



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION DE PRODUCTOS CONTENIENDO  
PROPRANOLOL, METRONIDAZOL Y CAPTOPRIL DE ACUERDO AL SISTEMA DE  
CLASIFICACION BIOFARMACEUTICO

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN FARMACIA (BIOFARMACIA)**

PRESENTA

QFB. MARIA DEL CARMEN DE LA GARZA GAMERO



TUTOR: DRA. HELGI JUNG COOK AÑO: 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Integrantes del Jurado

Presidente	Dra. Raquel López Arellano
Vocal	Dra. Araceli Patricia Peña Álvarez
Secretario	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero
Primer suplente	Dra. María Josefa Bernad Bernad
Segundo suplente	Dra. Adriana Miriam Domínguez Ramírez

Sitio donde se desarrollo el tema:

En los laboratorios 112 y 113, Departamento de Farmacia, edificio E, Facultad de Química, UNAM.

Sustentante

QFB. María del Carmen de la Garza Gamero

Asesor del tema

Dra. Helgi Jung Cook

## Agradecimientos

A la Dra. Helgi Jung Cook por su brillante y excelente orientación en mi trabajo de investigación, así como sus consejos en la escritura de esta tesis.

A la Dra. Inés Fuentes Noriega, M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado, M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz, M. en C. Kenneth Rubio Carrasco y al M. en C. Juan Manuel Rodríguez por todos sus apoyos técnicos y valiosos comentarios durante la realización de este trabajo.

A los Laboratorios Kendrik, Liomont y Silanes por la donación de algunos medicamentos para este trabajo.

## INDICE

	Página	
	<b>RESUMEN</b>	1
1	<b>INTRODUCCION</b>	2
1.1	<b>OBJETIVOS</b>	3
2	<b>GENERALIDADES</b>	4
2.1	Disolución	4
2.1.1	Importancia de la disolución	4
2.1.2	Aspectos generales de disolución de fármacos	4
2.1.3	Factores clave en la disolución de los fármacos en el tracto gastrointestinal	7
2.2	Aspectos generales sobre la absorción de un principio activo	7
2.2.1	Factores que dan una absorción incompleta	8
2.2.2	Influencia del pH y Capacidad amortiguadora sobre la absorción de los fármacos	8
2.3	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (CBS)	9
2.3.1	Bioexención de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para formas farmacéuticas orales de liberación rápida	10
2.4	Monografía del Clorhidrato de Propranolol	12
2.5	Monografía del Captopril	15
2.6	Monografía del Metronidazol	18
3	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	21
3.1	Productos estudiados	21
3.2	Sustancias, Reactivos y Equipo	21
3.2.1	Sustancias de Referencia	21
3.2.2	Reactivos	21
3.2.3	Equipos	22
3.3	Pruebas de Control de Calidad	22
3.3.1	Peso promedio	22
3.3.2	Valoración del principio activo	22
3.3.3	Uniformidad de Dosis	24
3.4	Estudio In Vitro. Perfil de disolución a diferentes pH	26
3.4.1	Preparación de los medios de disolución	26
3.4.1.1	Solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2	26
3.4.1.2	Solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5	26
3.4.1.3	Solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8	26
3.5	Validación del Sistema Analítico en los medios de disolución	27

	Página	
3.5.1	Linealidad del Sistema para la cuantificación de los fármacos	27
3.5.1.1	Curva de Calibración para Captopril en los medios de disolución	27
3.5.1.2	Curva de Calibración del Clorhidrato de Propranolol en los medios de disolución	28
3.5.1.3	Curva de Calibración del Metronidazol en los medios de disolución	28
3.5.2	Precisión del Sistema	30
3.5.2.1	Precisión del Sistema para Clorhidrato de Propranolol	30
3.5.3	Estabilidad	30
3.5.4	Influencia del Filtro	31
3.5.5	Selectividad	31
3.5.5.1	Selectividad de los productos en el medio de disolución	31
3.6	Estudio de Perfil de Disolución a los diferentes pH	32
4	<b>RESULTADOS</b>	34
4.1	Pruebas de Control de Calidad	34
4.2	Validación del Sistema Analítico	35
4.2.1	Linealidad y Precisión del Sistema para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol	35
4.3	Estabilidad de la muestra	36
4.4	Influencia del filtro	36
4.5	Selectividad	36
4.6	Perfiles de Disolución	42
4.6.1	Perfiles de disolución de los productos estudiados conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol en los diferentes medios de disolución	42
5	<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	50
5.1	Pruebas de Calidad para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol tabletas	50
5.1.1	Valoración	50
5.1.2	Uniformidad de Dosis	50
5.2	Validación del Sistema Analítico	50
5.2.1	Linealidad y Precisión del Sistema del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol	50
5.2.2	Estabilidad de la muestra	51
5.2.3	Influencia del filtro	51
5.2.4	Selectividad del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol	51
5.3	Estudios de Perfil de Disolución de productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol	52

	Página	
5.3.1.1	Perfiles de Disolución del Clorhidrato de Propranolol tabletas	52
5.3.1.2	Perfiles de Disolución del Captopril tabletas	54
5.3.1.3	Perfiles de Disolución del Metronidazol tabletas	57
6	<b>CONCLUSIONES</b>	65
7	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	66

## INDICE DE TABLAS

		Página
1	Modelos matemáticos dependientes	5
2	Valores de pH fisiológicos	9
3	Esquema de Clasificación Biofarmacéutica	9
4	Productos comerciales estudiados	21
5	Metodología empleada para realizar la valoración del Captopril	23
6	Metodología empleada para realizar la valoración del Clorhidrato de Propranolol	23
7	Metodología empleada para realizar la valoración del Metronidazol	24
8	Uniformidad de dosis del Clorhidrato de Propranolol	25
9	Uniformidad de dosis del Metronidazol	25
10	Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Captopril	27
11	Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Clorhidrato de Propranolol en los tres medios de disolución	28
12	Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Metronidazol en solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2	29
13	Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Metronidazol en solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5 ó solución amortiguadora de fosfatos, pH6.8	29
14	Metodología utilizada para evaluar la Estabilidad de la muestra en el medio de disolución	30
15	Metodología utilizada para la realización de los Perfiles de Disolución	32
16	Resultados de Valoración del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol	34
17	Uniformidad de contenido de los productos estudiados	34
18	Resultados de Linealidad del Sistema Analítico	35
19	Resultados obtenidos de la Precisión del Sistema	35
20	Resultados de Estabilidad de Captopril, Clorhidrato de Propranolol y Metronidazol	40
20a	<i>Análisis</i> estadístico aplicando la prueba de t de student para aquellos valores que estuvieron por arriba del 2% a las 2horas de haber iniciado su estabilidad	51
21	Resultados de la Influencia del Filtro	41
22a	Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Clorhidrato de Propranolol, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados	43



		Página
22b	Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Clorhidrato de Propranolol, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados	43
23	Valores promedio del por ciento disuelto para cada uno de los productos conteniendo tabletas de Captopril, en solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2, en aparato I a 50 rpm	45
24a	Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Captopril, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos	46
24b	Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Captopril, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos	46
25	Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución de las tabletas de Metronidazol, utilizando el aparato I ( canastas) a 100 rpm para los tres productos utilizados	48
26	Estudio comparativo del por ciento disuelto de Clorhidrato de Propranolol ( CPR2) empleando aparato I ( canastas) con 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm, en los diferentes medios de disolución	53
27	Valores promedio de TMD y $t_{1/2}$ en los diferentes medios de disolución para Clorhidrato de Propranolol tabletas ( CPR2), utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y aparato II (paletas) a 50 rpm	54
28	Estudio comparativo del por ciento disuelto de Captopril (CAP2) empleando aparato I (canastas) con 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm, en los diferentes medios de disolución	55
29	Valores promedio de TMD y $t_{1/2}$ en los diferentes medios de disolución para Captopril tabletas ( CAP2), utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II ( paletas) a 50 rpm	57
30	Factor de Similitud ( $f_2$ ) para el MET2 y MET3 en los diferentes medios de disolución	58
31	Valores promedio de TMD en los diferentes medios de disolución del producto MET1 , MET2 y MET3 utilizando el aparato I a 100 rpm (n=12)	58

		Página
32	Valores promedio de los parámetros $\alpha$ y $\beta$ de la función de Weibull en los diferentes medios de disolución del producto MET1, MET2 y MET3 utilizando el aparato I ( canastas a 100 rpm	59
33	Estudio comparativo del por ciento disuelto de Metronidazol (MET1) empleando aparato I ( canastas) a 100 rpm y el aparato II ( paletas) a 50 rpm en los diferentes medios de disolución	60
34	Valores promedio de TMD en los diferentes medios de disolución del producto MET1 utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II ( paletas) a 50 rpm	62
35	Valores promedio de los parámetros $\alpha$ y $\beta$ de la función de Weibull en los diferentes medios de disolución del producto MET1 utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm	63
36	Resultados comparativos de los productos MET1 y MET2, conteniendo Metronidazol tabletas, empleando aparato II (paletas) con 50 rpm de los perfiles de disolución	64

## INDICE DE FIGURAS

		Página
1a,1b,1c	Espectros de absorción de los productos que contienen Metronidazol en los tres medios de disolución: a ( HCl 0.1N) , b ( solución amortiguadora de acetatos pH 4.5) y c (solución de fosfatos, pH 6.8)	37
2a,2b,2c	Espectros de absorción de los productos que contienen Captopril en los tres medios de disolución: a ( HCl 0.1N) , b ( solución amortiguadora de acetatos pH 4.5) y c (solución de fosfatos, pH 6.8)	38
2a,2b,2c	Espectros de absorción de los productos que contienen Clorhidrato de Propranolol en los tres medios de disolución: a ( HCl 0.1N) , b ( solución amortiguadora de acetatos pH 4.5) y c (solución de fosfatos, pH 6.8)	39
4,5 y 6	Perfil de disolución de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol en los diferentes medios de disolución	44
7	Perfil de disolución de los productos conteniendo Captopril en solución de ácido clorhídrico 0.1N, aparato I a 50 rpm	45
8, 9 y 10	Perfil de disolución de productos conteniendo Captopril en los diferentes medios de disolución	47
11, 12 y 13	Perfil de disolución de los productos conteniendo Metronidazol en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato I a 100 rpm	49
14 y 15	Valores promedio de por ciento disuelto del Clorhidrato de Propranolol (CPR2) en los diferentes medios de disolución	53
16 y 17	Valores promedio del por ciento disuelto del Captopril (CAP2) en los diferentes medios de disolución	56
18	Tiempo medio de disolución obtenidos mediante momentos estadísticos para el producto MET1, MET2 y MET3 en los tres medios de disolución ( media $\pm$ desvest, n=12)	58
19, 20 y 21	Comparativo de los valores promedio del por ciento disuelto del Metronidazol MET1 en los diferentes medios de disolución, empleando el aparato I, 100 rpm y aparato II a 50 rpm	61
22	Tiempo medio de disolución obtenidos mediante momentos estadísticos para el producto MET1 en los tres medios de disolución ( media $\pm$ desvest, n=6)	62

## ABREVIATURAS

AIC	Criterio de información de Akaike
ANDEVA	Análisis de varianza
b	Intercepto
BH	Base Húmeda
CAP1	Producto Captopril "Capotenal"
CAP2	Producto Captopril "Captral"
CAP3	Producto Captopril "Kenolan"
CAP4	Producto Captopril "Cardipril"
cm	Centímetros
CPR1	Producto clorhidrato de propranolol "Inderalici"
CPR2	Producto Clorhidrato de propranolol "Acifol"
CPR3	Producto Clorhidrato de propranolol "Prochor"
CPR4	Producto Clorhidrato de propranolol "Sintanser"
CV	Coeficiente de variación
Desv. Std	Desviación estándar
dm	Diferencia de masa, cantidad o fracción de fármaco disuelto a un tiempo t
ED	Eficiencia de la Disolución
$f_1$	Factor de diferencia
$f_2$	Factor de Similitud
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramos
HCl	Acido Clorhídrico
k	Constante de velocidad de disolución
m	Pendiente
M	Molar
$m^\infty$	Cantidad total disuelta de fármaco a tiempo infinito
MET1	Producto Metronidazol "Flagyl"
MET2	Producto Metronidazol "Flagelase"
MET3	Producto Metronidazol "Lozard"
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
n	Número de tiempos de muestreo
N	Normalidad
ng	Nanogramos
nm	Nanometros
$P_t$	Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba
Q	Cantidad de fármaco disuelto a tiempo t
$Q_0$	Cantidad inicial del fármaco en la solución
$r^2$	Coeficiente de determinación
rpm	Revoluciones por minuto
$R_t$	Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
SR	Solución de Referencia

t	Tiempo
$t_{1/2}$	Tiempo medio de disolución
TMD	Tiempo medio de disolución
$\alpha$	Parámetro de escala
$\beta$	Parámetro de forma
$\mu\text{L}$	Microlitros

## Resumen

A partir de la propuesta del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico este ha tenido un gran impacto sobre los requerimientos de los estudios de biodisponibilidad/Bioequivalencia, por lo que en el año 2000, la FDA emite una guía denominada "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System", que considera la exención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia a las formas farmacéuticas de liberación inmediata, en las que su principio activo es altamente permeable y altamente soluble (clase I).

Se ha propuesto ampliar la exención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia a aquellas formas farmacéuticas de liberación inmediata con principios activos que sean de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase III), sin embargo, existe poca información al respecto de las condiciones a utilizar y los criterios a definir para este tipo de pruebas, por lo que el objetivo de éste trabajo fue evaluar el comportamiento de disolución de productos comerciales conteniendo un principio activo de la clase I (Clorhidrato de Propranolol) y otros principios activos, clase III (Captopril y Metronidazol).

Para llevar a cabo el estudio, se compararon los perfiles de disolución de los productos de prueba y el innovador en diferentes medios de disolución que simulaban los rangos de pH fisiológico: HCL 0.1N pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

El estudio se llevó a cabo empleando el aparato I de la FEUM (canastilla a 100 rpm) y 37°C Se tomaron muestras a diferentes tiempos durante un período de 60 minutos, las cuales se analizaron mediante espectrofotometría.

Los resultados obtenidos mostraron que los productos evaluados conteniendo Clorhidrato de Propranolol y Captopril pueden ser considerados de disolución rápida. En el caso de los productos conteniendo metronidazol, éstos no se disolvieron rápidamente encontrándose que la disolución de metronidazol se ve afectada por el aparato a utilizar, el pH del medio de disolución y los factores de formulación.

## 1.INTRODUCCIÓN <sup>3,11,14,15,17,20,24,26,28,32,33</sup>

A partir de 1995, en el que el Dr. Gordon Amidon propuso el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, este ha tenido un gran impacto sobre el requerimiento de los estudios de biodisponibilidad y Bioequivalencia, ya que establece la posibilidad de llevar a cabo bioexenciones y reducir el costo del desarrollo de algunos fármacos de liberación inmediata

Basado en lo anterior en el año 2000, la FDA publica la guía “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties / Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System” <sup>17</sup>, en donde se considera la exención de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia a las formas farmacéuticas de liberación inmediata en las que su principio activo sea altamente permeable y altamente soluble (clase I), considerando suficiente el resultado de disolución *In vitro* para garantizar la Bioequivalencia. Para ello el perfil de disolución del medicamento de prueba debe ser “similar” al perfil de disolución del medicamento de referencia, empleando como método el factor de similitud ( $f_2$ ). El principio activo debe disolverse el 85% o más en 30 minutos en diferentes medios que simulen el rango de pH fisiológico (pH 1.2 ,4.5 y 6.8).

En los últimos años, se ha propuesto ampliar la exención de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia a las formas farmacéuticas de liberación inmediata con principios activos que, de acuerdo a la Clasificación Biofarmacéutico sean alta solubilidad y baja permeabilidad (clase III). Esto debido a que su biodisponibilidad depende principalmente de la permeabilidad a través de la membrana intestinal. Si la disolución de las formas farmacéuticas de liberación inmediata conteniendo fármacos de ésta clase es rápida (el 90% del principio activo disuelto en 30 minutos) bajo las condiciones fisiológicas de pH, se puede considerar que se comportan como una solución oral in vivo y se podrían exentar del estudio in vivo, ya que el fármaco esta disponible para su absorción. Lo anterior también lo respalda la desintegración de la forma farmacéutica, disolución del fármaco, al tránsito en el tracto gastrointestinal y el proceso de absorción.

Aun cuando este sistema ha sido ampliamente difundido, a la fecha, existe poca información a cerca de las características de disolución de las diferentes marcas comerciales en los medios de disolución propuestos, por lo que se consideró importante evaluar el comportamiento de disolución de fármacos clase I y clase III, que permitan a futuro, establecer criterios y lineamientos para las pruebas de disolución de productos genéricos.

Para el presente trabajo se seleccionaron los siguientes tres fármacos:

El Clorhidrato de Propranolol, el cual es un antagonista adrenérgico no selectivo que actúa en forma competitiva en los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , con actividad estabilizadora de membrana y carente de función simpaticomimética intrínseca. Es utilizado en el tratamiento de la angina de pecho, hipertensión arterial, profilaxis y tratamiento de las arritmias cardíacas: arritmias supraventriculares, taquicardia ventricular, taquiarritmias inducidas por digitálicos o por catecolaminas. Este fármaco es de alta solubilidad y alta permeabilidad.

El Captopril es un agente antihipertensivo que inhibe competitivamente a la enzima carboxihidrolasa de peptidildipéptido. encargada de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, lo que origina disminución de su concentración sanguínea. Tal efecto parece explicar sus propiedades antihipertensivas, ya que la angiotensina II es un vasopresor endógeno muy potente que actúa sobre las arteriolas produciendo aumento de la resistencia periférica y elevación de la presión arterial. El Captopril está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Este fármaco es de alta solubilidad y baja permeabilidad.

El Metronidazol es un agente con propiedades tricomonocidas y amebicidas directas. También posee actividad antibacteriana, su acción sistémica le permite actuar contra *T. vaginalis* en la mujer y sobre las tricomonas localizadas en las vías genitourinarias del hombre. Este fármaco es de alta solubilidad y baja permeabilidad.

1.1 Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

1. Evaluar la calidad farmacéutica (uniformidad de contenido y valoración) de los productos comerciales conteniendo 40 mg de Clorhidrato de Propranolol, 25 mg de Captopril y 500mg de Metronidazol en tabletas de liberación inmediata.
2. Desarrollar un método analítico para la cuantificación del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol (por separado) en los diferentes medios de disolución propuestos.
3. Evaluar los perfiles de disolución de los productos comerciales conteniendo 40 mg de Clorhidrato de Propranolol, 25 mg de Captopril y 500 mg de Metronidazol en medios de disolución biorrelevantes (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8)
4. Comparar los perfiles de disolución de los productos utilizando el aparato I y II de la FEUM 8 ed.



## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Disolución

#### 2.1.1 Importancia de la disolución.

Un fármaco que se encuentra en una forma farmacéutica sólida o semisólida requiere estar en solución para estar disponible para su absorción. Por lo tanto, la velocidad de disolución puede afectar el grado de absorción, lo que consecuentemente tiene una relación directa sobre la actividad farmacológica del fármaco.

Aun cuando las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se someten a pruebas como uniformidad de contenido, peso, dureza, friabilidad y desintegración, la prueba que se ha asociado con la evaluación del desempeño *in vivo*, es la prueba de disolución. La evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser un predictor del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante de la absorción sea la disolución<sup>1</sup>

Las pruebas de disolución se utilizan en la Industria Farmacéutica con diferentes propósitos; en el desarrollo de nuevos productos, en Control de Calidad, para estimar la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica, para evaluar la variabilidad interlote<sup>2</sup> y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos<sup>3</sup>.

#### 2.1.2 Aspectos Generales de disolución de fármacos.

- Disolución intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de una sustancia pura por unidad de tiempo, bajo condición de área superficial constante. Este parámetro ha sido utilizado para establecer si un fármaco es candidato a presentar problemas de biodisponibilidad. Así si la constante de velocidad de disolución intrínseca es menor de  $0.1 \text{ mg/min/cm}^2$ , en un rango de pH de 1 a 8, es muy probable que se tenga problemas de absorción, mientras que una velocidad intrínseca mayor de  $1 \text{ mg/min/cm}^2$ , generalmente no representará problemas de absorción por disolución<sup>4</sup>.

- Disolución Aparente

La disolución aparente se define como la masa total del fármaco disuelto por unidad de tiempo a partir de una forma farmacéutica. Está caracterizada por una constante de velocidad de disolución,  $k$ . Esta constante representa la velocidad a la cual el disolvente entra en contacto con la superficie del sólido.

