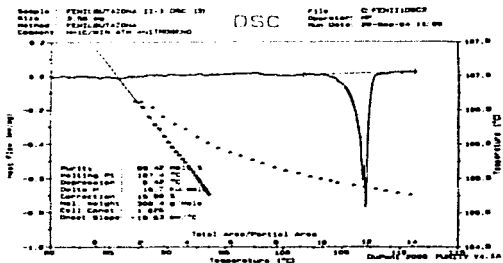


Figura No. 18

Curva Calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Fenibutazona Lote B-1 (tercera muestra)

Análisis Termogravimétrico

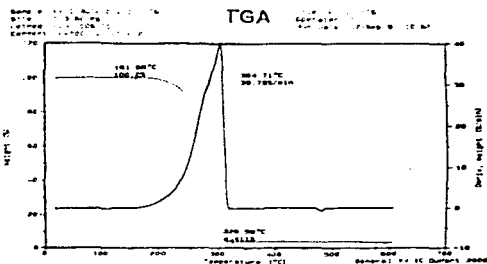


Figura No. 19

Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Fenibutazona Lote: A-1

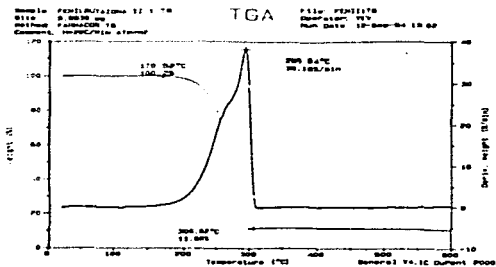
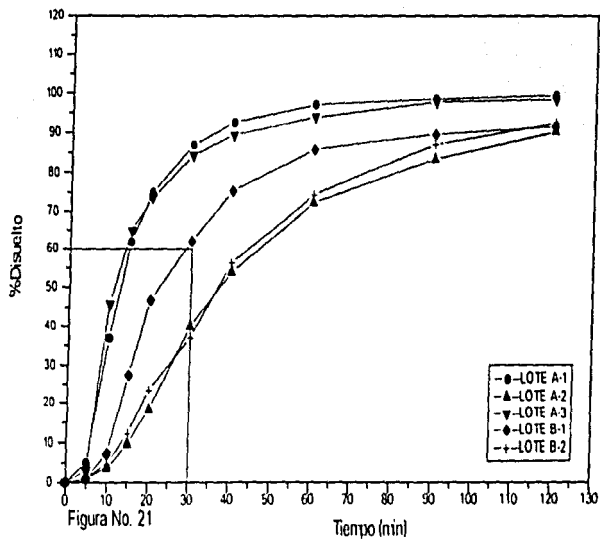


Figura No. 20

Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Fenibutazona Lote: B-1



Perfil de Disolución de Fenibutazona
 Medio de disolución Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5 Q=60% 30min
 Método 1 (Canastilla) RPM100 Temperatura 37C

TABLA No. XIV

4.2.3. PARAMETROS DE DISOLUCION DE FENILBUTAZONA
DIFERENTES PROVEEDORES

FENILBUTAZONA

LOTE	K (min ⁻¹)	t _{1/2} (min)	TMD(min)
A-1	0 0408	16 98	20 95
A-2	0 0211	32 84	49 11
A-3	0 0334	20 75	21 53
B-1	0 0235	29 48	47 90
B-2	0 0226	30 66	32 16

4.2.4. Los resultados de la validación del método de disolución de la Fenilbutazona se muestran en la tabla No. XV

TABLA No. XV

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE FENILBUTAZONA
EN SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS pH=7.5 PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION

Conc. (mcg/ml)	1er Día				2do. Día					
	Absorbancia			X	% C.V.	Absorbancia			X	% C.V.
2.0	0.1350	0.1350	0.1340	0.1346	0.4287	0.1330	0.1320	0.1330	0.1327	0.435
5.0	0.3350	0.3340	0.3350	0.3346	0.1725	0.3250	0.3250	0.3270	0.3270	0.612
10.0	0.6790	0.6680	0.6730	0.6733	0.8179	0.6670	0.6670	0.6610	0.6650	0.520
15.0	1.0100	0.9860	1.0030	0.9996	1.2346	0.9880	0.9870	0.9810	0.9853	0.384
20.0	1.3510	1.3240	1.3400	1.3393	1.014	1.3120	1.3150	1.3210	1.3160	0.348
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	
l	0.0005	0.0044	0.0007	0.0015		0.0020	0.0025	-0.0006	0.0013	
m	0.0675	0.0658	0.0669	0.0668		0.0656	0.0657	0.0659	0.0657	

02832 ON 17 20 11/15
 0731017818 17 20 11/15
 02832 11/15

4.3. NITROFURANTOINA

Los resultados de control se muestran en la tabla No. 16

Las fotografías de caracterización y tamaño de partícula se observan en las figuras No. 22 y 23. Las gráficas correspondientes al tamaño de partícula se presentan en la figura No. 24.

Para Nitrofurantoina, sólo se efectuó la prueba de TGA, ya que ésta se descompone con el portamuestras de aluminio utilizado en DSC.

Los perfiles de disolución se muestran en la figura No. 27 y los resultados de K, $t_{1/2}$ TMD en la tabla No. 17

Los resultados de validación del método analítico empleado para evaluar el perfil de disolución de Nitrofurantoina se muestran en la tabla No. 18.

TABLA No. XVI

4.3.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Nitrofurantoina

NITROFURANTOINA						
LOTE	DESCRIPCION	TAMAÑO DE PARTICULA		DENSIDAD REAL		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		Micras	%Particulas	APA (g/ml)	REAL (g/ml)	
A-1	POLVO FINO AMARILLO-LIMON	<100	47	0.359	0.530	1.17
		>100<200	42			
		>200<300	8			
		>300<400	3			
		>400<500	0			
		>500	0			
B-1	CRISTALES AMARILLO-LIMON	<100	0	0.775	0.839	2.09
		>100<200	8			
		>200<300	8			
		>300<400	17			
		>400<500	22			
		>500	45			
B-2	CRISTALES AMARILLO-LIMON	<100	11	0.767	0.822	2.19
		>100<200	14			
		>200<300	23			
		>300<400	27			
		>400<500	11			
		>500	14			
B-3	CRISTALES AMARILLO-LIMON	<100	6	0.761	0.833	2.79
		>100<200	16			
		>200<300	22			
		>300<400	27			
		>400<500	11			
		>500	18			



Figura No. 22
Fotografía microscópica con el objetivo de 10X para la Nitroturantonium I de A-1



Figura No. 23
Fotografía microscópica con el objetivo de 10X para la Nitroturantonium Let-B-1

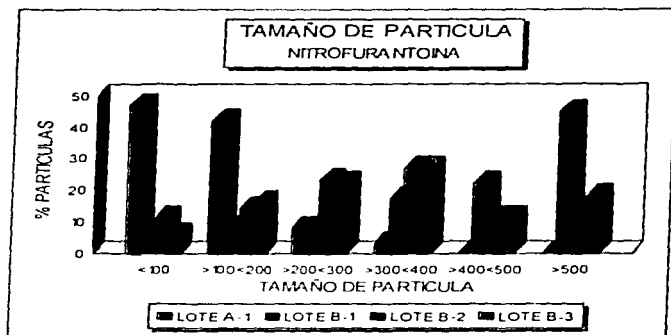


Figura No. 24
Control del tamaño de partícula de Nitrofurantoina

Análisis Termogravimétrico

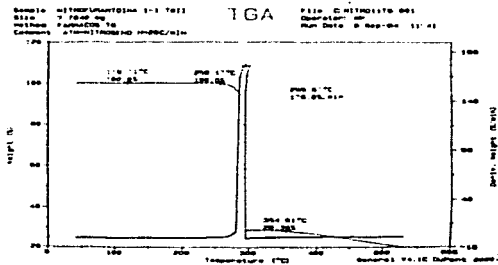


Figura No. 25
 Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Nitrofurantoina Lote :A-1

