



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE CÁPSULAS DE
NITROFURANTOÍNA ELABORADAS POR DIFERENTES
FABRICANTES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A
MARÍA FRANCISCA GALLARDO VERA

DIRECTORA: Q.F.B. MA. ELENA GIRARD CUESY

ASESORA: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO



MÉXICO, D.F.

ABRIL 2007



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES “ZARAGOZA”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**TÍTULO: EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE CÁPSULAS DE
NITROFURANTOÍNA ELABORADAS POR DIFERENTES
FABRICANTES.**

ELABORADO POR: MARIA FRANCISCA GALLARDO VERA

DIRECTORA DE TESIS: QFB MA. ELENA GIRARD CUESY

ASESORA: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

JURADO

PRESIDENTE	Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ
VOCAL	Q.F.B. MA. ELENA GIRARD CUESY
SECRETARIO	M. en C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO
SUPLENTE	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
SUPLENTE	M. en C. CONSUELO BAUTISTA ARAGÓN

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la vida y a Dios por haber permitido escalar un peldaño más en el camino de mi vida profesional y personal.

A mis padres por haberme entregado la mejor herencia que se le puede dar a un hijo que es el estudio.

A mis hermanos (Erika y Mario) para los que he procurado ser un ejemplo y me han apoyado moralmente y económicamente.

A mi maestra Dominga Juárez Alonso de la Escuela Primaria Coconencalli, que siempre me apoyo en mi aprendizaje y que me expresó que le gustaría que continuara estudiando para llegar a ser una profesionista. A mis maestros de la Secundaria No. 128, que gracias a ellos enfoque mi mirada al Área de las Ciencias Biológicas.

A mis maestros del Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Oriente, que gracias a sus enseñanzas aterrizaron en mí el deseo de estudiar la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo. A mis amigas Norma Marín Arriaga, Patricia Cervantes Reyes, Griselda Ponce Acevedo y Leticia Orozco Azamar, que siempre me apoyaron en mis estudios.

A mis maestros de la FES Zaragoza, a los que me guiaron en el desarrollo de mi aprendizaje para poder desempeñar un buen trabajo a nivel profesional y estar agradecida con sus enseñanzas, y también a los que me hicieron sufrir a lo largo de la carrera que por momentos me hicieron dudar si servía para esto, pero ganó la perseverancia y el esfuerzo que puse. A la maestra Enriqueta Castrejón con la que Química era muy fácil de entender. Al maestro Arturo Cano, que gracias a sus exigencias en sus proyectos aprendí la manera correcta de trabajar en el laboratorio. A la maestra Ma. Jose Márquez Dos Santos que me enseñó manera didáctica matemáticas. A Víctor Corveda que me dio clases de Bioquímica y fue muy fácil de entenderla. A la maestra Bety Espinosa que me ayudo a concluir este trabajo. A mis compañeros de Generación 89-93 y 90-94. A mis amigas Laura Islas, Gigliola Montesinos, Lilia Zarate, Bertha Arias, Norma Ramírez, Claudia Gaona, Luz, Bety Baez, Sandra Ávila y Guille que no pudo acompañarnos hasta el final del camino, si omití algún nombre saben que siempre las (os) recordaré y seguiremos en contacto ya que nos dedicamos a lo mismo.

Al Laboratorio de Biofarmacia de la UCTI (IMSS), en donde por azares del destino llegue a realizar mis prácticas profesionales y

aprendí de sus experiencias para comenzar a desempeñar mi trabajo como practicante aunado con lo aprendido en la escuela, y así comprender la aplicación práctica de la carrera que curse para guiarme en el desempeño de mi trabajo enfocado a la salud. Gracias a Malena, Goyo, Anita, Samy y Robert, sin olvidarme de mi primer guía en este laboratorio, Chelita (descansa en paz) que gracias a sus enseñanzas hicieron que siempre trate de hacer las cosas bien, siempre la recordaré. A los Laboratorios de Microbiología, Bromatología y Fisicoquímica, en los cuales se concentraron profesionistas con mucha experiencia y gracias a los cuales pude aprender un poco más. A Judith, Olivia, Angeles, Paty, Francis, Margarita, Alba y Gemma.

Al Departamento de Normas de la UCTI, en donde comencé mi desempeño a nivel profesional y pude aplicar mis conocimientos de la práctica y plasmarlos en el área documental, a la QFI Ma. Luisa Durán por haberme dado la oportunidad de trabajar con ella, a la QFB Teresita Velásquez que me enseñó muchas cosas de sus experiencias adquiridas en la industria, me dio el ejemplo en el ejercicio profesional. A Apolos, mi compañero de oficina durante 5 años y me enseñó a desarrollar mi trabajo. A la secretaria Irma Núñez. Al IQI Antonio Muñoz por continuar con la labor de guiarme en mi desempeño profesional.

Al Departamento de Evaluación de la UCTI, por que gracias a su apoyo pude realizar parte de mi trabajo, además de aprender un poco el trabajo que desempeñaban como parte regulatoria dentro del instituto. A Santiago, Chayito, Jaimito, Marcelita y Silvia.

A todos mis compañeros dentro del instituto, en la UCTI, Lucy (que en paz descanse), Rosy Jurado, Rosy Prieto, Ricela, Lupita Compean.

A mis amigas de Laboratorios Best, S.A. con las cuales he seguido aprendiendo lo que comencé en el instituto, Norma, Lulú, Vicky, Gaby, Sandy, Lupita, Lauris, Aide, Alfredo y Rodolfo.

Y a todos los que no haya mencionado por que haya olvidado su nombre pero no su persona. GRACIAS.

**“PARA SER EXITOSO NO TIENES QUE HACER COSAS
EXTRAORDINARIAS. HAZ COSAS ORDINARIAS,
EXTRAORDINARIAMENTE BIEN”**

**“EL MEJOR HOMBRE NO ES AQUEL QUE MENOS VECES SE CAE,
SINO AQUEL QUE MÁS VECES SE LEVANTA”**

**“LA FELICIDAD CONSISTE, EN NO HACER SIEMPRE LO QUE TU
QUIERES, SINO EN SIEMPRE HABER QUERIDO LO QUE TU HACES”**

**“NUNCA MIDAS LA ALTURA DE UNA MONTAÑA, SINO HASTA QUE
CORONES LA CIMA. ENTONCES VERÁS CUAN BAJA ERA”**

INDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Fundamentación	3
2.1. Los nitrofuranos	3
2.1.1. Origen y química	3
2.1.2. Acción farmacológica	3
2.1.3. Absorción, destino y excreción	3
2.1.4. Toxicidad	4
2.2. Monografía de la Nitrofurantoína (NTF)	4
2.2.1. Propiedades fisicoquímicas	5
2.2.2. Farmacocinética	14
2.2.2.1. Absorción	14
2.2.2.2. Distribución	14
2.2.2.3. Eliminación	15
2.2.2.4. Biodisponibilidad	15
2.2.3. Usos	15
2.2.4. Reacciones secundarias y adversas	15
2.2.5. Reacciones dermatológicas	16
2.2.6. Otras reacciones de hipersensibilidad	16
2.2.7. Interacciones medicamentosas y de otro género	17
2.2.8. Dosis y vías de administración	17
2.2.9. Presentaciones	17
2.2.10. Antecedentes de disolución para NTF	17
2.3. Disolución	18
2.3.1. Disolución de fármacos como proceso limitante de su absorción	20
2.3.2. Factores generales que modifican el proceso de disolución	20
2.3.3. Importancia de la prueba de disolución	21
2.4. Control de calidad y validación	21
2.5. Industria Farmacéutica e Instituto Mexicano del Seguro Social	24
3. Planteamiento del problema	27
4. Objetivo general	28
4.1. Objetivos específicos	28
5. Hipótesis	29

6. Parte experimental	30
6.1. Muestras de estudio	30
6.2. Método espectrofotométrico	30
6.2.1. Linealidad del sistema	30
6.2.2. Precisión del sistema	31
6.2.3. Repetibilidad	31
6.3. Validación del método de cromatografía de líquidos de alta resolución	32
6.3.1. Linealidad del sistema	32
6.3.2. Precisión del sistema	32
6.3.3. Linealidad del método	32
6.3.4. Exactitud y repetibilidad	33
6.3.5. Precisión del método	33
6.3.5.1. Reproducibilidad del método	33
6.4. Anteproyecto de norma de NTF, cápsulas	34
6.4.1. Objetivo y campo de aplicación	34
6.4.2. Descripción del producto	34
6.4.2.1. Nombre genérico aceptado por el Sector Salud	34
6.4.2.2. Nombre químico	34
6.4.2.3. Fórmula	34
6.4.3. Especificaciones para las cápsulas de NTF	34
6.4.4. Métodos de prueba	35
6.4.5. Pruebas de control de calidad	35
6.4.5.1. Aspecto	36
6.4.5.2. Peso promedio	36
6.4.5.3. Ensayos de identidad	36
6.4.5.1. Espectro de absorción infrarroja	36
6.4.5.2. Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	36
6.4.5.4. Valoración del principio activo por CLAR	37
6.4.5.5. Uniformidad de dosis por CLAR	38
6.4.5.6. Sustancias relacionadas	38
6.4.6. Prueba de disolución	40
6.5. Evaluación de perfiles de disolución	41
7. Materiales	42
8. Resultados y discusión	43
9. Conclusiones	64
10. Bibliografía	65
11. Anexos	69

TABLAS

1. Asignación de bandas IR de NTF.
2. Espectro de RMN. Asignaciones para NTF.
3. Solubilidad de la NTF en medio acuoso.
4. Solubilidad de la NTF en solventes orgánicos.
5. Constantes de la velocidad de disolución de NTF *in vitro* a partir de sistemas de NTF en solución amortiguadora a pH=7.4 a 37°C.
6. Influencia del tamaño del cristal en la constante de velocidad de disolución de la NTF.
7. Parámetros a evaluar en el área de control de calidad.
8. Designación de los lotes estudiados de acuerdo al fabricante y número de los mismos.
9. Especificaciones para las cápsulas de NTF según el anteproyecto de Norma IMSS.
10. Concentraciones de la curva de calibración para evaluar la linealidad del método espectrofotométrico.
11. Concentraciones de la curva de calibración para evaluar la linealidad del sistema.
12. Condiciones para la prueba de disolución.
13. Criterios de aceptación para disolución en cápsulas de NTF.
14. Linealidad del sistema para el método de espectrofotometría uv-visible en la prueba de disolución.
15. Linealidad del sistema para el método CLAR en la valoración del principio activo y en la uniformidad de dosis.
16. Resultados obtenidos para el porcentaje adicionado y el porcentaje recuperado correspondientes a seis curvas en la cuantificación por CLAR.
17. Parámetros estadísticos obtenidos para la evaluación de la linealidad del método CLAR.
18. Criterio a considerar con respecto al promedio recobrado y porcentaje de variación en las seis curvas para la linealidad del método CLAR.
19. Porcentajes de recobro obtenidos por dos analistas en forma independiente bajo las mismas condiciones experimentales.
20. Anadeva para la evaluación de la reproducibilidad para los analistas en el método CLAR.
21. Resultados del análisis físico y químico de las cápsulas de NTF.

22. Determinaciones estadísticas de media, mediana, moda y desviación estándar relativa para los lotes estudiados.
23. Clasificación de los cristales de NTF.
24. Resumen de los porcentajes correspondientes a los tamaños de cristal determinados en los lotes bajo estudio.
25. Porcentajes disueltos promedio (desviación estándar relativa) para los 11 lotes de cápsulas de NTF analizados.
26. Parámetros cinéticos de disolución para las cápsulas de NTF.
27. Clasificación de los lotes que cumplen con las especificaciones de calidad.
28. Comparación de los porcentajes disueltos para el lote referencia E1 y los lotes de prueba que cumplen con la especificación de disolución.
29. Resultados de f_1 y f_2 para los lotes analizados con respecto al lote de referencia E1.

FIGURAS

1. Fórmula desarrollada de la nitrofurantoína.
2. Espectro ultravioleta de la NTF.
3. Absorción ultravioleta de la NTF en función del pH.
4. Espectro infrarrojo de la NTF.
5. Espectro RMN de la NTF.
6. Espectro obtenido del estándar de NTF, en solución reguladora de fosfatos pH 7.2.
7. Espectro obtenido de la muestra de cápsulas de NTF, en solución reguladora de fosfatos pH 7.2.
8. Curva estándar promedio de NTF en solución reguladora, pH=7.2, para el método de espectrofotometría uv-visible.
9. Curva estándar promedio para la cuantificación de NTF por el método CLAR.
10. Curvas obtenidas para la evaluación de la linealidad del método CLAR.
11. Espectros infrarrojos obtenidos para el estándar y la muestra.
12. Cromatograma obtenido por CLAR para el patrón interno (Acetanilida) a 500 $\mu\text{g/mL}$ y el patrón de referencia de NTF a 400 $\mu\text{g/mL}$; flujo 1 mL/min y un volumen de 10 μl .
13. Cromatograma para la solución del patrón de referencia y el patrón interno (Acetanilida), a una concentración de 80 $\mu\text{g/mL}$.
14. Cromatograma para la muestra de cápsulas de NTF.
15. Cromatograma de la solución de resolución, constituida por el patrón de referencia de NTF y de Nitrofurazona.
16. Cromatograma de sustancias relacionadas para el lote B₂.
17. Perfiles de disolución para los 11 lotes de cápsulas de NTF.
18. Comparación de los perfiles de disolución para el lote E1 y los lotes que cumplen con el factor de similitud.
19. Comparación de los perfiles de disolución del lote E1 y los lotes de prueba que no cumplen con el factor de similitud.

ANEXOS

- I. Norma IMSS de Nitrofurantoína,
- II. Uniformidad de dosis.
- III. Nitrofurantoína cápsulas.
- IV. Tabla de aceptación para la prueba de disolución.

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es la base principal de la asistencia a la salud en México y en el mundo, ya que con la investigación de nuevos fármacos, fabricación de medicamentos y su distribución en el mercado, mantienen y restituyen la vida, asegurando su inocuidad y eficacia terapéutica.

Actualmente, es importante enfocarse a la calidad de los productos farmacéuticos terminados mediante el análisis fisicoquímico se verifica que cumplan con las especificaciones y normas de regulación. Por lo anterior, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a través de la Unidad de Control Técnico de Insumos (UCTI), organismo encargado de verificar la calidad de los productos farmacéuticos que adquiere y utiliza, se elabora un anteproyecto de norma, que contiene las pruebas y especificaciones que debe cumplir cada medicamento. Éste debe verificarse en el laboratorio, probando los productos elaborados por diferentes proveedores, antes de aprobarse y emitirse como Norma IMSS, denominada Especificación Técnica IMSS a partir del año 2000, con el mayor número de proveedores para la clave en estudio, debido a la diversidad de sus formulaciones y así, poder descartar cualquier variación en la metodología probada.

La nitrofurantoína (NTF) es un agente antibacterial sintético derivado del furano, usado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario; así el presente trabajo tuvo la finalidad de evaluar el anteproyecto de Norma IMSS de cápsulas de Nitrofurantoína (NTF) de 100 mg (macrocrisales), correspondiente a la clave 1911, del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. Las cápsulas de NTF elaboradas por diferentes fabricantes se sometieron a los análisis físicos y químicos de aspecto, identificación, cuantificación del principio activo, sustancias relacionadas y prueba de disolución, especificados en el anteproyecto de Norma IMSS.

Se realizó la linealidad y precisión del sistema del método espectrofotométrico y la validación del método cromatográfico para asegurar su confiabilidad de los análisis físicos y químicos.

Se validó el método por cromatografía de líquidos, utilizando una columna C-18 (octadecilsilano) de 30 cm x 3.9 mm, con una fase móvil constituida por solución reguladora de fosfato monobásico de potasio pH 7.0:acetonitrilo (88:12), un flujo de 1.7 mL/min y una longitud de onda de 254 nm. El método fue lineal en el rango de concentraciones de 16 a 96 µg/mL; exacto y preciso, con un coeficiente de variación de 0.68%, reproducible y selectivo por que permite cuantificar a la NTF sin interferencias de los excipientes. El método probado fue adecuado para la cuantificación del principio activo y de las sustancias relacionadas en 11 lotes correspondientes a 5 fabricantes diferentes.

Se realizó la linealidad y precisión del sistema para el método espectrofotométrico, siendo lineal en el rango de 1.3 a 13 µg/mL y preciso a la concentración de 100% con un coeficiente de variación de 0.38%. Se

realizaron los perfiles de disolución para cada lote, siguiendo el método indicado en este documento. De los lotes analizados 4 presentan una velocidad de disolución muy alta (de 80 a 110%) desde la primera hora del perfil presentaron un porcentaje de disolución mayor de un 80% y 7 lotes presentaron una disolución más lenta, cumpliendo con los rangos establecidos para la especificación del porcentaje disuelto y una eficiencia de disolución de 50 a 77%. Los resultados obtenidos con la prueba de disolución indican que varias formulaciones deberán ser modificadas por los fabricantes.

Los resultados obtenidos en el trabajo permitieron evaluar y verificar la calidad del medicamento, y por lo tanto, garantizar su equivalencia farmacéutica y el IMSS asegurar la calidad de los productos que serán distribuidos, para beneficio de sus derechohabientes.

2. FUNDAMENTACIÓN

2.1. NITROFURANOS

2.1.1 ORIGEN Y QUÍMICA.

De acuerdo con las investigaciones de Dod y Stillman en 1944, se reconoció a los nitrofuranos como una clase distinta de agentes antimicrobianos útiles clínicamente; reportaron sus hallazgos sobre la actividad de 42 derivados del furano, la mayoría de los cuales no se habían estudiado previamente (1). Los nitrofuranos son fármacos sintéticos derivados del furano. La introducción del núcleo de la hidantoína en la cadena lateral da como resultado la Nitrofurantoína (Furadantina) (Figura 1) (2). Químicamente, los furanos se caracterizan por contener anillos heterocíclicos con cinco miembros, consistentes de cuatro átomos de carbono y uno de oxígeno (2).

2.1.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

Acción antimicrobiana. Los nitrofuranos ejercen acciones bacterioestáticas a pequeñas concentraciones y bactericidas a concentraciones mayores, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre el *estafilococo*, el *estreptococo* beta hemolítico, el *enterococo*, el *neumococo*, *Bacillus anthracis*, el género *Clostridium* (Gram-positivos) y sobre el colibacilo, *Hemophilus influenzae*, el género *Shigella*, el *Vibrio cholera*; siendo menos, susceptibles el *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, los géneros *Salmonella* y *Brucella*, *Hemophilus pertussis* y poco el *Proteus mirabilis* y prácticamente nada la *Pseudomona aeruginosa* (Gram-negativos) (3, 4). Estos fármacos son capaces de provocar el desarrollo de resistencia de estos microorganismos (5).

En cuanto al mecanismo de acción de los nitrofuranos, estos interfieren en la síntesis de la pared celular de las bacterias en forma semejante a la penicilina —se acumula la n-acetilglucosamina que forma parte del nucleótido de Park— (5).

2.1.3 ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.

La NTF se absorbe fácilmente por todas las vías, y en la sangre se combina con las proteínas en un 60% (3). El 40% de la dosis administrada se excreta rápidamente en la orina y tiene propiedades bactericidas, (concentración de 20 a 40 mg/100 mL), de manera que no se obtienen niveles convenientes en la sangre. El resto se metaboliza en el organismo, inactivándose (3, 6, 2, 5). La NTF se excreta por el riñón mediante el triple mecanismo de filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular (2).

2.1.4 TOXICIDAD.

Estos fármacos son poco tóxicos pero son capaces de producir náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, fiebre y a veces eosinofilia. También se puede presentar, excepcionalmente, polineuritis con parestesias, debilidad y atrofia muscular en los miembros (2,6). La NTF es capaz de provocar anemia hemolítica en forma semejante a las sulfonamidas. Todas estas manifestaciones ceden al suprimirse el tratamiento; la anemia hemolítica puede requerir transfusión sanguínea (5, 6).

2.2. MONOGRAFÍA DE LA NITROFURANTOÍNA

NOMBRES QUÍMICOS (1, 7, 8):

- 1-(((5-Nitro-2-furanil)metileno))amino)-2,4-imidazolidindiona
- Monohidrato de 1-(5-Nitrofufurilideno)amino hidantoína
- N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminohidantoína
- 1-(5-Nitro-2-furfurilidenoamino)-hidantoína
- 1-(5'-nitrofurfurilideno)amino imidazolidin-2,4-diona

NOMBRE GENÉRICO (8, 9, 10, 11, 12, 13): Nitrofurantoína

NOMBRES COMERCIALES (6, 8, 14): Furadantina, Macrofantina

FÓRMULA CONDENSADA (6, 7, 8): $C_8 H_6 N_4 O_5$

FÓRMULA DESARROLLADA (6, 7, 8):

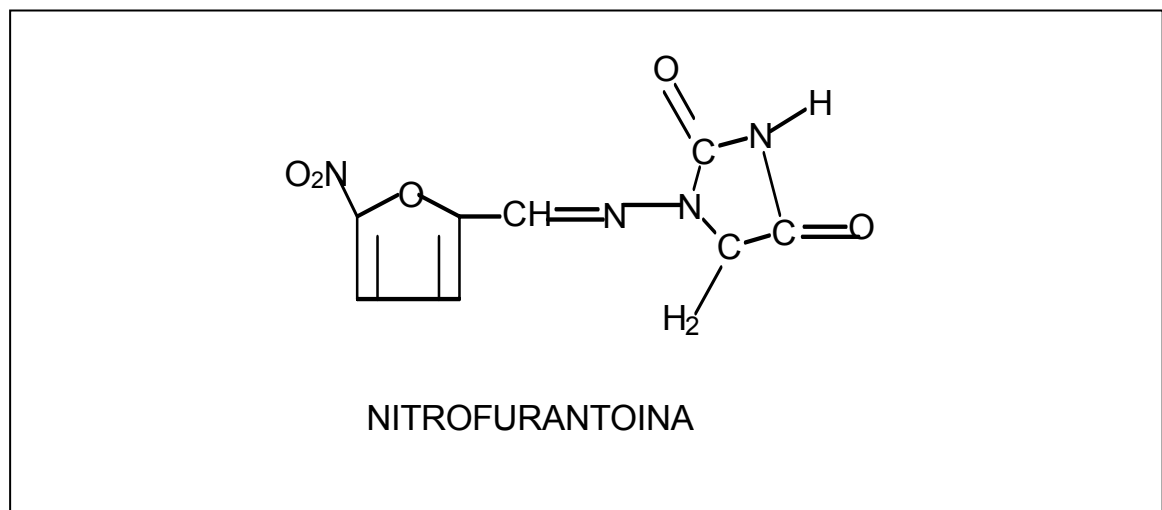


Figura 1. Fórmula desarrollada de la nitrofurantoína (8).

PESO MOLECULAR (6, 7, 8): PM= 238.16

ANÁLISIS ELEMENTAL (6, 7, 8): C 40.34%, H 2.54%, N 23.53% y O 33.59%

2.2.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

DESCRIPCIÓN

Cristales o polvo fino de color amarillo-limón e inoloro (3, 6, 4, 8). Cristales anaranjados amarillentos obtenidos a partir de ácido acético diluido (7). Descompone de 270 a 272°C (7).

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Los valores de $E^{(1\%, 1\text{ cm})}$ en agua a 367.5 es de 760 y a 265 nm es de 540. Los coeficientes de extinción molar, ϵ a 367 y 265 nm son 13,100 y 17,300, respectivamente (8).

El barrido en el espectro ultravioleta de una solución de NTF al 2% en dimetilformamida (DMF), en el rango de 260 a 400 nm presenta dos máximos uno a 265 nm y otro a 367 nm (8) (Figura 2).