Los factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco a partir de una forma farmacéutica pueden clasificarse en:

a) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco: La Información acerca de la solubilidad de un fármaco puede ser de utilidad para predecir posibles problemas de biodisponibilidad.

b) Factores relacionados con la formulación y el proceso de manufactura sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los componentes activos de tabletas y cápsulas.

c) Factores relacionados con el método y equipo empleado en el estudio de disolución a fin de permitir una buena liberación del fármaco. En este caso es importante controlar factores tales como velocidad de agitación, temperatura, medio de disolución, pH, tensión superficial y viscosidad del medio <sup>5</sup>.

- Métodos de análisis de comparación de Perfiles de Disolución

La forma más adecuada para establecer las características de disolución de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene, es a través de un estudio de perfil de disolución. Algunos autores han propuesto distintos métodos para evaluarlos <sup>6,7</sup>

- a) Método modelo dependiente
- b) Método modelo independiente
- c) Método basados en ANDEVA

a) Métodos modelo dependiente

El análisis de los datos de fármaco disuelto está en función del modelo matemático que mejor represente el conjunto de dichos datos. Una vez seleccionada la función matemática se determinan los parámetros derivados del modelo <sup>6,7</sup>.

Los modelos más frecuentemente empleados son:

Tabla 1 Modelos matemáticos dependientes

Función	Ecuación
Orden cero	$Q_t = Q_0 + k_0 t$
Primer orden	$\ln Q_t = \ln Q_0 + k_1 t$
Hixson-Crowell	$Q_0^{1/2} - Q_t^{1/2} = k_s t$
Higuchi	$Q_t = k_H \sqrt{t}$
Weibull	$\text{Log}[-\ln(1-(Q_t/Q_\infty))] = \beta \times \log t - \log \alpha$

## b) Métodos modelo independiente

Entre los métodos modelo independiente utilizados se encuentran:

1) La eficiencia de la disolución<sup>9</sup> (ED); la cual se expresa como “el área bajo la curva de disolución a tiempo t (expresada como el por ciento disuelto del área del rectángulo descrito como el 100 % de disolución al mismo tiempo t).

$$ED = \frac{\int_0^{\alpha} y dt}{y_{100} t} \times 100$$

2) Los momentos estadísticos<sup>8</sup>, los cuales se basan en el supuesto de que el movimiento individual de una molécula de fármaco a través de un sistema, está gobernado por la probabilidad. En el caso de disolución, una molécula de fármaco contenida en una forma farmacéutica sólida, se transfiere con cierta probabilidad desde el estado sólido al estado disuelto: el resultado que se observa experimentalmente, es el resultado promedio de numerosas moléculas. Los parámetros cuantitativamente útiles para caracterizar la distribución de frecuencias por medio de los denominados momentos estadísticos son:

- o Tiempo medio de disolución (TMD), se expresa como el tiempo que en promedio, le toma a las moléculas de fármaco pasar del estado sólido al estado disuelto. La representación matemática es

$$TMD = \int_0^{\alpha} t(dm) / m_{\alpha}$$

Donde:

TMD= tiempo medio de disolución

t = tiempo

dm= diferencia de masa, cantidad o fracción de fármaco disuelto a un tiempo t.

m<sub>α</sub>= cantidad total disuelta de fármaco a tiempo infinito

2) Método de Moore y Flanner<sup>10</sup>, Este método fue propuesto para comparar directamente los perfiles de disolución de un producto de prueba contra el de referencia. El factor  $f_1$ , se denomina factor de diferencia y el  $f_2$  se denomina factor de similitud<sup>11</sup>. En la práctica se utiliza más frecuentemente el factor de similitud, el cual es reconocido oficialmente por la Secretaria de Salud y la FDA. Las ecuaciones que lo describen son las siguientes:

Factor	Ecuación
De diferencia $f_1$	$F1 = \{ \sum (R_t - T_t) / \sum R_t \} \times 100$
De Similitud $f_2$	$F2 = 50 \log \left( (1 + (1/n) \sum (R_t - P_t)^2)^{-0.5} \times 100 \right)$

### c) Métodos basados en ANDEVA

El análisis comparativo de perfiles de disolución aparente de fármacos contenidos en diferentes productos farmacéuticos se efectúa por medio de modelos estadísticos basados en medidas repetidas. Las observaciones de medidas repetidas son aquellas que se efectúan sobre una misma unidad experimental (tabletas) a lo largo de cierto periodo de tiempo<sup>12,13</sup>. El análisis de experimentos con medidas repetidas consiste principalmente de dos partes:

- Para comparar la forma o paralelismo de los perfiles, mediante la interacción Tiempo \*Producto, basada en el perfil completo.
- Para comparar el nivel de los perfiles (Producto), basada en la respuesta promedio de las unidades experimentales a lo largo de todos los tiempos de muestreo.

#### 2.1.3 Factores clave en la disolución de los fármacos en el tracto gastrointestinal.

Entre los factores que influyen en la disolución se encuentran la composición, volumen e hidrodinámica de los contenidos en el lumen después de la administración de la forma farmacéutica.

La permeabilidad del fármaco a la pared intestinal, tiene un papel crucial en el mantenimiento de las condiciones Sink (la concentración del fármaco nunca llegue a ser más del 10-15% de su solubilidad máxima), requeridas para la mayor velocidad de disolución posible. Para fármacos altamente permeables, probablemente, las condiciones sink se mantienen, ya que la velocidad de absorción por unidad de área superficial será constante y muy cercana a la velocidad inicial<sup>1</sup>.

#### 2.2 Aspectos generales sobre la absorción de un principio activo.

Para alcanzar el sitio de acción, un fármaco deberá pasar por diferentes etapas. La primera etapa es la Fase Biofarmacéutica, la cual tiene la siguiente serie de eventos:

Liberación del fármaco hacia el medio circundante, a partir de la forma farmacéutica que contiene el principio activo.

Disolución del fármaco liberado en el medio que lo rodea.

Difusión de las moléculas disueltas del principio activo, a través del líquido circundante, hacia las membranas celulares.

Absorción de la molécula a través de las membranas biológicas.

### 2.2.1 Factores que dan una absorción incompleta

Los factores relacionados con la absorción incompleta de formas farmacéuticas sólidas son:<sup>1</sup>

1. El fármaco no es liberado de la forma farmacéutica en el tiempo apropiado para estar en solución en los sitios del tracto gastrointestinal donde es absorbido (solubilidad).
2. El fármaco se descompone o forma complejos no absorbibles.
3. El fármaco no se transporta adecuadamente a través de la pared intestinal (permeabilidad)
4. El fármaco se metaboliza y/o elimina antes de llegar a la circulación sistémica.

### 2.2.2 Influencia del pH y Capacidad amortiguadora sobre la absorción de los fármacos<sup>1</sup>.

El valor del pH gástrico es cercano a 1.2, pero debido a diluciones eventuales se admite generalmente que el pH se sitúa entre 1 y 3. El pH intestinal es considerablemente mayor al gástrico debido a la neutralización del ácido por los iones bicarbonato secretados por el páncreas. Además existe un gradiente de pH en el intestino delgado, con valores que gradualmente van aumentando del duodeno al ileon. El pH del colon está influenciado por productos de reacciones de exoenzimas bacterianas. Los carbohidratos sin digerir que pasan al colon se convierten en ácidos grasos de cadena corta (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) que bajan el pH local alrededor de 5.

En la tabla 2, se muestran los valores de pH a lo largo del intestino en el estado de ayuno y con alimentos.

Tabla 2 valores de pH fisiológicos

Sección	En ayuno	Con alimentos
Duodeno medio y distal	4.9	5.2
	6.1	5.4
	6.3	5.1
	6.4	
Yeyuno	4.4-6.5	5.2-6.0
	6.6	6.2
Ileon	6.5	6.8-7.8
	6.8-8.0	6.8-8.0
	7.4	7.5

El pH en la capa adyacente a la superficie sólida en disolución es también un factor importante para la disolución de fármacos ionizables. La solubilidad intrínseca, la constante de ionización del fármaco, el pH del medio y la capacidad amortiguadora del medio determinan el pH en los “microclimas” circundantes al sólido en disolución.

### 2.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (CBS)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico fue introducido en 1995 por G. L. Amidon, H. Lennernâs, V. P. Shah Y J. P. Crison <sup>14</sup> basándose en la solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Combinado con las características de la disolución de la forma farmacéutica. El sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) toma en cuenta los tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de la absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación rápida: Solubilidad, Permeabilidad Intestinal y Velocidad de Disolución.

El siguiente Sistema de Clasificación Biofarmacéutico divide a los fármacos en cuatro clases:

Tabla 3 Esquema de Clasificación Biofarmacéutico

Clase 1 fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad	Clase 2 Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad
Clase 3 fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad	Clase 4 Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Los requisitos de alta solubilidad son que la dosis más alta empleada del fármaco se debe disolver en un volumen igual o menor a 250 mL en soluciones acuosas en el rango de pH de 1 a 7.5.

La permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción del fármaco y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal humana. Se considera un fármaco altamente permeable

cuando la absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

Se considera que una forma farmacéutica de liberación inmediata es de disolución rápida cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad marcada del fármaco en 30 minutos, en cada uno de los siguientes medios de pH fisiológicos: ( a) 0.1N de ácido clorhídrico, pH 1.2, b) solución amortiguadora de pH 4.5 y c) solución amortiguadora de pH 6.8)

La guía Guidance for Industry, FDA, "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms"<sup>19</sup> propone que para aquellos fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (clase 1) y en algunas ocasiones en fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase 3), si se disuelve el 85% en 15 minutos en HCl 0.1N se asegura que la biodisponibilidad no estará limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco será el vaciamiento gástrico. Esta propuesta se basa tomando en cuenta que el tiempo medio de residencia gástrico (vaciamiento)  $t_{50\%}$ , es de 15- 20 minutos en condiciones de ayuno.

En el caso de fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad (clase 2), la disolución del fármaco es el paso limitante para su absorción y puede esperarse una buena correlación *in vivo* – *in vitro*. Para productos farmacéuticos que se encuentran en esta categoría se recomienda realizar perfiles de disolución en diversos medios.

En cuanto a los fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase 3) la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es poco probable encontrar una correlación *in vivo* – *in vitro*, dependiendo de las velocidades relativas de disolución y de tránsito intestinal.

Finalmente los fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad (clase 4) presentan problemas significativos para la liberación y absorción del fármaco administrado por vía oral.

### 2.3.1 Bioexención de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para formas farmacéuticas orales de liberación rápida

Existen dos guías orientadas a ello: la Europea " CPMP Note for Guidance on the Investigation of BA and BE" <sup>16</sup> y la de Estados Unidos de Norteamérica (FDA) "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties / Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System"<sup>17</sup>, las cuales proporcionan las indicaciones para exentar a los fármacos de clase I de las pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia llevando a cabo una prueba *in vitro*, para asegurar la disolución *in vivo*.

Se ha propuesto también la bioexención sea ampliada a los fármacos de la clase III por rápida disolución, lo que ha llevado a diversas investigaciones al respecto<sup>20</sup>. La absorción de un fármaco de la clase III está limitada por su permeabilidad, aun cuando su disolución sea rápida bajo las condiciones del pH fisiológico, por lo que se puede esperar que se comporten como una solución oral *in vivo* y pueda ser exentada de los estudios de bioequivalencia. Se ha sugerido que los medicamentos con fármacos de la clase III, se debe disolver 90% del principio activo en 30 minutos para garantizar la rápida disolución.

Para la exención también es importante que los excipientes incluidos en la formulación no tengan un efecto significativo en la motilidad y permeabilidad gastrointestinal. Cuando se incluyen excipientes nuevos o cantidades atípicamente grandes de excipientes de uso común en la forma farmacéutica, la agencia podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un impacto en la biodisponibilidad del fármaco. Tal información puede proveerse con un estudio de biodisponibilidad relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia.

Es posible que se acepten bioexenciones de los estudios de bioequivalencia cuando se han efectuado cambios importantes en composición y/o método de manufactura<sup>18</sup>, siempre y cuando la forma farmacéutica exhiba perfiles de disolución similares antes y después del cambio. Este método es útil sólo cuando se trata de equivalentes farmacéuticos.

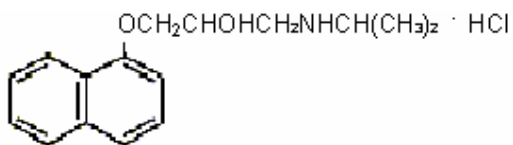
Para determinar las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución de la forma farmacéutica, se debe seguir lo indicado también en la Guía "Guidance for Industry, FDA, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997"<sup>19</sup> y en México la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998.

Cuando se comparan las formas farmacéuticas de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando el factor de similitud de Moore<sup>11</sup>. Los dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es igual o mayor a 50. Así mismo cuando los productos de prueba y referencia se disuelven en un 85% o más de la cantidad marcada del fármaco y el tiempo en el que se lleva a cabo esta prueba es menor o igual a 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$ .



## 2.4 Monografía del Clorhidrato de Propranolol

### Formula estructural



Formula condensada: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> · HCl

Nombre químico: 1 – [(1-metiletil)amino\*-3-(1-naftaleniloxi)-2-propranol

### Propiedades Fisicoquímicas<sup>21</sup>

- Peso molecular: 295.80
- Descripción: Polvo cristalino de color blanco, no es higroscópico.
- Punto de fusión: 163 °C - 164 °C
- Solubilidad: Soluble en ácidos diluidos, 1.0g se disuelve en 10 – 30 mL en agua, ligeramente soluble en alcohol, cloroformo y éter.
- Enantiómeros<sup>(22)</sup>: Tiene dos enantiómeros ( R y S ).
- Coeficiente de Partición: *log P* en n-octanol/agua 2.65 - 2.75<sup>23</sup>.
- pKa : 9.09 – 9.3.
- En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico: El Propranolol pertenece a la clase I: Alta Solubilidad y Alta Permeabilidad<sup>17 23,26</sup>

### Información Medica

#### Farmacodinamia y Farmacocinética<sup>25-28</sup>

Antagonista adrenérgico no selectivo que actúa en forma competitiva en los receptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>, con actividad estabilizadora de membrana y carente de función simpaticomimética intrínseca. Inhibe las respuestas cronotrópica, inotrópica y vasodilatadora a la estimulación adrenérgica medida por los receptores beta<sub>1</sub> (localizados principalmente en el músculo cardíaco) y a los beta<sub>2</sub> (que se hallan en la musculatura lisa bronquial y vascular).

No se conoce su mecanismo de acción antihipertensiva. Se piensa que está relacionado con reducción del gasto cardíaco, con disminución del tono simpático hacia la musculatura lisa vascular o con su capacidad para reducir la liberación de renina por los riñones.

Como ya se mencionó el Clorhidrato de Propranolol es una mezcla racémica y el isómero S(-) enantiómero de propranolol es 100 veces más activo en comparación con el isómero R(+).

- Absorción

Se absorbe completamente después de una administración oral (> 90%), La concentración máxima en plasma se alcanza dentro de 1 a 2 horas después de una administración oral única en ayuno. Después de la administración intravenosa la vida media plasmática de propranolol es de aproximadamente dos horas y la proporción de los metabolitos en relación al fármaco en sangre es menor que después de la administración oral.

- Distribución

Es distribuye rápidamente a través del organismo encontrándose altos niveles en el pulmón, hígado, riñón, cerebro y corazón. Es altamente lipofílico y presenta alta unión a proteínas plasmáticas (80 – 95%). El volumen de distribución es 4.0 L/Kg.

- Metabolismo y Excreción.

Se metaboliza en el hígado. Sólo una pequeña porción de la dosis administrada se excreta sin alteración en la orina y heces (1 –4%). Los principales metabolitos del propranolol son: El ácido naftoxil acético (42%), 4-hidroxiopropranolol (41%) y el propranolol –o-glucuronido (17%). El 4-hidroxiopropranolol es farmacológicamente activo y es equipotente a el fármaco padre. Sin embargo debido a su rápida conjugación, la contribución a los efectos farmacológicos es bajo. Los principales metabolitos del propranolol son producidos por el Citocromo P450. El Clorhidrato de Propranolol y sus metabolitos son excretados en la orina (> 90%), su depuración es de  $16 \pm 5$  mL / min Kg. El tiempo de vida media de eliminación es aproximadamente 4.0 horas.

Indicaciones terapéuticas.

Tratamiento de la angina de pecho e hipertensión arterial

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, bradicardia sinusal. En diabéticos produce hipoglucemia y deficiencia de la circulación periférica.

## Reacciones secundarias y adversas

- Frecuentes: Hipotensión, bradicardia, diarrea, somnolencia, náuseas, entumecimiento de los dedos, cansancio, debilidad, depresión mental,
- Poco frecuentes: Estreñimiento, dificultad respiratoria, enfriamiento y edema de pies y manos, confusión, ansiedad, cefaleas y bradicardia grave.
- Raras: Trombocitopenia

## Dosis y Vía de administración:

### Adultos:

- *Hipertensión*: La dosis usual oscila entre 160 y 320 mg al día y la dosis máxima diaria no debe exceder de 640 mg al día.
- *Post-infarto del miocardio*: El tratamiento debe comenzar entre cinco y 21 días después del infarto del miocardio con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante dos o tres días.

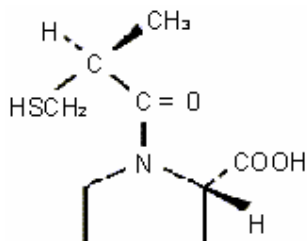
## Presentaciones:

Caja con 42 tabletas de 10 mg.

Caja con 30 tabletas de 40 mg.

## 2.5 Monografía del Captopril

### Fórmula estructural



Formula condensada: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

Nombre químico: D-2-metil-3-mercaptopropanosil-L-prolina.  
(5)-1-(3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-L-prolina

### Propiedades Fisicoquímicas <sup>21</sup>

- Peso molecular: 217.29
- Descripción: Polvo cristalino de color blanco
- Punto de fusión: 103°C - 104°C
- Solubilidad: 1.0g se disuelve en 1 – 10 mL en agua, soluble en alcohol, cloroformo y dicloro metano.
- Coeficiente de Partición:  $\log P$  en n-octanol/agua 0.24. <sup>23</sup>
- pKa: 3.7 y 9.8.
- Permeabilidad: Baja permeabilidad <sup>23</sup>
- En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico: El Captopril pertenece a la clase III: Alta Solubilidad y baja Permeabilidad <sup>17 23,26</sup>

### Información Medica:

Farmacodinamia y Farmacocinética: <sup>26,28-30</sup>

El Captopril es un agente antihipertensivo que inhibe competitivamente a la enzima carboxihidrolasa de peptidil dipéptido encargada de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, lo que origina disminución de su concentración sanguínea. Tal efecto parece explicar sus propiedades antihipertensivas, ya que la angiotensina II es un vasopresor endógeno muy potente que actúa sobre las arteriolas produciendo aumento de la resistencia periférica y elevación de la presión arterial. La supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona parece explicar sus efectos terapéuticos.

- Absorción

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente una hora. El promedio mínimo de absorción es de 75%. En presencia de alimentos la biodisponibilidad se ve marcadamente reducida. La concentración eficaz para la inhibición completa de la enzima: carboxihidrolasa de pepsidildipéptido es de 50 ng/mL

- Distribución

Se une en un 25% a 30% a proteínas plasmáticas, su volumen de distribución es de  $0.81 \pm 0.18$  L/Kg. La concentración de Captopril en leche materna es aproximadamente del 1%.

- Metabolismo y Excreción.

La vida media de eliminación es de  $2.2 \pm 0.5$  horas. Más del 95% es eliminado por la orina, del 40% al 50% como medicamento inalterado y el resto como metabolitos inactivos.

Indicaciones terapéuticas.

El Captopril se emplea sólo o en combinación con una tiazida, para el tratamiento de la hipertensión arterial moderada a grave. En combinación con una tiazida y un glucósido, es útil para tratar insuficiencia cardíaca congestiva grave.

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al Captopril, insuficiencia renal grave, insuficiencia coronaria. No debe administrarse simultáneamente fármacos que deprimen la formación de leucocitos o la respuesta inmunitaria. Durante su administración aumenta las concentraciones séricas de potasio, por lo que debe administrarse simultáneamente con potasio o diuréticos ahorradores de potasio.

Reacciones secundarias y adversas:

- Frecuentes: Tos seca
- Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito, fiebre, pérdida del sabor, diarrea, hipotensión, cansancio, fotosensibilidad.
- Raras: Trombocitopenia, angioedema,

## Dosis y Vía de administración

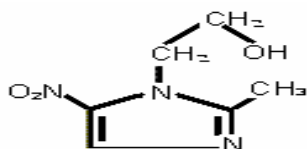
Oral: iniciar con 25 mg una o dos veces al día y si es necesario, aumentar hasta 50 mg dos o tres veces al día. En casos graves, la dosis máxima no deberá exceder de 450 mg al día.