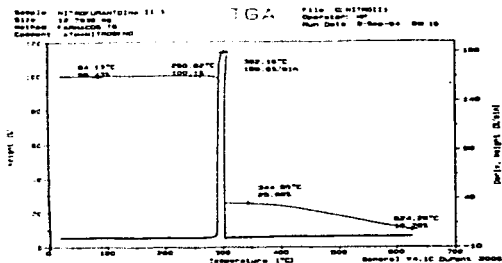


Figura No. 26
 Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Nitrofurantoina Lote :B-1

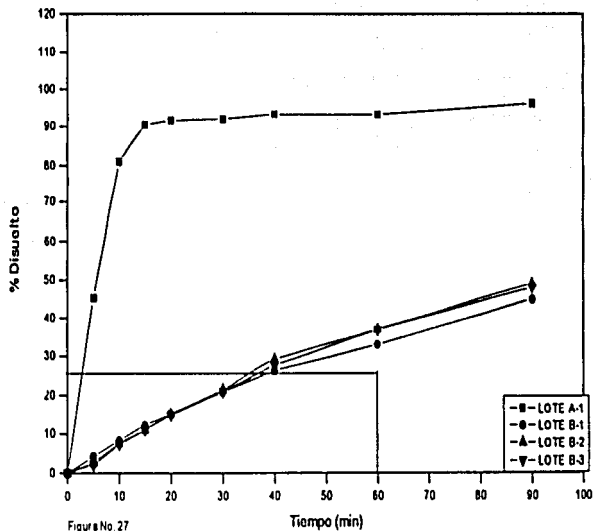


Figura No. 27

Perfil de disolución de Nifedipina

Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfato pH=7.2 Q=Q5% 60 min

Método 1 (Canastilla) RPM 100 Temperatura 37C

TABLA No. XVII

4.3.2. PARAMETROS DE DISOLUCION DE NITROFURANTOINA
DIFERENTES PROVEEDORES

NITROFURANTOINA

LOTE	K (min ⁻¹)	t _{1/2} (min)	TMD(min)
A-1	0.1422	4.87	11.21
B-1	0.01327	52.22	45.48
B-2	0.01597	43.38	45.84
B-3	0.01559	44.44	45.89

4.3.3 Los resultados de la validación del método de disolución de la Nitrofurantoína se muestran en la tabla No.XVII

TABLA No XVII

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE NITROFURANTOINA
EN SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS pH=7.2 PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Conc. (mcg/ml)	1er Dia				2do. Dia					
	Absorbancia			X	% C.V.	Absorbancia			X	% C.V.
2.0	0.1500	0.1480	0.1540	0.1506	2.02	0.1540	0.1500	0.1500	0.1513	1.53
5.0	0.3790	0.3740	0.3770	0.3766	0.668	0.3770	0.3810	0.3750	0.3776	0.8089
10.0	0.7650	0.7490	0.7550	0.7563	1.068	0.7490	0.7580	0.7480	0.7516	0.7327
15.0	1.1280	1.1200	1.1270	1.1250	0.387	1.1280	1.1420	1.1240	1.1313	0.8354
20.0	1.5040	1.4960	1.5110	1.5036	0.499	1.5170	1.5210	1.5040	1.5140	0.5870
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	
l	0.004	-0.0007	0.0014	0.0015		-0.0014	-0.0015	-0.0015	-0.0015	
m	0.0751	0.0748	0.0753	0.0751		0.0756	0.0761	0.0751	0.0756	

4.4. RIFAMPICINA

Los resultados de las pruebas de control realizadas a la Rifampicina se muestran en la tabla No. 19

Las fotografías de caracterización y tamaño de partícula se observan en las figuras No. 28 y 29. La gráfica de tamaño de partícula se presenta en la figura no. 30.

Los resultados de calorimetría diferencial de barrido obtenidos, no presentan algún pico definido para Rifampicina

Los perfiles de disolución se muestran en la figura No. 44 y los resultados de K , $t_{1/2}$ y TMD en la tabla No. 20.

Los resultados de validación del método analítico empleado para evaluar el perfil de disolución de la Rifampicina, se presentan en la tabla No. 21.

4.4.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Rifampicina

RIFAMPICINA						
LOTE	DESCRIPCION	TAMANO DE PARTICULA		DENSIDAD REAL		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		Micras	%Particulas	APA	(g/ml)	
A-1	CRISTALES FINOS ANARANJADO-ROJIZO	<10	0	0.281	0.420	0.358
		>10<20	19			
		>20<30	37			
		>30<40	19			
		>40<50	16			
>50	9					
A-2	CRISTALES FINOS ANARANJADO-ROJIZO	<10	0	0.286	0.417	0.458
		>10<20	12			
		>20<30	42			
		>30<40	26			
		>40<50	9			
>50	11					
B-1	POLVO AMORFO CAFE ROJIZO	<10	5	0.435	0.625	0.863
		>10<20	9			
		>20<30	17			
		>30<40	15			
		>40<50	15			
>50	39					
C-1	POLVO AMORFO ROJO OSCURO	<10	16	0.555	1.0	0.796
		>10<20	20			
		>20<30	12			
		>30<40	20			
		>40<50	3			
>50	29					
C-2	POLVO AMORFO ROJO CLARO	<10	18	0.389	0.615	1.002
		>10<20	38			
		>20<30	22			
		>30<40	12			
		>40<50	6			
>50	4					



Figura No. 28
Fotografía microscópica con el objetivo de 40x para la Rifampicina Lote: A-1



Figura No. 29
Fotografía microscópica con el objetivo de 40X para la Rifampicina Lote: B-1

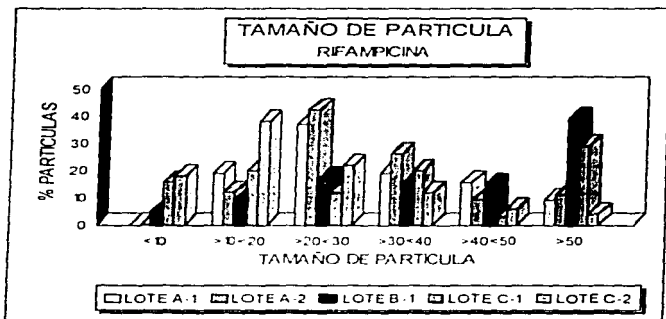


Figura No 30
Control del tamaño de partícula de Rifampicina.