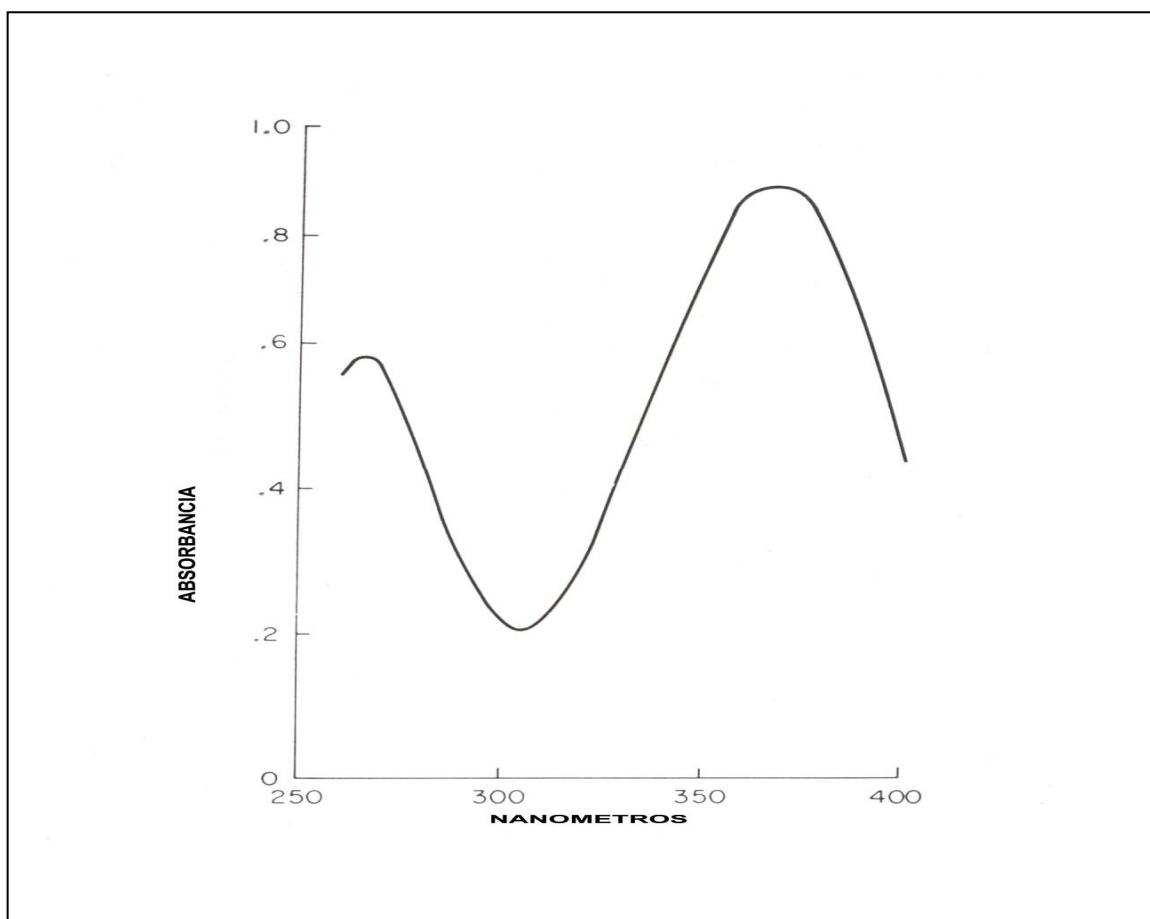


Figura 2. Espectro ultravioleta de la NTF (8).

A continuación se muestra el efecto del pH sobre la longitud de onda máxima y los valores de $E^{(1\%, 1\text{ cm})}$ para la NTF, empleando sistemas reguladores de fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4)-hidróxido de sodio (NaOH) y ácido

bórico (H_3BO_3)-hidróxido de sodio (NaOH). Se observaron cambios en el espectro, pero no debido a la apertura del anillo de hidantoína en solución alcalina, sino que al volver a acidificar el cambio fue reversible (8) (Figura 3).

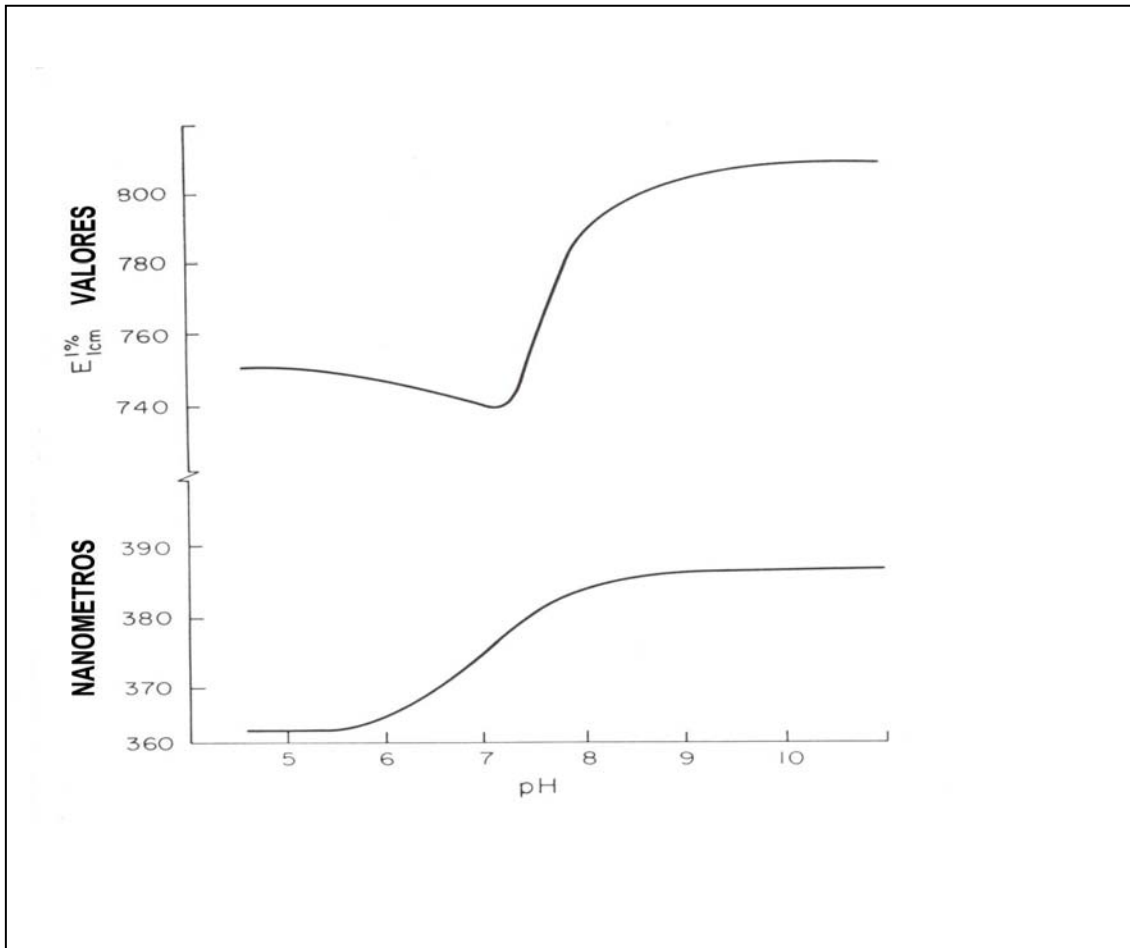


Figura 3. Absorción ultravioleta de la NTF en función del pH (8).

ESPECTRO INFRARROJO

El espectro infrarrojo de la NTF (Norwich Pharmacal Reference Standard Purity) en aceite mineral. El espectro fue interpretado por Michels sando una referencia de Cross, Stevens y Watts (8) (Figura 4).

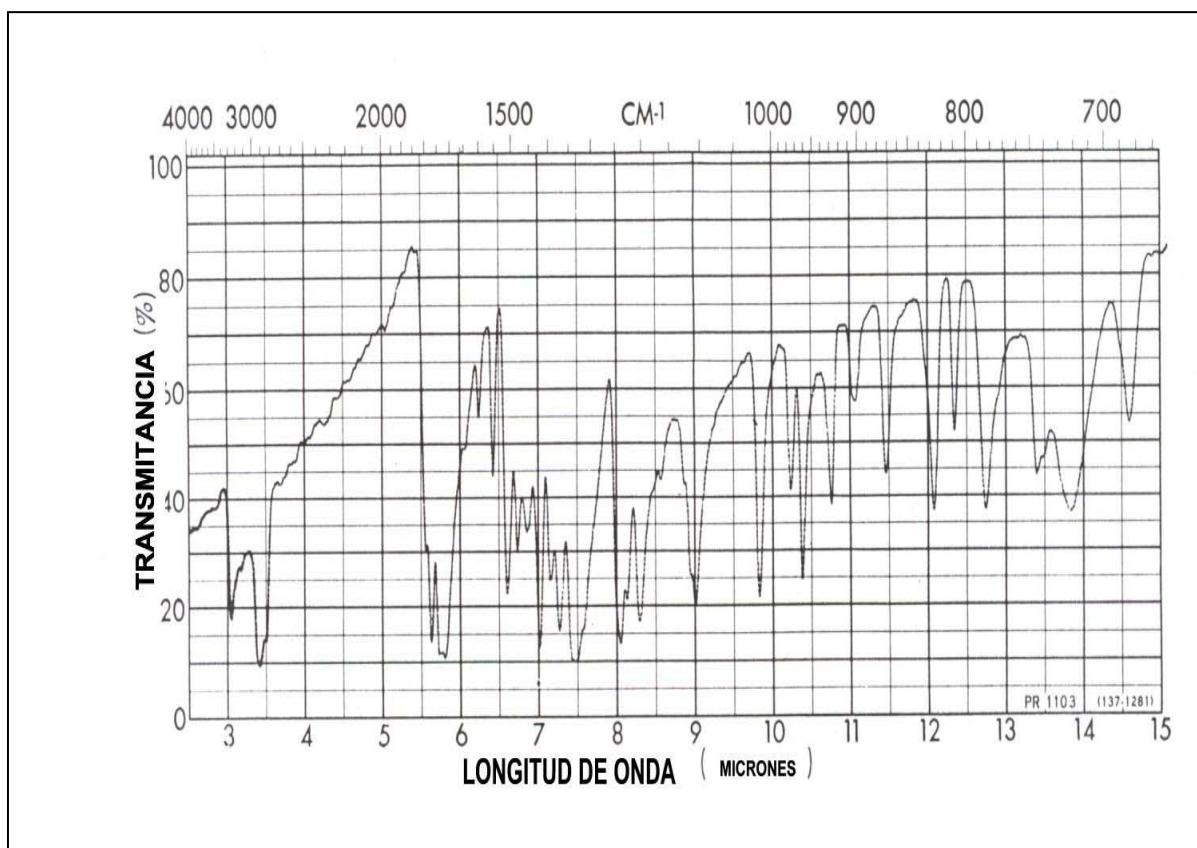


Figura 4. Espectro infrarrojo de la NTF (8).

Los grupos asignados son presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Asignación de bandas IR de NTF (8).

Longitud de onda (micrones)	Grupo asignado
3.05	NH
5.6-5.75	hidantoína C=O
6.6-7.45	α -Nitrofurano
10.4	2,5-disustituido furano
8.05	C-O-C asimétrico
9.8	C-O-C simétrico

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

El espectro de resonancia magnética nuclear de la NTF (Norwich Pharmacal Reference Standard Purity) en dimetilsulfóxido conteniendo tetrametilsilano como estándar interno (8) (Figura 5).

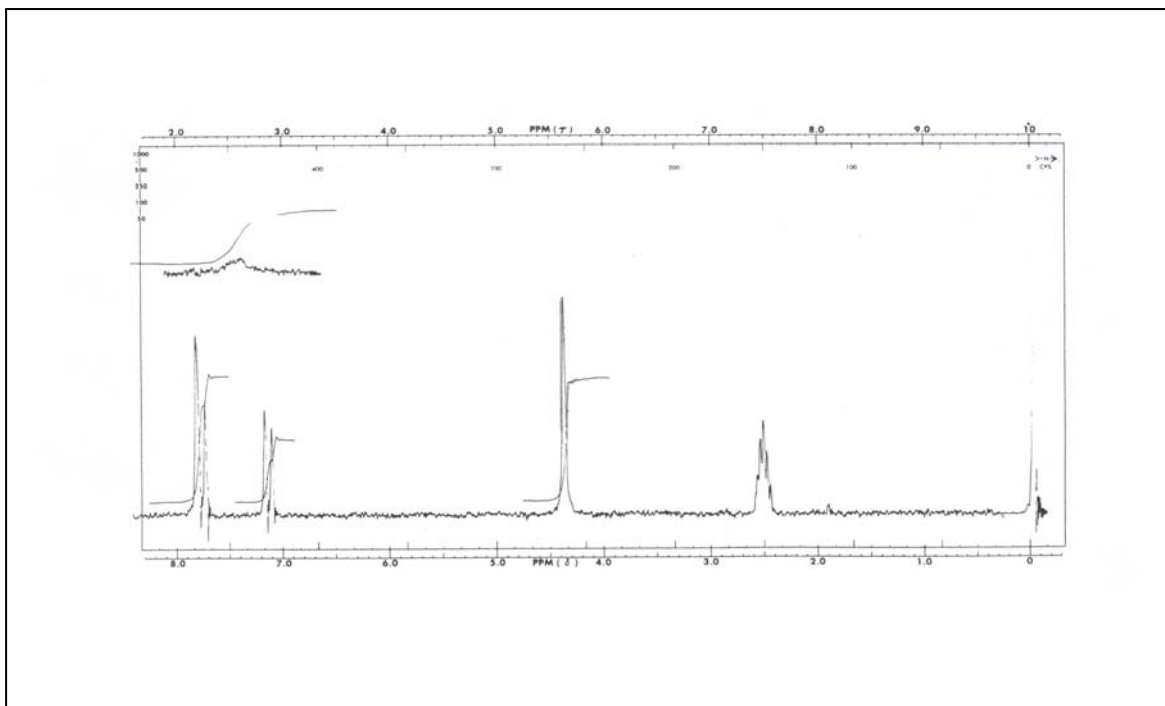


Figura 5. Espectro RMN de la NTF (8).

Los espectros asignados son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2. Espectro RMN. Asignaciones para NTF (8).

Banda (ppm, δ)	Núm. de protones	Grupo asignado
Sencillo 4.40	2	hidantoína CH ₂
Doble 7.15 (J=4)	1	furano 3H
Doble 7.62 (J=4)	1	furano 4H
Sencillo 7.83	1	—CH=N—
Sencillo (amplio) 11.4	1	hidantoína NH
Sencillo (intercambiable) 2.5	1	Solvente

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

Michels determinó el $pK_a=7.0$ en ausencia de ácido usando el método descrito por Stockton y Johnson (20). Por otra parte, la NTF es un ácido débil que tiene un pK_a de 7.2 en medio acuoso. La variación de absorbancia de la NTF con el pH demuestra que hay dos valores de pK_a , debidas a la protonación del átomo de hidrógeno en la posición alfa, $pK_1=3.5$ y en la posición 1, $pK_2=7.8$ (8).

PUNTO DE FUSIÓN

La NTF funde de 270 a 272°C (6, 8).

FORMA Y TAMAÑO DE LOS CRISTALES

La cristalización a partir de ácido acético diluido produce cristales en forma de agujas. Por otra parte, la NTF cristaliza a partir de agua en forma microcristalina (de 20 a 40 μ) con una molécula de agua de cristalización. A partir de metanol cristaliza en forma de microcristales anhidros (de 10 a 20 μ).

De un sistema de dimetilformamida (DMF) y nitrometano cristaliza en forma de paralelepípedo con base rectangular de dimensiones variables (de 400 a 500 μ), que dependen del tiempo de cristalización (1).

En un estudio realizado por Paul E. H. y Hayes J. K., para evaluar el efecto emético del tamaño del cristal de NTF, se obtuvieron diferentes tamaños de cristales por recristalización a partir de nitrometano. Estos cristales rómbicos y anhidros de NTF fueron reducidos a un tamaño adecuado, y algunos micronizados en un molino Sturdevant para materiales finos, obteniéndose los siguientes tamaños de cristal (16):

- a) Cristales muy gruesos (de 50 a 60 mallas)
- b) Cristales finos (de 200 a 325 mallas)
- c) y material micronizado (<10 μ)

Estos investigadores estudiaron el efecto de la variación del tamaño del cristal de NTF en la absorción, como una medida del grado de la excreción urinaria y de la excreción total, realizaron estudios preliminares para establecer la dosis oral, los períodos de colección, los rangos del tamaño de cristal y cuantificaron la excreción urinaria en ratas, utilizando un método espectrofotométrico. Los tamaños de cristal ensayados fueron (16):

- a) Fino (de 200 a material micronizado) (de 10 a 75 μ)
- b) Mediano (de 80 a 200 mallas) (de 75 a 180 μ)
- c) Grueso (de 50 a 80 mallas) (de 180 a 300 μ)

Notaron que el tamaño de partícula de NTF solamente puede incrementar el grado de absorción intestinal, que se refleja en la magnitud de la excreción urinaria. Es un hecho, que en el material micronizado (<10 μ) la absorción puede ser rápida, la mitad de la cantidad total excretada puede ser recobrada en la orina al final de la tercera hora. En el caso de los cristales de NTF medianos y gruesos, se observó su excreción a las ocho horas. En este estudio, se encontró que entre la hora cero y la hora 24, el total recobrado de la dosis fue de un 45% y de un 42% para los cristales finos y medianos respectivamente, pero se observó una disminución de un 33% en los cristales gruesos (16).

Los cristales de NTF, denominados "macrocristales", pueden ser utilizados en los ensayos clínicos para estudiar su eficacia y acción emética en pacientes con infecciones urinarias, observándose una disminución en estos efectos adversos (16).

De acuerdo a las relaciones obtenidas entre el tamaño del cristal, la excreción total urinaria y la reducción de la acción emética encontradas en los estudios

realizados, los cristales de NTF en el rango de 80 a 200 mallas y un tamaño promedio cercano a 150 mallas o su equivalente en el área superficial, son determinantes en el grado de solubilidad de un fármaco.

Se encontró que el tamaño del cristal de la NTF después de la administración oral afecta a la acción emética, a la absorción gastrointestinal y a la excreción urinaria.

HIDRATOS

La NTF puede existir en forma anhidra y monohidratada. Las cuales previamente secadas pueden hidratarse solamente con una humedad muy alta (92% H. R.) (8).

SALES

La sal de sodio de la NTF es usada para preparar formulaciones parenterales. Las soluciones acuosas de la sal son muy inestables (8).

SOLUBILIDAD

SOLUBILIDAD EN MEDIO ACUOSO

La solubilidad de la NTF en medio acuoso ha sido reportada en varias condiciones de temperatura y pH (Tabla 3) (8).

Tabla 3. Solubilidad de la NTF en medio acuoso (8).

Temperatura (°C)	pH	Solubilidad (mg/L).
24	5	76.3
24	7	131.1
24	Acuoso	79.5
25	7	190
30	Acuoso	113.4
37	1.12	154
37	4.8	125
37	5	167.8
37	Acuoso	174.1
37	7	312.1
37	7.2	374
45	Acuoso	251.2

SOLUBILIDAD EN SOLVENTES ORGÁNICOS

La solubilidad de la NTF en varios solventes orgánicos es presentada en la

Tabla 4 (8).

Tabla 4. Solubilidad de la NTF en solventes orgánicos (8).

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/L)
Acetona	5,100
Dimetilformamida	80,000
Etanol al 47.5%	189
Etanol al 70.0%	712
Etanol al 95.0%	510
Glicerina	600
Aceite de cacahuete	20,7
Polietilenglicol 300	15,100
Propilenglicol al 20%	1,560

* No se indica la temperatura.

FACTORES QUE AFECTAN LA SOLUBILIDAD DE LA NTF

Stoll, encontró que a pH 7.4 la velocidad de disolución de un sistema coprecipitado NTF-ácido desoxicólico fue seis veces mayor que la velocidad de disolución de una mezcla física NTF-ácido desoxicólico (1:5). No se encontró diferencia estadística significativa entre la velocidad de disolución de la mezcla física 1:5, de la NTF pura y la forma precipitada de NTF (Tabla 5). Por otro lado, a pH de 1.2 el sistema coprecipitado 1:5 mostró una velocidad de disolución inicial mayor que la NTF pura, pero después de 35 minutos dicha velocidad fue más lenta que la NTF pura (1).

Tabla 5. Constantes de la velocidad de disolución de NTF *in vitro*, a partir de sistemas de NTF en soluciones reguladoras a pH 7.4 a 37°C.

SISTEMA	RANGO DE TAMAÑO DE MALLA	CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN ($\text{min}^{-1} \times 10^2$)
NTF	100 a 120 (125 a 149 μ)	14.4
NTF	70 a 80 (177 a 210 μ)	9.15
NTF	40 a 50 (97 a 420 μ)	3.55
NTF cristalizada	40 a 50 (297 a 420 μ)	3.36
Mezcla 1:5 de NTF-ácido desoxicólico	40 a 50 (297 a 420 μ)	3.20
Coprecipitado de NTF-ácido desoxicólico	40 a 50 (297 a 420 μ)	17.6

COEFICIENTE DE PARTICIÓN

La extracción máxima de NTF con nitrometano se obtiene en rangos de pH de 2 a 3 y de 7 a 9.5. En ambos rangos de pH el porcentaje promedio de

extracción es de 40% con nitrometano y de 75% con acetato de etilo. En el rango de pH de 4 a 6.5, el porcentaje de extracción se reduce a 25% al usar nitrometano, llegando a menos de 20% a valores de pH mayores que 10. De estos datos y de los valores de pKa se puede concluir que las formas H_3A^{2+} y HA de la NTF son las especies extraídas en mayor grado, y que las especies H_2A^+ y A^- son extraídas pero en menor proporción. En general, la NTF se extrae de las soluciones ácidas o alcalinas con disolventes orgánicos (8).

REACTIVIDAD

Desde que Dod y Stillman, reportaron que la actividad antimicrobiana de los nitrofuranos se perdía en ausencia del grupo nitro, se ha puesto mayor atención a la reducción de los nitrofuranos. La polarografía de la NTF en soluciones reguladoras de pH 1.81 a 11.98, muestra dos ondas polarográficas para la reducción del grupo nitro y una tercera a pH bajo, debida a un grupo amino. En el rango de pH de 1 a 14, la NTF muestra dos estados de reducción y un tercero a pH bajo. El primer estado corresponde a la reducción del NO_2 a hidroxilamina; el segundo a la reducción de $C=N$, probablemente seguido por el rompimiento del anillo de furano. En el rango de pH de cero a 14, la NTF en solución existe en cuatro formas iónicas diferentes (8).

IDENTIFICACIÓN DE IMPUREZAS

El intermediario en la síntesis de NTF, es el diacetato de nitrofurfural, éste como posible impureza de la NTF se puede identificar por medio de una reacción colorida con clorhidrato de fenilhidracina, después de realizar una cromatografía en capa delgada (8).

ESTABILIDAD

La NTF se oscurece por la exposición prolongada a la luz, por contacto con sustancias alcalinas y se descompone por el contacto con metales tales como el acero inoxidable y el aluminio. La NTF debe protegerse de la luz. Su almacenaje debe ser a temperatura menor que $40^\circ C$, preferentemente de 15 a $30^\circ C$; la suspensión oral debe protegerse del congelamiento. Las cápsulas de NTF deben guardarse en contenedores bien cerrados, y la suspensión oral debe guardarse en recipientes resistentes a la luz y bien cerrados (3,4).

MECANISMO DE ACCIÓN

La NTF es un agente bacteriostático pero puede tener una acción bactericida, dependiendo de la concentración del fármaco alcanzado en el sitio de infección, y de la susceptibilidad del organismo infectado. Según datos del

fabricante la NTF es bactericida en orina cuando se administra a dosis terapéuticas (4).

Las flavoproteínas bacterianas reducen a la NTF originando intermediarios reactivos, los cuales inactivan o alteran a las proteínas ribosomales bacterianas y otras macromoléculas. Como resultado de tales inactivaciones se inhibe el proceso bioquímico vital de la síntesis de proteínas, el metabolismo aeróbico energético, la síntesis de ADN, la síntesis de ARN, y la síntesis de la pared celular. La naturaleza general de este modo de acción puede explicar la falta de resistencia bacteriana contraída con la NTF, como la múltiple necesidad y las mutaciones simultáneas del blanco de macromoléculas pudiendo ser letal para la bacteria. El descubrimiento de la resistencia a la NTF no ha sido un problema significativo desde su introducción en 1953. No se ha observado resistencia cruzada con antibióticos y sulfonamidas, así como tampoco se ha observado la transferencia de la resistencia, lo cual es un raro fenómeno (13, 14).

ESPECTRO MICROBIANO

La NTF es activa contra algunas bacterias Gram-positivas incluyendo *Stafilococcus aureus*, *S. saprofiticus*, coagulasa negativa *Stafilococci* (por ejemplo *S. epidermis*); *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, grupo D *Streptococci*, *viridans Streptococci*, y *Corybacterium*. La NTF también es activa en contra de bacterias Gram-negativas incluyendo *Citrobacter amalonaticus*, *C. diversus*, *C. freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *K. ozaenae*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Shigella*. La NTF es generalmente inactiva frente a especies de *Proteus*, *Serratia*, y *Pseudomonas* (4).