## Presentaciones:

Caja con 30 tabletas de 25 mg.

## 2.6 Monografía del Metronidazol

### Fórmula estructural



Fórmula condensada: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Nombre químico: 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol

### Propiedades Fisicoquímicas: <sup>21</sup>

- Peso molecular: 171.16
- Descripción: Polvo cristalino de color crema
- Punto de fusión: 158° - 160°C
- Solubilidad: Soluble ( g/100 mL ): agua 1.0; etanol 0.5; eter < 0.05; cloroformo < 0.05; ligeramente soluble en dimetilformamida
- Coeficiente de Partición: *log P* en n-octanol/agua -0.46. <sup>23</sup>
- pKa: 5.8
- En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico: El Metronidazol es un fármaco pertenece a la clase III: Alta Solubilidad y baja Permeabilidad <sup>17 23,26</sup>

### Información Médica

#### Farmacodinamia y Farmacocinética <sup>26,28,31</sup>

La importancia del Metronidazol radica en que es muy eficaz en todas las formas de amibiasis intrainestinal y extraintestinal. También posee actividad antibacteriana contra cocos anaerobios y contra bacilos gramnegativos. Su acción antiprotozoaria depende de su reducción química intracelular; en estas condiciones interactúa con el DNA y produce pérdida de la estructura helicoidal y rompimiento de las bandas. Estas acciones inhiben la síntesis de ácidos nucleicos y produce la muerte celular.

- Absorción

El Metronidazol se absorbe de manera completa y rápida aproximadamente una hora después de ingerir una dosis de 500 mg, se obtiene concentraciones plasmáticas de 10 µg/mL (las concentraciones efectivas medias del fármaco son de 8 µg/mL o menos para todos los protozoos y bacterias sensibles). Su vida media plasmática es de 8 horas. Se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal.

- Distribución

Se distribuye ampliamente, alcanzando concentraciones eficaces en saliva, bilis, líquido seminal, leche, hígado y abscesos hepáticos, pulmones y secreciones vaginales. Su volumen de distribución es de  $0.74 \pm 0.10$  L/Kg, la unión a proteínas plasmáticas es de  $11 \pm 3\%$ .

- Metabolismo y Excreción

Se metaboliza en el hígado por oxidación de sus cadenas laterales y conjugación con glucurónidos, formando derivados 2-hidroximetilados que también son activos. El Metronidazol se excreta en la orina después de la administración oral. Su excreción urinaria es de  $10 \pm 2\%$ . También se elimina en leche materna, en saliva y en el esperma del hombre, su tiempo de vida media de eliminación es de  $8.5 \pm 2.9$  horas.

Indicaciones terapéuticas.

Tiene propiedades tricomonicidas y amebicidas directas. Su acción sistémica le permite actuar contra *T vaginalis* de localización intravaginal y extravaginal en la mujer y sobre las tricomonas localizadas en las vías genitourinarias del hombre, no interfiere con la flora bacteriana de la vagina. Por otro lado es uno de los agentes más eficaces contra *Entamoeba histolytica*.

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al Metronidazol. Puede producir discrasias sanguíneas, lesiones orgánicas activas del sistema nervioso central, durante el primer trimestre del embarazo. Se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento, con el fin de prevenir una reacción disulfirámica provocada por acumulación de acetaldehídos, en estos casos se observa dolor abdominal, náuseas, dolor de cabeza, vómito y diarrea.

Reacciones secundarias y adversas:

- Frecuentes: náuseas, malestar gastrointestinal, diarrea, estreñimiento.
- Poco frecuentes: vómito, sabor metálico, resequedad de boca.
- Raras: erupción cutánea, prurito, leucopenia, neuropatía periférica, oscurecimiento de la orina.



## Dosis y Vía de administración

Para el tratamiento de infecciones anaeróbicas sistémicas causadas por *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Veillonella* sp:

- Cápsulas y tabletas: Adolescentes y adultos: 7.5 mg/Kg hasta 1000 mg cada 6 horas por 7 días o más con un máximo de 4000 mg al día. Niños 7.5 mg/Kg cada 6 horas o 10 mg/Kg cada 8 horas.
- Infusión I.V.: Adolescentes y adultos inicial: 15 mg/Kg y las consecutivas 7.5 mg/Kg hasta 1000 mg cada 6 horas por 7 días o más con un máximo de 4000 mg al día. Niños: 7.5 mg/ Kg cada 6 horas o 10 mg/Kg cada 8 horas.

Para tratamientos de amebiasis (*entamoeba histolytica*):

- Cápsulas y tabletas: Adultos de 500mg a 750 mg por 5 a 10 días. Niños 11.6 mg/Kg a 16.7 mg/Kg por 10 días.

Para tratamientos de tricomoniasis (*Tricomonas vaginalis*)

- Cápsulas y tabletas: Adulto: 2000 mg como dosis única, posteriormente 1000 mg cada 24 horas o 250 mg por 7 días. Niños 5 mg/ Kg por 7 días.

Para tratamiento de vaginosis bacterial:

- Gel vaginal: Adultos 37.5 mg (1 aplicado) por 5 días.
- Tabletas vaginales: Adultos 500 mg de 10 a 20 días.
- Oral: 500 mg a 750 mg tres veces al día durante 5 a 10 días

Presentaciones:

- Tabletas de 250 mg y 500 mg
- Suspensión a 125 mg y 250 mg
- Óvulos dosificados a 500mg
- Inyectable con 500 mg
- Gel: con 0.75 g de Metronidazol

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Productos estudiados

Los lotes de los productos con los principios activos seleccionados para el estudio: Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol tabletas se adquirieron en la farmacia ó por donación.

Tabla 4 Productos comerciales estudiados

Producto	Marca Comercial	Lote	Clave
Clorhidrato de Propranolol de 40 mg tabletas	Inderalici(referencia)	974	CPR1
	Acifol	402127	CPR2
	Prochor	401319	CPR3
	Sintanser	AF030481	CPR4
Captopril de 25 mg tabletas	Capotena (referencia)	FD4043	CAP1
	Captral	04 E 105	CAP2
	Kenolan	4DS297	CAP3
	Cardipril	106028	CAP4
Metronidazol de 500 mg tabletas	Flagyl (referencia)	BCP4026	MET1
	Flagenase	103060	MET2
	Lozard	L3059	MET3

#### 3.2 Sustancias, Reactivos y Equipo

##### 3.2.1 Sustancias de Referencia

Las sustancias de referencia fueron donativos de algunos laboratorios

- Sustancia de referencia de Captopril USP, lote G, pureza 100.0%, estándar primario
- Sustancia de referencia de Clorhidrato de Propranolol, lote 23365, pureza 100.01%, estándar secundario.
- Sustancia de referencia de Metronidazol, lote W-217902, pureza 99.0108% BH, estándar secundario.

##### 3.2.2 Reactivos

- Metanol, Mallinckrodt HPLC, lote 3041A37D04
- Acido Fosfórico, JT Baker, lote 0260-59
- Acetonitrilo, JT Baker grado HPLC, lote Y46C72
- Acido Clorhídrico concentrado, JT baker, lote
- Acetato de Sodio Trihidratado, J.T. Baker, lote
- Fosfato de Potasio Monobásico cristal, J.T. Baker, lote 7778-77-D

- Hidróxido de sodio perlas, Tecsiquim S. A. lote SHR-03-PR-R
- Acido acético glacial R. A. Baker Analyzed
- Agua destilada

### 3.2.3 Equipos

- Cromatógrafo de líquidos de Alta Resolución, Shimadzu LC-10AT, con detector UV-VIS
- Balanza Analítica Sartorius Mod. A21OP, serie-40040065
- Potenciómetro Corning pH meter model 7, Termo Orion.
- Espectrofotómetro Shimadzu Mod. UV-1601, serie 60121R
- Vortex Thermoline
- Filtro de teflón 35µm, Full Flow Filtres, marca Varian, lote 21024A, modelo 17-4010.
- Filtro membrana de 0.45µm. HVHP, marca Millipore, lote R9BM36748
- Disolutor Vankel 7000
- Termómetro
- Cronómetro
- Pipeta Eppendor

### 3.3 Pruebas de control de calidad

Para verificar la calidad farmacopeica de los productos a evaluar se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad: Peso promedio, Valoración y Uniformidad de contenido de acuerdo a la FEUM 8ª ed.<sup>32</sup>

#### 3.3.1 Peso promedio

Para la realización de esta prueba se pesaron con precisión 20 unidades (tabletas) de cada uno de los productos de manera individual y se calculó su masa promedio.

#### 3.3.2 Valoración del principio activo

La valoración del principio activo para los diferentes productos se llevó a cabo por Cromatografía de líquidos

A continuación en las tablas 5,6 y 7 se describen las metodologías empleadas para cada principio activo

Tabla 5 Metodología empleada para realizar la valoración del Captopril

Preparación solución de referencia	Se preparó una solución de referencia de Captopril en fase móvil para obtener 1.0 mg/mL de Captopril.
Preparación de la muestra	Se pesaron 10 tabletas y se calculó su peso promedio e individual. Se trituro hasta polvo fino y se pesó una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de Captopril, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregó 80 mL de fase móvil, sometiendo a la acción del ultrasonido durante 15 minutos, llevando al aforo con el mismo disolvente, mezclando y centrifugando. Utilizando el sobrenadante claro para la prueba. Concentración final de 1.0mg/mL de Captopril
Condiciones del equipo	Detector: ultravioleta Columna: $\mu$ bondapak C <sub>18</sub> waters, 3.9x300mm, serie w22691c022 Flujo: 1.0 mL/min, Vol. Inyección: 20 $\mu$ l y Longitud de onda: 220 nm
Fase móvil	Mezclar 550 volúmenes de metanol y 450 volúmenes de agua conteniendo 0.5 volúmenes de ácido fosfórico.

Tabla 6 Metodología empleada para realizar la valoración del Clorhidrato de Propranolol

Preparación solución de referencia	Se preparó una solución de referencia de clorhidrato de propranolol en metanol conteniendo 50 $\mu$ g/mL de clorhidrato de propranolol
Preparación de la muestra	Se Pesaron 20 tabletas, se trituraron hasta obtener un polvo fino, se peso una cantidad equivalente a 50 mg de clorhidrato de propranolol, y se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, se le agrego 80 mL de metanol, se mezcló y se sometió a la acción del ultrasonido durante 5 min., finalmente se llevo al aforo con el mismo disolvente y se filtro. Se tomó una alícuota de 5 mL y se aforo con metanol en un matraz volumétrico de 50 mL y se mezcló. Concentración final de 50 $\mu$ g/mL de Clorhidrato de Propranolol
Condiciones del equipo	Detector: ultravioleta Columna: $\mu$ bondapak C <sub>18</sub> water, 3.9x300mm, serie w22691c022 Flujo: 1.5 mL/min, Vol. Inyección: 10 $\mu$ l y Longitud de onda: 290 nm
Fase móvil	Se disolvió 500 mg de lauril sulfato de sodio en 18 mL de solución 0.15M de ácido fosfórico, se agrego 90 mL de acetonitrilo y 90 mL de metanol, se mezclo y llevó a un volumen final de 250 mL con agua, mezclado y filtrado a través de un filtro no mayor de 0.50 $\mu$ m de porosidad.

Tabla 7 Metodología empleada para realizar la valoración del Metronidazol

Preparación solución de referencia	Se preparó una solución de referencia de Metronidazol con la fase móvil para obtener una concentración de 0.5µg/mL de Metronidazol.
Preparación de la muestra	Se pesaron 10 tabletas, se trituraron hasta polvo fino y se peso la cantidad de polvo equivalente a 100mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, se agrego metanol y agitó mecánicamente durante 30 min., se llevó al aforo con metanol y se dejo que el material insoluble sedimentara. Esta sol. contiene 10 mg/mL de Metronidazol., se tomo una alícuota de 5 mL del sobrenadante a un matraz de 100 mL y se llevo al aforo con la fase móvil y finalmente se mezclo. Concentración final de mg/mL de Metronidazol
Condiciones del equipo	Detector: ultravioleta Columna: C8 zorbax agilent, 4.6x150mm, serie usrk036673 Flujo: 1.0 mL/min., Vol. Inyección: 10 µl y Longitud de onda: 254nm
Fase móvil	Agua : Metanol (80:20)

### Especificación para la Valoración del principio activo

La valoración para cada producto debe contener no menos del 90 por ciento y no más del 110 por ciento de la cantidad del principio activo indicada en el marbete, FEUM 8 ed.<sup>32</sup>

### 3.3.3 Uniformidad de Dosis

El método utilizado para la Uniformidad de Dosis para los productos conteniendo Captopril fue por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, mientras que para los productos que contenían Clorhidrato de Propranolol y Metronidazol se empleo Espectrofotometría UV.

En las tablas 8 y 9 se presenta la metodología para llevar a cabo la prueba de uniformidad de dosis de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol y Metronidazol. Para la determinación del Uniformidad del dosis del Captopril, se empleo el calculó del peso promedio y la valoración del contenido del principio activo en cada una de las tabletas, suponiendo que el principio activo se encontraba distribuido homogéneamente.

Tabla 8 Uniformidad de dosis del Clorhidrato de Propranolol

Preparación de la solución de referencia	Se pesó 10 mg de clorhidrato de Propranolol (SR) y se pasó a un matraz volumétrico de 25 mL, disolviendo y llevando al aforo con metanol y se mezcló. Se tomó una alícuota de 5.0 mL de esa solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevando al aforo con metanol y mezclando. Esta solución contiene 40 µg/mL de Clorhidrato de Propranolol.
Preparación de la muestra	Se pesó individualmente 10 tabletas y se colocó cada tableta a matraces volumétricos de 100 mL, agregando 5.0 mL de la solución de 1.0% de ácido clorhídrico, dejando reposar, agitando ocasionalmente hasta que las tabletas se desintegraron. Se agregó 70 mL de metanol y se sometió a la acción del ultrasonido durante 1 min., llevando al aforo con metanol, mezclando y centrifugando una porción de la solución. Diluyendo un volumen del sobrenadante claro con metanol, para obtener la misma concentración que la preparación de referencia.
Condiciones del equipo	Longitud de onda: 290 nm, Blanco: metanol y Celdas: 1.0 cm

Tabla 9 Uniformidad de dosis del Metronidazol

Preparación solución de referencia	Se pesó 10 mg de Metronidazol (SR) y se pasó a un matraz volumétrico de 50 mL, disolviendo y llevando al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y mezclar. Se pasó una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y se mezcló. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.
Preparación de la muestra	Se pesaron 10 tabletas y se colocaron cada tableta a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionando 100 mL de solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y agitando durante 30 minutos, se llevó al aforo con la solución de ácido clorhídrico y se mezcló. Se filtro y descarto los primeros 15 mL del filtrado, pasando una alícuota de 1 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y mezcló.
Condiciones del equipo	Longitud de onda: 278 nm, Blanco: sol. de ácido clorhídrico 1.0% y Celdas 1.0 cm

### Especificación para la Uniformidad de Dosis

La cantidad del principio activo de cada una de las unidades de dosificación evaluadas debe estar dentro del intervalo del 95 por ciento y no más del 105 por ciento de la cantidad del principio activo indicada en el marbete y la desviación estándar relativa o el por ciento del coeficiente de variación debe ser menor o igual al 6 por ciento. FEUM 8 ed. <sup>32</sup>

### 3.4 Estudio *In Vitro* . Perfil de disolución a diferentes pH

#### 3.4.1 Preparación de los medios de disolución

##### 3.4.1.1 Solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2

Se tomaron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado y se depositó en un matraz volumétrico de 1000 mL, se llevó al aforo con agua destilada.

##### 3.4.1.2 Solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5

Se pesaron 2.99 g de acetato de sodio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se adicionaron 900 mL de agua destilada y se mezcló, se adicionó 14 mL de ácido acético glacial 2.0 N y se llevó a la marca con agua destilada.

##### 3.4.1.3 Solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8

Preparación de las siguientes soluciones:

- Solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se disolvió 27.22 g. de fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) con agua destilada y se lleva a la marca.

- Solución de hidróxido de sodio 0.2M

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se disolvió 8.0 g. de hidróxido de sodio perlas con agua destilada y se lleva a la marca.

En un matraz volumétrico de 2000 mL, se colocó 500 mL de la solución de fosfato monobásico de potasio 0.2M y 224 mL de hidróxido de sodio 0.2M y un poco antes de llegar a la marca del aforo se ajustó el pH (con hidróxido de sodio 0.2M) hasta obtener el pH 6.8, finalmente se aforo con agua destilada a la marca.

### 3.5 Validación del Sistema Analítico en los medios de disolución

#### 3.5.1 Linealidad del sistema para la cuantificación de los fármacos

Para determinar la linealidad del sistema se prepararon 3 curvas de calibración en 2 días diferentes en cada uno de los medios de disolución, de la grafica de absorbancia contra concentración se calculó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), pendiente (m) e intercepto (b) y el error relativo a la regresión.

##### 3.5.1.1 Curva de Calibración para Captopril en los medios de disolución

- Procedimiento

En un matraz volumétrico de 100 mL, se colocó 10.0 mg de la sustancia de referencia Captopril, se disolvió y se llevo a la marca con el medio de disolución a validar, el cual se consideró como solución stock (concentración 100 µg/mL de Captopril).

a) Se preparó una solución stock por día de trabajo en el medio de disolución a trabajar.

b) A partir de la solución stock de Captopril se realizaron las diluciones para preparar tres curvas de calibración en cada medio de disolución, a siete niveles de concentración y de acuerdo a lo indicado en la tabla 10 que se indica a continuación:

Tabla 10 Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Captopril en los tres medios de disolución.

A partir de:	Alícuota (mL)	Aforo con el medio de disolución (mL)	Concentración final (µg/mL)	%
Solución stock de Captopril (SR) 100 µg/mL	0.7	25	2.8	10.1
	0.5	10	5.0	18.05
	1.0	10	10.0	36.10
	1.5	10	15.0	54.15
	2.0	10	20.0	72.20
	2.5	10	25.0	90.25
	3.0	10	30.0	108.3

Una vez preparadas las curvas de calibración en el medio de disolución, se determinó la absorbancia de cada una de las concentraciones a la longitud de onda de 212nm para la solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2 y en solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8 y a 215 nm para la solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5.



### 3.5.1.2 Curva de Calibración de Clorhidrato de Propranolol en los medios de disolución

- Procedimiento

En un matraz volumétrico de 100 mL, se colocaron 10.0 mg de la sustancia de referencia Clorhidrato de propranolol, se disolvió y se llevó a la marca con el medio de disolución a validar, el cual se consideró como solución stock (concentración 100 µg/mL de Clorhidrato de propranolol).

a) Se preparó la solución stock por día de trabajo en el medio de disolución a trabajar.

a) A partir de la solución stock de clorhidrato de propranolol (100 µg/mL) se realizaron las diluciones para preparar tres curvas de calibración en cada medio de disolución, a 7 niveles de concentración, como se indica en la tabla 11.

Tabla 11 Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Clorhidrato de Propranolol en los tres medios de Disolución

A partir de:	Alícuota (mL)	Aforo con el medio de disolución a validar (mL)	Concentración final (µg/mL)	%
Solución stock de Clorhidrato de propranolol (SR) 100 µg/mL	0.5	10	5.0	12.5
	1.0	10	10.0	25.0
	1.5	10	15.0	37.5
	2.0	10	20.0	50.0
	3.5	10	35.0	87.5
	4.5	10	45.0	112.5
	5.0	10	50.0	125.0

Una vez preparadas las curvas de calibración en el medio de disolución, se determinó la absorbancia de cada una de las concentraciones a la longitud de onda de 289 nm.

### 3.5.1.3 Curva de Calibración para Metronidazol en los medios de disolución

- Procedimiento

En un matraz volumétrico de 100 mL, se colocaron 10.0 mg de la sustancia de referencia de Metronidazol, se disolvió y aforó con el medio de disolución a validar, el cual se consideró como solución stock (concentración 100 µg/mL de Metronidazol).

a) Se preparó una solución stock por día de trabajo en el medio de disolución a trabajar.

b) A partir de la solución stock de Metronidazol (100 µg/mL) se realizó las diluciones para preparar tres curvas de calibración en cada medio de disolución, a 6 niveles de concentración, como se indica en la tabla 12 y 13.