Calorimetría Diferencial de Barrido

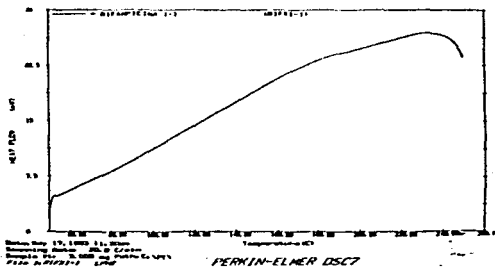


Figura No. 31
Curva calorimétrica por DSC para Rifampicina Lote: A-1

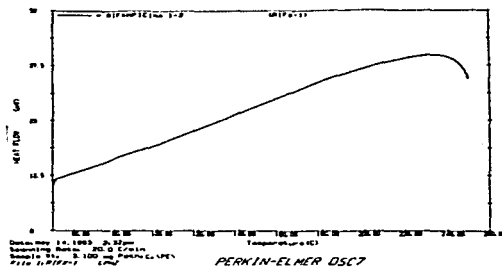


Figura No. 32
Curva calorimétrica por DSC para Rifampicina Lote: A-2

Calorimetría Diferencial de Barrido

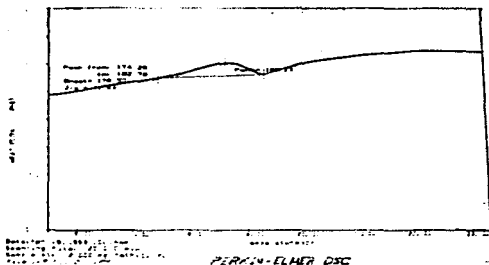


Figura No.33
Curva calorimétrica por DSC para Rifampicina Lote: B-1

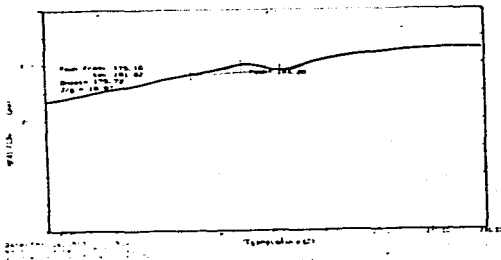


Figura No. 34
Curva Calorimétrica por DSC para Rifampicina Lote: C-1

Calorimetría Diferencial de Barrido

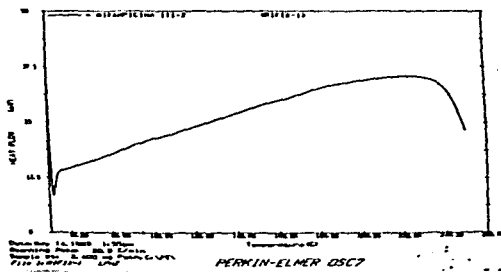


Figura No. 35
Curva calorimétrica por DSC para Rifampicina Lote: C-2

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

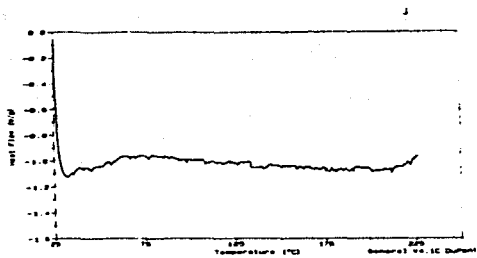


Figura No. 36
Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Rifampicina Lote: A-1

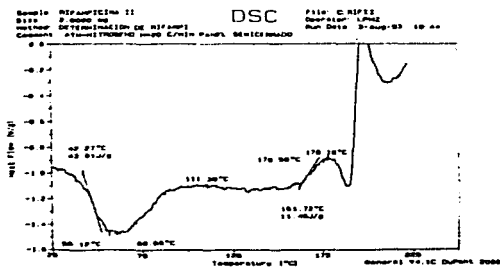


Figura No. 37
Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Rifampicina Lote: B-1

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

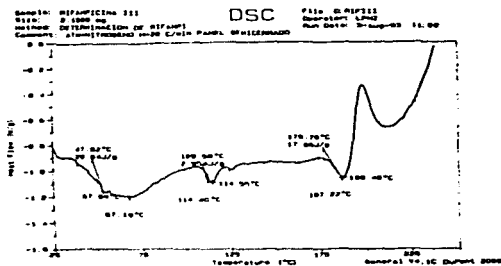


Figura No. 38

Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Rifampicina Lote: C-1

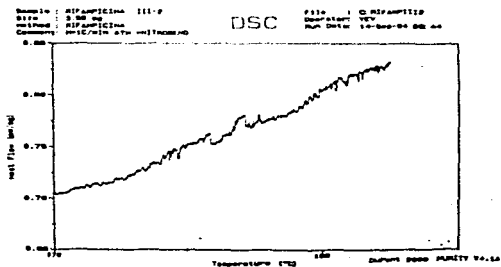


Figura No. 39

Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Rifampicina Lote: C-2

Análisis Termogravimétrico

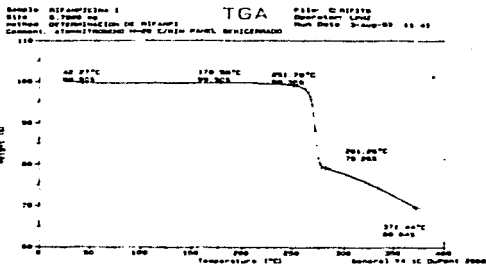


Figura No. 40
Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Rifampicina Lote: A-1

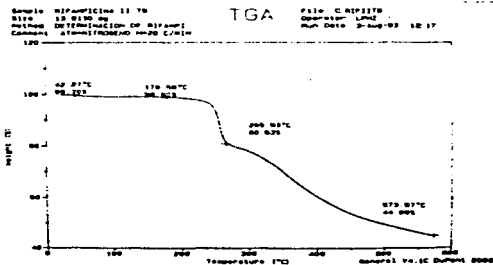


Figura No. 41
Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Rifampicina Lote: B-1

Análisis Termogravimétrico

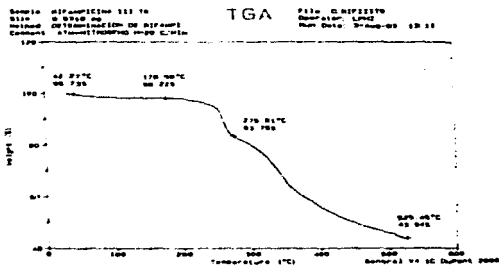


Figura No. 42
Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Rifampicina Lote: C-1

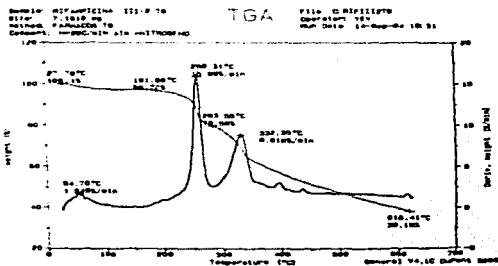


Figura No. 43
Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Rifampicina Lote: C-2

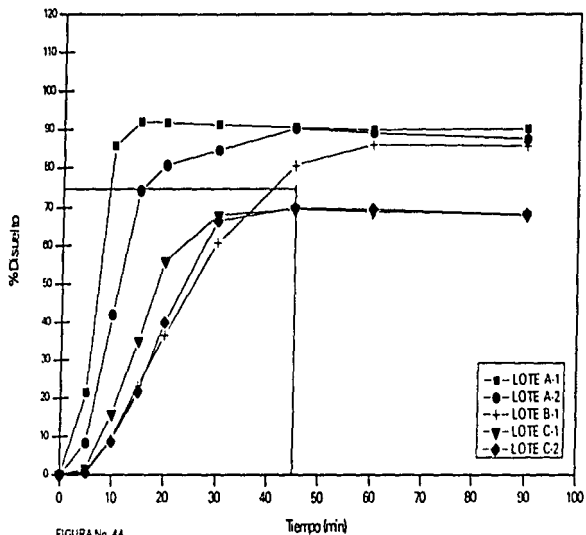


FIGURA No 44
 Perfil de disolución de Rifampicina
 Método de disolución HClO 1.0x75%45min
 Método 1 (Canastilla) RPM 100 Temperatura 37°C

TABLA No. XX

4.4.2. PARAMETROS DE DISOLUCION DE RIFAMPICINA
DIFERENTES PROVEEDORES

RIFAMPICINA

LOTE	K (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	TMD(min)
A-1	0.1416	4.89	9.04
A-2	0.0933	7.43	14.74
B-1	0.0388	17.86	29.18
C-1	0.0408	14.44	18.29
C-2	0.0360	26.13	22.61

4.4.3. Los resultados de la validación del método de disolución de Rifampicina se muestran en la tabla No.XXI

TABLA No XXI

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE RIFAMPICINA
EN SOLUCION DE HCL 0.1N PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION

Conc. (mcg/ml)	1er Día				2do. Día					
	Absorbancia			X	% C.V.	Absorbancia			X	% C.V.
8.0	0.0900	0.0920	0.0910	0.0910	1.09	0.0910	0.0910	0.0930	0.0916	1.25
16.0	0.1720	0.1740	0.1740	0.1733	0.66	0.1730	0.1750	0.1740	0.1740	0.57
32.0	0.3240	0.3380	0.3330	0.3316	2.13	0.3300	0.3350	0.3360	0.3336	0.96
64.0	0.6530	0.6570	0.6620	0.6573	0.68	0.6560	0.6560	0.6580	0.6566	0.17
96.0	0.9590	0.9790	0.9670	0.9683	1.03	0.9610	0.9700	0.9600	0.9703	0.97
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	
l	0.0117	0.0131	0.0141	0.0136		0.0139	0.0142	0.01280	0.0136	
m	0.0099	0.0100	0.0099	0.0099		0.0099	0.0099	0.0100	0.0099	

4.5. SULFATO FERROSO HEPTAHIDRATADO

Los resultados de las pruebas de control se muestran en la tabla No. 22

La gráfica de tamaño de partícula se muestra en la figura No. 45.