En general, la NTF inhibe a la bacteria más susceptible a concentraciones de 1 a 32 µg/mL. Se requieren concentraciones elevadas del fármaco para la inhibición de algunas especies de *Enterobacter* y *Klebsiella*. Cuando se utiliza el ensayo de difusión en disco Kirby-Bauer para determinar la susceptibilidad a la NTF, empleando un disco de 300 µg de NTF, se establece que si se presenta en el tracto urinario aislado un crecimiento de las zonas de inhibición de 17 mm o mayor, se considera susceptible a la NTF. Un tracto urinario aislado con zonas de inhibición de 15 a 16 mm puede ser susceptible a la NTF, cuando se usan dosis altas, y las zonas de inhibición son de 14 mm o menos, usualmente se consideran resistentes a la NTF (4).

En otro ensayo de susceptibilidad (por ejemplo, caldo de dilución), el fabricante estableció que los organismos con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 32 µg/mL o menos, se consideran susceptibles a la NTF, aquellos con una CMI de 128 µg/mL o mayor se consideran resistentes al fármaco, y aquellos con una CMI de 64 µg/mL se consideran de susceptibilidad intermedia. El tracto

urinario con una CMI de 64 µg/mL o menos se considera susceptible a la NTF y aquellos con una CMI de 128 µg/mL, o mayor se considera resistente (4).

RESISTENCIA

In vitro, la NTF desarrolla diversas formas de resistencia. La resistencia de una bacteria inicialmente susceptible al fármaco se ha reportado solamente en los casos de terapias prolongadas, lo cual es raro. Por otro lado, no se ha observado resistencia cruzada entre la NTF y otros agentes anti-infectivos, incluso las sulfonamidas; la resistencia transferible es rara. Las variedades de *Proteus* son susceptibles a la NTF, sin embargo, otras especies incluyendo *P. mirabilis* son moderadamente resistentes al fármaco. Algunas variedades de *Enterobacter* y *Klebsiella*, *Actinobacter*, *Providencia*, *Pseudomonas* y *Serratia* son generalmente resistentes a la NTF (4).

2.2.2. FARMACOCINÉTICA

2.2.2.1. ABSORCIÓN

La NTF se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (3, 4). Los estudios en ratas indican que la absorción del fármaco ocurre principalmente en el intestino delgado. Cuando la NTF se administra oralmente con alimentos en forma de cápsulas conteniendo macrocristales, la absorción es más lenta que cuando la NTF se administra como suspensión oral, tabletas o cápsulas conteniendo microcristales del fármaco. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal o el retardo incrementa la cantidad de fármaco absorbida por incremento del grado de disolución del fármaco; este efecto es más apreciable cuando la NTF se administra como macrocristales (8, 16, 17).

Bates y col. estudiaron el efecto del alimento en la absorción de la NTF en dosis comerciales. Ellos encontraron un incremento considerable en la absorción en sujetos sin ayuno comparados con sujetos en ayunas (17).

2.2.2.2. DISTRIBUCIÓN

Después de la absorción en el torrente sanguíneo, la NTF se distribuye en los fluidos del cuerpo. Durante un régimen normal de terapia oral, los niveles del fármaco en sangre y plasma son de aproximadamente 1µg/mL. Sin embargo, los niveles de NTF encontrados en estos fluidos son de 3 a 5 veces más grandes que cuando el fármaco fue administrado por vía intravenosa o intramuscular (8).

2.2.2.3. ELIMINACIÓN

La vida media de la NTF en el ser humano se presenta a los 30 minutos o menos. En estudios clínicos en seres humanos, el fármaco en orina se encuentra en concentraciones de 200 a 400 mg/L. La excreción involucra la filtración glomerular y la secreción activa tubular. Por otra parte, Schirmeister y col., encontraron que el aclaramiento renal (o depuración) de la NTF en seres humanos fue más lenta en orina ácida que en orina alcalina. Se redujo significativamente la excreción urinaria en presencia de NTF (8).

Conklin y Wagner reportaron que más del 20% de la dosis intravenosa de NTF sódica se excretó en la bilis hepática, cuando se administró en perros.

2.2.2.4. BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad de la NTF ha sido objeto de atención en años recientes. Cadwallader presentó la monografía de biodisponibilidad de la NTF en el proyecto piloto especial de biodisponibilidad de la APhA (Asociación Farmacéutica Americana). Discutieron las características generales y criterios experimentales para el ensayo de biodisponibilidad de NTF. Por otra parte, Meyer y col., evaluaron la biodisponibilidad de 14 marcas comerciales de NTF usando procedimientos *in vivo* e *in vitro*. Algunos productos que cumplieron con los requerimientos oficiales, tuvieron una biodisponibilidad menor que otros ensayados (8).

2.2.3. USOS

La NTF se usa para el tratamiento de infecciones (iniciales o recurrentes) del tracto urinario causadas por la susceptibilidad hacia las bacterias Gram-positivas, incluyendo *Enterococci* y *Stafilococcus aureus*, así como bacterias Gram-negativas incluyendo la *Escherichia coli* y algunas variedades de *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*. La NTF no es efectiva en infecciones bacterianas sistémicas y no tiene efecto en bacterias presentes en sangre o tejidos fuera del tracto urinario (4).

2.2.4. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La NTF ocasionalmente causa náuseas, vómito, somnolencia, dolor de cabeza y salpullido en la piel. La incidencia de estas reacciones puede reducirse en algún grado por la administración del fármaco con alimento (4, 8, 17,18). Con menor frecuencia, se pueden observar dolor abdominal y diarrea. Se han observado reacciones de hipersensibilidad pulmonar aguda, subaguda y crónica en pacientes tratados con NTF. En caso de que éstas ocurran, se puede suspender la administración del fármaco y proporcionar las medidas apropiadas. Las reacciones agudas frecuentemente se manifiestan como fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea y radiológicamente como un

infiltrado pulmonar con imágenes de consolidación o derrame pleural y eosinofilia. En las reacciones subagudas es menos frecuente encontrar fiebre y eosinofilia. En estos casos, la recuperación es lenta con duración, en ocasiones de varios meses (2, 3, 4, 14, 20).

Los trastornos pulmonares crónicos de hipersensibilidad tienen mayor posibilidad de ocurrir en pacientes sometidos a tratamiento continuo con NTF durante 6 meses o más. Las manifestaciones más frecuentes son la aparición insidiosa de malestar, disnea de esfuerzo, tos y deterioro de la función respiratoria (14).

Frecuentemente se observan, radiológica e histopatológicamente datos de neumonitis intersticial difusa, fibrosis pulmonar o ambas. Existen reportes de anemia hemolítica por hipersensibilidad con la administración de NTF. La hemólisis parece ser secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos de los pacientes afectados; anemias hemolíticas, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia megaloblástica, después de suspender el fármaco las cuentas de elementos figurados retornan a sus valores normales. Raras veces se han reportado casos de hepatitis, incluyendo hepatitis activa. El inicio de la hepatitis crónica es insidioso por lo cual se debe monitorizar periódicamente a los pacientes con tratamiento prolongado para investigar alteraciones del funcionamiento hepático (14).

La administración de NTF puede ocasionar la aparición de neuropatía periférica, la cual puede ser grave o irreversible, cefalea, mareo, nistagmo y somnolencia.

2.2.5. REACCIONES DERMATOLÓGICAS

Dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens Johnson), erupción maculopapular, eritematosa o eccematosa, prurito, urticaria o angioedema (14).

2.2.6. OTRAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Reacción anafiláctica, crisis asmática en pacientes con antecedentes de asma, ictericia colestática, hepatitis, fiebre medicamentosa y artralgia (14).

2.2.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La NTF es incompatible con soluciones de cloruro de amonio, anfotericina b, fosfato de codeína, solución de Ringer lactosado, soluciones de dextrosa con ácido ascórbico y complejo B, cloruro de calcio y clorhidrato de tetraciclina, polimixina b, meperidina, vancomicina y kanamicina, alcohol etílico, ácido nalidíxico y ácido oxolínico (14, 21).

2.2.8. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas de NTF (Macroantina[®]) vía oral se deben administrar junto con los alimentos para mejorar su absorción y, en ciertos pacientes, incrementar su tolerancia (14).

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

Niños: 5 a 7 mg/Kg de peso en 24 horas, dividiendo la dosis total en 4 tomas (el fármaco está contraindicado en niños recién nacidos).

El tratamiento debe administrarse durante una semana y, de ser posible, hasta 3 días después de que se haya obtenido una muestra de orina estéril.

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

2.2.9. PRESENTACIONES

Caja con 40 cápsulas de 50 mg y caja con 40 cápsulas de 100 mg (21, 22).

2.2.10. ANTECEDENTES DE DISOLUCIÓN PARA NTF

El grado de absorción del fármaco administrado oralmente es controlado por diferentes factores, el grado de disolución es uno de los más importantes. El tamaño de partícula adquiere relevancia particular cuando los fármacos presentan propiedades deficientes de disolución. La biodisponibilidad de la NTF esta influida por el tamaño de partícula. Este fenómeno fue estudiado por diversos investigadores en ensayos *in vitro* e *in vivo*. A partir de estos estudios se concluyó que la NTF macrocristalina presenta una menor absorción que la forma cristalina cuando se administra por vía oral. Las mismas diferencias se observaron cuando se estudiaron efectos adversos tales como náuseas y vómitos. Sin embargo no fue posible establecer si tales reacciones fueron originadas en el SNC, o si fueron consecuencia de la irritación directa causada a la mucosa gastrointestinal, porque los mismos efectos secundarios se obtuvieron cuando la NTF se administró por vía intravenosa (16, 22).

Por otra parte, la naturaleza y la cantidad de lubricante empleado en la formulación pueden afectar el grado de disolución del fármaco incluido en una forma de dosificación. Es notable que el incremento en el porcentaje de estearato de magnesio en la forma de dosificación produzca la disminución del grado de disolución del fármaco, debido a las características hidrofóbicas de este lubricante (22).

Lerk y Bolhuis demostraron que la intensidad y el tiempo de mezclado durante el proceso de fabricación son factores importantes que pueden afectar el grado de disolución de los ingredientes activos. A consecuencia del mezclado, el estearato de magnesio se adhiere a las partículas del fármaco, creando una película hidrofílica (22).

En un trabajo se estudió la influencia del tiempo de mezclado en la cinética de disolución de cápsulas de NTF con dos diferentes tamaños de partícula del fármaco pero manteniendo la misma formulación. Las cápsulas A contenían NTF cristalina (de 10 a 50 μ de diámetro) y las cápsulas B contenían NTF macrocristalina (de 70 a 180 μ de diámetro). A partir de los resultados obtenidos concluyeron que el tiempo de mezclado no afecta significativamente el grado de disolución de la NTF macrocristalina. La superficie específica mayor presentada por las partículas macrocristalinas pueden crear un área hidrofóbica más extensa, la cual retarda la disolución (22).

La velocidad de disolución de la NTF pura se ve notoriamente disminuida al aumentar el tamaño de partícula (Tabla 6) (6).

Tabla 6. Influencia del tamaño de cristal en la constante de velocidad de disolución de la NTF.

Nitrofurantóina pura con diferente tamaño de cristal	Constante de disolución en $\text{min}^{-1} \times 10^2$
125 a 149 μ	14.4
177 a 210 μ	9.45
297 a 420 μ	3.55

2.3. DISOLUCIÓN

La disolución es un proceso cinético dirigido a combinar dos fases: sólida y líquida, para obtener una solución termodinámicamente estable, es decir, es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares (23).

Otra definición de disolución es la cantidad de ingrediente activo de una forma dosificada sólida disuelta por unidad de tiempo dentro de condiciones estándares de la interfase líquido-sólido, temperatura y composición del medio (24).

En el caso de la disolución sólido- líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. Esto también puede expresarse a través del término “velocidad de corte” en la interfase, es decir, de las dinámicas de la renovación del área de contacto entre el sólido y el líquido. El aspecto cuantitativo del fenómeno, se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución (23).

La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético llamado “velocidad de disolución”. Este proceso está caracterizado por una constante de velocidad que pueden ser de orden diverso (cero, primero o segundo) según el modelo o tipo de cinética que se haya presentado (23).

Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el de velocidad intrínseca de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante, es decir se evalúa la disolución del fármaco “*per se*” (32, 33). El segundo término es el de velocidad aparente o global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante de sólido. En el estudio de la disolución, hay conceptos importantes, tales como: perfil de disolución y prueba de disolución, los cuales permiten un mejor entendimiento de ésta.

Perfil de disolución. Es una curva característica del proceso de disolución, cuando se representa gráficamente la cantidad o la concentración del fármaco disuelto contra el tiempo (23).

Prueba de disolución. Es una determinación de carácter farmacopeico de la velocidad de disolución de los medicamentos (fármacos), empleando determinado aparato (canastillas, paletas, etc.) y en determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación del medio, naturaleza del solvente, etc. La prueba generalmente requiere de una sola toma de muestra y los resultados de esta determinación se expresan en términos de tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente, se disuelva (23).

2.3.1. DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS COMO PROCESO LIMITANTE DE SU ABSORCIÓN

Cuando el proceso de disolución del principio activo presenta una cinética lenta y en cambio el proceso de absorción es rápido, se dice que la disolución es el paso limitante para los procesos posteriores. Esto es particularmente aplicable a fármacos pocos solubles en medio acuoso (23).

En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, cuando el proceso de disolución es mucho más lento (menos de 1/20) en comparación a los de desintegración y disgregación de las formas de dosificación, y al de absorción del fármaco, la velocidad de disolución, controla completamente la etapa de absorción, por lo tanto el inicio e intensidad del efecto farmacológico (23).

2.3.2. FACTORES GENERALES QUE MODIFICAN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN DEL FÁRMACO

El ensayo de disolución es influido por varios factores. La variedad de los factores que pueden afectar la disolución *in vitro* es considerable, y una gran parte de la literatura se refiere a identificar y evaluar la magnitud de los mismos (25).

Los factores que determinan las características del proceso de disolución de fármacos, se pueden agrupar en tres grupos:

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco
- Propiedades fisicoquímicas del medicamento
- Propiedades hidrodinámicas del sistema

Factores fisicoquímicos y disolución intrínseca del fármaco. Dentro de los factores fisicoquímicos del fármaco puro se incluyen: pKa, estado químico (ácido, base, sal, anhidros, hidratos), estado cristalino (amorfo, polimorfo), tamaño y forma de partícula. Todos estos factores determinan en condiciones dadas, las características de disolución propias o intrínsecas del compuesto (25).

Factores fisicoquímicos de la forma de dosificación que influyen en la disolución del principio activo. La velocidad de disolución aparente de un fármaco, puede ser modificada también por la formulación, el proceso (o reproceso) de fabricación y la edad del medicamento. Una vez establecidas las características adecuadas de disolución aparente, éstas deben conservarse inalteradas durante todo el período útil del producto (fecha de caducidad) (25).

Factores hidrodinámicos del sistema de disolución. Estos incluyen aspectos tales como geometría del agitador y del recipiente para disolución, del cual se deriva un patrón de flujo del disolvente. La repetibilidad y confiabilidad de los resultados de disolución obtenidos, están en función de que dicho patrón de

flujo sea constante, de decir, que las características de intercambio entre sólido y líquido, sean siempre las mismas (25).

2.3.3. IMPORTANCIA DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

La prueba de disolución o las cantidades que definen el grado en que un fármaco se disuelve a partir de una forma farmacéutica, es una herramienta muy valiosa; por que el grado y(o) la cantidad del fármaco absorbido depende del grado de disolución. El control de este parámetro fisicoquímico es muy importante en el aseguramiento de la calidad del fármaco (23, 24, 25).

Por otra parte, la prueba de disolución también puede ser una herramienta valiosa en la designación de formas de dosificación sólidas; además, los resultados obtenidos pueden servir como guía para el formulador en la selección de la mejor forma de dosificación diseñada, es decir es una guía en las primeras etapas del diseño de un producto.

La prueba de disolución se usa como un recurso de control para asegurar el proceso y la consistencia de grupo a grupo y como una herramienta proyectada en el desarrollo de la formulación.

a disolución de las formas de dosificación, donde quiere que se aplique, es considerado una de las herramientas más importantes para el control de calidad, aunque asegura la eficacia del producto *in vitro*.

2.4. CONTROL DE CALIDAD Y VALIDACIÓN

La industria farmacéutica continúa siendo un sector vital del ciclo de la asistencia a la salud en la conducción de investigaciones y en la elaboración de productos que mantengan y restituyan la vida. Los cambios para asegurar la inocuidad y eficacia terapéutica de los productos farmacéuticos surgieron de una cantidad de factores que han operado dentro y fuera de la industria. De aquí que con el transcurso de los años se hallan creado conceptos que aseguren estos objetivos, tales como, Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), Garantía y Aseguramiento de la Calidad y Validación, los cuales especifican los requerimientos para los procesos que aseguren y controlen la calidad de los productos farmacéuticos.

Los principios básicos de Aseguramiento de Calidad tienen como meta la producción de artículos adecuados para el uso planeado (26). Estos principios son:

- 1) La calidad, seguridad y efectividad deben diseñarse y construirse en el producto.
- 2) La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado.

3) Cada paso del proceso de manufactura debe controlarse para tener la máxima probabilidad de que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño.

La calidad de un producto es la medida en que posee las características previstas e introducidas en él, que contribuyen al cumplimiento de una función dada cuando el producto se usa de la manera que se indica. La calidad de los productos farmacéuticos y afines es la suma de todos los factores que contribuyen de modo directo o indirecto a la inocuidad, eficacia y aceptabilidad del producto. La calidad debe estar presente en el producto durante la investigación, desarrollo y producción (27).

El control de calidad se define como una herramienta que permite asegurar la calidad dentro de una empresa, con un departamento a cargo de hombres de ciencia y técnicos responsables de la aceptación o rechazo de las materias primas y componentes de envasado que se reciben, de una multitud de pruebas e inspecciones de los procesos internos, de verificar que los sistemas se controlen y monitoreen, y por último, de aprobar o rechazar las formas farmacéuticas terminadas (27).

En consecuencia, el control de calidad no sólo comprende las pruebas analíticas del producto terminado, sino también la vigilancia de todas las operaciones, comenzando con la recepción de materias primas y siguiendo por todas las operaciones de producción y envasado, ensayos a los productos finales y documentación, vigilancia y distribución de éstos. La alta calidad de los productos farmacéuticos es el resultado del minucioso cumplimiento de procedimientos escritos para realizar todas las operaciones, empezando por la investigación. Finalmente, el objetivo de todo programa para el control de calidad en un laboratorio farmacéutico es alcanzar la perfección en el cumplimiento de las especificaciones de un producto y, así asegurar la calidad del mismo.

Es importante evaluar los procedimientos propuestos para el aseguramiento de la calidad en los productos farmacéuticos, requiriendo de evaluaciones que aseguren la claridad y cumplimiento de la descripción de los métodos analíticos, la determinación necesaria de los métodos y la documentación de los mismos debe estar debidamente validada.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta serie de pruebas y de análisis, donde se determina si el estudio cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

La validación es el método científico, que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, la reproducibilidad y la efectividad de cualquier operación o proceso (28). La validación puede ser:

1. Validación retrospectiva. Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad (28).

2. Validación prospectiva: Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo de proceso) (28).

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, por estudios de laboratorio que las características de funcionamiento del método elegido cumple con los requerimientos para su aplicación analítica deseada (28). La realización de las características se expresa en términos de parámetros analíticos. Los parámetros a evaluar van a depender de la aplicación del método, así tenemos, que para un método que se va a evaluar en el área de control de calidad, se evaluarán los parámetros señalados en la Tabla 7 (29).

Tabla 7. Parámetros a evaluar en el Área de Control de Calidad.

PARÁMETRO A EVALUAR
Linealidad y Precisión del sistema
Exactitud y repetibilidad al 100%
Linealidad del Método
Precisión (Reproducibilidad)
Especificidad
Estabilidad de la muestra

Dentro de la validación se requiere manejar conceptos como los siguientes:

Linealidad. La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia en análisis dentro de un intervalo determinado.

Exactitud. Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica (29). La exactitud de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido en el análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia (28).

Precisión. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar relativa

o del coeficiente de variación. La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y(o) repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación (29).

Precisión intermedia. Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días.

Repetibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas un solo analista, usando los mismos instrumentos y método (28, 29).

Reproducibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios (28, 29).

Especificidad. Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra (28, 29).

Estabilidad de la muestra. Es la propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación analítica de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas (28, 29).

2.5 INDUSTRIA FARMACÉUTICA E INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

La industria farmacéutica es la base principal de la asistencia a la salud en México y en el mundo, ya que con la investigación de nuevos fármacos, fabricación de medicamentos y su distribución en el mercado, mantienen y restituyen la vida, asegurando su inocuidad y eficacia terapéutica (27).

Desde sus inicios esta industria siempre ha tenido presente la idea de calidad en los productos que elabora, mediante herramientas que la ayuden a conseguir este objetivo, como: las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP); además, la aplicación de programas que controlen la calidad en los productos farmacéuticos, siendo los más representativos el Aseguramiento de Calidad y la Garantía de Calidad, aunados a los lineamientos de las normas ISO 9000.

En nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con la experiencia obtenida a través de más de 50 años en la prestación de servicios a la población derechohabiente y solidariohabiente, con el fin de dar cumplimiento a las políticas institucionales, encaminadas a brindar una atención óptima a la población amparada, requiere de una estructura que le permita garantizar la calidad de los bienes y productos que utiliza (30). De aquí, que el organismo encargado de verificar la calidad de los productos

farmacéuticos que adquiere y utiliza el Instituto, sea la Unidad de Control Técnico de Insumos (UCTI), cuyo objetivo principal es la verificación de las características específicas de calidad de los insumos, de tal manera que aseguren un servicio a satisfacción del usuario. Para cumplir con este objetivo, la UCTI a través de las diversas áreas que la integran tiene las siguientes funciones (30):

- Definir las normas de calidad a las que deben sujetarse los diversos insumos que adquiere el instituto.
- Evaluar íntegramente el proceso de fabricación que lleva a cabo el proveedor, efectuando, particularmente a cada empresa, estudios de tipo económico-administrativo, de capacidad de producción y técnica, con el fin de asegurar que cumplirá con el compromiso que contrae con el instituto.
- Verificar y supervisar la calidad de estos bienes y productos.
- Atender y solucionar las quejas presentadas por las diferentes dependencias del instituto respecto a las desviaciones en la calidad de los insumos adquiridos.

La UCTI cuenta con laboratorios, equipo y personal capacitado para realizar el control de calidad por medio de pruebas fisicoquímicas, microbiológicas, estudios biofarmacéuticos, etc (30). La organización de la UCTI establece las rutas que siguen los medicamentos y productos biológicos adquiridos, para llegar al laboratorio donde serán analizados, existiendo cuatro formas de envío de los productos (30), que son las siguientes:

- Inclusiones: Se realiza cuando un fabricante quiere ser proveedor del IMSS, y éste manda su medicamento para que sea analizado, así como la documentación requerida.
- Muestreo Permanente: Se realiza a los productos que ya se encuentran en los almacenes de las diferentes regiones del país, para ser analizados periódicamente tomando en cuenta el consumo y demanda de estos.
- Quejas: Se realiza cuando algún producto presenta defectos o fallas terapéuticas y son analizados para verificar su calidad.
- Especiales: Se evalúan a solicitud de la Secretaría de Salud (SSA) o (ISSSTE) con el fin de evaluar la calidad de los medicamentos que aprobaron.

El Programa Nacional de Muestreo, se elabora con todas las claves incluidas en el Cuadro Básico Institucional de medicamentos, considerando como prioridad aquéllas que hayan tenido antecedentes de queja por problemas de calidad y(o) rechazos por muestreo en el año anterior. Se toman en cuenta las 32 delegaciones regionales que están divididas en cuatro zonas climáticas del país, y se solicitan 3 lotes de la misma clave a las delegaciones que se encuentran en las diferentes zonas climáticas.

Otra manera de solicitar muestras a los proveedores del instituto es a través del Área de Normas y Especificaciones, la cual a través de oficio solicita muestras a los proveedores que hayan sido aprobados por el Área de Evaluación de Medicamentos, y el número de lotes que entreguen dependerán del proveedor.

Esto se realiza con el fin de verificar la metodología analítica incluida en el anteproyecto de Norma IMSS, denominada Especificación Técnica IMSS a partir del año 2000, con el mayor número de proveedores para clave en estudio, debido a la diversidad de sus formulaciones para poder descartar cualquier variación en la metodología probada.