Tabla 12 Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del Sistema del Metronidazol en solución de ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2

A partir de:	Alícuota (mL)	Aforo con HCl 0.1N, pH 1.2 (mL)	Concentración final (µg/mL)	%
Solución stock de Metronidazol 100 µg/mL	0.75	25	3.0	10.81
	0.75	10	7.5	27.03
	1.25	10	12.5	45.05
	2.0	10	20.0	72.07
	2.5	10	25.0	90.09
	3.35	10	33.5	120.7

Tabla 13 Metodología utilizada para evaluar la Linealidad del sistema del Metronidazol en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 ó solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

A partir de:	Alícuota (mL)	Aforo en el medio de disolución (mL)	Concentración final (µg/mL)	%
Sol. Stock de Metronidazol 100 µg/mL	0.5	10	5.0	9.09
	1.5	10	15.0	27.27
	2.5	10	25.0	45.45
	4.0	10	40.0	72.72
	5.0	10	50.0	90.90
	6.7	10	67.0	121.80

Una vez preparadas las curvas de calibración en el medio de disolución, se determinó la absorbancia de cada una de las concentraciones a la longitud de onda de 278 nm.

## Especificación de Linealidad

La linealidad del sistema para cada producto debe tener un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2 por ciento. NOM-177-SSAI-1998.<sup>34</sup>

### 3.5.2 Precisión del sistema

3.5.2.1 Precisión del sistema para Clorhidrato de Propranolol, Metronidazol y Captopril en el medio de disolución.

## Especificación de la Precisión

A partir de los datos obtenidos de las curvas de calibración para cada fármaco en cada uno de los medios de disolución se calculó la Repetibilidad y Reproducibilidad, en el cual el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2 por ciento.

### 3.5.3 Estabilidad

- Procedimiento

La estabilidad de la muestra se determinó preparando por triplicado las concentraciones indicadas para cada producto de acuerdo a lo indicado en la tabla 14, en el medio de disolución. Las muestras se analizaron a tiempos: 0, 1hr. 2hr, 3hr, 4hr y 24hr.

Tabla 14.- Metodología utilizada para evaluar la Estabilidad de la Muestra en el medio de disolución.

Producto	Concentración (µg/mL)	Medio de disolución	Longitud de onda
Clorhidrato de Propranolol	5.0 y 50.0	HCl 0.1N pH 1.2 Sol. amortiguadora de acetatos pH 4.5 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8	289 nm
Metronidazol	3.0 y 33.5 5.0 y 67.0	HCl 0.1N pH 1.2 Sol. amortiguadora de acetatos pH 4.5 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8	278 nm
Captopril	2.8 y 30.0	HCl 0.1N pH 1.2 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8 Sol. amortiguadora de acetatos pH 4.5	212 nm 212 nm 215 nm

## Especificación

Para evaluar la estabilidad de la muestra, se tomó como criterio de aceptación lo indicado en la NOM-177-SSAI-1998.<sup>34</sup>, en donde indica lo siguiente:

- El por ciento de diferencia del principio activo presente en el tiempo X con relación al tiempo cero (0) no debe ser mayor del 2 por ciento.

### 3.5.4 Influencia del filtro

- Procedimiento
  - a) Se prepararon las concentraciones de los productos de acuerdo a lo indicado en la tabla 14.
  - b) De las concentraciones preparadas por producto se tomaron por separado 6 alícuotas utilizando el filtro de membrana de 0.45 $\mu$ m marca Millipore y otras 6 alícuotas con el filtro de teflón de 35 $\mu$ m marca Varian de cada concentración.
  - c) Así mismo de las concentraciones preparadas del inciso a, también se tomaron 6 alícuotas de cada concentración por separado por producto para leerlas como muestras sin filtrar, cuya lectura se consideró como el 100% con respecto a las muestras filtradas.
  - d) Se determinó la absorbancia de acuerdo a lo indicado en la tabla 14 para cada una de las muestras.

- Especificación

Se tomó como especificación lo indicado en la NOM-177-SSAI-1998.<sup>34</sup>, que indica:

La diferencia entre el promedio de las soluciones directas y el promedio de las soluciones filtradas no debe ser mayor al 2 por ciento.

### 3.5.5 Selectividad

#### 3.5.5.1 Selectividad de los productos en el medio de disolución.

- Procedimiento
  - a) A partir de las sustancias de referencia de: Clorhidrato de Propranolol, Metronidazol o Captopril se preparó la concentración más alta, indicada en la tabla 14 en los diferentes medios de disolución.
  - b) Se preparó una muestra (concentración más alta como se indica en el inciso a) de cada producto conteniendo los principios activos en los diferentes medios de disolución.
  - c) Se realizó un barrido en el espectrofotómetro en un rango de longitud de onda de 200 a 400 nm
  - d) Se compararon los espectros obtenidos de cada producto de la solución de referencia y del producto comercial

### Especificación

La absorbancia de los productos bajo estudio deberá ser semejante a la absorbancia de la referencia.

### 3.6 Estudio de Perfil de Disolución a los diferentes pH.

- Procedimiento

Para evaluar los perfiles de disolución de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol, se siguieron los lineamientos descritos en la tabla 15.

**Tabla 15.- Metodología utilizada para la realización de los Perfiles de Disolución.**

producto	Clorhidrato de Propranolol	Captopril	Metronidazol
Condiciones farmacopeicas	—	Medio HCl 0.1N, aparato I, 50 rpm	Medio HCl 0.1N aparato I, 100 rpm.
Medios de disolución utilizados	HCl 0.1N, pH 1.2 Sol. Amortiguadora de Acetatos, pH 4.5 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8	HCl 0.1N, pH 1.2 Sol. Amortiguadora de Acetatos, pH 4.5 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8	HCl 0.1N, pH 1.2 Sol. Amortiguadora de Acetatos, pH 4.5 Sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8
Aparatos evaluados	Aparato I ( canastas ) Aparato II ( paletas )	Aparato I ( canastas ) Aparato II ( paletas )	Aparato I ( canastas ) Aparato II ( paletas )
Revoluciones evaluadas	50 rpm y 100 rpm	50 rpm y 100 rpm	50 rpm y 100 rpm
Volumen de disolución	900 mL	900 mL	900 mL
Volumen extraído	5.0 mL	5.0 mL	2.0 mL
Longitud de onda ( $\lambda$ )	289 nm	212 y 215 nm	278 nm
Tiempos de muestreo ( minutos )	5, 10, 15, 20, 25 y 30	5, 10, 15, 20, 25 y 30	10, 20, 30, 40, 50,60,80 y 90
Unidades evaluadas	12 tabletas	12 tabletas	12 tabletas
Temperatura	37± 5 °C	37± 5 °C	37± 5 °C

Una vez obtenida la muestra se determinó lo siguiente:

- a) La absorbancia, la cual se interpoló en una curva de calibración preparada el mismo día en el medio de disolución correspondiente y se calculó la concentración del principio activo.
- b) Se determinó el por ciento disuelto con respecto a la dosis nominal del principio activo.

#### Especificación

- a) Cuando el 85 por ciento del principio activo se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, sólo se reporta el por ciento disuelto del principio activo.
- b) Si el 85 por ciento del principio activo se disuelve en un tiempo mayor de 15 minutos, es necesario calcular los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ), considerando lo siguiente; si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes. Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Pruebas de Control de Calidad

En las tablas 16 se presentan los resultados de peso promedio y valoración y en la tabla 17 la uniformidad de contenido obtenidos para los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol.

Tabla 16 Resultados de peso promedio y valoración del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol

<i>Clorhidrato de Propranolol tabletas 40 mg</i>				
Producto	CPR 1	CPR 2	CPR 3	CPR 4
% Principio activo	100.25	99.45	99.85	98.47
Peso promedio (g)	0.2	0.199	0.098	0.203
% diferencia *	0	0.8	0.4	1.78
<i>Captopril tabletas 25 mg</i>				
Producto	CAP 1	CAP 2	CAP 3	CAP 4
% Principio activo	99.9	100.26	98.17	99.54
Peso promedio (g)	0.1	0.161	0.159	0.202
% diferencia *	0	-0.36	1.73	0.36
<i>Metronidazol tabletas 500 mg</i>				
Producto	MET 1	MET 3	MET 2	
% Principio activo	100.03	98.25	100.25	
Peso promedio (g)	0.762	0.691	0.748	
% diferencia *	0	7.78	-0.22	

(\*) Indica la diferencia entre el producto de referencia y el producto de prueba

Tabla 17 Uniformidad de contenido de los productos estudiados.

Unidad	% de Clorhidrato de Propranolol / tableta				% de Captopril / tableta				% de Metronidazol / tableta		
	CPR1	CPR2	CPR3	CPR4	CAP1	CAP2	CAP3	CAP4	MET1	MET3	MET2
1	100.25	99.45	99.85	98.47	99.9	99.25	98.17	95.59	100.03	98.25	99.66
2	102.2	98.48	98.25	97.23	100.25	97.58	96.22	95.25	99.89	97.32	99.58
3	100.25	96.25	100.25	96.36	100.78	100.25	98.25	97.48	97.89	96.4	98.99
4	100.23	97.65	101.25	97.25	100.69	100.64	96.59	98.25	99.25	98.66	99.46
5	101.25	99.62	97.25	98.25	100.58	100.25	95.53	97.26	100.64	98.38	100.25
6	102.3	99.25	95.25	96.25	100.69	99.48	96.25	95.89	99.89	95.45	100.26
7	100.54	98.65	98.36	97.55	100.25	99.87	95.41	95.36	100.58	95.25	100.87
8	100.65	99.1	97.25	98.25	99.25	100.1	96.35	96.36	98.29	96.68	99.58
9	100.45	98.58	96.36	97.27	99.65	99.89	97.73	97.25	99.65	98.58	99.48
10	100.47	99.47	98.25	96.47	99.26	99.84	95.24	98.78	100.65	98.46	98.15
Promedio	<b>100.86</b>	<b>98.65</b>	<b>98.23</b>	<b>97.34</b>	<b>100.13</b>	<b>99.72</b>	<b>96.57</b>	<b>96.75</b>	<b>99.68</b>	<b>97.34</b>	<b>99.63</b>
desv. Std.	<b>0.79</b>	<b>1.03</b>	<b>1.83</b>	<b>0.81</b>	<b>0.59</b>	<b>0.85</b>	<b>1.12</b>	<b>1.24</b>	<b>0.95</b>	<b>1.32</b>	<b>0.74</b>
CV	<b>0.78</b>	<b>1.05</b>	<b>1.86</b>	<b>0.83</b>	<b>0.59</b>	<b>0.85</b>	<b>1.15</b>	<b>1.28</b>	<b>0.96</b>	<b>1.36</b>	<b>0.75</b>

## 4.2 Validación del sistema analítico

### 4.2.1 Linealidad y Precisión del sistema para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol

En la tabla 18 se presentan los resultados relativos de la linealidad con sus valores respectivos de coeficiente de determinación ( $r^2$ ), pendiente (m) e intercepto (b) y el error relativo a la regresión y en la tabla 19 se presentan los resultados relativos a la precisión, en donde se determinó el coeficiente de variación del factor de respuesta.

Tabla 18: Resultados de linealidad del sistema analítico

LINEALIDAD DEL SISTEMA									
Producto	Clorhidrato de Propranolol			Captopril			Metronidazol		
Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2	Sol. acetatos pH 4.5	Sol. fosfatos pH 6.8	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2	Sol. acetatos pH 4.5	Sol. fosfatos pH 6.8	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2	Sol. acetatos pH 4.5	Sol. fosfatos pH 6.8
Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	0.9999	0.9999	0.9998	0.9998	0.9992	0.9995	0.9999	0.9999	1
Pendiente (m)	0.0194	0.0193	0.0194	0.0269	0.0279	0.0322	0.0371	0.0138	0.0143
Intercepto (b)	0.0027	-0.0026	0.01	0.005	0.0065	0.0104	0.0019	-0.0059	0.0017
<b>Error relativo a la regresión</b>	<b>1.08%</b>	<b>0.84%</b>	<b>0.90%</b>	<b>1.38%</b>	<b>1.84%</b>	<b>1.68%</b>	<b>1.82%</b>	<b>2.06%</b>	<b>0.49%</b>

Tabla 19: Resultados obtenidos de la precisión del sistema

		Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH 1.2		Sol. amortiguadora de acetatos, pH 4.5		Sol. amortiguadora de fosfatos, PH 6.8	
		Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
<b><u>Clorhidrato de Propranolol</u></b>	<b>Promedio</b>	0.0198	0.0195	<b>0.0192</b>	<b>0.0192</b>	<b>0.0201</b>	<b>0.0192</b>
	Desviación estandar	0.0003	0.0002	0.0003	0.0003	0.0004	0.0004
	%CV Factor	<b>1.3358</b>	<b>0.9956</b>	<b>1.6340</b>	<b>1.3690</b>	<b>1.7526</b>	<b>1.7478</b>
	Respuesta						
<b><u>Metronidazol</u></b>	<b>Promedio</b>	0.0372	0.0370	<b>0.0134</b>	<b>0.0138</b>	<b>0.0145</b>	<b>0.0144</b>
	Desviación estandar	0.0007	0.0006	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002
	%CV Factor	<b>1.8005</b>	<b>1.7426</b>	<b>1.6116</b>	<b>1.6931</b>	<b>0.6097</b>	<b>1.1472</b>
	Respuesta						
<b><u>Captopril</u></b>	<b>Promedio</b>	<b>0.0273</b>	<b>0.0275</b>	<b>0.0285</b>	<b>0.0285</b>	<b>0.0331</b>	<b>0.0333</b>
	Desviación estandar	0.0003	0.0005	0.0005	0.0005	0.0006	0.0006
	%CV Factor	<b>1.2765</b>	<b>1.8137</b>	<b>1.7140</b>	<b>1.8645</b>	<b>1.9206</b>	<b>1.8159</b>
	Respuesta						



#### 4.3 Estabilidad de la muestra

En la tabla 20 se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de estabilidad para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol a los diferentes tiempos y medios de disolución evaluados.

#### 4.4 Influencia del filtro

En la tabla 21, se presentan los resultados obtenidos de la diferencia entre el promedio de las soluciones directas y el promedio de las soluciones filtradas para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol en los diferentes medios de disolución.

#### 4.5 Selectividad

En las figuras 1a,1b,1c, 2a,2b, 2c,3a,3b y3c, se presentan los resultados obtenidos de la selectividad de los productos Metronidazol, Captopril y Clorhidrato de Propranolol en los medios de disolución.

2.0A

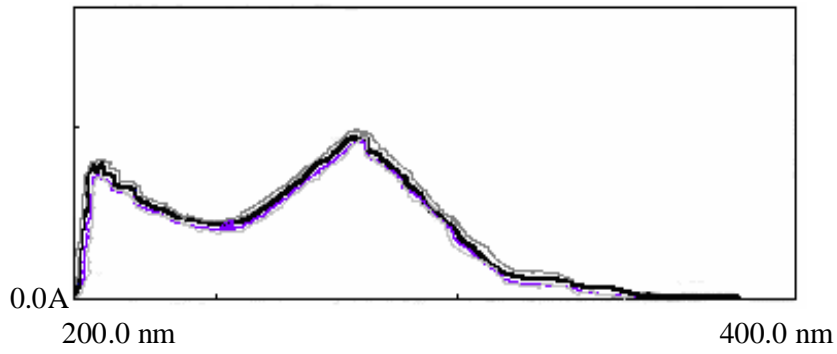


Figura 1a

2.0A

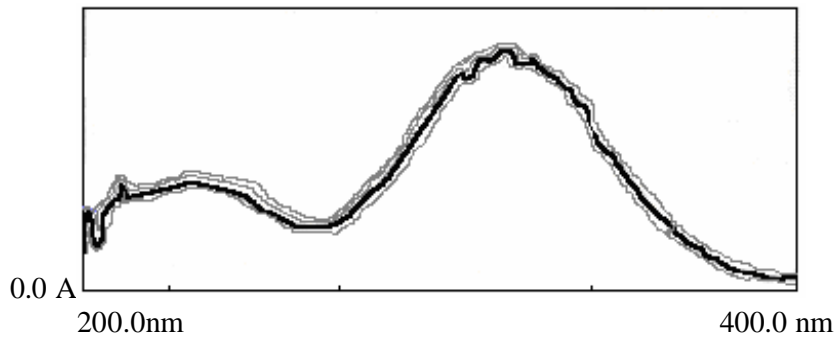


Figura 1b

2.0A

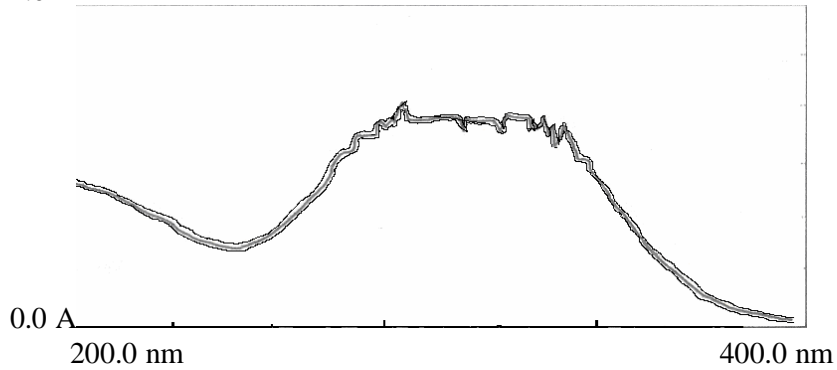


Figura 1c

Figuras 1a,1b, 1c, Espectros de absorción de los productos MET1, MET2 y MET3 y referencia que contienen Metronidazol en los tres diferentes medios de disolución: a ( HCl 0.1N) , b (sol. de acetatos pH 4.5) y c ( sol. de fosfatos pH 6.8)

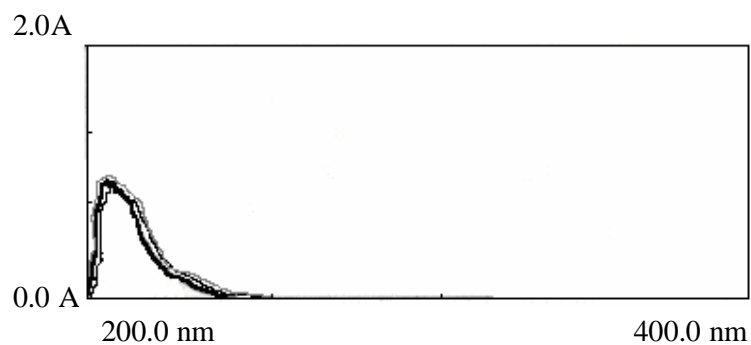


Figura 2a

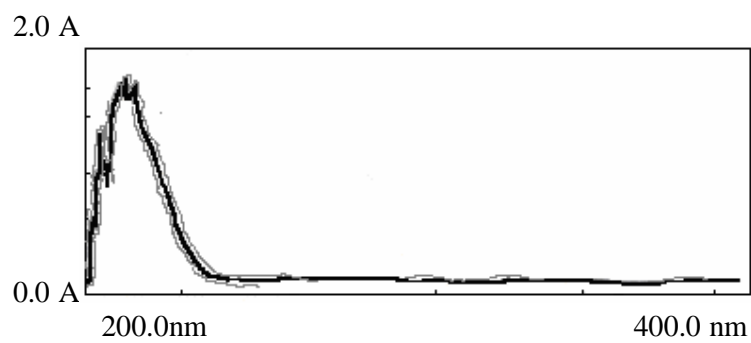


Figura 2a

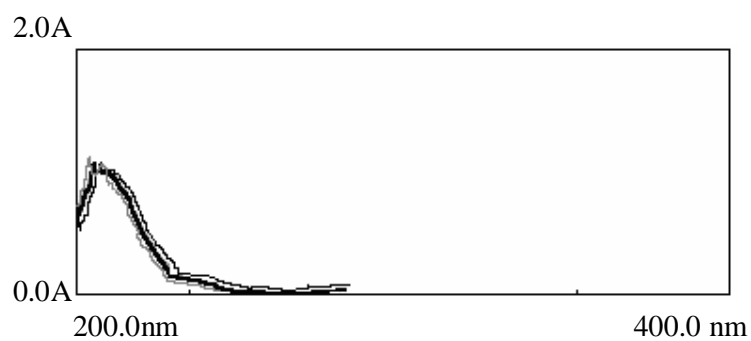


Figura 2c

Figuras 2a,2b, 2c, Espectros de absorción de los productos CAP1, CAP2, CAP3, CAP4 y referencia que contienen Captopril en los tres diferentes medios de disolución: a ( HCl 0.1N) , b (sol. de acetatos pH 4.5) y c ( sol. de fosfatos pH 6.8)

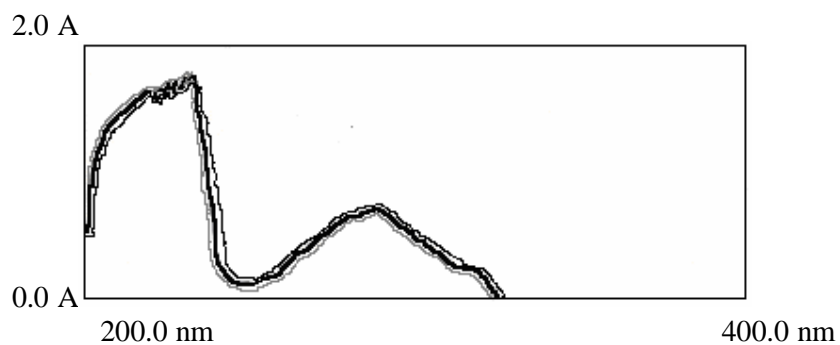


Figura 3a

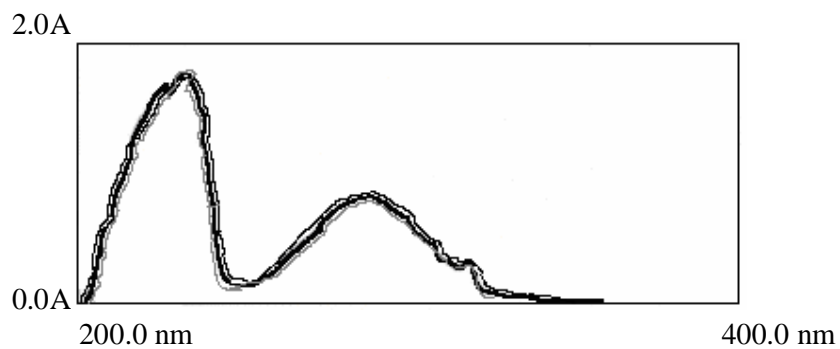


Figura 3b

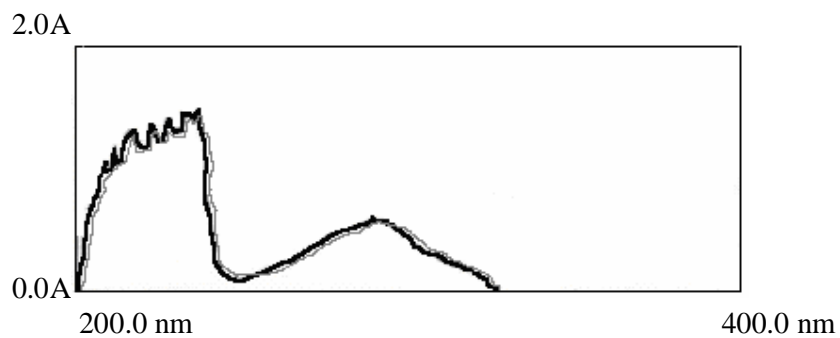


Figura 3c

Figuras 3a,3b, 3c, Espectros de absorción de los productos CPR1, CPR2, CPR3, CPR4 y referencia que contienen Clorhidrato de Propranolol en los tres diferentes medios de disolución: a ( HCl 0.1N ) , b (sol. de acetatos pH 4.5) y c ( sol. de fosfatos pH 6.8)

Tabla 20: Resultados de estabilidad de Captopril, Clorhidrato de Propranolol y Metronidazol en los diferentes medios de disolución evaluados.