TABLA No. XXII

4.5.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Sulfato Ferroso 7H₂O

SULFATO FERROSO 7H ₂ O						
LOTE	DESCRIPCION	TAMANO DE PARTICULA		DENSIDAD		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		mm	%Particulas	APA	REAL (g/ml)	
A-1	GRANULOS AZUL-VERDE	0.840	9.14	0.835	0.911	6.91
		0.590	39.42			
		0.420	26.43			
		0.250	14.72			
		0.177	2.17			
		0.149	1.41			
		<0.149	0.14			
A-2	GRANULOS AZUL-VERDE	0.840	5.73	0.772	0.912	7.76
		0.590	33.36			
		0.420	33.38			
		0.250	12.74			
		0.177	1.72			
		0.149	1.12			
		<0.149	11.45			
A-3	GRANULOS AZUL-VERDE	0.840	6.23	0.834	0.975	6.72
		0.590	34.48			
		0.420	39.09			
		0.250	14.96			
		0.177	1.56			
		0.149	0.71			
		<0.149	2.96			
A-4	GRANULOS AZUL-VERDE	0.840	3.77	0.802	0.919	10.09
		0.590	17.99			
		0.420	47.69			
		0.250	18.19			
		0.177	2.82			
		0.149	2.53			
		<0.149	7.0			
B-1	GRANULOS AZUL-VERDE	0.840	0.81	0.917	1.009	7.20
		0.590	27.70			
		0.420	45.54			
		0.250	18.52			
		0.177	1.94			
		0.149	1.38			
		<0.149	4.1			

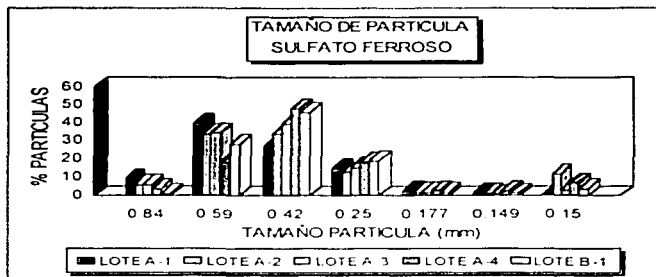


Figura No. 45
Control del tamaño de partícula de Sulfato Ferroso 7H₂O

Calorimetría Diferencial de Barrido

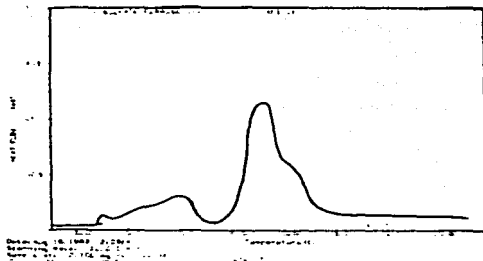


Figura No. 46
 Curva calorimétrica por DSC de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote:A-1

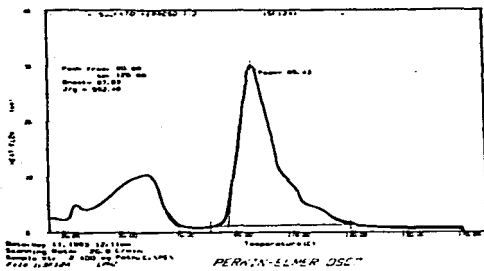


Figura No. 47
 Curva calorimétrica por DSC de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote:A-2

Calorimetría Diferencial de Barrido

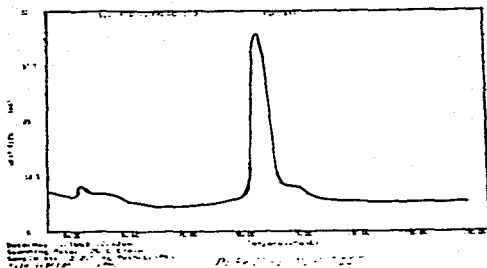


Figura No. 48
Curva calorimétrica por DSC de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote :A-3

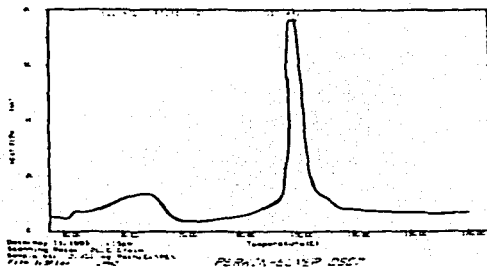


Figura No. 49
Curva calorimétrica por DSC de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote :A-4

Calorimetría Diferencial de Barrido

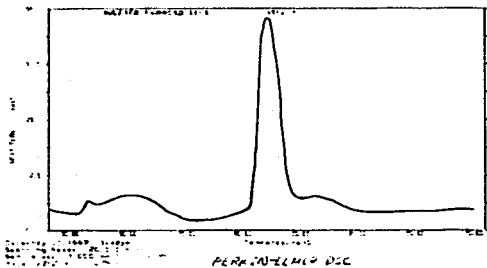


Figura No. 50
Curva calorimétrica por DSC de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote: B-1

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

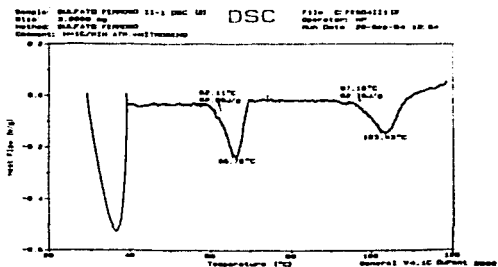


Figura No. 51

Curva calorimétrica por DSC para determinación de pureza de Sulfato Ferroso 7H₂O Lote :B-1

Análisis Termogravimétrico

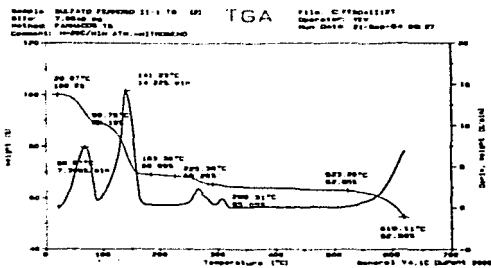


Figura No. 52
 Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Sulfato Ferroso 7H₂O Lote: B-1

4.6. VERAPAMILLO

Los resultados de las pruebas de control realizadas a el Verapamilo, se muestran en la tabla No.23.

Las fotografías de caracterización y tamaño de partícula se observan en las figuras No.53 y 54.

Los resultados de Calorimetría diferencial de barrido se presentan en las tablas No.24 y 25.

Los perfiles de disolución, se muestran en las figura No 63 y los resultados de K, $t_{1/2}$, y TMD en la tabla No 26

Los resultados de la validación del método analítico empleado, para evaluar el perfil de disolución de verapamilo se presenta en la tabla No 27

TABLA No XXII

4.6.1. Resultados de los controles efectuados a la materia prima de Verapamilo Clorhidrato

VERAPAMILO CLORHIDRATO						
LOTE	DESCRIPCION	TAMAÑO DE PARTICULA		DENSIDAD		VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)
		Micras	%Particulas	APA	REAL (g/ml)	
A-1	POLVO BLANCO	<10	73	0.238	0.455	0.217
		>10<20	19			
		>20<50	7			
		>50	1			
B-1	POLVO BLANCO	<10	34	0.294	0.454	0.159
		>10<20	40			
		>20<50	23			
		>50	3			
C-1	POLVO BLANCO	<10	42	0.385	0.625	0.250
		>10<20	37			
		>20<50	19			
		>50	2			



Figura 24-10

Fotografia microscópica em estereoscopia de 40x de um amálgam de prata-mercúrio.