De esta manera, el IMSS asegura la calidad de los productos que serán distribuidos, para beneficio de sus derechohabientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es un organismo público descentralizado cuyos objetivos principales son la atención médica, la salud pública y la asistencia social de una gran parte de la población mexicana. Como parte de los servicios que proporciona a sus derechohabientes, el Instituto adquiere insumos para la salud, como son los medicamentos entre otros, de empresas públicas y privadas. A través de la Unidad de Control Técnico de Insumos, el IMSS se encarga de verificar la calidad de los productos que adquiere, realizando las pruebas correspondientes a los productos y la evaluación de las empresas proveedoras.

En relación con la NTF, desde el año de 1984, el Instituto adquiriría este fármaco en la forma farmacéutica de tabletas, pero a raíz que el Diario Oficial de la Federación del 16 de noviembre de 1988, publicó el cambio a la forma farmacéutica de cápsulas, el Cuadro Básico de Medicamentos del sector salud (CBM) de 1989 actualizó la descripción para la clave 1911 de cápsulas de NTF 100 mg (macrocristales), por lo que actualmente recibe está forma farmacéutica.

La velocidad de disolución de la NTF se ve notoriamente disminuida al aumentar el tamaño de partícula. El tamaño de partícula adquiere relevancia particular cuando los fármacos presentan propiedades deficientes de disolución. El tamaño de cristal de la NTF afecta el grado de absorción en el organismo y por consiguiente el efecto terapéutico. Por otra parte, la naturaleza y la cantidad de lubricante empleado en la formulación pueden afectar el grado de disolución del fármaco incluido en una forma de dosificación. Es notable que el incremento en el porcentaje de estearato de magnesio en la forma de dosificación produce una disminución simultánea en el grado de disolución del fármaco, debido a las características hidrofóbicas de este lubricante.

Debido al cambio del DOF, se propuso el anteproyecto de Norma IMSS para y las cápsulas de NTF, con base a lo que especifica la USP y de acuerdo a las características de la NTF en cuanto a sus diferentes tamaños de partícula y excipientes empleados en la formulación del producto por los diferentes proveedores.

Con base en estos antecedentes, se plantea la siguiente pregunta, el anteproyecto de Norma IMSS permitirá verificar la calidad de las cápsulas de NTF si cumplen con las especificaciones físicas y químicas de control de calidad y la prueba de disolución, por lo tanto el anteproyecto será adecuado para verificar la calidad farmacéutica de las cápsulas.

4. OBJETIVO GENERAL

Verificar el anteproyecto de la Norma IMSS y poder emitirlo como herramienta de control de calidad para las cápsulas de NTF en el IMSS.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.1 Determinar la linealidad y precisión del método espectrofotométrico y la validación del método cromatográfico para asegurar su confiabilidad en las pruebas señaladas en anteproyecto de Norma IMSS.

4.1.2 Evaluar las características físicas y químicas de aspecto, identificación, cuantificación del principio activo, sustancias relacionadas y prueba de disolución en cápsulas de NTF de diferentes fabricantes, para verificar su calidad farmacéutica.

4.1.3 Comparar los perfiles de disolución de las cápsulas de NTF con el medicamento de referencia, a través del cálculo de f_2 .

5. HIPÓTESIS

El anteproyecto de norma IMSS es adecuado para evaluar la calidad de las cápsulas de NTF elaboradas por diferentes fabricantes nacionales, proveedores del IMSS, si éstas cumplen con las especificaciones fisicoquímicas de control de calidad y la prueba de disolución, por lo que se habrá verificado y podrá ser emitido como documento normativo.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MUESTRAS DE ESTUDIO

Analizar 11 lotes de cápsulas de NTF, clave 1911, con 100 mg de principio activo en forma macrocristalina, provenientes de 5 fabricantes nacionales diferentes, seleccionados de acuerdo al Programa Nacional de Muestreo del IMSS o por solicitud del Área de Normas y Especificaciones, para someterlos a las pruebas de control de calidad establecidas en el anteproyecto de Norma IMSS emitido por el área mencionada (Tabla 8).

Tabla 8. Designación de los lotes estudiados de acuerdo al fabricante y número de lotes de cada una.

FABRICANTE	LOTES	NÚMERO DE LOTES
A	A ₁ , A ₂	2
B	B ₁ , B ₂	2
C	C ₁ , C ₂ , C ₃	3
D	D ₁ , D ₂	2
E	E ₁ , E ₂	2

6.2. MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

Antes de llevar a cabo, la metodología de las pruebas físicas y químicas para las cápsulas de NTF, es importante evaluar los métodos analíticos a utilizar, y así, determinar el alcance de los mismos. El método analítico ha utilizar para la prueba de disolución es el método espectrofotométrico. Es importante señalar que no se llevará a cabo toda la validación del método, ya que no se cuenta con el placebo para preparar los placebos cargados para poder determinar el porcentaje de recobro de los mismos, por lo tanto, sólo se evaluarán algunos parámetros, que permitan determinar la precisión, confiabilidad y buen funcionamiento del espectrofotómetro utilizado. Obtener el espectro del estándar de NTF y el de la muestra, para proceder a la comparación de ambos, a través del gráfico característico para cada sustancia, y la longitud de onda de máxima absorbancia deberá ser aproximadamente 375 nm. Para asegurar la confiabilidad del método se evaluará la linealidad, precisión y repetibilidad del mismo.

6.2.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Calcular la concentración teórica de cada una de las cápsulas de NTF en el medio de disolución, correspondiente al 100% de disolución del principio activo. Es decir, disolver una cápsula de NTF (100mg) en 900mL de medio de disolución, para tener una concentración de 111.11µg/mL. Diluir 1mL de esta solución con medio de disolución a 10mL, para obtener una concentración de 11.11µg/mL aproximadamente.

Con base en la concentración teórica anterior, preparar seis curvas de calibración por dilución de una misma solución concentrada, por duplicado que

incluyan 5 niveles de concentración (intervalo) de la solución de referencia, que contemple la concentración que represente el 100% en la muestra procesada para su medición. Preparar una solución patrón del estándar de NTF cuya concentración sea 65 µg/mL. Pesar 13mg de estándar de NTF, disolver en 5mL de dimetilformamida (DFM), aforar con medio de disolución a 200mL y mezclar (Tabla 9).

Tabla 9. Concentraciones de la curva de calibración para evaluar la linealidad del método espectrofotométrico.

CONCENTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE NTF	ALÍCUOTA (mL)	VOLUMEN DE AFORO (mL)*	CONCENTRACIÓN FINAL (µg/mL)
65 µg/mL	0.5	25	1.3
	1.0	25	2.6
	2.0	25	5.2
	3.0	25	7.8
	4.0	25	10.4
	5.0	25	13.0

*Hacer los aforos de las soluciones con medio de disolución (solución reguladora de fosfatos pH 7.2 +/-0.05).

Leer las curvas preparadas en el espectrofotómetro uv-visible a la longitud de onda de máxima absorción, determinada a través de un barrido de la solución estándar de NTF. Trazar la gráfica de las concentraciones correspondientes (x) vs las absorbancias obtenidas. Realizar la regresión lineal y calcular el valor de la pendiente (b), la ordenada en el origen (bo), $CV \leq 1.5\%$, $r \geq 0.99$ y $r^2 \geq 0.98$.

6.2.2. PRECISIÓN DEL SISTEMA

Evaluar la precisión del sistema con la concentración que represente el 100% (10.4 µg/mL) de la muestra procesada para su medición, realizar la preparación de las soluciones por sextuplicado, a partir de una solución patrón del estándar de NTF. Criterio $CV \leq 1.5\%$.

6.2.3. REPETIBILIDAD

Con el propósito de evaluar la repetibilidad del método a utilizar bajo las mismas condiciones de equipo y laboratorio, construir cinco curvas de calibración en diferentes días (una diaria), y determinar la variación de un día a otro. Criterio $CV \leq 2\%$.

6.3. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

El método analítico a utilizar para la cuantificación de la NTF será el método CLAR. Realizar la identificación del principio activo en cápsulas de NTF de 100mg pertenecientes a cinco diferentes fabricantes, comparar con un estándar de NTF USP, y determinar los picos característicos de ambas sustancias y sus tiempos de retención.

Para confirmar que el método de CLAR sea confiable y sirva para alcanzar lo establecido en la metodología experimental, evaluar los parámetros de validación del método CLAR: linealidad del sistema, precisión del sistema, linealidad del método, exactitud y repetibilidad al 100%, y precisión del método.

6.3.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Preparar una solución del estándar de NTF a una concentración teórica de 400 $\mu\text{g/mL}$. Pesar 10 mg de estándar de NTF USP, disolver en 5 mL de DMF, aforar con medio de disolución a 25 mL y mezclar; a partir de ésta solución construir seis curvas de calibración con las concentraciones (Tabla 10). Trazar la gráfica de las concentraciones correspondientes contra las repuestas analíticas. Calcular el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), $CV \leq 1.5\%$, $r \geq 0.99$ y $r^2 \geq 0.98$.

Tabla 10. Concentraciones de la curva de calibración para evaluar la linealidad del sistema.

ALÍCUOTA (mL)	VOLUMEN DE AFORO (mL) CON MEDIO DE DISOLUCIÓN	CONCENTRACIÓN FINAL ($\mu\text{g/mL}$)
1	25	16
2	25	32
3	25	48
4	25	64
5	25	80
6	25	96

6.3.2. PRECISIÓN DEL SISTEMA

Para determinar este parámetro, preparar por sextuplicado soluciones correspondientes al 100% de la concentración teórica de 80 $\mu\text{g/mL}$ en la muestra por diferentes analistas. Calcular el $CV \leq 1.5\%$.

6.3.3. LINEALIDAD DEL MÉTODO (CLAR)

Preparar placebos cargados con el estándar de NTF USP, cuyas concentraciones de los placebos sean: 16, 32, 48, 64, 80 y 96 $\mu\text{g/mL}$, correspondientes al 20, 40, 60, 80, 100 y 120%; construir la curva de calibración bajo los mismos criterios para ser utilizada como referencia.

Posteriormente, graficar la cantidad adicionada contra la cantidad recuperada y realizar la regresión lineal. Calcular valor de la pendiente (b), la ordenada en el origen (b_0), $r^2 \geq 0.98$

Los porcentajes recuperados y los coeficientes de variación (CV) para cada nivel, así como los globales de todo el intervalo de la linealidad, deberán cumplir con los siguientes criterios:

Promedio de Recobro 98-102%
CV $\leq 2\%$

6.3.4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD

Para evaluar la exactitud y repetibilidad, preparar por sextuplicado placebos cargados al 100% equivalentes a la concentración teórica de $80\mu\text{g/mL}$. Estos placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones.

Criterio:

Promedio de Recobro: De 98 a 102%
CV: $\leq 2\%$

6.3.5. PRECISIÓN DEL MÉTODO (CLAR)

La precisión es un parámetro que mide el grado de reproducibilidad y(o) repetibilidad del método analítico utilizado bajo las condiciones normales de operación.

6.3.5.1. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

Para evaluar este parámetro, preparar placebos cargados al nivel del 100% correspondiente a la concentración de $80\mu\text{g/mL}$ por dos analistas, de manera independiente y bajo las mismas condiciones experimentales. Evaluar los porcentajes de recobro obtenidos por ambos analistas, habiendo realizado cada uno la determinación por triplicado.

Los resultados que se obtengan serán analizados por un diseño de análisis de varianza (ANADEVA) completamente aleatorio, los porcentajes de recobro que se obtengan no deberán ser significativamente diferentes al 5% de significancia, para los dos analistas y un CV $\leq 2\%$.

6.4. ANTEPROYECTO DE NORMA IMSS DE NITROFURANTOÍNA, CÁPSULAS, CLAVE: 1911

6.4.1. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este anteproyecto de norma establece las especificaciones de calidad que deben cumplir las cápsulas de NTF y señala los métodos de prueba para la verificación de las mismas. Se aplica en los procesos de adquisición, inclusión, inspección de recepción, muestreo y suministro.

6.4.2. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Cápsulas conteniendo NTF (macrocristales) y excipientes adecuados en presentación de 40 cápsulas, para administración oral.

Cuando el Cuadro Básico sufra una modificación con respecto al número de unidades definidas en la presentación, esta Norma se aplicará considerando dicho cambio.

6.4.2.1. NOMBRE GENÉRICO ACEPTADO POR EL SECTOR SALUD

Nitrofurantoína

6.4.2.2. NOMBRE QUÍMICO

1-[[[(5-Nitro-2-furanil) metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona

6.4.2.3. FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Nitrofurantoína (macrocristales)	100 mg
----------------------------------	--------

Excipiente c.b.p.	1 cápsula
-------------------	-----------

6.4.3. ESPECIFICACIONES PARA LAS CÁPSULAS DE NTF, de acuerdo al anteproyecto de norma IMSS (Tabla 11).

Tabla 11. Especificaciones para las cápsulas de NTF.

Determinación	Especificación
Aspecto	Cápsulas de forma homogénea, libres de fracturas e imperfecciones, conteniendo macrocristales homogéneos, libres de partículas extrañas.
Identidad IR	Conforme al patrón de referencia.
Identidad Cromatográfica	Conforme al patrón de referencia.
Disolución	Debe cumplir la especificación establecida en el Anexo III.
Uniformidad de Contenido	De 85.0 a 115.0% y CV \leq 6.0%.
Sustancias relacionadas	No más de 0.01%.
Valoración del Principio Activo	De 90 a 110% de lo indicado en la fórmula.

6.4.4. MÉTODOS DE PRUEBA

Todas las pruebas deben realizarse empleando disolventes y reactivos grado reactivo, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se especifique otras condiciones.

Las soluciones reguladoras y volumétricas deben prepararse como se indica en la Norma IMSS.

El patrón de referencia de NTF, debe secarse a 140°C durante 30 minutos.

El patrón de referencia de Nitrofurazona, debe secarse a 105°C durante 1 hora.

La muestra para cada determinación debe provenir de la mezcla de un mínimo de 2 envases del producto, a menos que se indique otra cosa.

6.4.5. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Los lotes seleccionados serán sometidos a análisis físicos y químicos completos, con base en los métodos analíticos establecidos en el anteproyecto de Norma IMSS, correspondiente a las cápsulas de NTF. Las pruebas que serán evaluadas serán las siguientes:

6.4.5.1. Aspecto

6.4.5.2. Peso promedio

6.4.5.3. Ensayos de identidad

6.4.5.3.1. Espectro de absorción infrarroja

6.4.5.3.2. Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

6.4.5.4. Valoración del principio activo (CLAR)

6.4.5.5. Uniformidad de dosis (CLAR)

6.4.5.6. Sustancias Relacionadas.

6.4.5.1. Aspecto

Observar un mínimo de 10 cápsulas, provenientes de un mínimo de 2 envases del producto correspondientes a cada fabricante. Las cápsulas deben ser de forma y color homogéneos, libres de fracturas e imperfecciones, conteniendo macrocristales homogéneos, libres de partículas extrañas.

6.4.5.2. Peso Promedio

Tomar un mínimo 10 cápsulas al azar y determinar el peso individual de cada una, posteriormente, abrirlas y quitar el contenido, pesar cada cápsula vacía. Determinar el peso por cápsula, calcular el peso promedio y la desviación estándar relativa.

6.4.5.3. Ensayos de identidad

6.4.5.3.1. Espectro de absorción infrarroja

Se proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente, por la Técnica de Nujol o de Pasta.

Preparación del patrón de referencia. Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia equivalente a 10mg de NTF USP, disolver con 5mL de una solución de ácido acético 6N, dejar hervir durante algunos minutos y filtrar en caliente, enfriar a temperatura ambiente, y recolectar el precipitado de NTF, secar a 105°C durante 1 hora.

Preparación de la muestra. Pesar exactamente una cantidad de la muestra equivalente a 10mg de NTF y proceder como se indica en la preparación del patrón de referencia.

Procedimiento. Dispensar por separado una pequeña cantidad del residuo obtenido en la preparación del patrón de referencia y en la preparación de la muestra, en la mínima cantidad de aceite mineral y obtener sus correspondientes espectros de absorción infrarroja como se indica en la Norma IMSS mencionada.

Interpretación. El espectro que se obtenga para la preparación de la muestra debe corresponder al que se obtenga para la preparación del patrón de referencia, si no es así, entonces no son las mismas sustancias.

6.4.5.3.2. Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

Proceder como se indica en el apartado correspondiente a la cromatografía de líquidos de alta resolución de la norma IMSS; en donde el valor del tiempo de retención relativo que se obtenga para el cromatograma de la muestra, debe corresponder al que se obtenga para el cromatograma del patrón de referencia.

6.4.5.4. Valoración del principio activo por CLAR

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente.

Fase móvil. Mezclar 88 volúmenes de la solución reguladora pH 7.0 \pm 0.05 con 12 volúmenes de acetonitrilo, filtrar y desgasificar.

Patrón interno. Pesar exactamente alrededor de 100mg de acetanilida, transferir a un matraz volumétrico de 100mL, disolver y aforar con agua, mezclar. Esta solución contiene 1mg/mL aproximadamente de acetanilida.

Preparación del patrón de referencia. Pesar exactamente alrededor de 25mg de NTF, transferir a un matraz volumétrico de 50mL, agregar 20mL de dimetilformamida (DMF) y una alícuota de 25mL de patrón interno, mezclar hasta disolución, aforar con DMF y mezclar. Esta solución contiene 500 μ g/mL aproximadamente de NTF.

Preparación de la Muestra. Transferir completamente el contenido de 20 cápsulas de la muestra, a un matraz cónico de 125mL, colocar las cápsulas vacías en un vaso, agregar 25mL de DMF y agitar durante 1 minuto, decantar esta solución al matraz que tiene el contenido de las cápsulas. Lavar nuevamente las cápsulas vacías con otros 20mL de DMF reunir esta solución con los anteriores 25mL de DMF, tapar el matraz y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 100mL. Lavar el filtro y el matraz cónico con pequeñas porciones de DMF y mezclar. Después transferir una alícuota de 2.5mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL, agregar 40mL de DMF y una alícuota de 50mL de patrón interno, mezclar, y dejar enfriar a temperatura ambiente, aforar con DMF y mezclar. Filtrar a través de un filtro de nylon de 0.45 micrómetros de porosidad, descartar los primeros mililitros del filtrado.

Condiciones del equipo

La fase móvil estará compuesta de una mezcla de solución reguladora pH 7.0 \pm 0.05 -acetonitrilo (88:12), filtrada y desgasificada.

Detector: de ultravioleta

Longitud de onda: 254 nm

Columna: de 30 cm (0.9836 pies) X 3.9 mm (0.1535 pulgadas) empacada con partículas de cerámica o sílica porosa de 3 a 10 micrómetros de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano

Flujo: 1.6 mL/minuto

Procedimiento. Inyectar varias veces al cromatógrafo, volúmenes iguales (5 a 10 μ l aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia, registrar los picos de respuesta y ajustar los parámetros de operación para que el coeficiente de variación, no sea mayor del 2.0%. El tiempo de retención para el pico de NTF debe ser aproximadamente 8 minutos y la altura de los picos de aproximadamente la mitad de la escala. El factor de resolución de los picos de acetanilida y NTF no debe ser menor de 3.0.

Una vez que se hallan ajustado los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (5 a 10µl aproximadamente) de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas como se indica en la norma IMSS.

Calcular los miligramos de NTF por cápsula, por medio de la siguiente fórmula:

$$0.2C(Ru/Rs)$$

Donde:

C=Concentración en microgramos por mililitro de la preparación del patrón de referencia (500µg/ml aproximadamente).

Ru=Área relativa obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

Rs=Área relativa obtenida en el cromatograma con la preparación del patrón de referencia.

Cada cápsula de NTF debe contener de 90.0 a 110.0 % de NTF.

6.4.5.5. Uniformidad de Dosis

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente. Analizar individualmente cada cápsula y utilizar el método de valoración del principio activo de esta norma.

Preparación de la muestra. Transferir cuantitativamente el contenido de cada cápsula a matraces volumétricos de 100mL, disolver con 80mL de DMF, aforar con el mismo disolvente, mezclar y agitar durante 15 minutos. Transferir una alícuota de 50mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL, agregar una alícuota de 50mL de patrón interno, que se prepara como se indica en la valoración del principio activo, mezclar y enfriar a temperatura ambiente. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de nylon de 0.45 micrómetros de porosidad, descartar los primeros mililitros del filtrado, proseguir como se indica en la valoración del principio activo de esta norma, a partir del procedimiento, y calcular el contenido de principio activo para cada una de las cápsulas.

Los resultados de la prueba son satisfactorios, si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 cápsulas, caen dentro del rango de 85 a 115% y la desviación estándar relativa es igual o menor de 6.0% (Anexo II).

6.4.5.6. Sustancias relacionadas

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente.

Solución de resolución. Pesar exactamente a alrededor de 5mg de NTF, transferir a un matraz volumétrico de 100mL, agregar una cantidad exactamente pesada de alrededor de 5mg de nitrofurazona, disolver y aforar con DMF, mezclar. Transferir una alícuota de 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10mL, aforar con el mismo disolvente, y mezclar. Transferir una alícuota de 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de

10mL, aforar con fase móvil y mezclar. Ésta solución contiene aproximadamente 0.5µg/mL de NTF y 0.5µg /mL de nitrofurazona.

Preparación del patrón de referencia. Pesar exactamente a alrededor de 5mg de nitrofurazona, transferir a un matraz volumétrico de 100mL, disolver y aforar con DMF, mezclar. Transferir una alícuota de 5mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50mL, aforar con agua y mezclar.Ésta solución contiene 0.5µg/mL aproximadamente de nitrofurazona.

Preparación de la Muestra. Pesar no menos de 20 cápsulas y calcular su contenido neto promedio, mezclar los contenidos. Pesar exactamente una cantidad equivalente a 125mg de NTF, transferir a un matraz volumétrico de 25mL, disolver en una alícuota de 2.5mL de DMF, aforar con agua y mezclar. Dejar la solución en reposo durante 15 minutos, filtrarla a través de una membrana de nylon de 0.45 micrómetros de porosidad. Utilizar el filtrado claro.

Condiciones de equipo

Fase Móvil: Mezcla de solución reguladora pH 7.0-Tetrahidrofurano (9:1), filtrar y desgasificar

Detector: de ultravioleta

Longitud de Onda: 375 nm

Columna: de 30 cm (0.9836 pies) X 3.9 mm (0.1535 pulgadas), empacadas con partículas de cerámica o sílica porosa de 3 a 10 micrómetros de diámetro recubiertas químicamente con octadecilsilano

Flujo: 1.6 mL/minuto

Procedimiento. Inyectar varias veces al cromatógrafo, volúmenes iguales (60 a 100µl aproximadamente) de la solución de resolución y obtener sus correspondientes cromatogramas. El tiempo de retención debe ser mayor de 10.5 minutos para la nitrofurazona y su altura en la escala completa de 0.1 aproximadamente. El factor de resolución de los picos obtenidos no debe ser menor de 4.0.

Una vez que hayan sido ajustados los parámetros de operación, inyectar varias veces al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (60 a 100µl aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia, calcular el coeficiente de variación, el cual no deberá ser mayor del 2% y después inyectar la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas como se indica en la Norma IMSS mencionada.

La altura del pico que aparecerá en el cromatograma con la preparación de la muestra, al tiempo de retención correspondiente al pico principal de la preparación del patrón de referencia, no debe ser mayor que la altura del pico principal de dicho patrón, lo que equivale a no más de 0.01% de nitrofurazona.

6.4.6. PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Proceder como se indica en el anteproyecto de Norma IMSS correspondiente. Utilizar el Aparato No. 1 (canastillas).

REACTIVOS

Patrón de referencia de NTF

Solución reguladora de fosfatos pH 7.2 (+/- 0.05); como medio de disolución.

PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DEL PATRÓN DE REFERENCIA

Con base a lo planteado en la linealidad del método espectrofotométrico, utilizar una curva de calibración con las concentraciones establecidas en este apartado (Tabla 10). En la curva de calibración, realizar la regresión lineal de la absorbancia contra la concentración y calcular el coeficiente de correlación lineal, la pendiente y el intercepto, posteriormente, interpolar las absorbancias leídas de las muestras de estudio y analizar los resultados.

PROCEDIMIENTO

Realizar el perfil de disolución bajo las condiciones señaladas (Tabla 12).

Tabla 12. Condiciones para el perfil de disolución.

Medio	Solución reguladora de fosfatos pH=7.2
Volumen	(+/- 0.05)
Aparato	900mL
Velocidad de agitación	1 (Canastilla)
Temperatura del medio	100rpm
Determinación espectrofotométrica	37°C (+/- 0.5°C)
	375nm

Realizar el perfil de disolución a cada uno de los lotes disponibles de NTF cápsulas. Tomar una muestra de 3 mL de cada vaso, filtrar inmediatamente la porción del medio a través de una membrana Millipore (0.45 micras de diámetro de poro), a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8 horas, y reponer el volumen tomado en cada muestreo, con medio de disolución a 37°C +/- 0.5°C.