	Conc. µg/mL	tiempo	0.0000	1 hr	2hr	3hr	4hr	24 hr
			Abs prom Conc. % diferencia	Abs prom conc % diferencia	Abs prom conc % diferencia	Abs prom conc % diferencia	Abs prom conc % diferencia	Abs prom conc % diferencia
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	5.0	0.097	0.096	0.096	0.091	0.089	0.085
			5.000	4.949	4.932	4.675	4.572	4.382
			1.027	1.366	6.504	8.559	12.360	
		50.0	0.971	0.967	0.967	0.932	0.904	0.852
			50.000	49.794	49.794	47.992	46.550	43.872
			0.412	0.412	4.016	6.900	12.255	
	Sol. amortiguadora Acetatos, pH=4.5	5.0	0.0970	0.0960	0.0957	0.0913	0.0827	0.0607
			5.0000	4.9485	4.9844	4.7701	4.5290	3.6699
			1.0309	0.3125	4.5977	9.4195	26.6022	
		50.0	0.9757	0.9707	0.9647	0.9267	0.8967	0.8033
			50.0000	49.7438	49.4363	47.4890	45.9516	41.1653
			0.5125	1.1274	5.0220	8.0968	17.6694	
Sol. amortiguadora Fosfatos, pH=6.8	5.0	0.0993	0.0987	0.0977	0.0953	0.0853	0.0783	
		5.0000	4.9698	4.9194	4.7986	4.2951	3.9426	
		0.6042	1.6113	4.0282	14.0987	21.1480		
	50.0	0.9813	0.9787	0.9763	0.9483	0.9243	0.8633	
		50.0000	49.8675	49.7452	48.3186	47.0957	43.9876	
		0.2650	0.5095	3.3629	5.8086	12.0249		
CAPTOPRIL	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	2.8	0.078	0.076	0.076	0.068	0.062	0.057
			2.800	2.750	2.728	2.461	2.245	2.054
			1.802	2.574	12.098	19.820	26.641	
		30.0	0.809	0.806	0.799	0.783	0.725	0.651
			30.000	29.889	29.629	29.025	26.874	24.141
			0.371	1.236	3.251	10.420	19.530	
	Sol. amortiguadora Acetatos, pH=4.5	2.8	0.081	0.079	0.079	0.070	0.062	0.049
			2.800	2.751	2.741	2.429	2.162	1.711
			1.735	2.107	13.259	22.800	38.910	
		30.0	0.834	0.833	0.823	0.808	0.793	0.583
			30.000	29.964	29.594	29.044	28.515	20.974
			0.120	1.354	3.188	4.950	30.085	
Sol. amortiguadora Fosfatos, pH=6.8	2.8	0.094	0.093	0.092	0.082	0.081	0.063	
		2.800	2.761	2.749	2.451	2.398	1.877	
		1.383	1.809	12.447	14.362	32.979		
	30.0	0.966	0.962	0.941	0.902	0.825	0.621	
		30.000	29.876	29.224	28.012	25.621	19.286	
		0.414	2.588	6.625	14.596	35.714		
METRONIDAZOL	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	3.0	0.109	0.107	0.107	0.099	0.095	0.075
			3.000	2.961	2.961	2.732	2.614	2.062
			1.288	1.288	8.924	12.879	31.279	
		33.5	1.220	1.218	1.216	1.185	1.177	1.152
			33.500	33.453	33.407	32.547	32.327	31.641
			0.139	0.279	2.845	3.501	5.551	
	Sol. amortiguadora Acetatos, pH=4.5	5.0	0.068	0.068	0.067	0.060	0.052	0.041
			5.000	4.956	4.890	4.370	3.785	3.001
			0.878	2.196	12.592	24.305	39.971	
		67.0	0.941	0.940	0.937	0.909	0.895	0.815
			67.000	66.929	66.736	64.721	63.745	58.069
			0.106	0.393	3.402	4.858	13.330	
Sol. amortiguadora Fosfatos, pH=6.8	5.0	0.076	0.075	0.075	0.067	0.053	0.041	
		5.000	4.954	4.914	4.388	3.487	2.678	
		0.921	1.711	12.237	30.263	46.447		
	67.0	0.960	0.958	0.956	0.931	0.910	0.808	
		67.000	66.881	66.721	64.955	63.489	56.371	
		0.177	0.417	3.052	5.240	15.865		

Tabla 21 Resultado de la influencia del filtro

CLORHIDRATO DE PROPANOLOL			Concentración baja			Concentración Alta		
			Filtro			Filtro		
			directo	teflón	membrana	directo	teflón	Membrana
Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	promedio		0.097	0.095	0.095	0.972	0.970	0.969
	Desv. Std.		0.001	0.001	0.001	0.000	0.001	0.001
	%CV		1.253	1.083	1.033	0.042	0.053	0.078
	<b>% diferencia</b>			<b>1.379</b>	<b>1.552</b>		<b>0.154</b>	<b>0.274</b>
Sol. acetatos, pH=4.5	promedio		0.101	0.100	0.099	0.965	0.964	0.958
	Desv. Std.		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	%CV		0.510	0.515	1.047	0.057	0.107	0.087
	<b>% diferencia</b>			<b>0.987</b>	<b>2.632</b>		<b>0.017</b>	<b>0.726</b>
Sol. de fosfatos, pH=6.8	promedio		0.099	0.098	0.097	0.982	0.981	0.980
	Desv. Std.		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
	%CV		1.183	0.562	0.531	0.056	0.056	0.083
	<b>% diferencia</b>			<b>1.349</b>	<b>1.518</b>		<b>0.102</b>	<b>0.187</b>
METRONIDAZOL	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	promedio	0.287	0.285	0.283	1.264	1.263	1.263
		Desv. Std.	0.002	0.002	0.002	0.002	0.001	0.002
		%CV	0.686	0.614	0.722	0.147	0.065	0.119
		<b>% diferencia</b>		<b>0.465</b>	<b>1.337</b>		<b>0.079</b>	<b>0.079</b>
	Sol. acetatos, pH=4.5	promedio	0.287	0.285	0.283	1.264	1.263	1.263
		Desv. Std.	0.002	0.002	0.002	0.002	0.001	0.002
		%CV	0.686	0.614	0.722	0.147	0.065	0.119
		<b>% diferencia</b>		<b>0.465</b>	<b>1.337</b>		<b>0.079</b>	<b>0.079</b>
	Sol. de fosfatos, pH=6.8	promedio	0.083	0.081	0.080	0.949	0.945	0.942
		Desv. Std.	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
		%CV	1.249	0.503	1.016	0.067	0.116	0.043
		<b>% diferencia</b>		<b>1.815</b>	<b>2.823</b>		<b>0.421</b>	<b>0.755</b>
CAPTOPRIL	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	promedio	0.077	0.077	0.076	0.810	0.806	0.804
		Desv. Std.	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
		%CV	0.976	1.094	0.682	0.093	0.064	0.094
	<b>% diferencia</b>		<b>0.864</b>	<b>1.944</b>		<b>0.515</b>	<b>0.700</b>	
	Sol. acetatos, pH=4.5	promedio	0.076	0.076	0.075	0.835	0.835	0.834
		Desv. Std.	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
		%CV	1.070	1.108	1.094	0.090	0.140	0.124
	<b>% diferencia</b>		<b>1.092</b>	<b>2.183</b>		<b>0.040</b>	<b>0.180</b>	
	Sol. de fosfatos, pH=6.8	promedio	0.093	0.091	0.090	0.976	0.973	0.971
Desv. Std.		0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.001	
%CV		0.904	1.082	0.904	0.202	0.155	0.078	
<b>% diferencia</b>		<b>1.802</b>	<b>2.342</b>		<b>0.307</b>	<b>0.461</b>		

## 4.6 Perfiles de Disolución

### 4.6.1 Perfiles de disolución de los productos estudiados conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol en los diferentes medios de disolución.

En las tablas 22a y 22b se presentan los resultados de los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm. En las figuras 4,5 y 6 se muestran las graficas de los respectivos perfiles de disolución.

Para el Captopril tabletas su monografía descrita en la FEUM 8ed<sup>32</sup> indica la realización de la prueba de disolución en solución de ácido clorhídrico 0.1N, aparato I ( canastas ) a 50 rpm y como este medio es utilizado para este estudio, se procedió a realizar los perfiles de disolución para los cuatro productos conteniendo Captopril, utilizando 6 tabletas y 900 mL. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23, en donde se reportó los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo y en la figura 7 se presenta su respectivo perfil de disolución.

En las tablas 24a y 24b se presentan los resultados de los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempo de muestreo de los productos conteniendo Captopril en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato I a 100 rpm y en las figuras 8, 9 y 10 se muestran sus respectivos perfiles de disolución.

En la tabla 25 se presentan los resultados de los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de los productos conteniendo Metronidazol tabletas, en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato I a 100 rpm y en las figuras 11, 12 y 13 sus respectivo perfiles de disolución. Cabe hacer mención que una de las condiciones de trabajo utilizadas (ácido clorhídrico 0.1N, aparato I a 100 rpm) es la misma que indica la FEUM 8ed<sup>32</sup> para evaluar la prueba de disolución de tabletas de Metronidazol, por lo que se pudo obtener los resultados de esta prueba.

Tabla 22a: Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Clorhidrato de Propranolol, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados.

TABLETAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL 40 MG						
Prod.	CPR 1			CPR 2		
Medio De disolución	HCl 0.1N pH=1.2	Sol acetatos pH=4.5	Sol fosfatos pH=6.8	HCl 0.1N pH=1.2	Sol acetatos pH=4.5	Sol fosfatos pH=6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio + desviación estándar					
0	0	0	0	0	0	0
5	37.82 ± 2.93	73.04 ± 3.91	70.06 ± 8.47	37.71 ± 3.94	42.25 ± 7.75	38.01 ± 4.36
10	67.15 ± 5.02	97.86 ± 0.91	98.58 ± 1.01	66.32 ± 5.58	84.97 ± 6.86	79.01 ± 2.98
15	99.07 ± 3.14	98.03 ± 1.02	98.88 ± 1.5	96.82 ± 2.60	96.36 ± 1.39	98.77 ± 1.35
20	100.49 ± 1.62	98.19 ± 1.22	98.8 ± 1.67	99.91 ± 1.33	98.06 ± 1.37	100.6 ± 0.99
25	101.20 ± 1.27	98.23 ± 1.01	98.59 ± 1.84	98.81 ± 1.36	98.58 ± 1.83	101.3 ± 1.25
30	100.64 ± 1.30	97.8 ± 1.12	98.37 ± 2.0	99.23 ± 0.70	98.48 ± 1.88	100.1 ± 1.78

Tabla 22b: Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Clorhidrato de Propranolol, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados.

TABLETAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL 40 MG						
Prod.	CPR 3			CPR 4		
Medio De disolución	HCl 0.1N pH=1.2	Sol acetatos pH=4.5	Sol. fosfatos pH= 6.8	HCl 0.1N pH=1.2	Sol acetatos pH=4.5	Sol. fosfatos pH= 6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio + desviación estándar.					
0	0	0	0	0	0	0
5	66.33 ± 11.17	44.34 ± 6.20	48.12 ± 4.93	36.53 ± 6.92	70.93 ± 3.76	71.45 ± 1.54
10	97.11 ± 2.12	94.70 ± 2.98	80.42 ± 4.89	72.61 ± 5.65	100.8 ± 1.60	98.33 ± 2.48
15	97.95 ± 2.17	97.12 ± 1.93	97.28 ± 0.78	102.77 ± 1.58	101.30 ± 1.12	97.88 ± 2.72
20	96.82 ± 1.77	96.22 ± 1.93	97.16 ± 1.0	102.98 ± 0.34	100.90 ± 1.31	99.59 ± 3.2
25	97.30 ± 1.48	96.62 ± 1.16	98.44 ± 0.70	102.50 ± 0.54	100.6 ± 1.36	99.85 ± 0.70
30	96.56 ± 1.07	97.96 ± 1.58	97.43 ± 1.12	102.31 ± 0.39	100.1 ± 0.87	99.44 ± 0.61



Figura 4

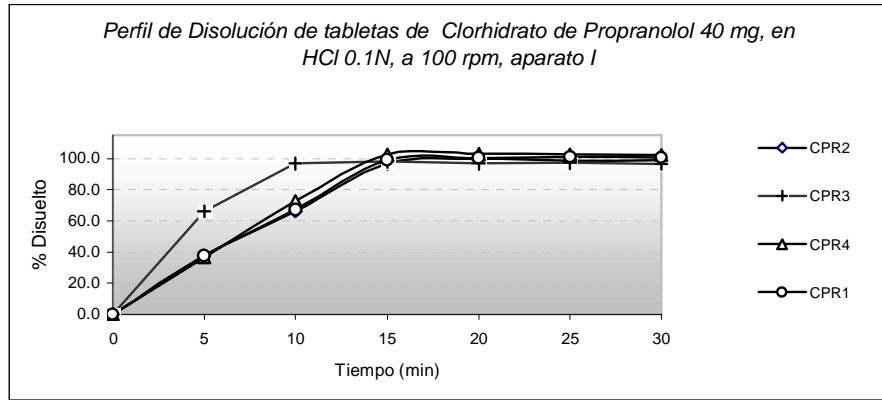


Figura 5

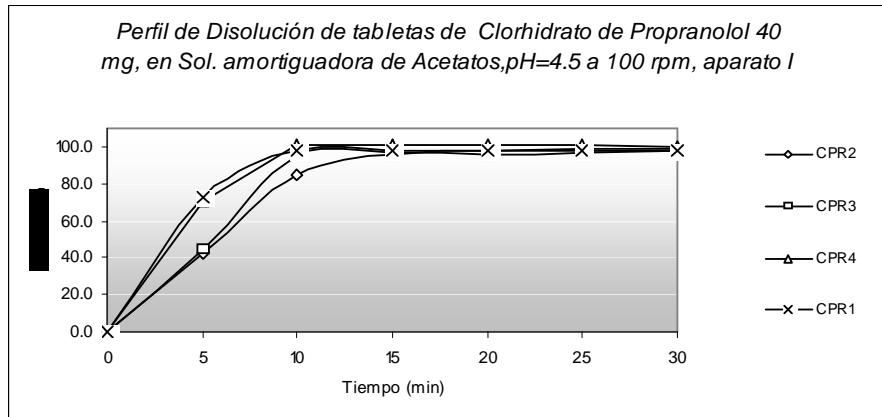


Figura 6

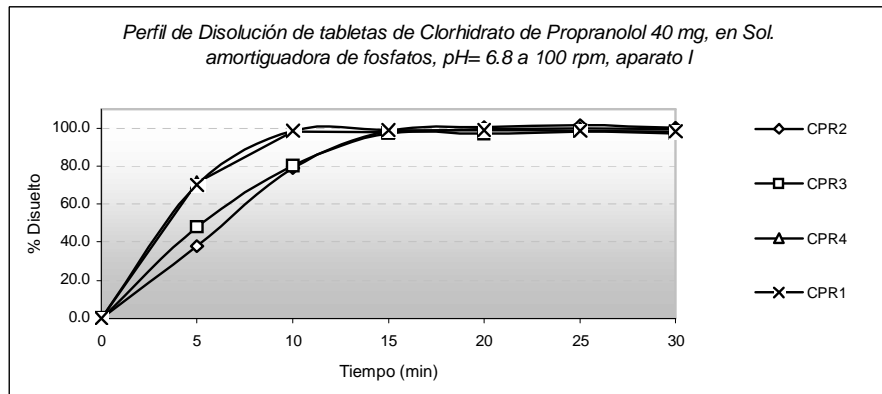


FIGURA 4, 5 y 6 Perfil de disolución de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol en los diferentes medios de disolución.

Tabla 23: Valores promedio del por ciento disuelto para cada uno de los productos conteniendo tabletas de Captopril, en solución de ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2, en aparato I a 50 rpm.

TABLETAS DE CAPTOPRIL				
condiciones de trabajo	HCl 0.1N pH=1.2, aparato I a 50 rpm			
Producto	CAP1	CAP2	CAP3	CAP4
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación estándar			
0	0	0	0	0
5	64.29 $\pm$ 3.25	64.29 $\pm$ 3.25	97.35 $\pm$ 1.88	99.12 $\pm$ 1.13
10	91.93 $\pm$ 1.91	91.93 $\pm$ 1.91	99.35 $\pm$ 1.27	100.63 $\pm$ 0.56
15	98.08 $\pm$ 0.61	98.08 $\pm$ 0.61	99.80 $\pm$ 0.43	100.44 $\pm$ 0.72
20	100.61 $\pm$ 0.78	100.61 $\pm$ 0.78	100.78 $\pm$ 0.58	100.56 $\pm$ 0.32
25	100.88 $\pm$ 0.19	100.88 $\pm$ 0.19	100.23 $\pm$ 0.55	100.34 $\pm$ 0.49
30	100.48 $\pm$ 0.22	100.48 $\pm$ 0.22	99.51 $\pm$ 0.71	100.28 $\pm$ 0.48

Figura 7

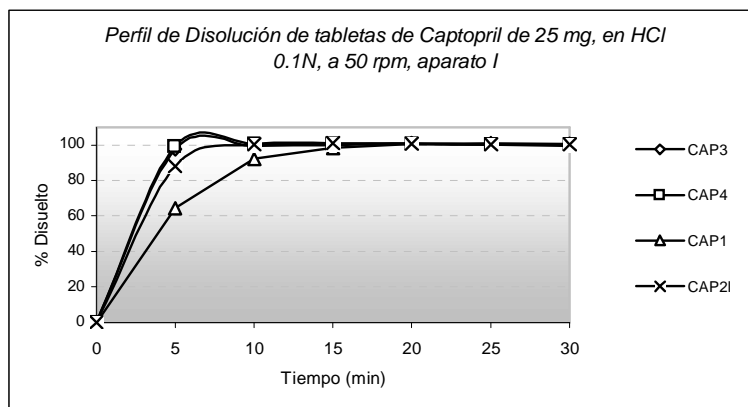


FIGURA 7: Perfil de disolución de los productos conteniendo Captopril en solución de ácido clorhídrico 0.1N, aparato I a 50 rpm.