Figura 24-11

Fotografia microscópica em estereoscopia de 40x de um amálgam de prata-mercúrio.

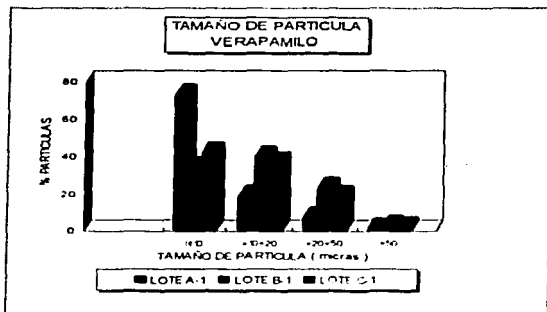


Figura No. 55
Control de Tamaño de partícula de Verapamilo

4.6.2. LOS RESULTADOS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) PARA VERAPAMILO CLORHIDRATO SE MUESTRAN EN LAS TABLAS No XXIV y No XXV

TABLA No XXIV

Resultados de entalpia y punto de fusión de los lotes de Verapamilo Clorhidrato

LOTE	TASA DE CALENTAMIENTO (°C/min)	ENTALPIA (J/g)	PUNTO DE FUSION (°C/min)
A-1	20	107.58	141.04
B-1	20	104.39	144.49
C-1	20	116.59	143.57

TABLA No. XXV

Resultados de Pureza de los lotes de Verapamilo Clorhidrato

LOTE	PUNTO DE FUSION (°C)	ENTALPIA (KJ/MOL)	PUREZA (%)
A-1	143.77	44.7	98.28%
B-1	144.06	58.06	97.07%

Calorimetría Diferencial de Barrido

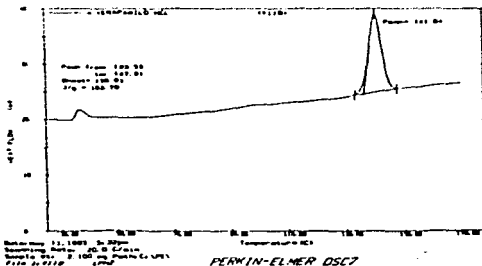


Figura No. 56
Curva calorimétrica por DSC de Verapamilo Clorhidrato Lote:A-1

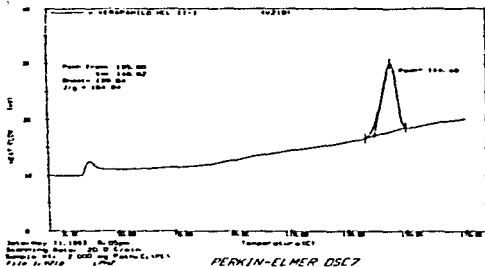


Figura No. 57
Curva Calorimétrica por DSC de Verapamilo Clorhidrato Lote:B-1

Colorimetría Diferencial de Barrido

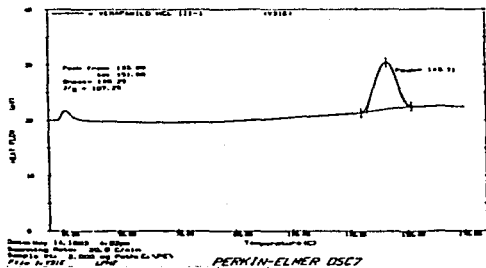


Figura No. 58
Curva Calorimétrica por DSC de Verapamilo Clorhidrato Lote:C-1

Calorimetría Diferencial de Barrido para determinación de pureza

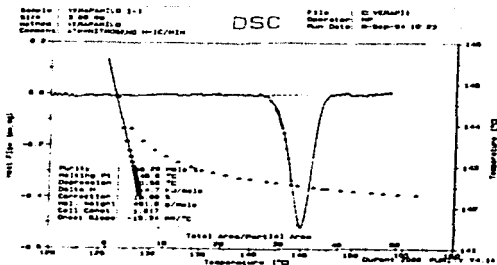


Figura No. 59

Curva calorimétrica por DSC para la determinación de pureza de Verapamilo Clorhidrato Lot: B-1

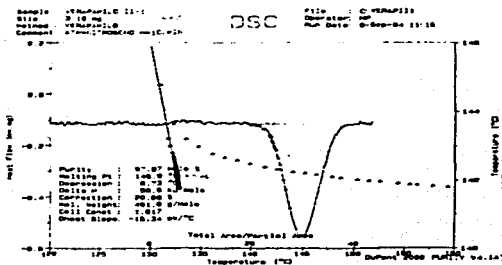


Figura No. 60

Curva calorimétrica por DSC para la determinación de pureza de Verapamilo Clorhidrato Lot: C-1

Análisis Termogravimétrico

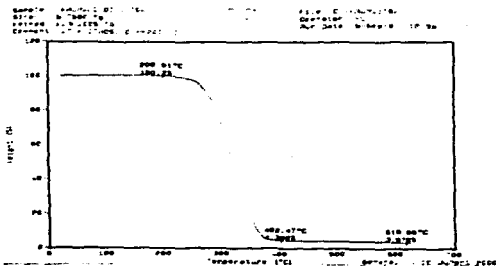


Figura No. 61

Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Verapamilo Clorhidrato Lote: B-1

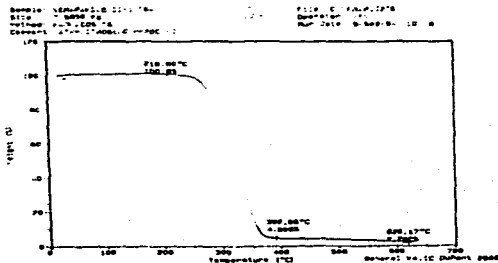


Figura No. 62

Curva calorimétrica por Análisis Termogravimétrico (TGA) para Verapamilo Clorhidrato Lote: C-1

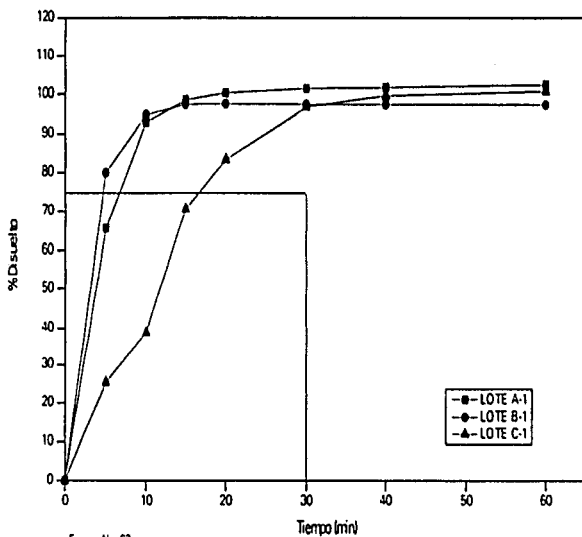


Figura No 63
 Perfil de disolución de Verapamilo
 Medio de disolución HCLO IN Q-75% 30min
 Método 2 (Paletas) RPM 50 Temperatura 37C

TABLA No. XXVI

4.6.3. PARAMETROS DE DISOLUCION DE VERAPAMILO CLORHIDRATO
DIFERENTES PROVEEDORES

VERAPAMILO CLORHIDRATO

LOTE	K (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	TMD(min)
A-1	0.1153	5.98	7.32
B-1	0.1342	5.16	6.02
C-1	0.1211	5.72	15.62