De cada una de las muestras filtradas, tomar una alícuota de 1mL y llevar a 10mL con el medio de disolución correspondiente. Posteriormente leer en el espectrofotómetro de ultravioleta empleando una celda de 1cm y medio de disolución como blanco de ajuste. Conocidas las absorbancias de las muestras, interpolar en la curva de calibración preparada el mismo día de la prueba, y obtener las concentraciones de las mismas.

Para cada lote analizado calcular el porcentaje disuelto de NTF y construir los perfiles de disolución correspondientes para el evaluar el comportamiento de los mismos. Para realizar lo anterior, utilizar una hoja de cálculo del programa Excel.

Los criterios de aceptación establecidos en el Anexo III y en la tabla 13, serán tomados como referencia para los resultados que se obtengan. Por otra parte, considerar la tabla de aceptación para la prueba de disolución reportada en el Anexo IV.

Tabla 13. Criterios de aceptación para la disolución de cápsulas de NTF.

Tiempo en horas	Cantidad disuelta
1	Entre 20 y 60 %
3	No menos de 45%
8	No menos de 60%

6.5. EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

La comparación de los perfiles de disolución se determina al calcular la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con respecto a uno de referencia, realizados exactamente bajo las mismas condiciones de prueba, a través del factor de similitud f , el cual permite determinar la similitud en cada tiempo de muestreo.

Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

Se deben graficar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación contra el tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f) definido como:

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

donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t = porcentaje promedio disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje promedio disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

El cálculo del factor de diferencia f_1 es a través de la siguiente fórmula:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100\%$$

donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t = porcentaje promedio disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia.

T_t = porcentaje promedio disuelto el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de diferencia menor a 15, indica que los perfiles de disolución no son diferentes.

7. MATERIALES

EQUIPO

Disolutor Hanson Research 72-RL
Baño Ultrasónico Branson 8200
Placa de calentamiento y agitación Corning PC-351
Espectrofotómetro Beckman DU-7
Espectrofotómetro Perkin-Elmer Infrarrojo 781
Cromatógrafo de Líquidos Waters compuesto de:
* Bomba Mod. 590
* Detector de onda fija Mod. 440
* Inyector Mod. 712
* Impresora Mod. 740
* Detector de onda variable Mod. 486

INSTRUMENTOS

Potenciómetro Beckman 72pH Meter
Microscopio Leitz Laborlux 11
Balanza analítica Mettler AE160
Balanza granataria Mettler PC 2000

REACTIVOS

Estándar de referencia de NTF USP, lote G-3, 100%
Estándar de referencia de nitrofurazona USP, lote H, 100%
Estándar de referencia de acetanilida USP, lote G, 100%
Fosfato de potasio monobásico (cristal), 98.8%, grado reactivo, J. T. Baker
Hidróxido de sodio (escamas), 97.5%, grado reactivo, J. T. Baker
Acetonitrilo, 99.9%, grado HPLC, Mallinckrodt
Dimetilformamida, 99.8%, grado reactivo, J. T. Baker
Tetrahidrofurano, 99.9%, grado reactivo, J. T. Baker
Ácido acético, 96%, grado reactivo, Merck
Aceite mineral, grado espectro, Perkin-Elmer

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El método analítico utilizado para la prueba de disolución fue el método espectrofotométrico. Se obtuvo el espectro de la solución del patrón de referencia de NTF y la de la muestra de NTF, se compararon ambos, mediante el gráfico característico y la longitud de máxima absorbancia fue de 377 nm para el patrón de referencia de NTF y de 376.5 nm para la muestra de NTF. Para asegurar la confiabilidad del método utilizado se evaluó la linealidad, precisión y repetibilidad. Los espectros ultravioleta característicos y los picos de máxima absorción para cada una de las sustancias (Figura 6 y 7).

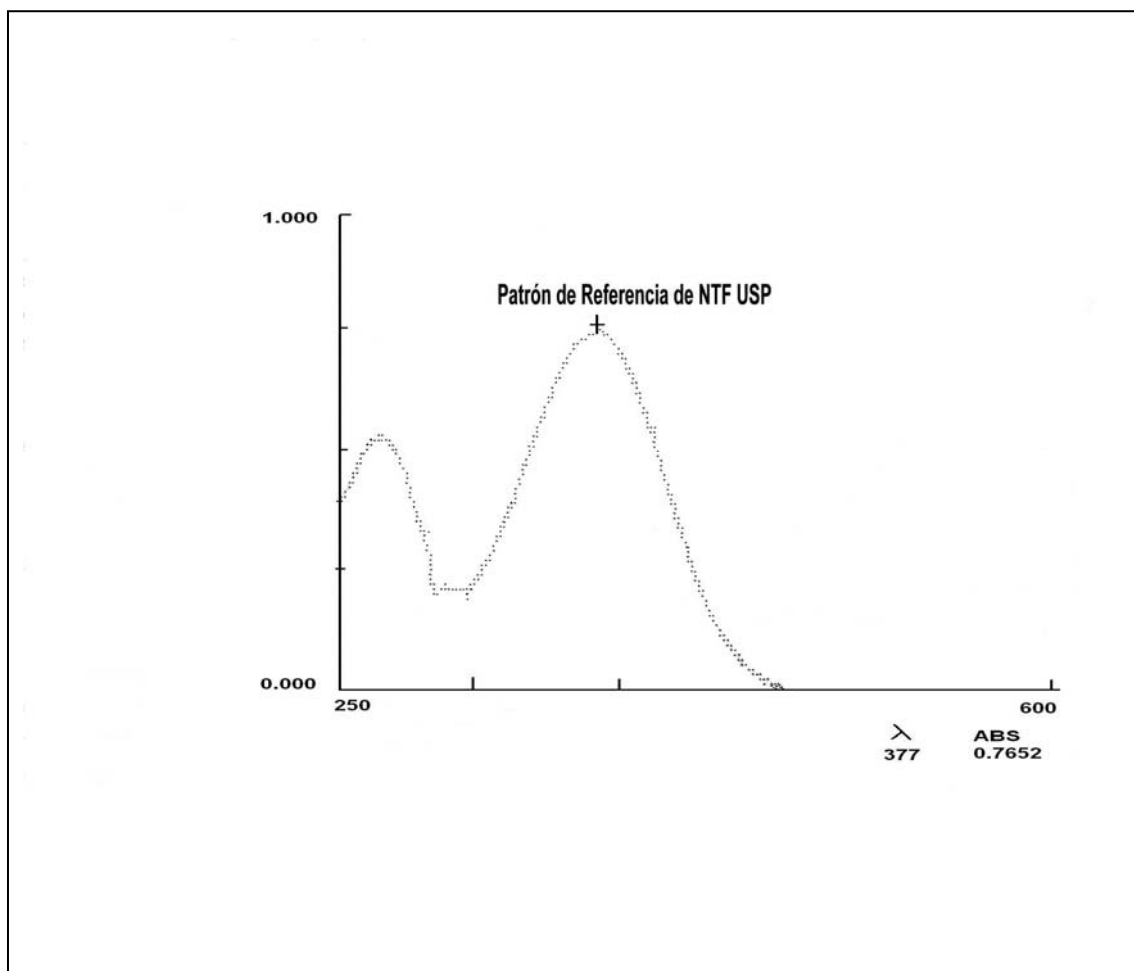


Figura 6. Espectro obtenido para el estándar USP de NTF, en solución reguladora de fosfatos pH 7.2.

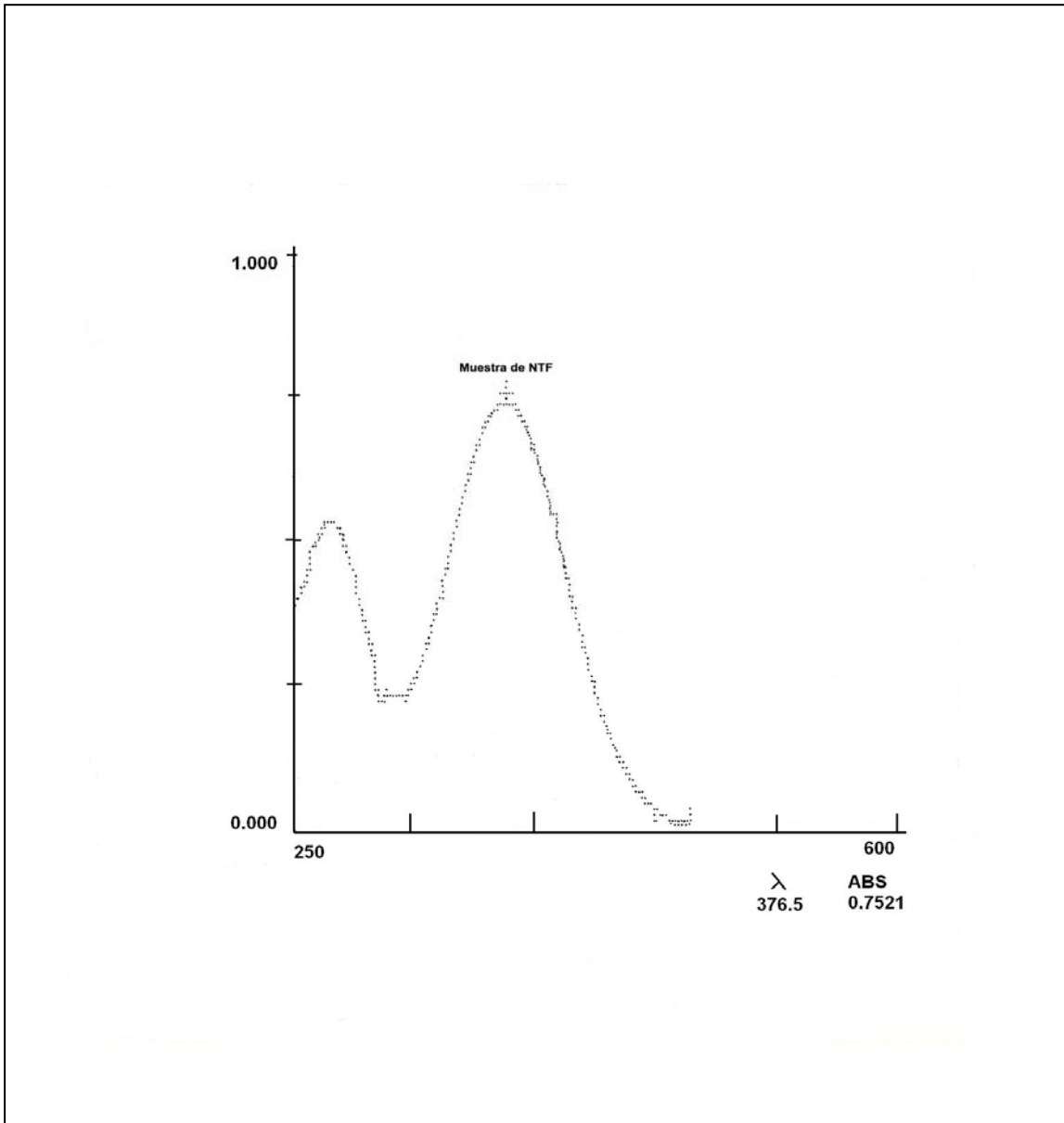


Figura 7. Espectro obtenido de la muestra de cápsulas de NTF, en solución reguladora de fosfatos pH 7.2.

Para asegurar que el método cromatográfico fuera confiable y sirviera para alcanzar los propósitos de este trabajo, se validó del método de CLAR: linealidad del sistema, precisión del sistema, linealidad del método, exactitud y repetibilidad, precisión y la reproducibilidad.

La evaluación estadística de los métodos utilizados para la determinación de NTF es descrita a continuación.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE NTF

MÉTODO DE ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

1. Linealidad del sistema. A través de un análisis de regresión lineal realizado por el método de mínimos cuadrados se obtuvieron los parámetros estadísticos correspondientes a la evaluación de la linealidad del sistema (Tabla 14).

Tabla 14. Linealidad del sistema para el método de espectrofotometría uv-visible en la prueba de disolución.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	ABSORBANCIA PROMEDIO
1.3	0.1005
2.6	0.2008
5.2	0.3995
7.8	0.5953
10.4	0.7855
13.0	0.9865
$r=0.9999$ $r^2=0.9999$ DER=0.9158% N=6	$b=0.00431972$ $m=0.07549$

Los parámetros estadísticos utilizados en la evaluación de los métodos espectrofotométricos y cromatográficos fueron: r =coeficiente de correlación; r^2 =coeficiente de determinación; b =intercepto; m =pendiente; DER=desviación estándar relativa y n =número de muestras.

A continuación, se muestra la curva estándar obtenida al graficar la absorbancia contra la concentración, en la determinación de la linealidad del sistema (Figura 8).

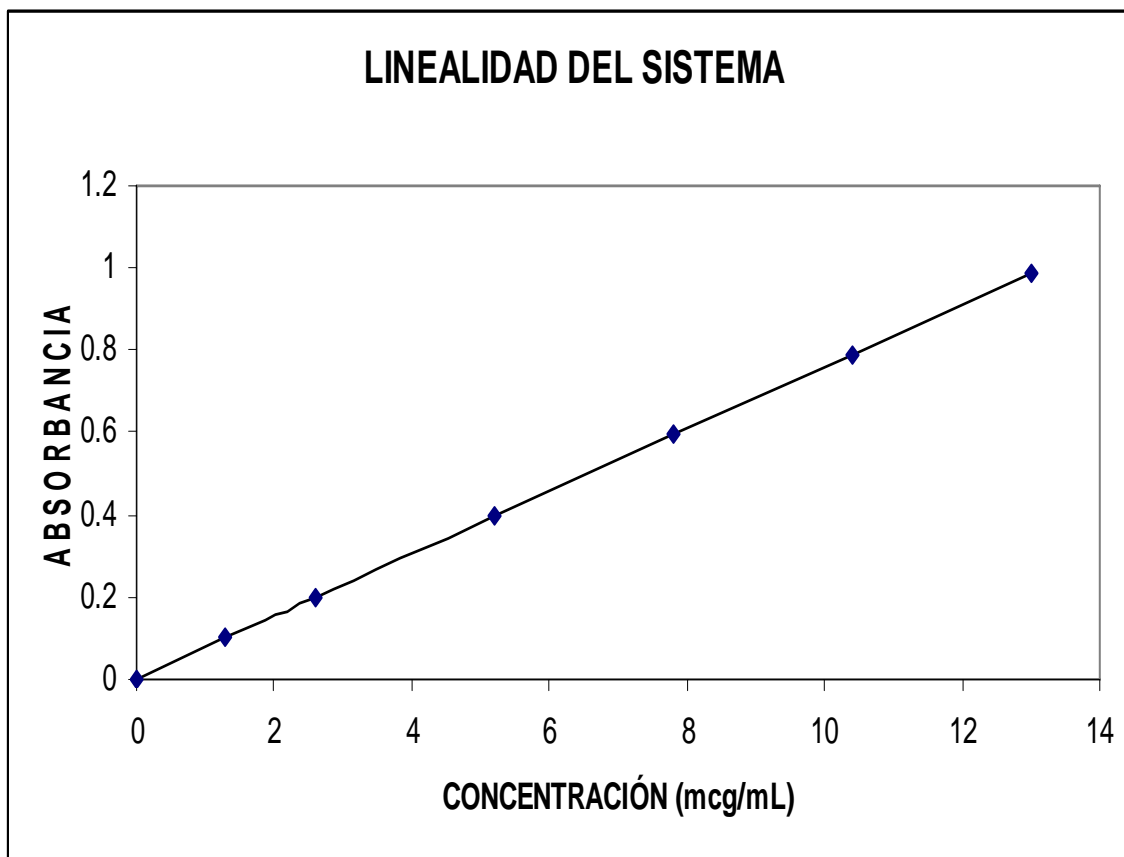


Figura 8. Curva estándar promedio de NTF en solución reguladora, pH=7.2, para el método de espectrofotometría uv-visible.

2. Precisión del sistema. De las seis curvas de calibración realizadas en la linealidad del sistema se utilizó el punto correspondiente a la concentración del 100% (10.4 $\mu\text{g/mL}$), para conocer la variación existente entre cada determinación y la absorbancia promedio fue 0.7855 y un CV=0.3840%.

MÉTODO POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR) EN LA CUANTIFICACIÓN DE NTF.

1. Linealidad del sistema. Nuevamente se realizó un análisis de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados, para la evaluación de la linealidad del sistema para la cuantificación de NTF por el método de CLAR (Tabla 15).

Tabla 15. Linealidad del sistema para el método CLAR en la valoración del principio activo y en la uniformidad de dosis para la NTF.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	RELACIÓN DE ÁREAS (*)
16	0.1615
32	0.3132
48	0.4755
64	0.6358
80	0.7923
96	0.9499
$r=0.9999$ $r^2=0.9998$ DER=1.0505%	$b=0.00074$ $m=0.09892$

(*) Promedio de seis determinaciones.

A continuación, se muestra la curva estándar promedio obtenida al graficar la relación de áreas contra la concentración, en la determinación de la linealidad del sistema por el método CLAR (Figura 9).

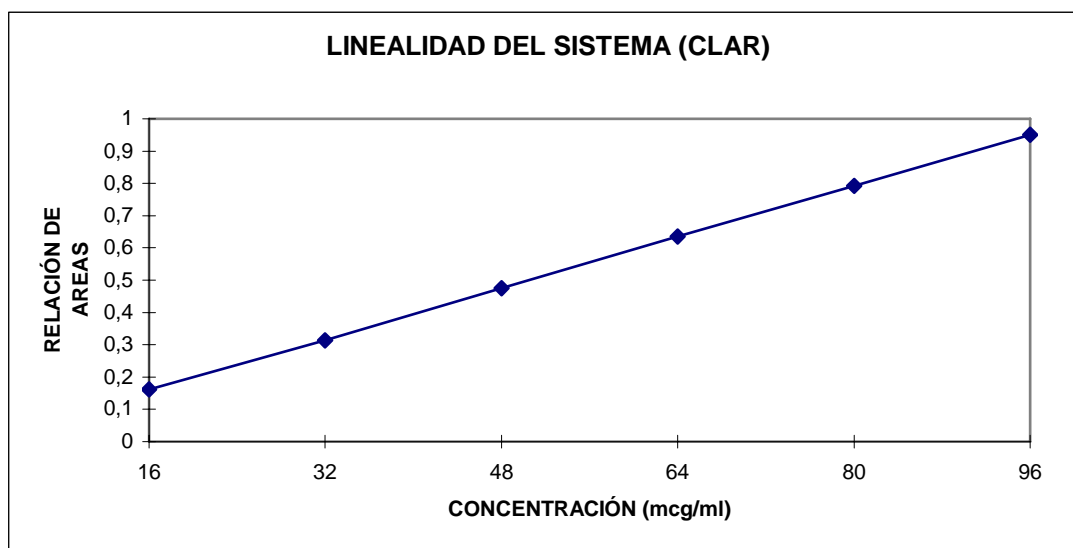


Figura 9. Curva estándar promedio para la cuantificación de NTF por el método CLAR.

2. Precisión del sistema. De las seis curvas de calibración realizadas por el método CLAR para la linealidad del sistema, se obtuvo las áreas relativas para cada determinación correspondiente al 100% equivalente a $80\mu\text{g/mL}$, la relación de áreas fue 0.7923, y el CV 0.6798%.

3. Linealidad del método. Se realizaron seis curvas y fueron analizadas por regresión lineal utilizando el método de mínimos cuadrados, para evaluar la linealidad del método en la cuantificación de NTF (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados obtenidos para el porcentaje adicionado y el porcentaje recuperado correspondientes a seis curvas en la cuantificación por el método CLAR.

PORCENTAJE ADICIONADO	PORCENTAJE RECUPERADO					
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	CURVA 4	CURVA 5	CURVA 6
20	19.8132	20.3364	20.3887	20.3268	20.0962	20.4012
40	38.6184	39.2820	40.0651	39.8798	39.8708	40.1896
60	59.9884	60.5388	60.2048	60.0866	60.2494	60.1223
80	80.0716	79.6661	80.5881	80.2315	79.8920	81.1273
100	99.3104	99.3814	100.5313	100.8792	99.4755	100.3559
120	120.8578	120.1939	120.2107	119.9251	120.2023	120.3771

A continuación se muestran los parámetros estadísticos evaluados en la linealidad del método (Tabla 17).

Tabla 17. Parámetros estadísticos obtenidos en la evaluación de la linealidad del método CLAR.

PARÁMETRO ESTADÍSTICO	VALOR OBTENIDO
r	0.9999
r ²	0.9998
m	1.0020
b	-0.03793
Ecuación matemática	Y= 1.0020 X - 0.03793
Intervalos de confianza al 95%:	Para m: 0.9972 < m < 1.0068 Para b: -0.04137 < b < 0.03379

4. Exactitud y repetibilidad. Se determinó el promedio de los porcentajes de recobro obtenidos en las seis curvas correspondientes al 100% (Tabla 18).

Tabla 18. Criterio a considerar con respecto al promedio recobrado y porcentaje de variación en las seis curvas para la linealidad del método CLAR, y los resultados obtenidos.

CRITERIO	RESULTADO OBTENIDO
Promedio recobrado 98 - 102 %	99.9890 %
DER = 2.0 %	0.6804 %

Con respecto a las gráficas obtenidas para las seis curvas evaluadas en la linealidad del método CLAR, donde se graficó el porcentaje recuperado contra el porcentaje adicionado se muestran. Se observó que los puntos correspondientes a cada curva coinciden, por lo tanto, no se notan diferencias entre las curvas (Figura 10).

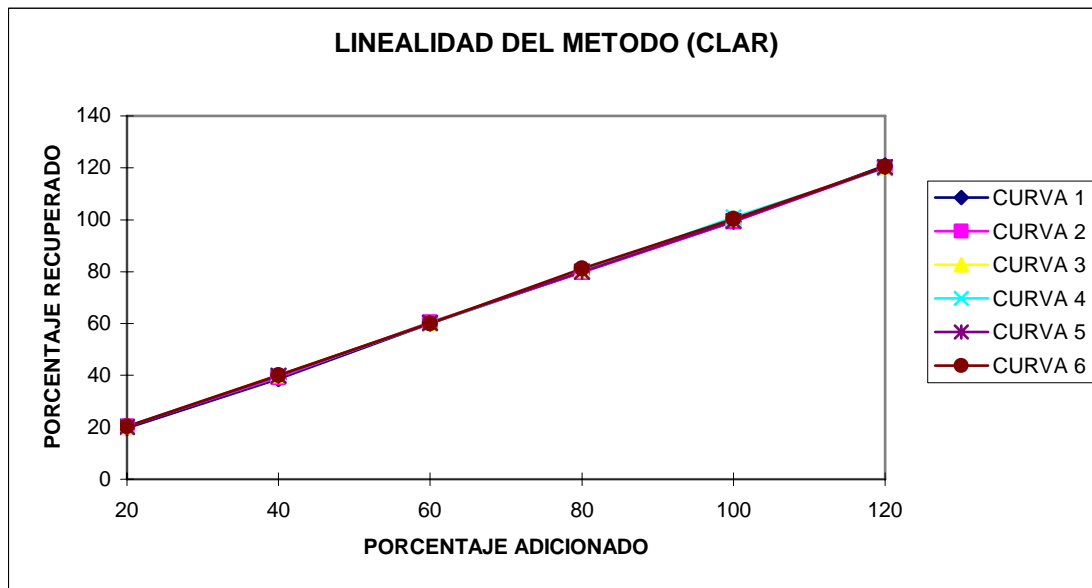


Figura 10. Curvas obtenidas para la evaluación de la linealidad del método CLAR.

5. Precisión y reproducibilidad del método. La precisión y reproducibilidad del método se evaluó por los porcentajes de recobro obtenidos por dos analistas, de manera independiente y bajo las mismas condiciones experimentales (Tabla 19).

Tabla 19. Porcentajes de recobro obtenidos por dos analistas en forma independiente bajo las mismas condiciones experimentales.