Tabla 24a: Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Captopril, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados.

TABLETAS DE CAPTOPRIL						
Prod.	CAP1			CAP2		
Medio de disolución	Sol. HCl 0.1N pH=1.2	Sol. Acetatos pH=4.5	Sol. Fosfatos pH=6.8	Sol. HCl 0.1N pH=1.2	Sol. Acetatos pH=4.5	Sol. Fosfatos pH=6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.					
0	0	0	0	0	0	0
5	77.61 $\pm$ 7.70	85.23 $\pm$ 7.17	81.74 $\pm$ 7.53	87.68 $\pm$ 3.60	93.15 $\pm$ 5.2	98.35 $\pm$ 3.26
10	92.59 $\pm$ 5.41	99.26 $\pm$ 2.69	93.52 $\pm$ 2.23	98.93 $\pm$ 2.23	99.58 $\pm$ 1.12	100.59 $\pm$ 0.94
15	98.224 $\pm$ 3.65	102.27 $\pm$ 1.9	100.37 $\pm$ 0.99	99.85 $\pm$ 2.51	100.07 $\pm$ 0.60	101.98 $\pm$ 1.08
20	100.27 $\pm$ 1.97	102.48 $\pm$ 1.33	101.27 $\pm$ 1.05	99.53 $\pm$ 2.75	102.32 $\pm$ 0.37	101.65 $\pm$ 0.86
25	100.86 $\pm$ 0.99	102.19 $\pm$ 1.43	101.36 $\pm$ 0.79	99.34 $\pm$ 3.25	101.87 $\pm$ 0.24	101.39 $\pm$ 0.51
30	100.99 $\pm$ 0.68	102.09 $\pm$ 1.32	101.15 $\pm$ 0.77	99.47 $\pm$ 3.83	101.23 $\pm$ 0.20	101.05 $\pm$ 0.53

Tabla 24b: Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución para tabletas de Captopril, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para dos productos estudiados.

TABLETAS DE CAPTOPRIL						
Prod.	CAP3			CAP4		
Medio de disolución	Sol. HCl 0.1N pH=1.2	Sol. Acetatos pH=4.5	Sol. Fosfatos pH=6.8	Sol. HCl 0.1N pH=1.2	Sol. Acetatos pH=4.5	Sol. Fosfatos pH=6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.					
0	0	0	0	0	0	0
5	80.00 $\pm$ 11.86	63.29 $\pm$ 15.58	88.20 $\pm$ 8.94	98.09 $\pm$ 2.92	101.16 $\pm$ 2.23	98.66 $\pm$ 1.98
10	98.82 $\pm$ 3.01	101.03 $\pm$ 3.80	100.11 $\pm$ 1.10	101.88 $\pm$ 1.81	103.03 $\pm$ 2.14	102.81 $\pm$ 1.90
15	99.82 $\pm$ 2.39	103.54 $\pm$ 1.71	101.12 $\pm$ 1.39	102.37 $\pm$ 2.28	103.36 $\pm$ 2.27	102.70 $\pm$ 1.45
20	100.21 $\pm$ 1.97	103.65 $\pm$ 1.30	101.32 $\pm$ 1.14	102.50 $\pm$ 2.25	103.56 $\pm$ 2.52	101.88 $\pm$ 1.56
25	99.93 $\pm$ 2.23	103.89 $\pm$ 1.67	101.08 $\pm$ 0.90	101.63 $\pm$ 1.50	103.32 $\pm$ 1.56	102.23 $\pm$ 1.91
30	99.97 $\pm$ 1.96	103.35 $\pm$ 1.73	100.58 $\pm$ 0.45	101.42 $\pm$ 1.80	103.50 $\pm$ 2.05	102.77 $\pm$ 2.32

Figura 8

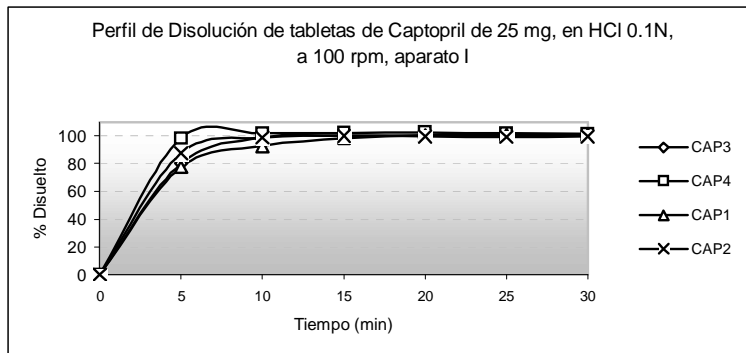


Figura 9

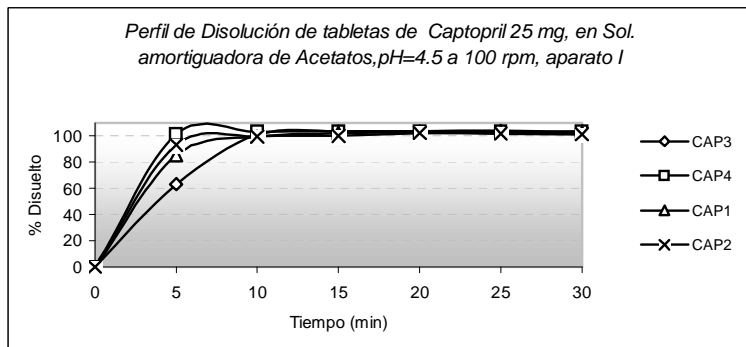


Figura 10

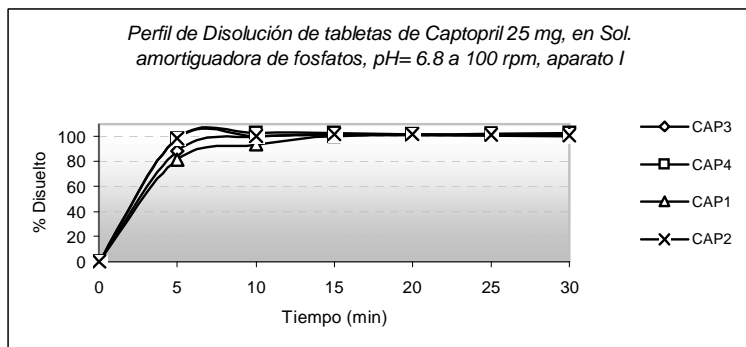


Figura 8, 9 y 10 Perfil de disolución de productos conteniendo Captopril en los diferentes medios de disolución

Tabla 25: Valores promedio del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución de las tabletas de Metronidazol, utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm para los tres productos estudiados.

Tabletas de Metronidazol									
Producto	MET1			MET2			MET3		
Medio de disolución	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	23.69 $\pm$ 2.88	34.16 $\pm$ 2.05	51.16 $\pm$ 3.33	25.02 $\pm$ 2.27	58.81 $\pm$ 3.06	54.65 $\pm$ 1.82	43.32 $\pm$ 2.30	53.76 $\pm$ 1.95	59.22 $\pm$ 2.59
20	49.11 $\pm$ 2.80	68.42 $\pm$ 3.73	66.86 $\pm$ 2.61	34.37 $\pm$ 2.35	73.12 $\pm$ 1.81	68.32 $\pm$ 2.06	62.46 $\pm$ 3.86	73.87 $\pm$ 2.52	73.60 $\pm$ 2.41
30	85.21 $\pm$ 1.31	93.38 $\pm$ 2.24	76.87 $\pm$ 3.75	60.87 $\pm$ 4.2	82.02 $\pm$ 3.20	81.68 $\pm$ 2.50	82.78 $\pm$ 3.26	99.32 $\pm$ 2.36	84.56 $\pm$ 3.20
40	93.50 $\pm$ 2.42	95.45 $\pm$ 1.56	88.99 $\pm$ 6.04	70.92 $\pm$ 2.85	91.66 $\pm$ 0.85	94.93 $\pm$ 3.69	93.86 $\pm$ 2.39	101.56 $\pm$ 0.46	92.29 $\pm$ 1.01
50	99.36 $\pm$ 3.19	99.44 $\pm$ 1.73	96.65 $\pm$ 4.39	80.80 $\pm$ 3.14	98.04 $\pm$ 1.45	99.35 $\pm$ 2.51	97.69 $\pm$ 1.08	101.96 $\pm$ 0.36	95.81 $\pm$ 2.30
60	100.53 $\pm$ 1.95	100.21 $\pm$ 0.97	100.76 $\pm$ 4.19	92.04 $\pm$ 1.40	99.73 $\pm$ 0.77	100.71 $\pm$ 0.76	98.54 $\pm$ 1.06	102.23 $\pm$ 0.35	99.23 $\pm$ 2.20
80	101.28 $\pm$ 2.16	100.92 $\pm$ 0.98	102.84 $\pm$ 1.79	99.66 $\pm$ 1.19	100.16 $\pm$ 0.62	101.17 $\pm$ 0.52	99.15 $\pm$ 0.91	102.42 $\pm$ 0.27	101.62 $\pm$ 0.64
90	101.34 $\pm$ 1.76	101.19 $\pm$ 0.79	102.81 $\pm$ 2.31	100.20 $\pm$ 1.17	100.49 $\pm$ 0.68	101.35 $\pm$ 0.82	99.55 $\pm$ 0.79	102.41 $\pm$ 0.33	101.21 $\pm$ 0.64

Figura 11

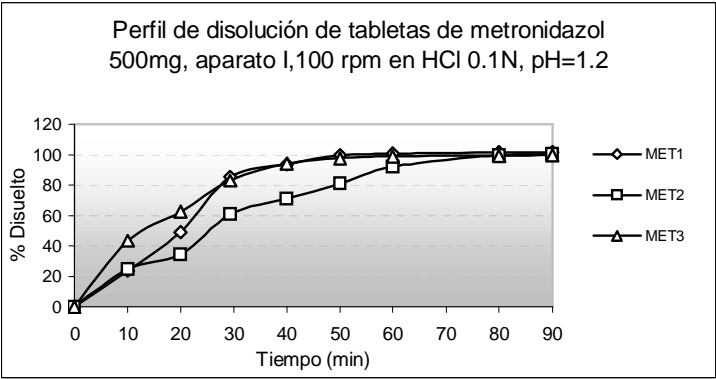


Figura 12

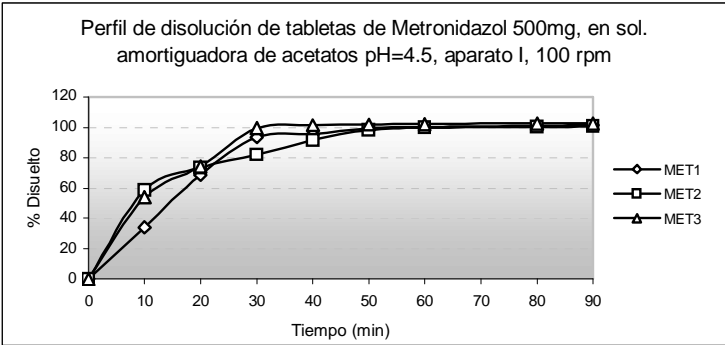


Figura 13

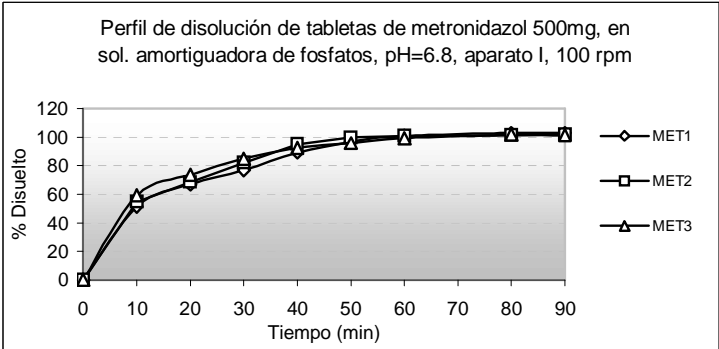


Figura 11,12 y 13 Perfil de disolución de los productos conteniendo Metronidazol en los diferentes medios de disolución, utilizando el aparato I a 100 rpm.

## 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 5.1 Pruebas de Calidad para el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol tabletas

#### 5.1.1 Valoración

De los resultados de la tabla 16 se puede observar que los productos cumplen con el criterio de aceptación establecido por la FEUM 8ª edición<sup>32</sup>, el cual especifica que la cantidad de Clorhidrato de Propranolol, Captopril o Metronidazol debe estar en el intervalo del 90% - 110% de la cantidad indicada en el marbete.

#### 5.1.2 Uniformidad de Dosis

Los resultados de la prueba de uniformidad de dosis (tabla 17), muestran que todos los productos cumplen con el criterio de aceptación establecido por la FEUM 8ª edición<sup>32</sup>, en donde la cantidad del principio activo de cada una de las unidades de dosificación se encuentran dentro del intervalo del 95 por ciento y no más del 105 por ciento de la cantidad del principio activo indicado en el marbete.

### 5.2 Validación del sistema analítico

#### 5.2.1 Linealidad y Precisión del sistema del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol

Como se puede observar en la tabla 18, los métodos analíticos utilizados para cuantificar el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol cumplen con la especificación de linealidad, ya que el valor de coeficiente de correlación para cada una de las curvas a los diferentes medios de disolución fue de 0.99 y el valor del error relativo a la regresión fue menor al 2%, por lo tanto se establece que el sistema es lineal, es decir existe una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

En lo que respecta a la precisión del sistema, se observa en la tabla 19 que el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta para los tres productos es menor al 2% en los diferentes medios de disolución. Lo anterior demuestra que el sistema fue preciso en el intervalo de concentraciones empleadas.

## 5.2.2 Estabilidad de la muestra

De los resultados de estabilidad (tabla 20), se observa que en la mayoría de los casos, a las 2 horas, los valores de coeficiente de variación para Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol fueron menores o iguales al 2 %. Aquellos valores que se encontraron por arriba del 2%, se analizaron estadísticamente aplicando la prueba de “t” de student, encontrándose que no existen diferencias estadísticamente significativas( tabla 20a). Con base a estos resultados, se demuestra que el Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol fueron estables a temperatura ambiente durante el tiempo de la prueba del perfil de disolución, lo cual garantiza la validez de los resultados.

Tabla 20a: Análisis estadístico aplicando la prueba de t de student para aquellos valores que estuvieron por arriba del 2% a las 2 horas de haber iniciado su estabilidad ( tabla 20)

Producto	Concentración	Valor inicial	Valor a las 2 horas	Valor de P
Captopril en HCl 0.1N	2.8 µg/mL	Abs promedio 0.077 Desv. Std 0.0014	Abs promedio 0.076 Desv. Std 0.0024	0.066
Captopril en Acetatos 4.5	2.8 µg/mL	Abs promedio 0.080 Desv. Std 0.0014	Abs promedio 0.079 Desv. Std 0.0014	0.101
Captopril en Fosfatos 6.8	30 µg/mL	Abs promedio 0.966 Desv. Std 0.0017	Abs promedio 0.961 Desv. Std 0.001	0.108
Metronidazol en Acetatos 4.5	5 µg/mL	Abs promedio 0.068 Desv. Std 0.0014	Abs promedio 0.0675 Desv. Std 0.0012	0.131

## 5.2.3. Influencia del filtro

De los resultados presentados en la tabla 21, se observa que el filtro de teflón no interfiere en el análisis, ya que en ninguno de los medios, se presentó adsorción (menor del 2% de diferencia), por lo que se seleccionó dicho filtro para llevar a cabo los estudios.

## 5.2.4 Selectividad del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol

Como se observa en la figuras 1, 2 y 3 es probable que los excipientes no interfieran en el comportamiento de la señal analítica, por lo que se puede decir que el método es selectivo en los diferentes medios de disolución estudiados.



### 5.3 Estudios de Perfil de Disolución de productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol.

A continuación se analizan los resultados obtenidos en los diferentes medios de disolución para los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol.

#### 5.3.1.1 Perfiles de disolución del Clorhidrato de Propranolol tabletas

Como se aprecia en las tablas 22a y 22b y figuras 4,5 y 6, la disolución de los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol, fue muy rápida en los tres medios de disolución. El por ciento disuelto a los 10 minutos fue mayor del 60% en todos los casos, mientras que a los 15 minutos el por ciento disuelto fue mayor del 85%. Por tal razón no fue necesario comparar perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ )

De acuerdo con la guía de la FDA “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System”<sup>17</sup>, se considera que un producto medicamentoso de liberación rápida es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada se disuelve dentro de 30 minutos. Por lo que las marcas comerciales estudiadas conteniendo Clorhidrato de Propranolol: CPR1, CPR2, CPR3 y CPR4 se pueden considerar medicamentos de liberación rápida.

Existe información en la literatura<sup>24,25,37,38</sup>, donde se indica que el Clorhidrato de Propranolol es una sustancia altamente soluble ( $pK_a=9.05$ ) a pH fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) así como altamente permeable a la pared intestinal y que al realizar cambios en el proceso de manufactura como utilizar diversos excipientes no se ve afectada su disolución en la forma farmacéutica. De acuerdo a los resultados obtenidos, serian muy factible que los medicamentos estudiados (CPR1, CPR2, CPR3 y CPR4) fueran candidatos a ser excentos de estudios de biodisponibilidad para demostrar su bioequivalencia.

Como en la monografía descrita en la FEUM 8 ed<sup>32</sup> para el Clorhidrato de Propranolol tabletas, se indica utilizar el aparato I (canastas) a 100 rpm, se tomó la decisión de realizar un estudio comparativo de perfiles de disolución, en los diferentes medios de disolución, con un producto escogido al azar conteniendo Clorhidrato de Propranolol (CPR2), para evaluar otra condición de trabajo: aparato II (paletas) a 50 rpm, utilizando 6 tabletas y 900 mL del medio de disolución. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 26, en donde se muestran los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo y en las figuras 14 y 15 se muestran sus respectivos perfiles de disolución.

Tabla 26: Estudio comparativo del por ciento disuelto de clorhidrato de Propranolol (CPR2) empleando aparato I (canastas) con 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm, en los diferentes medios de disolución.

CPR2 (tabletas de Clorhidrato de propranolol)						
Medio disolución	HCl 0.1N		Acetatos pH=4.5		Fosfatos pH=6.8	
Condiciones de trabajo	canastas 100 rpm	paletas 50 rpm	canastas 100 rpm	paletas 50 rpm	canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.					
0	0	0	0	0	0	0
5	38.88 $\pm$ 1.95	41.14 $\pm$ 1.70	37.46 $\pm$ 0.89	41.70 $\pm$ 2.03	34.19 $\pm$ 2.57	39.28 $\pm$ 1.54
10	62.08 $\pm$ 4.02	62.20 $\pm$ 2.09	87.74 $\pm$ 1.70	74.20 $\pm$ 0.64	74.62 $\pm$ 1.54	73.59 $\pm$ 0.33
15	96.81 $\pm$ 2.23	93.59 $\pm$ 2.11	96.70 $\pm$ 1.48	99.72 $\pm$ 0.59	99.31 $\pm$ 1.01	93.79 $\pm$ 0.67
20	99.93 $\pm$ 1.42	99.15 $\pm$ 0.46	99.39 $\pm$ 1.52	100.65 $\pm$ 0.47	99.87 $\pm$ 0.47	100.14 $\pm$ 0.31
25	99.85 $\pm$ 1.01	100.05 $\pm$ 0.38	100.34 $\pm$ 0.57	100.93 $\pm$ 0.24	101.29 $\pm$ 1.03	100.34 $\pm$ 0.21
30	99.63 $\pm$ 0.48	99.94 $\pm$ 0.26	100.36 $\pm$ 0.63	100.58 $\pm$ 0.22	99.89 $\pm$ 0.68	100.42 $\pm$ 0.24

Figura 14

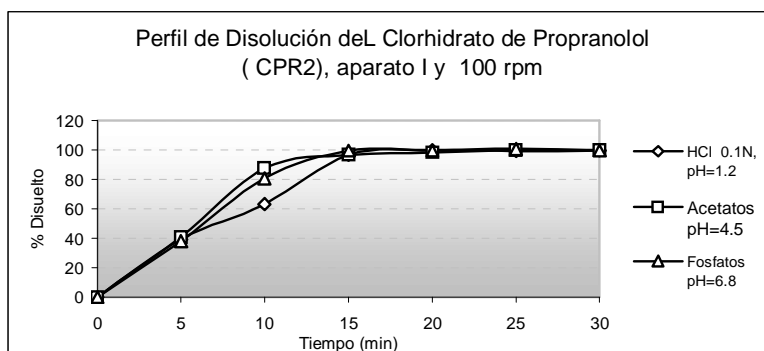


Figura 15

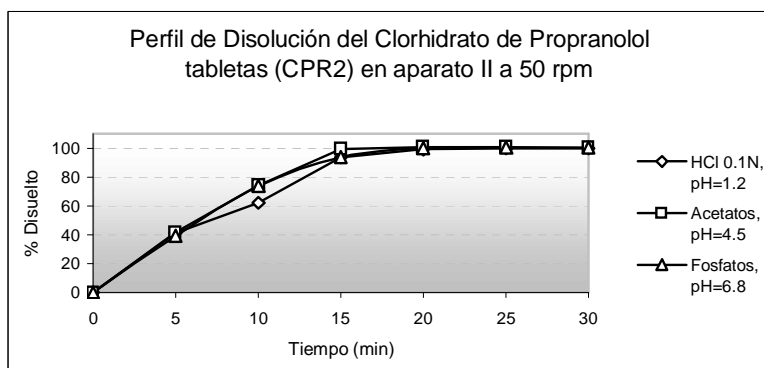


FIGURA 14 y 15: Valores promedio de por ciento disuelto del Clorhidrato de Propranolol (CPR2) en los diferentes medios de disolución

De acuerdo a los resultados de la tabla 26, se encontró que al utilizar paletas como medio de agitación, el 85% del clorhidrato de Propranolol disuelto se alcanzó en un tiempo menor o igual a los 15 minutos en los tres medios de disolución seleccionados.