4.6.4. Los resultados de la validación del método de disolución de Verapamilo Clorhidrato se muestran en la tabla No. XXVII

TABLA No XXVII

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE VERAPAMILLO CLORHIDRATO
EN SOLUCION DE HCL 0.1N PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Conc. (mcg/ml)	1er Día					2do. Día				
	Absorbancia			X	% C.V.	Absorbancia			X	% C.V.
4.0	0.460	0.450	0.450	0.0453	1.27	0.450	0.450	0.0460	0.0453	1.27
10.0	0.1150	0.1140	0.1140	0.1143	0.505	0.1120	0.1140	0.1120	0.1266	1.02
25.0	0.2900	0.2850	0.2820	0.2856	1.410	0.2860	0.2840	0.2830	0.2843	0.537
50.0	0.5700	0.5730	0.5680	0.5730	0.873	0.5730	0.5660	0.5650	0.5680	0.767
60.0	0.6980	0.6830	0.6860	0.6890	1.150	0.6860	0.6810	0.6770	0.6813	0.662
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		0.9999	0.9999	0.9999	0.9998	
l	-0.0009	-0.0003	-0.0013	-0.0008		-0.0014	0.0001	0.0003	0.0058	
m	0.0116	0.0114	0.0114	0.0114		0.0114	0.0113	0.0113	0.0112	

V ANALISIS DE RESULTADOS

5.1 AMPICILINA TRIHIDRATADA

Los diferentes lotes analizados de Ampicilina trihidratada cumplen con lo especificado en la USP XXII, en lo que se refiere a la descripción de la materia prima.

En cuanto a las pruebas físicas realizadas, tamaño de partícula, densidad aparente real, y velocidad de flujo se obtiene que en la primera prueba, el tamaño de partícula para el proveedor A en sus dos lotes es semejante, encontrándose que su tamaño está entre 1 - 20 micras, estando en mayor proporción entre 5 - 10 micras. En el segundo proveedor "B" los tres lotes muestran semejanza en su tamaño de partícula, siendo la mayor frecuencia entre 10 - 20 micras.

Entre ambos proveedores existe diferencia en su tamaño, siendo en el proveedor "A" menor a "B" encontrándose en su mayor frecuencia "A" 5 - 10 micras y para "B" de 10 - 20 micras.

En la densidad aparente y real, para el primer caso difiere entre los dos lotes, para el proveedor "B" sus tres lotes muestran gran semejanza en ambos. Entre los dos proveedores hay diferencia, sin embargo el lote "A-1" es parecido a los lotes del proveedor "B". La velocidad de flujo es mayor en el primer proveedor "A" que en el proveedor "B", lo cual refleja el menor tamaño de partícula que presenta.

Observándose estas diferencias de tamaño de partícula en las figuras de fotografía para ambos proveedores "A" y "B" respectivamente.

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para los diferentes lotes de materia prima y tomando como referencia Q + 75% a 45 minutos para el producto terminado, los lotes de ambos proveedores cumplen con lo especificado en la USP XXI.

Se observa diferencia en los primeros minutos para ambos proveedores, siendo menor para los lotes "A-1", "A-2" y "B-1", éste último presenta mayor tamaño de partícula. El método analítico para la cuantificación de Ampicilina en solución amortiguadora de sulfato de cobre pH= 5.2, fue lineal en el intervalo de concentración trabajada de 12 a 40 mcg/ml y reproducible, ya que se obtuvo un coeficiente de correlación de $r=0.9999$ y un coeficiente de variación C V menor de 2.0% para cada

una de las concentraciones, excepto la más pequeña en la que se obtuvo un C.V. = 2,34 y C.V. = 2,35 en el segundo día.

No se realizó análisis térmico ya que, la descomposición de la materia prima, atacaba la caldera del equipo.

5.2 FENILBUTAZONA

La descripción de la materia prima cumple de acuerdo a especificaciones farmacopeicas (Farmacopea Nacional 5a Ed)

Los diferentes lotes analizados de Fenilbutazona, muestran variación entre los tres lotes del proveedor "A", en los dos lotes "A-1" y "A-3" son semejantes, mientras que en el lote A-2 presenta mayor porcentaje en el menor tamaño de partícula. Para el proveedor "B" ambos lotes muestran diferencias, presentando mayor tamaño el lote B-2. Para los dos proveedores entre si, existen diferencias, encontrándose que el proveedor "B" presenta mayor tamaño de partícula. Aunque ambos lotes presentan mayor frecuencia entre 10-30 micras

En las figuras fotográficas se muestran la forma y tamaño del cristal de ambos proveedores "A" y "B", respectivamente

La densidad aparente y real en los diferentes lotes del proveedor "A" no presenta variación entre si. Así de igual forma los lotes del proveedor "B" no presentan gran diferencia. Sin embargo entre los dos proveedores, los lotes del proveedor "B" muestran menor densidad, aparente y real

La velocidad de flujo, para el primer proveedor muestra diferencias, siendo el lote "A-2" el menor y "A-3" el mayor, para el segundo proveedor "B" no se muestra gran diferencia entre sus lotes. Entre los dos proveedores, la diferencia existente fué el lote A-2 el cual presenta la menor velocidad de flujo mencionado anteriormente, así como el lote A-3 quien presenta la mayor fluidez

Los resultados del análisis calorimétrico por DSC muestra las endotermas características de fusión reportadas en la bibliografía, para el caso del proveedor "A" muestran variación en el lote "A-2" en los valores de entalpia, en cuanto al punto de fusión éste es semejante. Para el proveedor "B" el lote "B-2" muestra mayor valor de Entalpia que "B-1", teniendo el segundo lote un poco mayor el punto de fusión.

Se determinó la pureza por DSC de algunos lotes, ("A-1", "A-2", "A-3", "B-1") que presentan diferencias en las otras pruebas realizadas. Para los tres lotes diferentes del proveedor "A" se obtienen las endotermas correspondientes para la Fenilbutazona de acuerdo a lo reportado en la literatura. Para el lote B-1 se observa una pequeña endoterma junto con la endoterma de Fenilbutazona, se realizó por triplicado el análisis, obteniéndose lo mismo en cada caso, lo cual indica que este lote aunque su tamaño de partícula está en el intervalo de los otros lotes, por la impureza que presenta, su perfil de disolución muestra valores bajos realizándose posteriormente, un análisis

termogravimétrico, en el cual, los resultados no muestran mucha diferencia, entre ambos lotes, de los dos proveedores

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para los diferentes lotes analizados de Fenibutazona, muestran que el lote " A-1 " " A-3 " y " B-1 " (aunque un poco bajo), cumplen con lo especificado en la USP XXII para producto terminado Q=60% a los 30 minutos. Para el caso del lote " A-2 " éste presenta el menor tamaño de partícula, ya mencionado anteriormente y esto hace que el polvo se compacte y su tiempo de disolución es mayor. El lote " B-1 " presenta alguna impureza en su cristal, lo cual hace que descienda igualmente el porcentaje disuelto, para el lote " B-2 " de igual manera que el lote " A-2 ", su tamaño de partícula hace que no se cumpla con lo especificado, siendo en éste caso el, lote que presenta mayor tamaño de partícula.

El método analítico para la cuantificación de Fenibutazona en solución reguladora de fosfatos pH=7.5 fue lineal en el intervalo de concentración trabajado de 2.0 a 20.0 mcg/ml y reproducible, ya que se obtuvo un coeficiente de correlación $r = 0.9999$ y un coeficiente de variación C.V. menor de 1.5 % para cada día

5.3 NITROFURANTOINA

Los diferentes lotes analizados cumplen en cuanto a su descripción física, según especificaciones de farmacopea USP XXII. Con lo que respecta a las pruebas físicas, realizadas se observa lo siguiente:

El tamaño de partícula es diferente entre ambos proveedores, del primero "A" sólo se tiene un lote, el cual presenta menor tamaño de partícula, que el otro proveedor, a pesar de que ambos consideran su materia prima como forma micronizada, el segundo proveedor "B" presenta mayor tamaño de partícula, entre sus lotes sólo el lote "B-1" difiere entre éstos, presentando mayor tamaño de partícula, los lotes "B-2" y "B-3" son semejantes, teniendo la mayor frecuencia de partícula en el tamaño de 300 ~ 400 micras. Apreciándose su forma y tamaño en las fotografías respectivas.