	PORCENTAJES DE RECOBRO	
	DÍA 1	DÍA 2
ANALISTA 1	99.3770	101.0429
	99.8867	101.0508
	100.5313	100.7070
	100.8792	100.5806
	100.9347	100.5522
	100.3559	101.0457
ANALISTA 2	100.6695	100.8148
	100.3433	100.5275
	100.7645	99.9374
	100.5385	100.5365
	100.5505	99.5291
	100.6555	99.7945

Los resultados anteriores fueron tratados por un análisis de varianza (ANADEVA) en el diseño completamente aleatorio, para cada uno de los analistas, se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Anadeva para la evaluación de la reproducibilidad para los analistas en el método CLAR

ANALISTA	FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA	F TEÓRICA (0.95%, 1, 10)
	Días	2-1=1	0.7577	0.7577	3.9082	4.96
1	Error	12-2=10	1.9387	0.1938		
	Total	12-1=11	3.0264			
	Días	1	0.6037	0.6037	4.3512	4.96
2	Error	10	1.3874	0.1387		
	Total	11	1.8602			

Como $F_{\text{calc}} < F_{\text{tab}}$, los porcentajes de recobro obtenidos por el analista 1 en diferentes días no son significativamente diferentes al 5% de significancia.

Como $F_{\text{calc}} < F_{\text{tab}}$, los porcentajes de recobro obtenidos por el analista 2 en diferentes días no son significativamente diferentes al 5% de significancia.

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

En relación con los ensayos de identidad y aspecto cada lote cumplió con las especificaciones de control de calidad establecidas en el anteproyecto de norma IMSS.

En lo referente a la prueba de aspecto, la especificación indica que deben ser cápsulas de forma y color homogéneo, libres de fracturas e imperfecciones, conteniendo macrocristales homogéneos, libres de partículas extrañas; lo cual fue evaluado en los 11 lotes estudiados, obteniéndose resultados satisfactorios. Los resultados obtenidos en las pruebas de identificación, valoración de principio activo, uniformidad de dosis y sustancias relacionadas de los 11 lotes analizados siguiendo las especificaciones del anteproyecto de Norma IMSS (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados del análisis físico y químico de las cápsulas de NTF.

FABRICANTE/ LOTE	IDENTIFICACIÓN	VALORACIÓN mg/cápsula*	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO** %	SUSTANCIAS RELACIONADAS
A ₁	POSITIVA	102.09	101.62 (2.786)	MENOS DE 0.01%
A ₂	POSITIVA	99.29	100.29 (2.411)	MENOS DE 0.01%
B ₁	POSITIVA	101.16	98.91 (5.916)	MÁS DE 0.01%
B ₂	POSITIVA	101.63	98.45 (4.023)	MÁS DE 0.01%
C ₁	POSITIVA	99.20	96.21 (0.944)	MENOS DE 0.01%
C ₂	POSITIVA	99.71	98.85 (5.238)	MENOS DE 0.01%
D ₁	POSITIVA	103.03	100.11*** (7.28)	MENOS DE 0.01%
E ₁	POSITIVA	99.14	99.26 (2.038)	MENOS DE 0.01%
C ₃	POSITIVA	99.12	98.90 (3.061)	MÁS DE 0.01%
E ₂	POSITIVA	104.19	102.07 (2.238)	MENOS DE 0.01%
D ₂	POSITIVA	99.96	98.24 (3.052)	MENOS DE 0.01%

* Límite 90 a 110%, n=20

** Media (Desviación Estándar Relativa), n=10

*** Media (Desviación Estándar Relativa), n=20

De acuerdo con el desarrollo experimental, se tuvieron que hacer algunas modificaciones a la metodología planteada, las cuales se mencionan a continuación:

Ensayos de identidad

1. Espectro de Absorción Infrarroja

En relación con la preparación del patrón de referencia, su tratamiento no presentó problemas, se procedió como se establece en la parte experimental correspondiente, sólo que al filtrar en caliente se utilizó papel filtro Whatman No. 3, el cual permitió una filtración rápida. Posteriormente se dejó reposar para que la solución filtrada cristalizara, esto fue difícil, ya que por la cantidad de estándar pesado (10mg de NTF), tardó varios días en presentar precipitación. Por lo tanto, se procedió a la recolección de los cristales en papel filtro Whatman No. 3 utilizando una filtración con vacío, y lavándolos con agua para eliminar el aroma a ácido acético. Se detectó que un punto crítico en la prueba, es la parte del secado en la estufa a 105°C durante 1 hora, ya que por experiencias sin secar, al correr los espectros en el equipo de infrarrojo, el espectro de infrarrojo para el estándar era muy diferente a lo reportado en la literatura, el cual reporta un espectro en aceite mineral, señalando los picos característicos de la NTF. En general, se determinó que los cristales obtenidos, secados y corridos por la técnica de Nujol o Pasta, dieron buenos resultados. Para tener una alternativa a la técnica utilizada, los cristales fueron preparados por la técnica de KBr (pastilla de bromuro de potasio), obteniéndose un espectro igual al reportado en la bibliografía para la NTF, utilizando la técnica mencionada. En relación con la preparación de la muestra, fue tratada de la

misma forma que el estándar, la cantidad utilizada de polvo de las cápsulas de NTF no fue modificada. Se procedió a hacer el espectro infrarrojo de las muestras tanto en Nujol y como en pastilla de KBr, los cuales resultan satisfactorios con respecto al patrón de referencia utilizado. Es importante señalar, que los espectros reportados tanto por la técnica de Nujol o Pasta y por pastilla de KBr difieren. En la figura 11 se muestran los espectros obtenidos para el patrón de referencia y la muestra. Esto fue repetitivo, para los demás lotes analizados, por razones de simplificación sólo se muestran los espectros del lote A₁ de cápsulas de NTF. Los espectros son iguales, por lo tanto son las mismas sustancias.

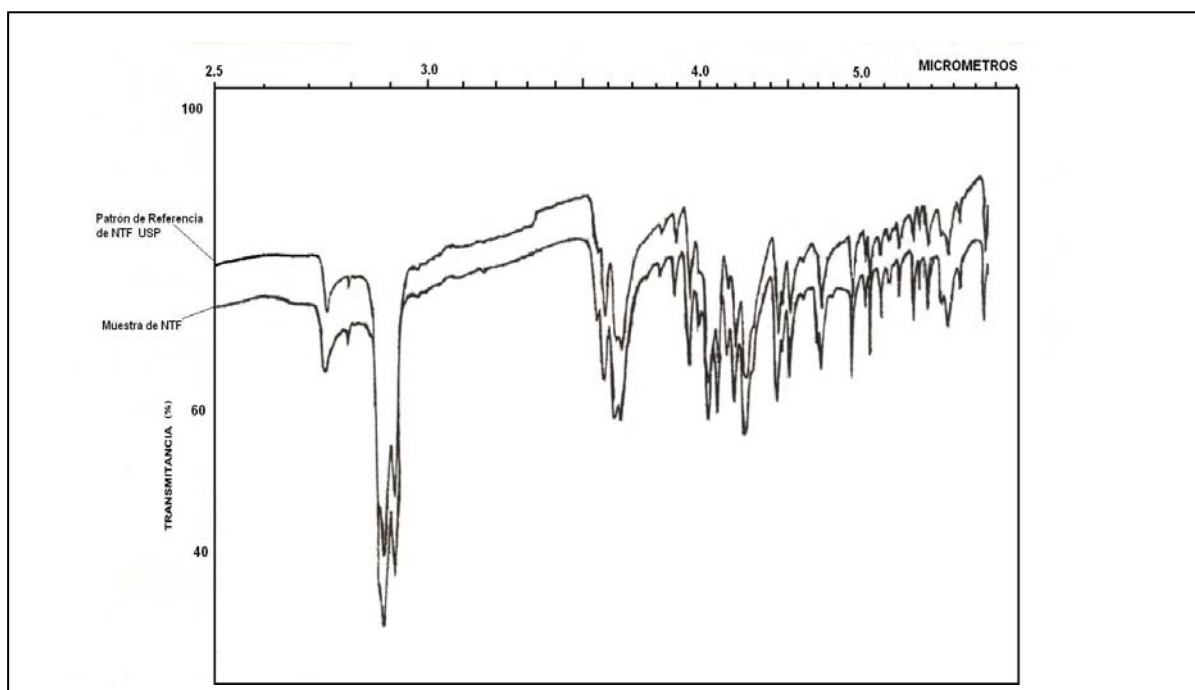


Figura 11. Espectros infrarrojos obtenidos para el estándar y la muestra de cápsulas de NTF, utilizando la Técnica de Nujol o de Pasta.

2. Identificación y valoración del principio activo por CLAR

El método analítico utilizado para la cuantificación de NTF fue el método cromatografía de líquidos de alta resolución. Se realizó la identificación del principio activo en la cápsulas de NTF de 100mg pertenecientes a cinco diferentes fabricantes, comparándose con un patrón de referencia de NTF, determinándose los picos característicos de ambas sustancias y sus tiempos de retención respectivos, bajo las condiciones establecidas, y se usó el patrón interno de Acetanilida para asegurar que el sistema cromatográfico fuera estable.

Se procedió como se indica en la metodología referente a la cuantificación de principio activo utilizando CLAR, obteniéndose respuestas no adecuadas en los cromatogramas, ya que a las concentraciones establecidas en la metodología, los picos característicos para el patrón interno, patrón de referencia y la

muestra eran muy grandes, y por lo tanto salían del cromatograma debido a sus altas concentraciones, además no se lo lograba una buena separación de los mismos, a continuación se observan los picos obtenidos para las sustancias mencionadas (Figura 12).

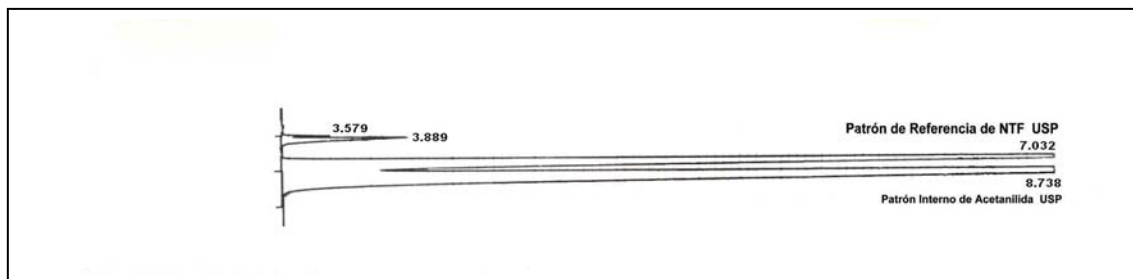


Figura 12. Cromatograma obtenido por CLAR para el patrón interno (Acetanilida) a 500 μ g/mL y el patrón de referencia de NTF a 400 μ g/mL; flujo 1 mL/min y un volumen de 10 μ l.

De acuerdo con lo anterior, se procedió a modificar la metodología establecida para la valoración del principio activo por CLAR:

Preparación del patrón interno. Se pesaron 100mg de acetanilida USP (patrón interno), y se disolvieron en 100mL de agua destilada. Se obtuvo una solución de concentración de 1mg/mL.

Preparación del patrón de referencia. Se pesaron aproximadamente 10mg del patrón de referencia de NTF, se disolvieron en 25mL de dimetilformida (DMF) (400 μ g/mL). De la solución anterior, se tomó una alícuota de 5mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25mL, se adicionaron 2mL de la solución del patrón interno, se llevó al aforo con DMF. Las concentraciones finales para el patrón interno y el patrón de referencia fueron de 80 μ g/mL. Se filtró la solución anterior a través de papel Whatman No. 3, y se procedió a inyectar en el cromatógrafo de líquidos, la prueba se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

Columna cromatográfica: C₁₈

Fase móvil: Mezcla de solución reguladora pH 7.0-acetonitrilo (88:12)

Detector: de Ultravioleta

Longitud de Onda: 254 nm

Volumen de inyección: 10 μ l

Flujo: 1.7mL/minuto

Se obtuvo el cromatograma en donde se separan ambos componentes (Figura 13).

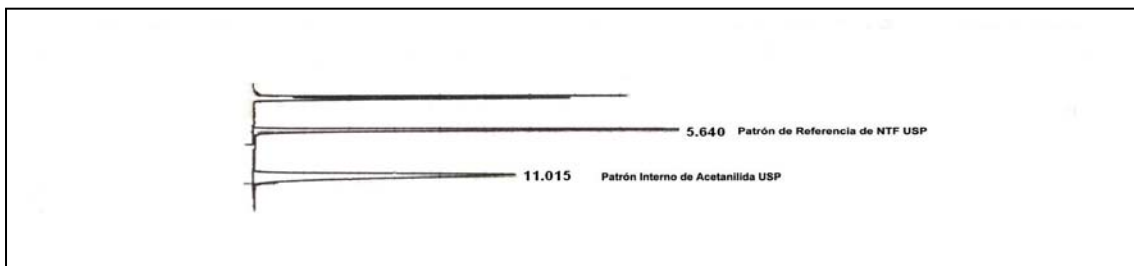


Figura 13. Cromatograma para la solución del patrón de referencia de NTF y el patrón interno (Acetamilida), a una concentración de 80 μ g/mL.

Preparación de la muestra. De acuerdo con el peso promedio de 10 cápsulas de NTF, se pesó el equivalente a 100mg de NTF, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50mL, y se disolvieron con DMF. La concentración teórica de ésta solución fue de 2mg/mL. Se procedió a filtrarla a través de papel Whatman No. 3. y de la solución resultante se tomó una alícuota de 1mL, y se transfirió a un matraz volumétrico de 25mL, se adicionaron 2mL del patrón interno (1mg/mL), y se llevó al aforo con DMF, la concentración final fue de 80 μ g/mL, para la muestra de NTF y el patrón interno, respectivamente. Esta muestra fue inyectada al cromatógrafo de líquidos bajo las mismas condiciones que el patrón de referencia (Figura 14).

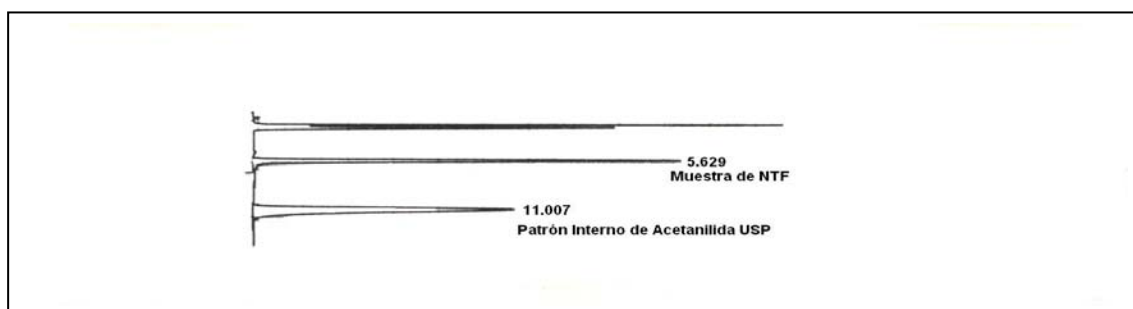


Figura 14. Cromatograma para la muestra de cápsulas de NTF.

3. Uniformidad de dosis. Se analizaron 10 cápsulas individuales por lote. Para realizar esta prueba también se modificó la metodología, ya que se presentaron los mismos problemas que en la valoración del principio activo. El contenido de una cápsula (100mg de NTF macrocristales) se colocó en un matraz volumétrico de 50mL, se adicionaron 25mL de Dimetilformamida (DMF), se sometió a la acción del ultrasonido durante 15 minutos; se dejó enfriar y aforo con DMF. Una porción de la solución anterior se filtró a través de papel Whatman No. 3, se tomó una alícuota de 1mL del filtrado, y se transfirió a un matraz volumétrico de 25mL, se adicionaron 2mL de la solución del patrón interno, se llevó al aforo con DMF y mezcló. Las condiciones de inyección al cromatógrafo fueron las mismas que para la valoración del principio activo.

4. Sustancias relacionadas. La metodología seguida se estableció en la parte experimental, donde las concentraciones de las soluciones utilizadas no presentaron problema alguno. Se obtuvo el cromatograma de la solución de resolución constituida por el patrón de referencia de NTF y de Nitrofurazona (Figura 15). Por otra parte, los problemas sólo se presentaron en la manipulación del cromatógrafo, ya que solo se tuvo que eliminar el ruido presente en el cromatograma para lograr la integración de los picos identificados (Figura 16).

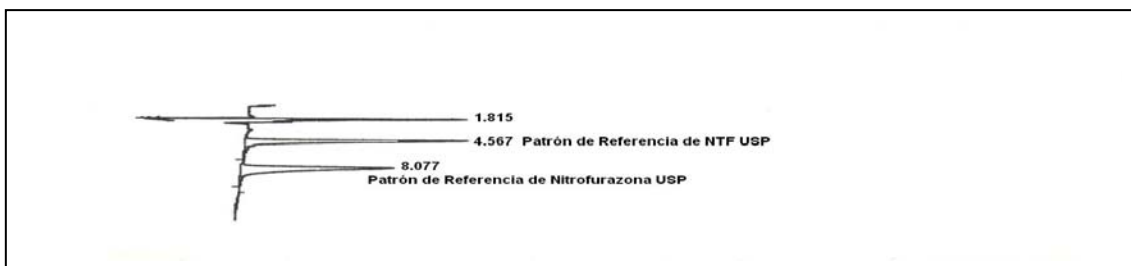


Figura 15. Cromatograma de la solución de resolución, constituida por el patrón de referencia de NTF y de Nitrofurazona.

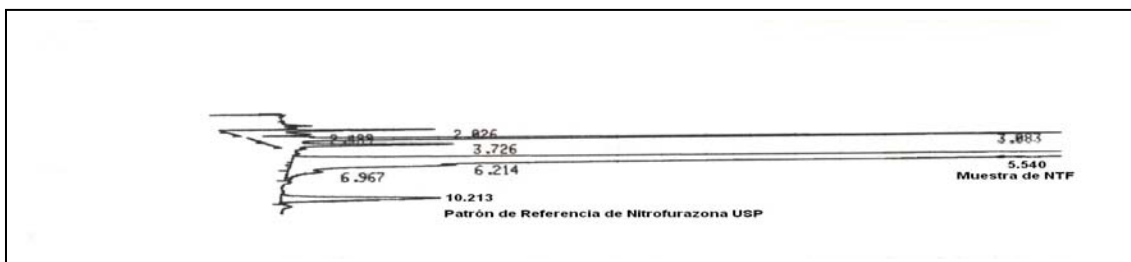


Figura 16. Cromatograma de sustancias relacionadas para el lote B₂.

En el CBM del sector salud se establece que las cápsulas de NTF, deben contener 100mg de NTF (macrocristales), para complementar esta información se llevó a cabo la descripción del contenido de las cápsulas de cada uno de los lotes mediante su observación a través del microscopio. Se determinaron las dimensiones de los cristales observados en los lotes bajo prueba, utilizando un ocular graduado. A continuación, se presenta la descripción microscópica.

Se observaron los contenidos de las cápsulas para los lotes estudiados, el polvo presentaba unas partículas cristalinas que en algunos lotes eran más notables a diferencia de otros. Se realizaron observaciones al microscopio de los contenidos utilizando un objetivo 25/0.50 Phaco2, determinándose las dimensiones de los cristales, con ayuda de un ocular graduado cuyo factor de conversión es 5.651 μ m. Las mediciones obtenidas fueron tratadas estadísticamente y se agruparon en intervalos para saber su distribución en el lote en general. En los lotes estudiados se determinaron los parámetros estadísticos de Media, Mediana, Moda y Desviación Estándar Relativa (Tabla 22).

Tabla 22. Determinaciones estadísticas de media, mediana, moda y desviación estándar relativa para el tamaño de partícula para cada lote estudiados (micras).

LOTE	MEDIA	MEDIANA	MODA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA
A1	96.14	88.04	66.73	9.57
B1	85.71	87.88	78.98	5.29
B2	97.19	90.45	81.64	5.21
C1	126.17	108.08	93.84	10.97
C2	77.24	75.32	67.22	4.98
C3	178.97	157.21	126.15	17.37
D1	82.29	72.65	63.57	7.39
D2	154.81	117.73	88.03	21.78
E1	103.21	82.25	57.14	11.47
E2	99.78	81.66	56.91	10.82

De acuerdo con la bibliografía se sabe que los cristales en la NTF se clasifican como se muestra a continuación:

Tabla 23. Clasificación de los cristales de NTF.

Tipo de Cristal	Tamaño (micras)
Fino	Menor de 10 a 75 μ
Mediano	De 75 a 180 μ
Grueso	De 180 a 300 μ
Mayor	Mayor a 300 μ

Comparando la clasificación anterior con los resultados obtenidos en la Tabla 22, podemos señalar que todos los lotes en el valor promedio de las mediciones, se encuentran en el tamaño mediano, en cuanto al valor central, todos los lotes se encuentran en el tamaño mediano excepto el lote D1. Por último analizando el valor que más se repite en las mediciones, podemos señalar que los lotes A1, C2, D1, E1 y E2, se localizan en el tamaño fino y los lotes restantes son de tamaño mediano.

En base a estas mediciones se determino el porcentaje encontrado para cada tipo de cristal encontrado en los lotes analizados. En la Tabla 24, se resumen los porcentajes de cristales encontrados en los lotes analizados, donde se observa que los lotes con mayor porcentaje para el tamaño fino son A1, B1, B2 y C2, para el tamaño mediano son los lotes C1, C3, D1, D2, E1 y E2, para el tamaño grueso el porcentaje más alto encontrado fue para el lote C3 con un 21.50%, le sigue el lote D2 con un 16.67%, el lote E1 con 13.24% , el lote E2 con 10.95% y el lote C1 con 8.20%, para los demás lotes encontramos porcentajes menores al 5%. Analizando los porcentajes para los de tamaño mayor podemos observar que el lote que sobresale es el C3 con un 6.00%, específicamente los porcentajes encontrados en este lote de manera general son que predomina el tamaño mediano pero los tamaños grueso y mayor son

altos a comparación de los demás lotes, en donde los tamaños grueso y mayor representan un menor porcentaje.

Tabla 24. Resumen de los porcentajes correspondientes a los tamaños de cristal determinados en los lotes bajo estudio.

LOTE	FINO	MEDIANO	GRUESO	MAYOR
A1	52.47%	42.39%	4.73%	0.42%
B1	60.07%	39.59%	0.34%	0.00%
B2	74.51%	23.53%	1.96%	0.00%
C1	19.67%	70.49%	8.20%	1.64%
C2	58.51%	41.08%	0.41%	0.00%
C3	6.00%	66.50%	21.50%	6.00%
D1	47.37%	50.88%	1.76%	0.00%
D2	12.50%	58.33%	16.67%	12.50%
E1	33.82%	52.94%	13.24%	0.00%
E2	34.98%	53.00%	10.95%	1.06%

PERFILES DE DISOLUCIÓN

De acuerdo con las especificaciones para la prueba de disolución establecidas en la Tabla 13, los tiempos de muestreo indicados fueron 1, 3, y 8 horas. Sin embargo, se muestreo también a las 2, 4, 5, 6, y 7 horas con el fin de caracterizar adecuadamente la cinética de disolución, lo que permite la construcción de los perfiles de disolución de manera adecuada, y se evaluó a cada producto a través del programa de computación de Excel. Para la construcción de las gráficas se tomaron en cuenta los porcentajes disueltos a cada hora, pero para fines del cálculo del análisis de varianza, solo se tomaron en cuenta los porcentajes disueltos a las 1, 3 y 8 horas.

En la figura 17, se muestran los perfiles de disolución obtenidos para los 11 lotes estudiados, correspondientes a diferentes fabricantes.

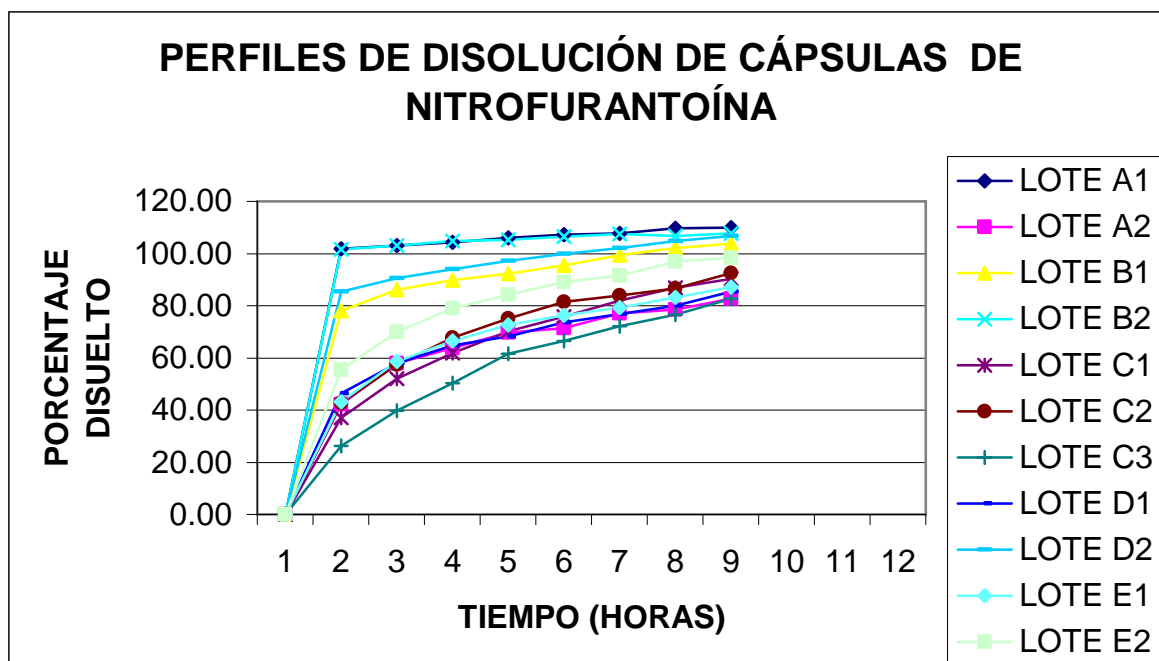


Figura 17. Perfiles de disolución para los 11 lotes de cápsulas de NTF.