Para determinar si afectaba utilizar indistintamente alguna condición de prueba (aparato I a 100 rpm ó el Aparato II a 50 rpm) al por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución, se determinó para cada tableta el tiempo medio de disolución (TMD) y el tiempo de vida media de disolución ( $t_{1/2}$ ) en cada medio de disolución. A partir de esta información se realizó un análisis de varianza, con un nivel de confianza del 95%. Los resultados se muestran en la tabla 27.

Tabla 27: Valores promedio de TMD y  $t_{1/2}$  en los diferentes medios de disolución para Clorhidrato de propranolol tabletas (CPR2), utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y aparato II (paletas) a 50 rpm.

CPR2 (Clorhidrato de Propranolol)									
Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2			Sol. amortiguadora de acetatos, pH=4.5			Sol. amortiguadora de fosfatos, pH=6.8		
Condición de trabajo	Promedio $\pm$ desviación estándar								
	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P
TMD (min)	7.51 $\pm$ 0.19	7.67 $\pm$ 0.09	0.106	6.60 $\pm$ 0.20	6.80 $\pm$ 0.10	0.053	7.00 $\pm$ 0.17	7.19 $\pm$ 0.13	0.062
$T_{1/2}$ (min)	5.18 $\pm$ 0.02	5.29 $\pm$ 0.06	0.111	4.55 $\pm$ 0.14	4.69 $\pm$ 0.06	0.056	4.82 $\pm$ 0.11	4.95 $\pm$ 0.09	0.06

De los resultados de la tabla 27, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos, por lo que se puede utilizar cualquier condición de trabajo para evaluar el perfil de disolución.

### 5.3.1.2 Perfiles de disolución del Captopril tabletas

En el caso de los productos conteniendo Captopril tabletas se les realizó la prueba de disolución farmacopeica, en donde cumplieron con la especificación como se indica en la tabla 23 ( Q= 80% a los 20 minutos, medio HCl 0.1N a 50 rpm).

El Captopril es altamente soluble pero pobremente permeable a las membranas biológicas. Tiene un coeficiente de partición  $\log P$  de 0.24<sup>23</sup>

Los resultados del por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución indicados en las tablas 24a y 24b y figuras 10, 11 y 12 muestran que la disolución fue muy rápida, ya que el por ciento disuelto a los 10 minutos fue mayor del 90%. Por tal razón no fue necesario comparar perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ) .

Con base en esta información se aprecia que los productos comerciales estudiadas, son medicamentos de liberación rápida, de acuerdo con lo indicado

en la guía de la industria de la FDA “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System”<sup>17</sup>, por cumplir con lo indicado que es no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos.

Blume and Taschug<sup>20</sup>, y Yu et al<sup>41</sup> han sugerido que la absorción de los fármacos de la clase III es controlada por la permeabilidad de la pared del intestino y no por la solubilidad del mismo fármaco, por lo que su rápida disolución de las formas farmacéuticas los pueden llevar a ser exentos de un estudio de biodisponibilidad para evaluar su bioequivalencia. Dado que el Captopril se encuentra en la clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) y no se ve afectada su disolución en las formas farmacéuticas representadas en sus perfiles de disolución estudiados a pH fisiológicos (1.2, 4.5 y 6.8) podrían considerarse a estar exentos de un estudio de biodisponibilidad. Sería importante verificar la influencia de los excipientes utilizados en dichas formas farmacéuticas para garantizar que no alteren la motilidad del tracto gastrointestinal y esto verse reflejado en la absorción del Captopril (clase III)<sup>35,39 y 40</sup>.

Se realizó un estudio comparativo de perfiles de disolución, en los diferentes medios de disolución, con el producto conteniendo Captopril (CAP2), para evaluar otra condición de trabajo: aparato II (paletas) a 50 rpm, utilizando 6 tabletas y 900 mL del medio de disolución. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 28, en donde se muestran los valores promedio del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo y en las figuras 16 y 17 se muestran sus respectivos perfiles de disolución.

Tabla 28: Estudio comparativo del por ciento disuelto de Captopril (CAP2) empleando aparato I (canastas) con 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm, en los diferentes medios de disolución.

Medio disolución	CAP2 (tabletas de Captopril)					
	HCl 0.1N, pH=1.2		Acetatos pH=4.5		Fosfatos pH=6.8	
	canastas	Paletas	Canastas	paletas	canastas	Paletas
condiciones de trabajo	100 rpm	50 rpm	100 rpm	50 rpm	100 rpm	50 rpm
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.					
0	0	0	0	0	0	0
5	86.12 $\pm$ 2.31	87.01 $\pm$ 1.73	92.64 $\pm$ 7.41	86.24 $\pm$ 0.72	98.68 $\pm$ 3.41	100.04 $\pm$ 0.80
10	100.16 $\pm$ 1.64	98.17 $\pm$ 3.51	99.56 $\pm$ 1.41	102.16 $\pm$ 1.85	101.58 $\pm$ 1.01	101.69 $\pm$ 1.29
15	101.16 $\pm$ 1.81	100.45 $\pm$ 1.26	99.88 $\pm$ 0.65	101.84 $\pm$ 1.68	102.40 $\pm$ 0.75	100.20 $\pm$ 4.08
20	100.69 $\pm$ 1.94	100.67 $\pm$ 0.81	102.46 $\pm$ 0.44	102.73 $\pm$ 1.39	101.99 $\pm$ 0.67	101.90 $\pm$ 0.51
25	101.45 $\pm$ 1.67	100.43 $\pm$ 1.19	101.86 $\pm$ 0.31	102.71 $\pm$ 0.59	101.59 $\pm$ 0.56	101.25 $\pm$ 0.53
30	102.46 $\pm$ 2.14	100.43 $\pm$ 0.71	101.28 $\pm$ 0.22	102.15 $\pm$ 0.91	101.27 $\pm$ 0.57	100.69 $\pm$ 0.47

Figura 16

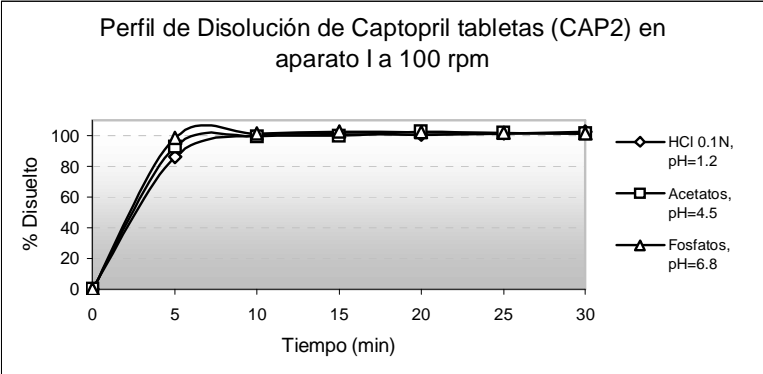


Figura 17

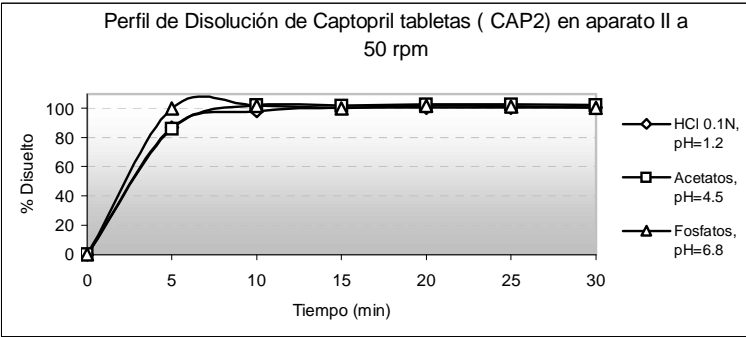


FIGURA 16 y 17: Valores promedio del por ciento disuelto del Captopril (CAP2) en los diferentes medios de disolución

De acuerdo a lo indicado en la tabla 28 se encontró que:

- El 90% del Captopril disuelto se alcanzó en un tiempo menor o igual a los 10 minutos en los tres medios de disolución estudiados.

Para determinar si afectaba utilizar indistintamente alguna condición de prueba (aparato I a 100 rpm ó el Aparato II a 50 rpm) al por ciento disuelto en los diferentes medios de disolución, se determinó para cada tableta el tiempo medio de disolución (TMD) y el tiempo de vida media de disolución ( $t_{1/2}$ ) en cada medio de disolución. A partir de esta información se realizó un análisis de varianza, con un nivel de confianza del 95%. Los resultados se muestran en la tabla 29 en el que se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa en los tres medios de disolución. Por lo que se pueden utilizar cualquier condición de trabajo.

Tabla 29: Valores promedio de TMD y  $t_{1/2}$  en los diferentes medios de disolución para Captopril tabletas (CAP2), utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm.

CAP2 (Captopril)									
Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2			Sol. amortiguadora de acetatos, pH=4.5			Sol. amortiguadora de fosfatos, pH=6.8		
Condición de trabajo	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P
TMD (min)	2.98 ± 0.34	3.27 ± 0.29	0.15	3.027 ± 0.41	3.13 ± 0.61	0.72	2.52 ± 0.17	2.43 ± 0.27	0.05
$t_{1/2}$ (min)	2.06 ± 0.24	2.26 ± 0.20	0.15	2.08 ± 0.28	2.27 ± 0.21	0.21	1.74 ± 0.11	1.67 ± 0.18	0.49

### 5.3.1.3 Perfiles de disolución del Metronidazol

Al emplear la metodología indicada en la FEUM 8ª edición<sup>32</sup> (HCl 0.1N, pH=1.2 aparato I, 100 rpm) se encontró que todos los productos cumplieron con la prueba farmacopeica que especifica que el por ciento disuelto a los 60 minutos no deberá ser menor al 85 por ciento.

Como se aprecia en las tablas 25 y figuras 11,12 y 13, en el medio de HCl 0.1N, el producto MET1 (innovador) alcanzó el 85% disuelto a los 30 minutos, mientras que los productos MET2 y MET3 lo alcanzaron a los 60 y 40 minutos respectivamente. En el medio de solución amortiguadora de acetatos, pH=4.5, los productos MET1 y MET3 alcanzaron el 85% disuelto a los 30 minutos, mientras que el producto MET2 lo alcanzó a los 40 minutos. Y finalmente el medio de solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8, los tres productos MET1, MET2 y MET3 alcanzaron el 85% disuelto a los 40 minutos. Se puede apreciar también que el porcentaje disuelto de los productos aumentó conforme se incrementó el pH del medio de disolución.

Con el fin de determinar si existían diferencias en los perfiles de disolución de los productos prueba en relación al producto innovador, se llevó a cabo la prueba de un factor de similitud ( $f_2$ ) La tabla 30 muestra los valores de  $f_2$  obtenidos. En ella se puede observar que en HCl 0.1N y sol. Amortiguadora de acetatos, pH=4.5, ninguno de los dos productos cumple con el valor de  $f_2$ , sin embargo en solución amortiguadora de fosfatos, pH=6.8, los productos presentan similitud con el producto innovador. Algunos autores han propuesto que dado que la mayor parte de los fármacos se absorbe en intestino<sup>41-44</sup> por lo que el perfil de disolución solamente debería realizarse a pH 6.8. Sería interesante llevar a cabo un estudio *in vivo* para evaluar la velocidad de absorción y determinar si el medio de fosfatos puede ser un predictor de la bioequivalencia.

Tabla 30: Factor de similitud ( $f_2$ ) para el MET2 y MET3 en los diferentes medios de disolución

Medio de disolución	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8
Producto	Factor de Similitud ( $f_2$ )		
MET2	41.50	45.17	71.08
MET3	48.43	47.78	60.73

Para determinar la cinética de disolución de los productos en los diferentes medios, se evaluaron los siguientes modelos: Cinética de primer orden <sup>(6)</sup> y una función de Weibull<sup>(6)</sup> utilizando el programa Statgraphics 5.1. Así mismo se determinó en tiempo medio de disolución<sup>8,45-48)</sup>, el cual es un método modelo independiente.

Los resultados del Tiempo Medio de Disolución (TMD) obtenido mediante momentos estadísticos para los productos MET1, MET2 Y MET3 en los tres medios de disolución, se presentan en la tabla 31 y figura 18. Al aplicar la prueba de la "t" de Student se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de tiempo medio de disolución de los productos MET2 y MET3 con respecto al producto MET1 ( $p < 0.05$ )

Tabla 31: Valores promedio de TMD en los diferentes medios de disolución del producto MET1, MET2 y MET3 utilizando el aparato I a 100 rpm. (n=12)

Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2	Sol. amortiguadora de acetatos pH=4.5	Sol. Amortiguadora de fosfatos pH=6.8			
Productos	Tiempo Medio de Disolución (TMD)					
	Prom ± desv	Valor Prueba P	Prom ± desv	Valor Prueba P	Prom ± desv	Valor Prueba P
MET1	20.49±0.532		16.55±0.615		18.25±1.90	
MET2	29.14±01.15	1.62E-17	14.98±0.76	1.49E-05	15.82±0.820	5.22E-04
MET3	16.98±0.798	1.42E-11	12.98±0.531	0	15.16±0.753	3.11E-05

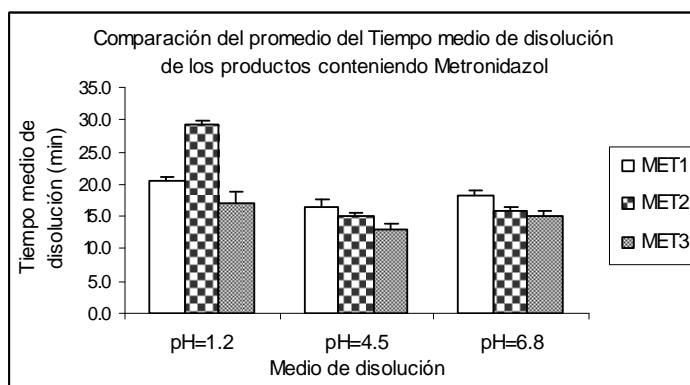


Figura 18. Tiempo medio de disolución obtenidos mediante momentos estadísticos para el producto MET1, MET2 Y MET3 en los tres medios de disolución (media ± desvest, n=12)

Aplicando el método de modelo dependiente los datos de disolución se ajustaron a una cinética de primer orden y a la función de Weibull con el programa de Statgraphics. Para seleccionar el mejor modelo cinético se utilizaron dos pruebas, que fueron el criterio de información de Akaike (AIC) y la prueba de F de Snedecor, encontrándose que la cinética de disolución a la que se ajustan los datos es la función de Weibull. Los parámetros ( $\alpha$  y  $\beta$ ) de la función de Weibull se muestran en la tabla 32. Los valores obtenidos para el parámetro  $\beta$  que fueron superiores a la unidad ( $\beta > 1$ ) se pueden interpretar que la tendencia de esos perfiles de disolución siguen una curva sigmoideo. Sin embargo en el medio de fosfatos se obtuvo un valor inferior a la unidad ( $\beta < 1$ ) para los tres productos y sólo para el producto MET2 en el medio de acetatos, lo cual indica que las curvas siguen una tendencia parabólica<sup>(6,50)</sup>.

Al hacer el análisis estadístico se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en  $\alpha$  y  $\beta$  en acetatos, pH=4.5 entre el producto MET2 y MET1. Al comparar el producto MET3 con el producto MET1 se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas en el parámetro ( $\beta$ ) en los medios HCl y solución de amortiguadora de acetatos, mientras que el valor de  $\alpha$  presentó diferencias estadísticamente significativas en los tres medios de disolución.

Tabla 32: Valores promedio de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  de la función de Weibull en los diferentes medios de disolución del producto MET1, MET2 y MET3 utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm

medio de disolución	Sol. Ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2		Sol. Acetatos pH=4.5		Sol. fosfatos pH=6.8	
Productos	<b>Parámetro alfa (<math>\alpha</math>)</b>					
	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P
MET1	0.012 $\pm$ 0.003		0.015 $\pm$ 0.003		0.109 $\pm$ 0.033	
MET2	0.013 $\pm$ 0.004	<b>7.80E-01</b>	0.169 $\pm$ 0.041	9.13E-12	0.110 $\pm$ 0.029	<b>9.59E-01</b>
MET3	0.041 $\pm$ 0.012	6.15E-08	0.049 $\pm$ 0.008	6.20E-12	0.178 $\pm$ 0.042	6.23E-03
	<b>Parámetro Beta (<math>\beta</math>)</b>					
	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P	Prom $\pm$ desv	Valor Prueba P
MET1	1.385 $\pm$ 0.091		1.444 $\pm$ 0.076		0.709 $\pm$ 0.176	
MET2	1.199 $\pm$ 0.125	4.08E-04	0.663 $\pm$ 0.086	1.13E-25	0.789 $\pm$ 0.105	<b>1.87E-01</b>
MET3	1.095 $\pm$ 0.083	4.85E-08	1.135 $\pm$ 0.054	1.15E-10	0.645 $\pm$ 0.103	<b>2.92E-01</b>

Con el fin de evaluar las condiciones de trabajo, se realizó un estudio comparativo, entre el aparato I a 100 rpm y el aparato II a 50rpm, empleando para ello, el producto MET1. Los resultados se presentan en la tabla 33 y en las figuras 19, 20 y 21, en las que se pueda apreciar que la disolución fue más rápida en el aparato I a 100 rpm en los tres medios de disolución.



Tabla 33: Estudio comparativo del por ciento disuelto de Metronidazol (MET1) empleando aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm, en los diferentes medios de disolución.