La densidad aparente y real, es muy diferente entre los proveedores para el "A" esta es menor, lo cual va de acuerdo a lo reflejado en el tamaño de partícula, la cual es menor ya mencionado anteriormente y por ende ocupa menos volumen. Los lotes "B-2" y "B-3" del segundo proveedor son semejantes, pero el lote "B-1" difiere entre ellos.

La velocidad de flujo, entre los dos proveedores de igual manera son diferentes, siendo menor para el lote del proveedor "A"

A la materia prima de Nitrofurantoina el análisis térmico realizado fue por TGA, el cual se realiza en un portamuestras de Platino (Pt)

La prueba de disolución para ambos lotes cumplen con lo especificado en la farmacopea USP XXII Q=25% y 85% a los 60 y 120 minutos, sin embargo el lote "A-1" presenta mayor disolución, lo cual refleja su tamaño de partícula pequeño, los lotes "B-1" "B-2" y "B-3" presentan un perfil semejante, aunque el lote "B-1" difiere un poco, como lo indica los parámetros de disolución para los diferentes lotes de Nitrofurantoina.

El método analítico para la cuantificación de Nitrofurantoina en solución reguladora de fosfatos pH = 7.2, fue lineal en el intervalo de concentración de 2 a 20 mcg/ml y reproducible, ya que se observa un coeficiente de correlación de $r = 0.9999$ y un coeficiente de variación $C.V. = 2.0$, para cada día.

5 4 RIFAMPICINA

Para la materia prima de Rifampicina, se analizaron tres proveedores diferentes: A, B, C. En cuanto a especificaciones de USP XXII con respecto a su descripción cumplen sin embargo se encuentra gran variación entre los diferentes proveedores y de los mismos proveedores sus lotes mismos. Observándose esto claramente en las fotografías para determinación del tamaño de partícula para el proveedor " A " se presentan unas agujas y el proveedor " B ", presenta formas cristalinas irregulares. Así mismo reflejado en la determinación del tamaño de partícula

Para el caso del proveedor "A", se observa que la mayor frecuencia de tamaño está entre 20-30 micras, al igual que el otro lote del mismo proveedor, la mayor frecuencia está en los mismos valores 20-30 micras. El lote " B-1 " del proveedor " B," muestra que su tamaño de partícula es mayor, encontrándose también la mayor parte de sus partículas de 50 micras. Los lotes del proveedor " C," muestra variaciones, siendo el lote " C-1 " quien presenta mayor tamaño de partícula, así como mayor frecuencia de este tamaño el lote " C-2 " presenta partículas pequeñas 10 micras y su mayor proporción está entre 10-20 micras

La prueba física de densidad aparente y real, para los tres proveedores, es diferente. Los lotes del proveedor "A" no muestran diferencias, así mismo los lotes " B-1 " " C-1 ", " C-2 " son semejante pero en los proveedores, se observa gran diferencia entre éstos, compactándose mayormente en los proveedores " B " y " C "

De la misma forma, hay variaciones en la velocidad de flujo para los diferentes proveedores. El proveedor " A ", muestra menor velocidad de flujo, que los proveedores " B " y " C," lo que sigue reflejando como afecta su forma cristalina es estas pruebas físicas.

Los resultados del análisis térmico, muestran gran variabilidad entre los lotes, de los diferentes proveedores

Cada uno de los lotes fueron analizados por termogravimetría encontrándose para el lote "A-1" la pérdida de masa a los 251,79°C, temperatura a la cual existe la descomposición. Para el lote B-1 se observan dos puntos de inflexión, a los 178 58°C y otro a los 265,93°C. Para el lote "C-1" se observan los dos puntos de inflexión, a los 178 58°C y 275 0°C, igual que en el proveedor anterior, para el lote "C-2" se muestran dos puntos que indican pérdida de masa, sin embargo en el DSC se demuestra lo contrario. Para el caso de los lotes A-1 y A-2 se observa que éstos tienen alta pureza, sin embargo los lotes restantes, tal parece presentan algún excipiente ya integrado en la materia prima, o alguna impureza.

La prueba de disolución se realizó conforme a especificaciones de USP XXII reportado para cápsulas de Rifampicina, encontrándose que todos los lotes cumplen $Q=75\%$ a los 45 minutos, sin embargo se muestra diferencia entre lote y lote de diferentes proveedores. Para los lotes A-1 y A-2 Hay una buena respuesta, presentando los lotes C-1 y C-2 menor disolución, así como el lote B-1

El método analítico para la cuantificación de Rifampicina en solución de HCL O.IN para la prueba de disolución fue lineal en el intervalo de concentración de 8.0 a 96.0 mcg/ml y reproducible ya que se obtuvo un coeficiente de correlación de $r=0.9999$ y un coeficiente de variación $C.V. = 2.5$ para cada día

5.5 SULFATO FERROSO

Se analizaron cinco lotes de Sulfato Ferroso heptahidratado. " A-1 ", " A-2 ", " A-3 ", " B-1 ", " B-2 "; dos proveedores diferentes. Los cuales cumplen, con lo especificado en la USP XXII, en cuanto a su descripción.

En cuanto a las pruebas físicas, realizadas, el tamaño de partícula, presenta para el lote " A-1 " mayor frecuencia en el tamaño de 0.59 mm, para los demás lotes " A-2 ", " A-3 ", " A-4 ", " B-1 " la mayor frecuencia está entre 0.42mm y 0.59mm, presentando el lote " A-1 " la mayor frecuencia en 0.84 mm que es el tamaño mayor, y el lote " B-1 ", presenta la menor frecuencia de este tamaño. En la densidad aparente y real, se observa que no existe gran diferencia entre los lotes del proveedor " A ", y si es diferente con el proveedor " B ", siendo menor en el proveedor " A ".

La velocidad de flujo varía entre los lotes del proveedor " A ", para los lotes " A-1 " y " A-3 " éstas son semejantes, los lotes " A-2 " y " A-4 " difieren de éstos, siendo mayor. El lote " B-1 " presenta velocidad de flujo parecido a los lotes " A-1 " y " A-3 ".

Se realizó el análisis térmico correspondiente, a los diferentes lotes de Sulfato Ferroso, obteniéndose para los lotes, " A-1 " y " A-2 " endotermas semejantes, así mismo los lotes " A-3 ", " A-4 " y " B-1 " presentan semejanza en las endotermas.

Se realizó a un lote su análisis de pureza por DSC, presentando éste varias endotermas, lo cual sugiere las diferentes deshidrataciones del Sulfato Ferroso, de igual manera a este mismo lote se practica TGA, corroborando lo obtenido en el análisis de pureza.

5.6. VERAPAMILO

Se analizaron tres lotes diferentes de Verapamilo " A-1 ", " B-1," C-1" diferentes proveedores cada uno.

Según especificaciones de USP XXII, los lotes cumplen en cuanto a su descripción.

Las pruebas de densidad aparente y real, para los lotes " A-1 " y " C-1 " difieren un poco siendo mayor en el lote " C-1 ", que en los lotes " A-1 " y " B-1 ".

La velocidad de flujo para el lote " A-1 " y " C-1 " es parecido, entre estos y el lote " B-1 " presenta diferencia, siendo menor que los primeros

El tamaño de partícula difiere entre los tres lotes, presentando la mayor frecuencia, el lote " A-1 " en el tamaño de 10 micras. Los dos lotes restantes también presentan la mayor frecuencia entre 10-20 micras. Observándose ésto también en las fotografías de ambas muestras.