Resultados de los porcentajes promedio disueltos obtenidos para las cápsulas de NTF en los 11 lotes analizados, a las 1, 3 y 8 horas (Tabla 25).

Tabla 25. Porcentajes disueltos promedio (desviación estándar) para los 11 lotes de cápsulas de NTF analizados, n=12.

FABRICANTE/LOTE	1 HORA	3 HORAS	8 HORAS
A ₁	101.94 (7.15)	104.36 (6.31)	110.06 (7.26)
A ₂	42.30 (10.32)	63.84 (11.0)	82.61 (13.46)
B ₁	77.93 (5.50)	89.71 (4.98)	103.75 (5.27)
B ₂	101.69 (6.40)	104.70 (6.66)	107.71 (6.10)
C ₁	45.06 (8.75)	67.36 (6.45)	91.35 (3.59)
C ₂	42.71 (2.30)	67.71 (2.75)	92.54 (3.14)
C ₃	26.29 (4.30)	50.36 (5.45)	82.64 (6.44)
D ₁	46.41 (5.26)	64.87 (3.33)	85.42 (8.05)
D ₂	85.37 (4.12)	94.089 (3.51)	106.83 (6.87)
E ₁	43.19 (5.90)	66.44 (2.98)	87.02 (4.65)
E ₂	55.41 (8.20)	79.029 (5.95)	98.311 (3.51)

Se hizo el cálculo de los parámetros cinéticos de disolución, tales como la constante de disolución, área bajo la curva, porcentaje de eficiencia de disolución y tiempo medio de disolución, para hacer un análisis más completo de los lotes evaluados. A continuación se muestran los parámetros cinéticos obtenidos a partir de los perfiles de disolución (Tabla 26).

Tabla 26. Parámetros cinéticos de disolución para las cápsulas de NTF.

FABRICANTE/ LOTE	Kdis ($h^{-1} \times 10^{-3}$)	ABC	%ED	TMD
A ₁	359.505	795.055	99.382	4.321
A ₂	157.195	502.102	62.763	4.640
B ₁	337.59	694.882	86.860	4.450
B ₂	404.08	789.425	98.678	4.306
C ₁	262.995	510.892	65.861	4.791
C ₂	274.12	541.062	67.633	4.708
C ₃	201.305	432.010	54.001	4.918
D ₁	177.07	510.552	63.819	4.620
D ₂	565.02	727.547	90.943	4.413
E ₁	195.695	523.215	65.402	4.663
E ₂	439.96	615.263	76.908	4.609

Donde:

ABC= Área bajo la curva.

%ED= Porcentaje de eficiencia de disolución.

TMD= Tiempo medio de disolución.

A continuación se indican los lotes que cumplen con las especificaciones de disolución, así como la clasificación de los productos que presentan alta, mediana y baja disolución (Tabla 27).

Tabla 27. Clasificación de los lotes que cumplen con las especificaciones de la Tabla 13.

FABRICANTE/LOTE	1 HORA	3 HORAS	8 HORAS	CUMPLE	OBSERVACIONES
A ₁	101.94	104.36	110.06	NO	Alta disolución
A ₂	42.30	63.84	82.61	SI	Mediana disolución
B ₁	77.93	89.71	103.75	NO	Alta disolución
B ₂	101.69	104.70	107.71	NO	Alta disolución
C ₁	45.06	67.36	91.35	SI	Mediana disolución
C ₂	42.71	67.71	92.54	SI	Mediana disolución
C ₃	26.29	50.36	82.64	SI	Baja disolución
D ₁	46.41	64.87	85.42	SI	Mediana disolución
D ₂	85.37	94.08	106.83	NO	Alta disolución
E ₁	43.19	66.44	87.02	SI	Mediana disolución
E ₂	55.41	79.02	98.31	SI	Mediana disolución

Al comparar las Tablas 26 y 27, podemos observar que para los lotes que presentan una alta disolución (A_1 , B_1 , B_2) presentan una constante de disolución grandes lo que permite establecer que a una mayor constante de disolución, mayor disolución. A excepción del lote E_2 que no sigue esta tendencia. Sin embargo, para los que cumplen los valores de la constante de disolución son de 200 a 300.

Al analizar los resultados obtenidos en las tablas 26 y 27, se observa que los lotes que presentan constantes de disolución altas, tales como los lotes A_1 (359.505), B_1 (337.59), B_2 (404.08) y D_2 (565.02), tienen alta disolución del principio activo, por lo que a una constante de disolución mayor es mayor la disolución del principio activo, sin embargo, el lote E_2 presenta un valor de 439.96 que es mayor que el correspondiente para el lote B_2 , para el cual no se cumple la afirmación anterior, pero este valor alto se debe a que el porcentaje disuelto a la primera hora es alto en relación con los otros lotes que cumplen con la especificación de disolución, este lote cumple con la especificación de disolución a la primera hora pero presenta un porcentaje que esta cercano al límite superior de la especificación de disolución (Entre 20 y 60%), es decir, es cercano al 60%, lo cual se ve reflejado en el valor de la constante de disolución.

Lo anterior también se ve reflejado en los valores para las ABC (Área Bajo de la Curva), ya que los valores altos corresponden a los lotes A_1 , B_1 , B_2 y D_2 ; además del lote E_2 que su valor del ABC, se ve influenciado por su porcentaje alto de disolución a la primera hora, ya analizado en el caso anterior.

Contrario a lo que se podría pensar, que un valor de ED (Eficiencia de Disolución) fuera lo ideal tender al 100%, lo que implicaría que el principio activo no tendría problemas de liberación, en este caso, esto no es lo que se pretende, ya que como lo establece la especificación de disolución, el porcentaje de liberación del principio activo debe estar modulado con respecto al tiempo, porque una liberación rápida del principio activo implicaría niveles tóxicos para el organismo, ya que la forma farmacéutica esta indicada para infecciones en vías urinarias, lo que ocasionaría daño a nivel renal, además se pretende alcanzar niveles plasmáticos del principio activo en sangre para combatir la infección.

Con respecto al TMD (Tiempo Medio de Disolución) este es similar en todos los lotes analizados, lo cual no permite establecer una relación con los lotes que no cumplen con la especificación de disolución.

Como se señala en la tabla 26, de los 11 lotes analizados, los lotes A_1 , B_1 , B_2 , y D_2 presentan alta disolución por consiguiente no cumplen con la especificación de disolución. Los lotes restantes cumplen con esta especificación, sin embargo, los lotes A_2 , C_1 , C_2 , D_1 , E_1 y E_2 presentan mediana disolución, y por el último el lote C_3 presenta baja disolución del principio activo, pero cumple la especificación de disolución.

En resumen, en los lotes analizados se encuentran lotes que cumplen con la especificación de disolución y otros que no, dentro de los que cumplen, algunos están cerca del límite superior de la especificación a la primera hora, otros están cerca al límite inferior, y otros están en medio del rango de disolución, se puede concluir que el método utilizado permite evaluar a todos los lotes probados, y marcar las diferencias que presentan en cuanto a su disolución.

La elaboración del anteproyecto de Norma IMSS estuvo basado en el primer suplemento de la USP 23, que fueron las condiciones bajo las cuales se probó experimentalmente el documento mencionado, sin embargo cuando se emitió el anteproyecto de Norma IMSS en 1999, la bibliografía se actualizó al sexto suplemento de la USP 23, que contemplaba las mismas condiciones consideradas inicialmente. Su aprobación como Norma fue avalada por la participación de los proveedores aprobados por el Catálogo Único de Proveedores del IMSS, además de las instituciones gubernamentales como la SSA (Secretaría de Salud y la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), ISSSTE (Instituto de Servicios de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado), DIF(Desarrollo Integral para la Familia), SEDENA (Secretaría de la Defensa Nacional), PROFECO (Procuraduría Federal del Consumidor, así como la CANIFARMA (Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica). Posteriormente, se hizo la revisión de la USP 25, la cual sigue considerando estas condiciones, además la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª. Edición, del año 2000, contiene la monografía de cápsulas de Nitrofurantoína, que por convenio entre el IMSS y la Comisión Permanente de la Farmacopea, se le proporciono para su publicación en esta edición. Esta Norma es vigente hasta 5 años después de la fecha de emisión, sin embargo, se podría actualizar si en la bibliografía surgieran modificaciones en las condiciones probadas inicialmente, lo que implicaría la actualización del documento por medio de probarlo experimentalmente con los diferentes proveedores del IMSS.

En la Tabla 28, se condensa la comparación del porcentaje disuelto del lote de referencia E1 y de los lotes de prueba A2, C1, C2, C3, D1 y E2, que cumplen con la especificación de disolución.

Tabla 28. Comparación de los porcentajes disueltos para el lote referencia E1 y los lotes de prueba que cumplen con la especificación de disolución.

T (HRS)	%D LOTE E1	%D LOTE A2	%D LOTE C1	%D LOTE C2	%D LOTE C3	%D LOTE D1	%D LOTE E2
1	43.19	42.30	37.17	42.71	26.29	46.41	55.41
2	58.54	57.81	52.07	57.31	39.79	57.98	69.85
3	66.44	63.84	61.75	67.71	50.36	64.87	79.03
4	72.52	69.65	70.11	75.08	61.67	68.24	84.21
5	76.35	71.38	75.85	81.37	66.38	73.65	89.10
6	79.36	77.17	81.91	84.04	72.11	76.73	91.49
7	83.27	78.61	86.88	86.53	76.58	79.92	96.99
8	87.02	82.61	90.34	92.54	82.64	85.42	98.31

Tabla 29. Resultados de f_1 y f_2 para los lotes analizados con respecto al lote de referencia E1.

	CRITERIO f_1 $f_1 < 15\%$	CRITERIO f_2 $f_2 > 50\%$
LOTE	RESULTADO f_1	RESULTADO f_2
A1	50.01	21.55
A2	4.12	73.14
B1	31.77	31.72
B2	48.81	21.91
C1	5.22	68.57
C2	4.24	71.93
C3	16.04	45.26
D1	3.51	76.85
D2	37.81	27.91
E2	17.24	45.55

En la Tabla 29, se observan los resultados de f_1 y f_2 , para los lotes de prueba analizados comparados con respecto al lote de referencia E1. Los lotes que son similares de acuerdo al factor de similitud obtenido, son A2, C1, C2, D1 y no son diferentes del lote de referencia (Figura 18). Los lotes A1, B1, B2, C3, D2 y E2, (Figura 19) no son similares y por lo tanto son diferentes, sin embargo los lotes C3 y E2, que no cumplen con la similitud y son diferentes del lote de referencia, cumplen con la especificación de disolución a los tiempos de muestreo establecidos se debe hacer una comparación estadística para establecer si hay diferencia significativa en ellos. Lo anterior no sucede con los lotes A1, B1, B2 y D2, ya que los porcentajes disueltos no cumplen la especificación de disolución, ya que presentan porcentajes disueltos altos, esto nos da la pauta para concluir el método de disolución es confiable y práctico para evaluar la disolución de las cápsulas de NTF, además permite discernir entre las formulaciones de los fabricantes, aunque implique la modificación de éstas.

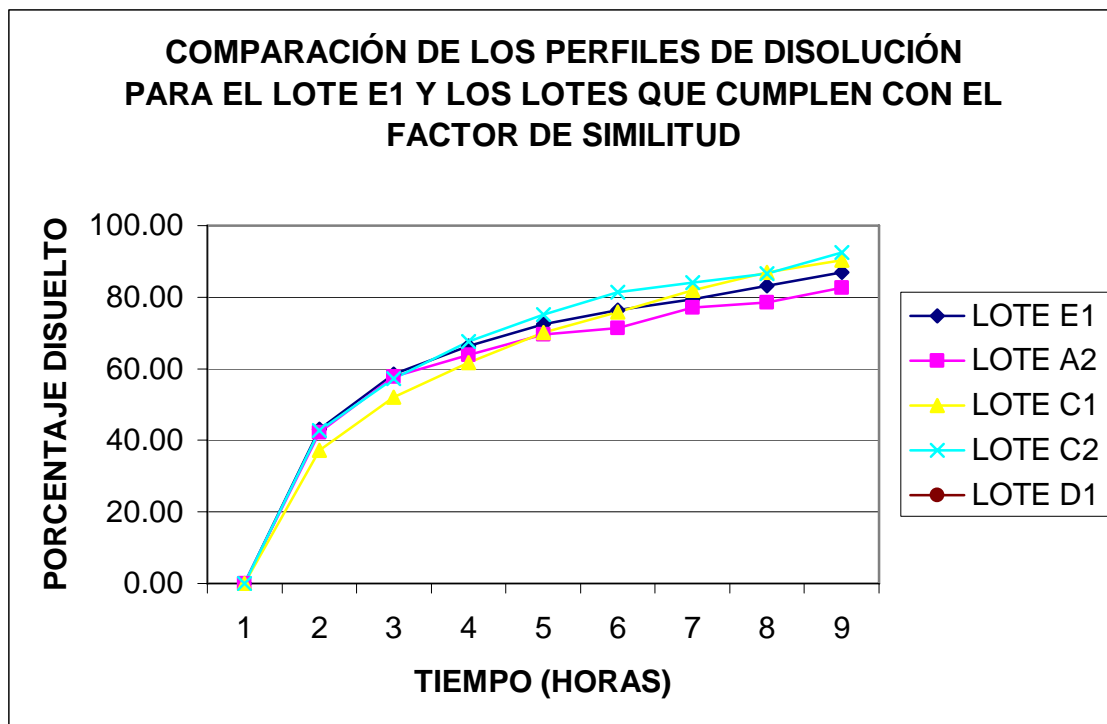


Figura 18. Comparación de los perfiles de disolución para el lote E1 y los lotes que cumplen con el factor de similitud.

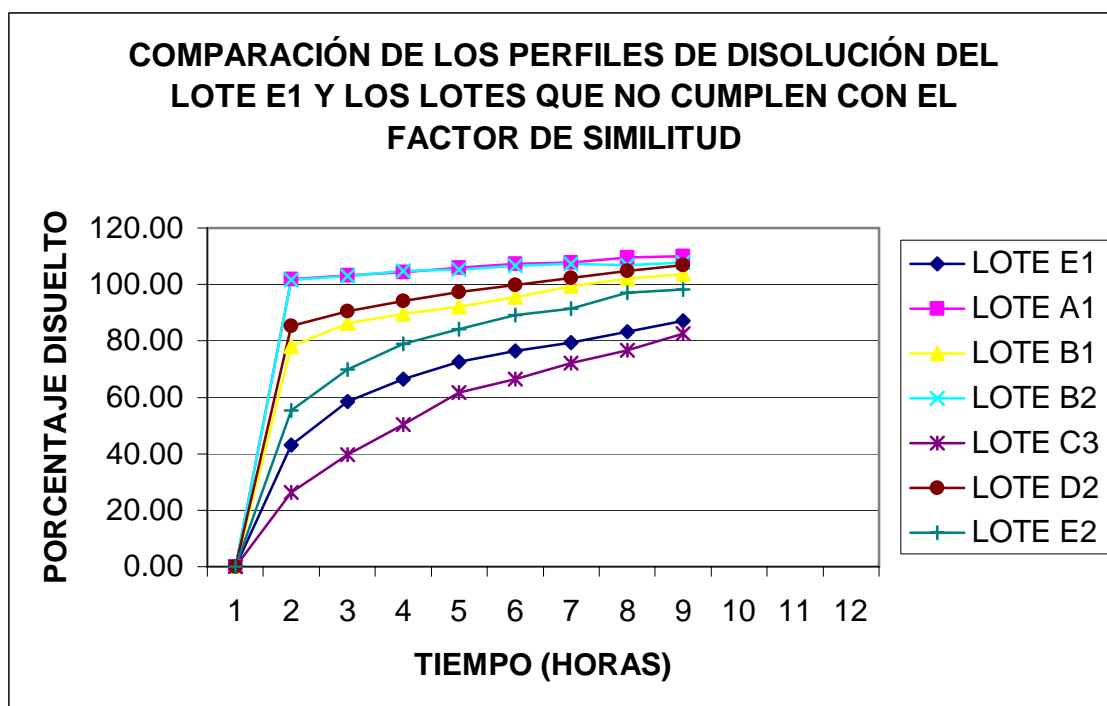


Figura 19. Comparación de los perfiles de disolución del lote E1 y los lotes de prueba que no cumplen con el factor de similitud.

9. CONCLUSIONES

La NTF es un agente antibacterial sintético derivado del nitrofurano, usado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Se evaluaron las características físicas y químicas de cápsulas de NTF (aspecto, identificación por espectrofotometría infrarroja, valoración, uniformidad de dosis y sustancias relacionadas por cromatografía de líquidos y disolución por espectrofotometría ultravioleta).

Se validó el método por cromatografía de líquidos utilizando una columna C-18 (octadecilsilano) de 30 cm x 3.9 mm, con una fase móvil constituida por solución reguladora de fosfato monobásico de potasio pH 7.0:acetonitrilo (88:12), un flujo de 1.7mL/min y una longitud de onda de 254nm. El método fue lineal en el rango de concentraciones de 16 a 96 µg/mL; exacto y preciso, con un coeficiente de variación de 0.68%, es reproducible y es selectivo por que permite cuantificar a la NTF sin interferencias de los excipientes. El método probado es adecuado para la cuantificación del principio activo y de las sustancias relacionadas en 11 lotes correspondientes a 5 fabricantes diferentes.

Se realizó la linealidad y precisión del sistema para el método espectrofotométrico, siendo lineal en el rango 1.3 a 13µg/mL y preciso con un coeficiente de variación de 0.38%. Se realizaron los perfiles de disolución para cada lote, siguiendo el método indicado en el anteproyecto de Norma IMSS. De los lotes analizados 4 presentan una velocidad de disolución muy alta (de 80 a 110%) y 7 lotes presentaron una disolución más lenta, cayendo dentro del rango establecido en la especificación, con una eficiencia de disolución entre 50 y 77%. Por otra parte, de los 11 lotes probados cuatro (lotes A2, C1, C2 y D1) cumplieron con el factor de similitud (f_2) con respecto al lote de referencia E1, resultando similares y no diferentes con respecto a este lote, los lotes restantes no cumplieron con este factor (lotes A1, B1, B2, C3, D2 y E2) por lo tanto son diferentes al lote de referencia. Los resultados obtenidos con la prueba de disolución permiten concluir que el método propuesto es adecuado para evaluar a todos los lotes probados y marcar las diferencias que presenta en cuanto a su disolución, además, varias formulaciones deberán ser modificadas por los fabricantes.

Los resultados obtenidos en el trabajo permitieron evaluar y verificar las características físicas y químicas de las cápsulas de NTF de acuerdo al anteproyecto de la Norma IMSS y así poder emitirla Norma IMSS y utilizarla como herramienta de control de calidad para las cápsulas de NTF en el IMSS.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Anaya LA y Rodríguez SR. Estudios acerca de la bioequivalencia de productos farmacéuticos de Nitrofurantoína en el mercado nacional. Tesis de la División de Estudios de Posgrado. México: UNAM. Facultad de Química, 1980.
2. Sanders HJ, Edmunds RT and Stillman WB. Nitrofurans. *Ind Eng Chem* 1955; 47: 358.
3. Reynolds JEF. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 31st. ed. Great Britain: The Pharmaceutical Society, 1996: 256-257.
4. Gerarld KM. AHFS 97. Drug information. USA: American Society of Hospital Pharmacists, 1997: 632-634.
5. Litter M. Compendio de farmacología. 8va. reimpresión. Buenos Aires: El Ateneo, 1976: 588.
6. López AA y Rodríguez SR. Análisis del potencial de los productos de Nitrofurantoína (NTF) para presentar problemas de biodisponibilidad e inequivalencias. *Rev Mex de C Farmacéuticas* 1980; 11(2): 25-26.
7. Budavari S. The Merck Index. An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals. 12th ed. USA: Merck Research Laboratories Division of Merck & Co., InC., 1996; 1134.
8. Cadwalleder ED and Jun HW. Nitrofurantoin. En: Florey K. Analytical profiles of drug substance. USA: Academic Press InC., 1976: 345-372.
9. Consejo de Salubridad General. Cuadro básico de medicamentos del sector salud. Sistema Nacional de Salud. México: Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, 1989; 209-210.
10. Cuadro básico y catálogo de medicamentos 1996. Diario Oficial de la Federación, 1996; Tomo DXVIII, No. 11, 15 de noviembre, segunda sección: 74 y 114.
11. Dirección de Prestaciones Médicas. Cuadro básico institucional. Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Comisión Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud, 1997: 58.
12. Suplemento 1 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sexta Edición. SSA., México, 1995. p. 1669.
13. International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. Génève : World Health Organization, 1996: 416.
14. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 42a. ed. México: Publicaciones PLM, 1996: 1192.
15. Buzard AJ and Conklin DJ. Estudios de absorción, distribución y eliminación de Nitrofurantoína en la rata. New Cork: Sección de Bioquímica. Eaton Laboratorios, División de la Norwich Paul Pharmacal Company, Norwich.
16. Paul EH, Hayes JK, Paul FM and Borgman RA. Laboratory studies with Nitrofurantoin: Relationship between crystal size, urinary excretion in the rat and man, and emesis in dogs. *J Pharm Sci* 1967; 56(7): 882-885.
17. Bates RT, Sequeira AJ and Tembo VA. Effect of food on Nitrofurantoin absorption. *Clin Pharmac Ther*: 6(1). Part. I.: 63-68.
18. Jaffe MJ. Effect of propantheline on Nitrofurantoin absorption. *J Phar Sci* 1975; 64(10): 1729-1730.

19. Winter GH. Guía para el uso de medicamentos. México: Interamericana-McGraw Hill, 1993: 640.
20. Molinoff BP y Ruddon W. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996: 1099-1108, 1136 y 1137.
21. Loeb S. y Spratto G. Manual de farmacología. México: Limusa, 1986: 179-180.
22. Pezoa R and Morasso MY. Effect of mixing on the dissolution kinetics of Nitrofurantoin capsules. Drug Dev and Ind Pharmacy 1988; 14 (4): 475-487.
23. Cárdenas RH y Cortés AA. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. México: Publicación de la UAM-Unidad Xochimilco, 1996: 46, 212-215.
24. Hanson AW. Handbook of dissolution testing. 2a. ed. Oregon: Aster Publishing Corporation Eugene, 1995: 2, 13.
25. Banakar VU. Pharmaceutical dissolution testing. Drugs and the pharmaceutical sciences. USA: Marcel Dekker, Inc., 1992; vol. 49: 53, 133 y 251.
26. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Proyecto de norma técnica que establece las guías generales de validación., México: Comité de Redacción de Guías Generales de Validación, SSA: 5,6 y 7.
27. Remington. Farmacia. 17a. ed. Argentina: Médica Panamericana, 1985: 2013-2017.
28. Métodos analíticos. Validación. México: Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Insumos para la Salud, SSA: 1-73.
29. The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII . United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockvill MD USA 1995. pp. 1086, 1796, 2486.
30. Folleto de Control de Calidad. México: IMSS. Subdirección General de Abastecimiento, 1982.
31. Ramírez AM. Estudios de biofarmacia en comprimidos, grageas y cápsulas. Reporte de servicio social de la carrera de QFB. México: UAM-Unidad Xochimilco. Jefatura de Control de Calidad. IMSS, 1989.
32. Conklin DJ and Hailey JF. Urinary drug excretion in man during oral dosage of different Nitrofurantoin formulations. Clin Pharmac Ther 1969; 10(4): 534-539.
33. Parrott IE and Matheson EL. Rectal absorption of Nitrofurantoin. J Pharm Sci 1977; 66(7): 955-958.
34. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 8va. ed. USA: Pergamon Press, 1990: 1060. Bowman y Rand. Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2da. ed. México: Interamericana S. A. de C. V., 1980: 27.19, 40.7.
35. Ronald A. PDR. Physicians' desk reference. 49 ed. USA: MD. Medical Economics.
36. USP DI. Advice for the patient drug information. 13th ed. Massachusetts: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1993; vol. 2: 987. Abdou HM. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. USA: Mack Publishing Company, 1989: 487.