Medio disolución	MET1 (tabletas de Metronidazol)					
	HCl 0.1N, pH=1.2		Acetatos pH=4.5		Fosfatos pH=6.8	
	canastas	Paletas	Canastas	paletas	Canastas	Paletas
condiciones de trabajo	100 rpm	50 rpm	100 rpm	50 rpm	100 rpm	50 rpm
Tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación estandar.					
0	0	0	0	0	0	0
10	23.69 $\pm$ 2.88	26.23 $\pm$ 2.11	34.16 $\pm$ 2.05	16.26 $\pm$ 2.49	51.16 $\pm$ 3.33	26.13 $\pm$ 1.70
20	49.11 $\pm$ 2.80	50.28 $\pm$ 4.74	68.42 $\pm$ 3.73	27.49 $\pm$ 3.39	66.86 $\pm$ 2.61	28.79 $\pm$ 1.57
30	<b>85.21 <math>\pm</math> 1.31</b>	77.27 $\pm$ 1.42	<b>93.38 <math>\pm</math> 2.24</b>	47.74 $\pm$ 3.39	76.87 $\pm$ 3.75	60.22 $\pm$ 3.22
40	93.50 $\pm$ 2.42	<b>88.05 <math>\pm</math> 3.55</b>	95.45 $\pm$ 1.56	65.81 $\pm$ 6.49	<b>88.99 <math>\pm</math> 6.04</b>	70.91 $\pm$ 3.75
50	99.36 $\pm$ 3.19	89.9 $\pm$ 2.55	99.44 $\pm$ 1.73	79.49 $\pm$ 3.71	96.65 $\pm$ 4.39	75.86 $\pm$ 0.53
60	100.53 $\pm$ 1.95	90.52 $\pm$ 2.56	100.21 $\pm$ 0.97	<b>90.58 <math>\pm</math> 1.75</b>	100.76 $\pm$ 4.19	<b>87.34 <math>\pm</math> 3.07</b>
80	101.28 $\pm$ 2.16	90.28 $\pm$ 2.68	100.92 $\pm$ 0.98	90.86 $\pm$ 1.55	102.84 $\pm$ 1.79	91.21 $\pm$ 2.60
90	101.34 $\pm$ 1.76	94.45 $\pm$ 1.53	101.19 $\pm$ 0.79	91.08 $\pm$ 1.24	102.81 $\pm$ 2.31	92.43 $\pm$ 1.91

Figura 19

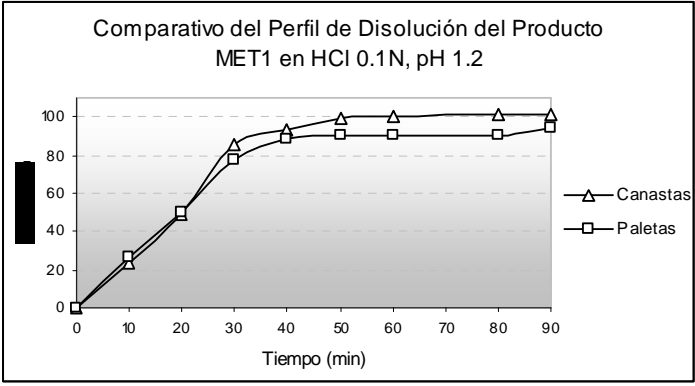


Figura 20

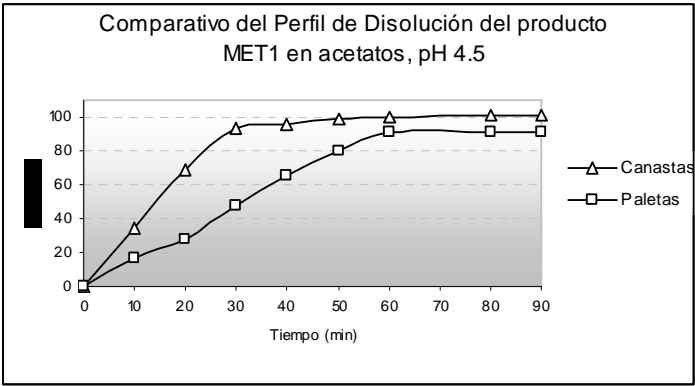


Figura 21

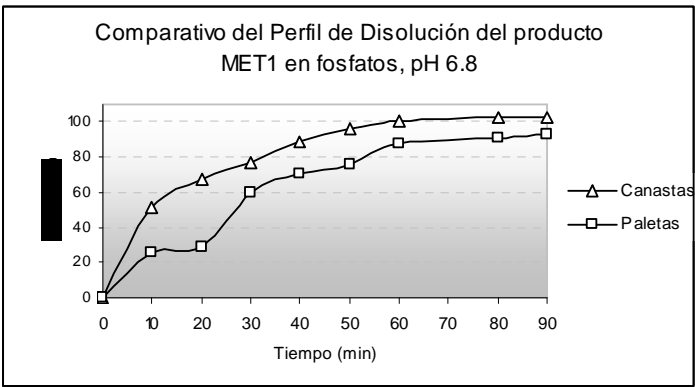


FIGURA 19,20 y 21: Comparativo de los valores promedio del por ciento disuelto del Metronidazol MET1 en los diferentes medios de disolución, empleando el aparato I, 100 rpm y aparato II a 50 rpm.

Para determinar la contribución aparato y velocidad de agitación al porcentaje disuelto en los diferentes medios de disolución, se decidió realizar comparaciones de los perfiles de disolución empleando el siguiente método: tiempo medio de disolución<sup>(8,45-48)</sup> ( resultados tabla 34 y figura 22) para el producto MET1.

Tabla 34: Valores promedio de TMD en los diferentes medios de disolución del producto MET1 utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm.

Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2			Sol. amortiguadora de acetatos, pH=4.5			Sol. amortiguadora de fosfatos, pH=6.8		
Condición de trabajo TMD (min)	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P
	21.01±0.36	21.48±0.43	0.056	16.68±0.58	28.81±1.38	1.49E-09	18.72±0.96	27.67±1.23	4.15E-08

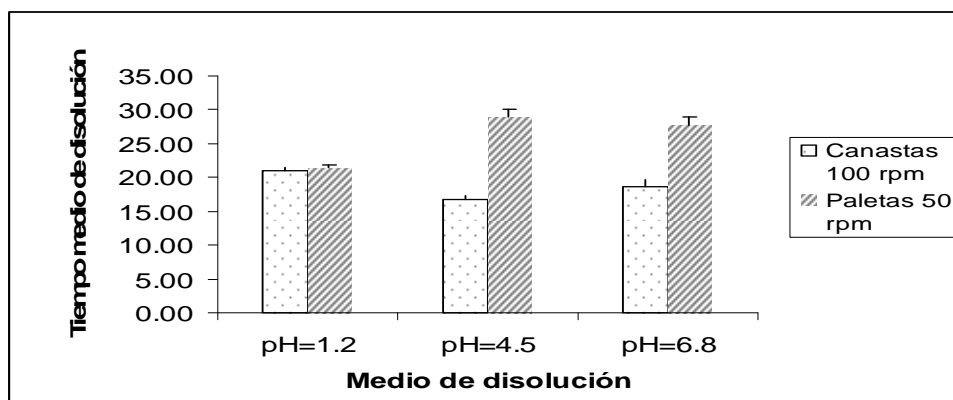


Figura 22. Tiempo medio de disolución obtenidos mediante momentos estadísticos para el producto MET1 en los tres medios de disolución (media ± desviación estandar, n=6)

Al aplicar la prueba de la “t” de Student se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aparatos al emplear solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8, por lo que no se podría utilizar una condición de trabajo u otra para este fármaco en particular.

Al ajustar los datos a dos diferentes modelos cinéticos: cinética de primer orden y función de Weibull (tabla 33) utilizando el Statgraphics 5.1, se encontró que el modelo que mejor explicaba el proceso de disolución era la función de Weibull.

Los valores promedio de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  de la función de Weibull se muestran en la tabla 35. Al efectuar el análisis estadístico se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre aparatos en ambos parámetros al utilizar los medios de disolución de acetatos, pH=4.5 y de fosfatos, pH=6.8.

Tabla 35: Valores promedio de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  de la función de Weibull en los diferentes medios de disolución del producto MET1 utilizando el aparato I (canastas) a 100 rpm y el aparato II (paletas) a 50 rpm.

Medio de disolución	Sol. ácido clorhídrico 0.1N, pH=1.2			Sol. amortiguadora de acetatos, pH=4.5			Sol. amortiguadora de fosfatos, pH=6.8		
	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P	Canastas 100 rpm	Paletas 50 rpm	Valor Prueba P
Alfa	0.012±0.002	0.013±0.005	0.7329	0.014±0.003	0.003±0.003	0.00047	0.128±0.014	0.010±0.002	1.48E-09
Beta	1.37±0.081	1.41±0.144	0.533	1.461±0.086	1.605±0.247	0.19	0.617±0.050	1.28±0.054	5.79E-10

Finalmente se realizaron los perfiles de disolución del producto MET 2 en el aparato II a 50 rpm, empleando los diferentes medios de disolución (tabla 36) y se determinó el factor de similitud ( $f_2$ ). Los resultados indicaron que al utilizar ambos aparatos, con el factor de similitud es menor a 50, lo cual indica nuevamente que existen diferencias entre aparatos.

De acuerdo a la Guía de la industria de la FDA “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System”<sup>17</sup> se recomienda utilizar el aparato II para tabletas por brindar una mejor dispersión del sólido en el medio de disolución<sup>(51)</sup>, así como por permitir una buena inspección visual durante la prueba, pero para algunas tabletas, la disolución in Vitro (pero no in vivo) puede ser lenta debido a la manera en la cual el producto desintegrado se asienta en el fondo del vaso de disolución lo cual impide la distribución uniforme del principio activo y altera los resultados de disolución. En estos casos se sugiere el uso del aparato I. En el caso del presente trabajo se observa que para los productos evaluados conteniendo Metronidazol es más recomendable llevar a cabo el perfil de disolución utilizando el aparato I tal como lo indica la FEUM 8ª edición<sup>32</sup>

Tabla 36: Resultados comparativos de los productos MET1 y MET2, conteniendo Metronidazol tabletas, empleando aparato II (paletas) con 50 rpm de los perfiles de disolución.

TABLETAS DE METRONIDAZOL						
Producto	MET1			MET2		
Medio de disolución	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8	HCl 0.1N pH=1.2	Acetatos pH=4.5	Fosfatos pH=6.8
tiempo (min)	% Disuelto promedio $\pm$ desviación std.					
0	0	0	0	0	0	0
10	26.23 $\pm$ 2.11	16.26 $\pm$ 2.49	26.13 $\pm$ 1.70	31.81 $\pm$ 1.97	33.92 $\pm$ 1.57	44.36 $\pm$ 1.77
20	50.28 $\pm$ 4.74	27.49 $\pm$ 3.39	28.79 $\pm$ 1.57	42.83 $\pm$ 2.60	43.89 $\pm$ 1.76	56.12 $\pm$ 1.48
30	77.27 $\pm$ 1.42	47.74 $\pm$ 3.39	60.22 $\pm$ 3.22	59.78 $\pm$ 1.30	73.30 $\pm$ 2.95	67.53 $\pm$ 2.14
40	<b>88.05 <math>\pm</math> 3.55</b>	65.81 $\pm$ 6.49	70.91 $\pm$ 3.75	69.51 $\pm$ 2.24	<b>88.38 <math>\pm</math> 2.76</b>	80.51 $\pm$ 2.24
50	89.9 $\pm$ 2.55	79.49 $\pm$ 3.71	75.86 $\pm$ 0.53	81.53 $\pm$ 2.41	92.97 $\pm$ 1.18	<b>92.75 <math>\pm</math> 1.98</b>
60	90.52 $\pm$ 2.56	<b>90.58 <math>\pm</math> 1.75</b>	<b>87.34 <math>\pm</math> 3.07</b>	<b>91.07 <math>\pm</math> 2.70</b>	98.48 $\pm$ 1.36	96.53 $\pm$ 2.34
80	90.28 $\pm$ 2.68	90.86 $\pm$ 1.55	91.21 $\pm$ 2.60	97.47 $\pm$ 0.71	100.63 $\pm$ 0.67	99.07 $\pm$ 0.47
90	94.45 $\pm$ 1.53	91.08 $\pm$ 1.24	92.43 $\pm$ 1.91	98.48 $\pm$ 0.37	101.33 $\pm$ 0.14	99.48 $\pm$ 0.53

## 6. CONCLUSIONES

Los productos comerciales de liberación inmediata conteniendo 40 mg de Clorhidrato de Propranolol, 25 mg de Captopril y 500 mg de Metronidazol en tabletas cumplieron con las especificaciones de Uniformidad de contenido y Valoración de acuerdo a lo indicado en la FEUM 8 edición.

Los métodos empleados para la cuantificación del Clorhidrato de Propranolol, Captopril y Metronidazol en los diferentes medios de disolución fueron lineales, exactos, precisos, repetibles y selectivos.

Los productos conteniendo Clorhidrato de Propranolol 40 mg son Productos de liberación rápida en los diferentes medios de disolución estudiados (1.2, 4.5 y 6.8) y bajos diferentes condiciones de trabajo (aparato I a 100 rpm y aparato II a 50 rpm),

Los productos conteniendo Captopril 25 mg son Productos de liberación rápida en los diferentes medios de disolución estudiados (1.2, 4.5 y 6.8) y bajos diferentes condiciones de trabajo (aparato I a 100 rpm y aparato II a 50 rpm)

Los productos conteniendo Metronidazol 500 mg:

- No son productos de liberación rápida
- Cumplen con el factor de similitud únicamente al utilizar solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8
- Se ajustan a una cinética de disolución de Weibull
- Para evaluar los productos de metronidazol es recomendable utilizar el aparato I a 100 rpm

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. J B. Dressman, Jenifer, L. Amidon Gordon, C Reppas, V.P. Shah, "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms" *Pharm. Res.*, 1998, 15:11-22.
- 2 J L. Cohen et al, "The Development of USP Dissolution and Drug Release Standards" *Pharm. Res.*, 1990, 7(10):983-987.
- 3 G Amidon et al., "Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability". *Pharm Res.* 1995,12(3):413-420.
- 4 Abdou H.M., *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania. United States of America, 53-166.
- 5 Moore T. W. "dissolution Testing: a fast, efficient procedure for degassing dissolution medium", *Dissolution Technologies*, 1996, 3(2):3-5.
- 6 Acosta, Sousa Lobo, "Modeling and comparison of dissolution profiles", *European Journal of Pharm. Sci.*, 2001, 13: 123-133
- 7 Sa the, Tsong and Shah,"In-Vitro Dissolution Profile Comparison: Statistics and Analysis, Model Dependent Approach", *Pharm. Res.*, 1996, 13(12):1799-1803.
- 8 Tanigawara, Y. et al, "New method for the evaluation of in vitro dissolution time and disintegration time", *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(3): 1088-1990.
- 9 Khan K. A. "The Concept of Dissolution Efficiency", *Journal Pharm. Pharmacol.*, 1975, 27:48-49.
- 10 Moore J. W. Y Flanner H.H., "Mathematical comparison of Dissolution Profiles", *Pharm Technology*, 1996, 20(6):64-75.
- 11 Hah, Tsong, Sathe and Len-Pei Liu, " In Vitro Dissolution Profile Comparison- Statistics and Analysis of the Similarity Factor,  $f_2$ ", *Pharm. Res.*, 1998,15(6):889-896.
- 12 Mauger J. W. "On the analysis of the dissolution data", *Drug Dev Ind Pharm*, 1986, 12:969-992.
- 13 Yu ksel, Kank, Baykara, "Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model- dependent and -independent methods", *International Journal of Pharm.*, 2000, 209:57-67.

- 14 Amidon G. L., Lennernâs H, Shah V. P. and Crison J. R. "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug products dissolution and in vivo bioavailability" *Pharm Res*, 1995, 12:413-420.
- 15 Lobenberg and Amidon, " Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, 50: 3-12.
- 16 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98Draft, 2001
- 17 Guidance for Industry, FDA, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System," Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration , USA 2000.
- 18 Guidance for Industry, FDA, Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and in Vivo. Bioequivalence Documentation, CDER, Food and Drug Administration, USA, 1995
- 19 Guidance for Industry, FDA, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.
- 20 Blume and Schug, " The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs better candidates for BA/BE waiver?", *European Journal of Pharm. Sci.*, 1999, 9: 117-121.
- 21 The Merck Index, twelfth edition, whitehouse station, NJ. 1996
- 22 Bartolemei, Bertocchi, Ramusino, Santucci and Valvo, "Physico-chemical characterization of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies" , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1999, 21: 299-309.
- 23 Kasim NA, Whitehouse M., Ramachandran C., Bermejom, Lennernâs H., Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky S.A., Midha KK, Shah VP, Amidon GL, "Molecular properties of WHO Essential drugs and provisional Biopharmaceutical Classification", *Molecular Pharmaceutics*, 2004, 1(1):85-96
- 24 Lindenberg Marc, COP Sabine, Dresman B Jennifer, "Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the Biopharmaceutics Classification System", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, 58:265-278.



- 25 Vogelpoel H, Welink J., Amidon G L., Junginger H. E., Midha K K, Moller H., Olling M., Shah V P., Barends D.M., "Biowaver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol, Journal of Pharm. Sci., 2004, 93(8): 1945-56.
- 26 Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 9 edición, vol. 1 y 2, 1996. Mc Graw Hill Interamericana editores.
- 27 Colangelo P.M., Blovin R. A., Steinmetz, J. E., M C Namara P J, DeMaria AN and Wedlund P.J., "Age and Propranolol Stereoselective disposition in humans", Clin. Pharmacol. Ther., 1992, 51,489-494.
- 28 PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 51 edición, México 2005.
- 29 Duchin K L., Mc Kinstry D N., Cohen A I., and Migdalof B H., "Pharmacokinetics of Captopril in Healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases", Clin. Pharmacokinetics, 1988, 14:241-259.
- 30 Abubakr O., Nur and Jun S. Zhang, "Captopril Floating and/or Bioadhesive Tablets: Design and Release Kinetics", Drug Dev Ind Pharm., 2000, 26(9):965-969.
- 31 Lau AH., Lam N P., Piscitelli S C., Wilkes L and Danziger L H., "Clinical Pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives.", Clin. Pharmacokinetics, 1992,23,328-264.
- 32 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 8 edición, Secretaria de Salud, México 2005.
- 33 Schereiner Thomas, Schaefer Ulrich and Loth Helmut, " Immediate Drug Release from Solid Oral Dosage Forms", Journal of Pharm. Sci., 2005, vol. 94, 1; 120-133.
- 34 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas . Diario Oficial de la Federación, 7 mayo de 1999.
- 35 Hirtz J, " The gastrointestinal absorption of drugs in man: a review of concepts and methods of investigation", Br. Journal. clin. Pharmac, 1985,19:77S-83S
- 36 Yaw-Bin Huang, Yi-Hung Tsai, Wan-Chiech Yang, Jui-Sheng Chang, Pao-Chu Wu, Kozo Takayama, "Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro / in vivo investigation", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics , 2004,58: 607-614.

- 37 Eddington ND, Guvinder Singh Rekhir, Larry J. Lesko and Larry L. Augsburger, "Scale-Up Effects on Disolution and Bioavailability of Propranolol Hydrochloride and Metoprolol Tartrate Tablet Formulations", AAPS Pharms Sci Tech, 2000, 1(2) article 14
- 38 Eddington ND, Ashraf M, Augsburger LL, et al. "Identification of formulation and manufacturing variables that influence in vitro dissolution and in vivo bioavailability of propranolol hydrochloride tablets. Pharm Dev. Tech, 1998; 3:535-547.
- 39 C. Abelli, O. A Andriollo, L., Machuron, J.Y., Videau, B Vennat, M.P. Pouget, " Pharmaceutical Equivalence or Generic Essential Drugs", STP Pharma Pratiques, 2001; 11(2): 102-113.
- 40 Ching-Ling Cheng, Lawrence X. Yu, Hwei-Ling Lee, Chyun-Yu Yang, Chang-Sha Lue, Chen-His Chou, " Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet", European Journal of Pharm. Sci., 2004, 22:297-304.
- 41 Yu L.X., Ellison CD., Conner D. P., Lesko, L.J., Hussain, A. S., "Influence of drug release properties of conventional solid dosage forms on the systemic exposure of highly soluble drugs" AAPS Pharm Sci. , 2001: 3(3) article 24
- 42 Yazdanian Briggs, Jankovsky and Hawi "The High Solubility Definition of the current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be too Strict for Acidic Drugs", Pharm. Res., 2004, vol 21, no. 2:293-299
- 43 Rinaki, "Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio", Pharm. Res., 2003,vol.20, no. 12:1917-1925.
- 44 Kaus, Gillespie, Hussain and Amidon, "The Effect of In Vivo Dissolution, Gastric Emptying Rate, and Intestinal Transit Time on the Peak Concentration and Area-Under-the-Curve of Drugs with Different Gastrointestinal Permeabilities", Pharm. Res., 1999, vol. 16, no. 2:272-280.
- 45 Rinaki Eleni, Dokoumetzidis Aristides and Macheras Panos, "The Mean Dissolution Time Depends on the Dose/Solubility Ratio", Pharm. Res.,2003,vol. 20(3):406-408.
- 46 Anderson NH, Bauer M., Boussac N., Khan-Malek R. and Sardaro M., "An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in-vitro dissolution profiles", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1998, 17:811-822.

- 47 Gibaldi M., Feldman S., "Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to non-disintegrating dosage forms", *Journal Pharm. Sci.*, 1967,56:1238-1242.
- 48 Polli James E., Singh Rekhi G., L. Augsburger Larry and Shah P. Vinod, "Methods to compare dissolution Profiles and a rationale for dissolution specifications for Metoprolol tartrate tablets", *Journal of Pharm. Sci.*, 1997, vol 86(6):690-700.
- 49 Schotz Annette, Kostewics Edmund, Abrahamsson Bertil and Dressman Jennifer B., " Can the USP paddle method be used to represent in-vivo hydrodynamics?", *Journal of Pharm. and Pharmacol.*, 2003, 55:443-451.
- 50 Lennernas Hans and Abrahamsson Bertil, "The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: curret status and future extension", *Journal of Pharm. and Pharmacol.*, 2005, 57:273-285.
- 51 Costa P., "An Alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing", *International Journal of Pharmaceutics* , 2001, 220:77-83.