El análisis calorimétrico, presenta que los tres lotes diferentes tienen semejante punto de fusión, sin embargo para su entalpía reportada, ésta difiere, el lote " C-1 " es mayor que los lotes " A-1 " y " B-1 ". El lote " A-1 " presenta mayor pureza que el lote " B-1 " y al contrario el lote " A-1 " reporta menor entalpía y el segundo mayor que el primero.

Los resultados obtenidos en el análisis termogravimétrico, presenta semejanza en los dos lotes, sólo una caída de pendiente, con valores semejantes de pérdida de material.

Para la prueba de perfil de disolución los lotes de los diferentes proveedores cumplen con lo especificado en la Farmacopea USP XXII para el producto terminado, Q=75% a los 30 minutos, siendo el lote "C-1 " quien presenta menor disolución.

El método analítico para la cuantificación de Verapamilo en solución de HCL 0.1N fué lineal en el intervalo de 4 a 60.0 mcg/ml y reproducible, ya que se obtuvo un coeficiente de correlación de $r = 0.9999$ y un coeficiente de variación C.V.=1.5% para cada uno y entre cada día.

VI CONCLUSIONES

Las pruebas realizadas, (descripción, densidad aparente y real, velocidad de flujo y determinación de tamaño de partícula) son parámetros importantes a ser evaluados en el control de calidad de la materia prima que se empleará posteriormente en la producción de alguna forma farmacéutica, ya que desde este punto de formulación del medicamento podemos predecir su comportamiento en el producto final y/o ajustar ó corregir ésto.

En cuanto a la prueba de Calometría Diferencial de Bardo, ésta es una alternativa auxiliar en el control fisicoquímico del fármaco, nos indica si una materia prima (principio activo) cumple cuantitativamente con las especificaciones establecidas, además los resultados se obtienen en corto plazo Sin embargo se sugiere que esta técnica sea validada, ya que solo se calibra el equipo, y se analizan las muestras

Para la prueba de disolución los métodos de cuantificación para cada una de las diferentes materias primas (principios activos) fueron lineales y repetibles con coeficientes de variación menor de 2.5%, de tal manera que los resultados obtenidos de disolución son confiables. Para ésta prueba se sugiere realizar en paralelo la prueba al producto terminado fabricado con el mismo lote de materia prima, para observar la correlación existente, y de ser posible utilizar el método de disolución intrínseca

Se hace notar la variación que hay entre lote y lote de un mismo proveedor, en cuanto a sus pruebas fisicoquímicas realizadas, lo cual nos indica que no se está siguiendo ningún control de este tipo a las materias primas en su fabricación y si lo hay no es lo suficientemente específico, además para la elaboración de medicamentos nacionales, se encontró que algunas de las materias primas en el estudio realizado son de origen extranjero y son las que presentan los mejores resultados, por lo que en México, se debería ser más estricto en el control de calidad de las materias primas (principios activos) y expientes y así, mejorar los productos del País

VII BIBLIOGRAFIA

1. **Lachman, Lieberman**
1986² The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
Philadelphia, U S A
PP. 189
2. **Hanson William**
1991⁷ Handbook of Dissolution TestiU
Aster Publishing Corp. U S A.
pp 16
3. **Hamed M. , Abdou PhD**
1989 Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence
Easton Pennsylvania
pp 285
4. **Noyes and Whitney W, J Am Chem Soc. 19, 930 (1897)**
5. **Nerst and Brunner E Z Phys Chem 47, 52 and 56 (1904)**
6. **Danckwerts P, Ind Eng Chem 43, 1460 (1951)**
7. **Hixson and Crowell J. Ind Eng Chem 23, 923 (1931)**
8. **Cid Cárcamo Edison**
1981 Cinética de Disolución de Medicamentos
Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos.
Washington, D C
pp 11,41,42
9. **Brown, Michael**
1988 Introduction to Thermal Analysis Techniques and Applications.
London Chapman and Hall
pp 3, 27

10. Wunderlich Bernhard.
1990 Thermal Analysis
Academic Press. San Diego
pp. 221
11. Mackensie
Análisis Térmico
12. Portilla D E Margarita, Instrumentación en Termoanálisis y algunas de sus aplicaciones en la actualidad, Rev. Soc. Qui. Mex. 1984 Vol. 2.8No. 3
Mayo- Junio pp. 141-144.
13. James F. Timmins P.
1989 Pharmaceutical Thermal Analysis
Ellis Hacrowd Limitad
pp. 11-14
14. Giron Danielle, Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis Acta
Pharm Jugosl. (1990) 40 pp 95 -157
15. An Encyclopedia of Chemicals, drugs, and biologicals.
1990¹¹ The Merck Index
Merck & Co INC USA
pp 85, 86, 738, 1563
16. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
1993¹⁷ México Ediciones PLM
pp 56,92,183,428,429,441,681, 1319,1506,1526,1527.
17. Klaus Florey
1980 Analytical Profiles of Drugs Substances
Academic Press.
pp.4-47,348-470, 484, 50,517,646,670,1260,1268.

18. Martindale
1989²⁸ The Extra Pharmacopeia
The Pharmacopeia : London
pp.29,30,75,76,77,117,118.
19. Coonors Kermeth: John Wily.
1986⁷ Clinical Stability of Pharmaceuticals a Handbook por Pharmacists.
Wile -Interscience Publication USA
pp.356, 892, 1060.
20. Goodman y Gilman
1988⁷ Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Ed. Panamericana : Buenos Aires
pp. 113,115,638,640,1047,1049,1244,1253.
21. Katzung
1987 Farmacología Clínica y Básica
Ed. Interamericana
pp. 527, 537
22. The Pharmaceutical Codex
1979¹¹ The Pharmaceutical Press
pp.356, 357, 982
23. Tuladhar M.D.,Carless J.E.,Summers M.P. Thermal behaviour and dissolution propertieess of phenylbutazone polymorphs ,J.and Pharm. Pharmacol. (1983 35: 208-214
24. Moneghini M.,Rubessa F.,Rupena P.,Vojnovic D.Release of Phenylbutazone from Tablets of Pol (Vinylmethylether/Maleic Anhydride Pharm.
Acta Helv. (1991) 66 Nov 12 pp. 335-338.
25. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
1994⁴⁰ México; Ediciones PL
pp.37, 166
- 26.-Información de Medicamentos USP DI
1989 Ministerio de Sanidad y Consumo
pp.476,1656, 1728, 1902.

27. Dubernet C., Benoit J P , Covarranze G., Duchene D. Microencapsulation of nitrofurantoin. in poly(E-caprolactone), tableting and in vitro release studies. International Journal of Pharmaceutics (1987) 3, 535 pp. 145 -156.
28. Mitchell A G. The preparation and Characterization of Ferrus Sulfate hydrates J Pharm. Pharmacol (1984) 36 506-510
29. Diccionario de Especialidades Farmaceuticas
1994⁴⁰ México: Ediciones PLM
pp. 56, 92, 183, 428, 429, 441, 681, 1319, 1506, 1526, 152.
30. The United States Pharmacopeia, USP XXII
1990³⁷ United States Pharmacopeial Convention, Washington
pp. 949 950 1068 1445
31. Cartensen J T.
1993 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, USA.
pp. 33-42; 81-85, 147
32. Lachman; Lieberman
1986³ The Theory and Practice of Industrial Pharmac
Philadelphia, USA
pp 183
33. Remingtons
1980¹⁸ Pharmaceutical Sciences
Philadelphia College of pharmacy and Scienc
pp. 1539-1548.
34. Yuseko Taginawara, Kiyushi Tamaoka, Terumichi Nakagara New Method for the Evaluation of in vitro dissolution time and desintegration time. Chemical Pharm Bull Vol 30 pp 1088-1089 (1982)