37. Hosny EA and Ahmed AMS. Formulation of Nitrofurantoin tablets fulfilling the pharmacopoeial specifications. *Drug Dev Ind Pharmacy*. 1994; 20 (9): 1631-1638.
38. ¿Qué tanto sabe sobre disolución?. *Rev Mex de C Farmacéuticas* 1991; 22 (1 y 2): 59 y 61.
39. Pma'sdoint Committee on Bioavailability. The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability, and bioequivalence testing. *Pharm Tech*. 1985; junio: 62-66.
40. Warner GJ. *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*. Illinois: The Hamilton Press, Drug Intelligence Publications, 1971: 98.
41. Ann HB and Ray KT. Disposition of Nitrofurantoin and Nitrofurazone in the isolated perfused rat kidney. *J Pharm Sci*. 1984; 73 (11): 1669.
42. Murthy KS and Ghebre SY. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1993; 82(2): 113-126.
43. Bolton S. *Pharmaceutical statistics. Practical and clinical applications. Drugs and the pharmaceutical science*. 2a. ed. New York: Marcel Dekker, InC., : vol. 48: 392-400.
44. Morrison DF. *Multivariate statistical methods*. 2a. ed. USA: The Statistics Series, McGraw-Hill International Editions, 1990: 202-216.
45. Khan KA. Communications: the concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmac* 1975; 27(49): 48.
46. Paul HE and Austin FI. Metabolism of the nitrofurans. *J Biol Chem* 1949; 180: 345-363.
47. Prasad VK and Shah VP. Evaluation of basket and paddle dissolution. Methods using different performance standards. *J Pharm Sci* 1983; 72(1): 42-44.
48. Lomelí VR. Aseguramiento de la calidad en el laboratorio de control químico. *Rev Mex C Farmacéuticas* 1989; 20(3): 31-33.
49. Román F y Garzón A. Disolución (Revisión bibliográfica) 1era. parte. *Rev Soc Quím Méx* 1981; 25(3): 447.
50. Cox CD and Furman BW. Guidelines for dissolution testing: An addendum. *Pharm Tech* 1984;.
51. Samyn CJ and Yin JW. Disolución *in vitro* de cápsulas con diferentes formulaciones experimentales.
52. Berry RY. Process validation: Practical applications to pharmaceutical product. *Drug Dev Ind Pharmacy* 1988; 14(2&3): 377-389.
53. Gang DM and Shaikh KZ. Turbidimetric method for assay of nitrofurans compounds. *J of Pharm Sci* 1972; 61 (3): 462-465.
54. Effect of Certain tablet. *J of Pharm Sci* 1963; 52(12):
55. Meyer MC and Slywka GWA. Bioavailability of 14 Nitrofurantoin products. *J Pharm Sci* 1974; 63(11): 1693-1697.
56. Skoug JW y Halstead GW. Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales. *Pharm Tech* 1996; 8-15.
57. Dixon JW and Massey JF. *Introducción al análisis estadístico*. México: McGraw-Hill, 1965: 160-165.
58. Spielberg P. S. and Gordon B. G. *J Clin Inv*, 1981: january 67: 37-41.
59. Shargel L and Yu BCA. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 34. ed. USA: Appleton & Lange, 1993: 138-142.

60. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sexta Edición. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., México, 1995. pp. 1299-1301.
61. Tapia J, Lira O, y Ceballos R. Desarrollo y validación de métodos analíticos para el ensayo de pureza de diversos solventes. Rev Méx de C Farmacéuticas 1991; 21(6): 41.
62. López AA y García RC. Estudio preliminar de biodisponibilidad de productos de Nitrofurantoína en el comercio nacional. Rev Méx de C Farmacéuticas 1978: 10(3): 55.
63. López AA y García RC. Correlación "in vitro", "in vivo" de productos comerciales de Nitrofurantoína. Rev Méx de C Farmacéuticas 1980; 11(3): 32.
64. Huber L. Buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas de fabricaciones actuales. Para cromatografía, electrofóresis capilar y espectrofotocopia uv-visible. Holanda: Hawlett-Packard Company, 1994: 6, 11, 20-21 y 54-55.
65. Grant TW. Use de statistics to develop and evalute analytical methods. USA: Association of Official Analytical Chemists, 1985: 79.
66. El suministro de medicamentos. La selección, adquisición, distribución y usos de productos farmacéuticos en la atención primaria de salud. USA: Management Sciences for Health. Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud, 1996: no. 1: 190-197.
67. Molina, MM. Correlación *in vitro-in vitro* de productos comerciales de Nitrofurantoína. Tesis de la División de Estudios de Posgrado. México: Facultad de Química, 1980.
68. Bertram GK. A lange medical book. Basic & clinical pharmacology. 7a. th. USA: Appleton & Lange, 1998: 804.
69. Simposium nacional sobre medicamentos. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. Subdirección General de Abastecimiento. Jefatura de Control de Calidad, 1993.

11. ANEXOS

ANEXO I

Norma IMSS de Nitrofurantoína, Cápsulas, Clave: 1911, de fecha Marzo/99.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

N O R M A
010. MEDICINAS

NITROFURANTOINA, CAPSULAS
CLAVE: 1911

ESTA NORMA CANCELA A LA NORMA NITROFURANTOINA, CAPSULAS DE FECHA
NOVIEMBRE/91

FECHA	27-01-99
VIDENCIA	28-03-99

PAGINA NO. 1 DE 18



NITROFURANTOINA, CAPSULAS

01. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION

Esta norma establece las especificaciones de calidad que deben cumplir las cápsulas de Nitrofurantoína y señala los métodos de prueba para la verificación de las mismas. Se aplica en los procesos de adquisición, inclusión, inspección de recepción, muestreo y suministro del producto.

02. DESCRIPCION DEL PRODUCTO

Cápsulas conteniendo Nitrofurantoína (macrocrisiales) y excipientes adecuados (08.01, 08.02, 08.03) en presentación de 40 cápsulas (08.04), para administración oral (08.02, 08.03, 08.04).

Quando el Catálogo de Medicamentos sufra una modificación con respecto al número de unidades definidas en la presentación (08.04), esta Norma debe aplicarse considerando dicho cambio.

02.01. NOMBRE GENERICO ACEPTADO POR EL SECTOR SALUD (08.04)

Nitrofurantoína

02.02. NOMBRE GENERICO ACEPTADO POR LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (08.05, 08.06)

Nitrofurantoína

02.03. NOMBRE QUIMICO (08.07)

1-[[[(5-Nitro-2-furanil)metilen]amino]-2,4-imidazolidindiona.

02.04. FORMULA

Cada cápsula contiene:

Nitrofurantoína (macrocrisiales)	100 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula

FECHA	27-01-99
VIENCIA	28-03-99



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

03. ESPECIFICACIONES

03.01. DEL PRODUCTO

<u>DETERMINACION</u>	<u>ESPECIFICACION</u>	<u>SUBINCISO</u>
Aspecto	Cápsulas de forma y color homogéneos, libres de fracturas e imperfecciones, conteniendo macrocristales homogéneos, libres de partículas extrañas	05.02.1.
Identidad IR	Conforme al patrón de referencia	05.02.2.1.
Identidad Cromatográfica	Conforme al patrón de referencia	05.02.2.2.
Disolución	Debe cumplir la especificación	05.02.3.
Uniformidad de Dosis.	Debe cumplir la especificación*	05.02.4.
Límite de Nitrofurazona	No más del 0.01%	05.02.5.
Valoración del Principio Activo	90.0 mg a 110.0 mg/cápsula 90% a 110% de lo indicado en la fórmula	05.02.6.

* Las especificaciones se establecen en la Norma IMSS correspondiente (07.12).

03.02. DEL MERCADO, EMPAQUE Y EMBALAJE

03.02.1. MARCADO

Cada envase y empaque del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble, que cumpla con lo establecido en los Artículos 209 y 210 de la Ley General de Salud (07.01) y en el Reglamento de Insumos para la Salud (07.02), indicando la fecha de caducidad.

La estructura del diseño gráfico debe ser conforme al instructivo para la Estandarización

FECHA 27-01-99
VIGENCIA 28-03-99

PAGINA No. 3 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud (07.03).

03.02.2. EMPAQUE

Los envases y empaques del producto deben reunir las especificaciones señaladas en el Título XXIV del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios (07.04) y en el Reglamento de Insumos para la Salud (07.02), debidamente aprobados por la SSA.

El tipo y la calidad del envase y del empaque son responsabilidad del proveedor. Debe proteger al producto y resistir las condiciones de manejo, almacenamiento y transporte en los diferentes climas del país.

03.02.3. EMBALAJE

Caja de cartón corrugado con una resistencia mínima de 1.07 MPa (11 kg/cm²), de forma rectangular baja, la cual debe cumplir las especificaciones establecidas en la Norma IMSS correspondiente (07.05).

04. INSPECCION DE RECEPCION

Proceder como se indica en la Guía de Inspección correspondiente (07.06), conservando invioladas las muestras que presenten defectos críticos.

05. ANALISIS DE LABORATORIO

05.01. SELECCION DE LA MUESTRA

Para análisis de laboratorio y retención, tomar al azar 6 envases de 40 cápsulas cada uno, de un mismo lote.

05.02. METODOS DE PRUEBA

Todas las pruebas deben realizarse empleando disolventes y reactivos grado reactivo, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se indiquen otras condiciones.

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 4 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

Las soluciones reguladoras y volumétricas deben prepararse como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.07, 07.08).

El Patrón de Referencia de Nitrofurantoína, debe secarse como indica la etiqueta.

El Patrón de Referencia de Nitrofurazona, debe secarse a 378 K (105 °C) durante 1 hora (08.01, 08.08).

La muestra para cada determinación debe provenir de la mezcla de un mínimo de 2 envases del producto, a menos que se indique otra cosa.

05.02.1. ASPECTO

Observar un mínimo de 10 cápsulas.

Las cápsulas deben ser de forma y color homogéneos, libres de fracturas e imperfecciones, conteniendo macrocristales homogéneos, libres de partículas extrañas.

05.02.2. ENSAYOS DE IDENTIDAD

05.02.2.1. ESPECTRO DE ABSORCION INFRARROJA

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.09), por la Técnica de Nujol o de Pasta.

REACTIVOS

Patrón de Referencia de Nitrofurantoína

Solución de ácido acético 6 N

Acete mineral grado espectro

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 5 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia equivalente a alrededor de 10 mg de Nitrofurantoina, disolver con 5 ml de la solución de ácido acético, hervir durante algunos minutos y filtrar en caliente, enfriar a temperatura ambiente, recolectar el precipitado de Nitrofurantoina y secar a 378 K (105 °C) durante 1 hora (08.01, 08.08).

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar no menos de 20 cápsulas, calcular su contenido neto promedio y mezclar los contenidos, pesar exactamente una cantidad de la mezcla equivalente a alrededor de 100 mg de Nitrofurantoina, agregar 10 ml de la solución de ácido acético, hervir durante algunos minutos y filtrar en caliente. Enfriar a temperatura ambiente, recolectar el precipitado de Nitrofurantoina y secar a 378 K (105 °C) durante 1 hora (08.01, 08.08).

PROCEDIMIENTO

Dispersar por separado una pequeña cantidad del residuo obtenido en la preparación del patrón de referencia y en la preparación de la muestra, en la mínima cantidad de aceite mineral y obtener sus correspondientes espectros de absorción como se indica en la Norma IMSS mencionada (07.09), (08.01, 08.08).

INTERPRETACION

Conforme al patrón de referencia (08.01, 08.08).

05.02.2.2. CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS

Proceder como se indica en el subinciso 05.02.6. de esta Norma.

INTERPRETACION

El valor de retención relativo obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación del patrón de referencia (08.01, 08.08).

FECHA	27-01-99
VIENCIA	28-03-99

PAGINA No. 6 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

05.02.3. DISOLUCION

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.10). Utilizar el Aparato No. 1.

REACTIVOS

Patrón de Referencia de Nitrofurantoína

Dimetilformamida

Solución reguladora de fosfatos pH 7.2 (± 0.05) como medio de disolución

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia, equivalente a alrededor de 11 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 5 ml de dimetilformamida y aforar con el medio de disolución, mezclar. Esta solución contiene 110 mcg/ml aproximadamente de Nitrofurantoína (08.09, 08.10)(09.01).

PREPARACION DE LA CURVA PATRON

Transferir por separado a cinco matraces volumétricos de 50 ml y a uno de 25 ml, alícuotas de 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 y 3.0 ml de la preparación del patrón de referencia, aforar con el medio de disolución y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 2.2, 4.4, 6.6, 8.8, 11.0 y 13.2 mcg/ml de Nitrofurantoína respectivamente (09.01).

PROCEDIMIENTO

Colocar cada cápsula en el aparato con 900 ml del medio de disolución, accionario a 100 RPM durante 8 horas. Filtrar inmediatamente una alícuota de 3 ml de la solución de la muestra a las 1, 3 y 8 horas, reponer en cada tiempo el volumen de muestra tomado con medio de disolución a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$. Transferir una alícuota de 1 ml de cada filtrado a matraces volumétricos de 10 ml, aforar con la solución reguladora de fosfatos pH 7.2

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 7 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

y mezclar (08.09).

Obtener la absorbancia de la muestra y de las preparaciones de la curva patrón, como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.11), a la longitud de onda de máxima absorbancia de 375 nm aproximadamente, utilizar celdas de 1 cm y la solución reguladora de fosfatos pH 7.2 como blanco de ajuste (08.09).

Calcular la concentración (mcg/ml) de Nitrofurantoina disuelta a las 1, 3 y 8 horas, por medio del siguiente procedimiento:

Obtener los siguientes factores de corrección:

$$\text{Factor 1} = (Au_{1 \text{ hora}}) 3/900$$

$$\text{Factor 2} = (Au_{1 \text{ hora}} + Au_{3 \text{ horas}}) 3/900$$

Corregir las absorbancias de las muestras tomadas a las 3 y a las 8 horas adicionando el factor de corrección correspondiente:

$$Au_{3 \text{ horas}} + \text{Factor 1} = Au'_{3 \text{ horas}}$$

$$Au_{8 \text{ horas}} + \text{Factor 2} = Au'_{8 \text{ horas}}$$

donde:

Au = absorbancias obtenidas a las 1, 3 y 8 horas

Au' = absorbancias corregidas para las 3 y 8 horas

Graficar las absorbancias de las preparaciones de la curva patrón en el eje de las ordenadas y las concentraciones en el eje de las abscisas. Interpolan las absorbancias obtenidas a 1 hora y las absorbancias corregidas a las 3 y 8 horas (09.01).

Calcular el porcentaje de Nitrofurantoina disuelta en cada tiempo de muestreo mediante la siguiente fórmula:

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No.	8 DE 18
------------	---------



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

9 C

donde:

C = concentración en microgramos por mililitro de las soluciones de la muestra a las 1, 3 y 8 horas.

ESPECIFICACION

Tiempo en horas	Cantidad disuelta
1	Entre 20 y 60%
3	No menos del 45%
8	No menos del 60%

CRITERIOS DE ACEPTACION

Etapa 1 Realizar la prueba con 6 cápsulas. Ningún valor individual de las 6 unidades probadas, debe encontrarse fuera del límite establecido para los valores obtenidos a 1 hora y ningún valor individual puede ser menor que los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas.

Etapa 2 Si lo anterior no se cumple, repetir la prueba con 6 cápsulas adicionales. El valor promedio de las 12 unidades probadas (6 + 6) debe encontrarse dentro del límite establecido a 1 hora y no puede ser menor que los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas; ningún valor individual puede desviarse más del 10% del contenido etiquetado fuera del límite establecido a 1 hora

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No 9 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

y ningún valor debe ser inferior al 10% del contenido etiquetado por debajo de los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas.

Etapa 3

Si lo anterior no se cumple, probar otras 12 cápsulas. El valor promedio de las 24 unidades probadas (6 + 6 + 12) debe encontrarse dentro del límite establecido a 1 hora y no puede ser menor que los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas; no más de dos de los valores de las 24 unidades probadas, pueden desviarse más del 10% del contenido etiquetado fuera del límite establecido a 1 hora y no más de 2 valores pueden ser inferiores al 10% del contenido etiquetado por debajo de los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas y ningún valor puede desviarse más del 20% del contenido etiquetado fuera del límite establecido a 1 hora y no debe ser inferior al 20% del contenido etiquetado por debajo de los porcentajes disueltos establecidos a las 3 y 8 horas.

05.02.4. UNIFORMIDAD DE DOSIS

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.12). Para realizar el procedimiento de uniformidad de contenido, analizar individualmente cada cápsula y utilizar el Método de Valoración del Principio Activo de esta Norma (08.08).

PREPARACION DE LA MUESTRA

Transferir cuantitativamente el contenido de cada cápsula a matraces volumétricos de 50 ml, adicionar 40 ml de dimetilformamida, agitar durante 15 minutos, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Filtrar una porción de esta solución a través de papel filtro Whatman número 3 y transferir una alícuota de 1 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar una alícuota de 2 ml de la solución del patrón interno, preparada como se indica en el subinciso 05.02.6 de esta Norma, mezclar y enfriar a temperatura ambiente, aforar con dimetilformamida y mezclar. Filtrar una porción de esta solución a

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 10 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

través de papel filtro Whatman número 3, descartar los primeros mililitros del filtrado. Proseguir como se indica en el subinciso 05.02.5 de esta Norma, a partir del Procedimiento (08.08)(09.01).

05.02.5. LIMITE DE NITROFUZAZONA

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.13).

REACTIVOS

Patrón de Referencia de Nitrofurantoína

Patrón de Referencia de Nitrofurazona

Tetrahidrofurano grado cromatográfico

Dimetilformamida

Solución reguladora de fosfatos pH 7.0

FASE MOVIL

Mezclar 9 volúmenes de la solución reguladora pH 7.0 con 1 volumen de tetrahidrofurano, filtrar y desgasificar (08.01, 08.08).

SOLUCION DE RESOLUCION

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia correspondiente, equivalente a alrededor de 5 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar una cantidad exactamente pesada del patrón de referencia correspondiente, equivalente a alrededor de 5 mg de Nitrofurazona, disolver y aforar con dimetilformamida, mezclar. Transferir una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Transferir una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.5 mcg/ml de Nitrofurantoína y 0.5

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 11 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

mcg/ml de Nitrofurazona (08.01, 08.08).

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia correspondiente, equivalente a alrededor de 5 mg de Nitrofurazona, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con dimetilformamida, mezclar. Transferir una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con el mismo disolvente y mezclar. Transferir una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua y mezclar. Esta solución contiene 0.5 mcg/ml aproximadamente de Nitrofurazona (08.01, 08.08).

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar no menos de 20 cápsulas y calcular su contenido neto promedio, mezclar los contenidos. Pesar exactamente una cantidad de la mezcla equivalente a alrededor de 125 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver en una alícuota de 2.5 ml de dimetilformamida, aforar con agua y mezclar. Dejar la solución en reposo durante 15 minutos, filtrar a través de papel filtro Whatman número 3. Utilizar el filtrado claro (08.01, 08.08).

CONDICIONES DEL EQUIPO

Fase móvil : mezcla de solución reguladora pH 7.0 - tetrahidrofurano (9:1) filtrada y desgasificada

Detector : de ultravioleta

Longitud de onda : 375 nm

Columna : de 30 cm (0.9836 pies) x 3.9 mm (0.1535 pulgadas), empacada con partículas de cerámica o sílica porosa de 3 a 10 micrómetros de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 12 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

Flujo : 1.5 ml/minuto

PROCEDIMIENTO

Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (50 a 100 mcl aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia y obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular el coeficiente de variación el cual no debe ser mayor que 2%, el tiempo de retención debe ser de 10.5 minutos aproximadamente para Nitrofurazona y su altura en la escala completa de 0.1 aproximadamente. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (50 a 100 mcl aproximadamente) de la solución de resolución y obtener sus correspondientes cromatogramas. El factor de resolución de los dos picos obtenidos no debe ser menor que 4.0 (08.01, 08.08).

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 a 100 mcl aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas como se indica en la Norma IMSS mencionada (07.13).

La altura del pico que aparece en el cromatograma con la preparación de la muestra, al tiempo de retención correspondiente al pico principal de la preparación del patrón de referencia, no debe ser mayor que la altura del pico principal de dicho patrón, lo que equivale a no más de 0.01% de Nitrofurazona (08.01, 08.08).

05.02.6. VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.13).

REACTIVOS

Patrón de Referencia de Nitrofurantoina

Acetanilida de pureza conocida

Acetonitrilo grado cromatográfico

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No.	13 DE 18
------------	----------



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

Dimetilformamida

Solución reguladora de fosfatos pH 7.0

FASE MOVIL

Mezclar 88 volúmenes de la solución reguladora pH 7.0 con 12 volúmenes de acetonitrilo, filtrar y desgasificar (08.01, 08.08).

PATRON INTERNO

Pesar exactamente una cantidad de Acetanilida de pureza conocida, equivalente a alrededor de 50 mg de Acetanilida, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, disolver y aforar con agua, mezclar. Esta solución contiene 1 mg/ml aproximadamente de Acetanilida (08.01, 08.08).

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar exactamente una cantidad del patrón de referencia equivalente a alrededor de 10 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y aforar con dimetilformamida. Transferir una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, adicionar una alícuota de 2 ml del patrón interno, mezclar y enfriar a temperatura ambiente, aforar con dimetilformamida y mezclar. Esta solución contiene 80 mcg/ml aproximadamente de Nitrofurantoína (08.01, 08.08)(09.01).

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar no menos de 20 cápsulas y calcular su contenido neto promedio, mezclar los contenidos, pesar exactamente una cantidad de la mezcla equivalente a alrededor de 100 mg de Nitrofurantoína, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar 40 ml de dimetilformamida, agitar durante 15 minutos, aforar con el mismo disolvente y mezclar, filtrar una porción de la solución a través de papel Whatman número 3. Transferir una alícuota de 1 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, adicionar una alícuota de 2 ml de la solución del patrón interno, mezclar y enfriar a temperatura ambiente, aforar con dimetilformamida y mezclar. Filtrar a través de papel Whatman número 3, descartando los primeros mililitros del filtrado (08.01, 08.08)(09.01).

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No.	14 DE 18
------------	----------



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

CONDICIONES DEL EQUIPO:

Fase móvil	:	mezcla de solución reguladora pH 7.0-acetonitrilo (88:12), filtrada y desgasificada
Detector	:	de ultravioleta
Longitud de onda	:	254 nm
Columna	:	de 30 cm (0.9836 pies) x 3.9 mm (0.1535 pulgadas) empacada con partículas de cerámica o sílica porosa de 3 a 10 micrómetros de diámetro, recubiertas químicamente con octadecilsilano
Flujo	:	1.6 ml/minuto

PROCEDIMIENTO

inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (5 a 10 mcl aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia, registrar los picos respuesta y ajustar los parámetros de operación para que el coeficiente de variación, no sea mayor que 2.0%. El tiempo de retención para el pico de Nitrofurantoína debe ser de aproximadamente 8 minutos y la altura de los picos de aproximadamente la mitad de la escala. El factor de resolución de los picos de Acetanilida y Nitrofurantoína no debe ser menor que 3.0 (08.01, 08.08).

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (5 a 10 mcl aproximadamente) de la preparación del patrón de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas como se indica en la Norma IMSS mencionada (07.13).

Calcular los miligramos de Nitrofurantoína en la porción de muestra tomada, por medio

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 15 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

de la siguiente fórmula:

$$1.25 C (R_u/R_s)$$

donde:

- C = concentración en microgramos por mililitro de la preparación del patrón de referencia (80 mcg/ml aproximadamente)
- R_u = área relativa obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra
- R_s = área relativa obtenida en el cromatograma con la preparación del patrón de referencia

Relacionar el valor obtenido con el contenido neto promedio por cápsula, obtenido al principio de la valoración.

Cada cápsula debe contener de 90.0 mg a 110.0 mg de Nitrofurantoína (08.01, 08.08).

06. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Las cápsulas de Nitrofurantoína deben conservarse en envases bien cerrados, protegidos contra la acción de la luz (08.02, 08.03, 08.08), que garanticen la estabilidad del producto en las condiciones atmosféricas (temperatura y humedad) imperantes en las regiones del país, durante la vida útil expresada en el marbete.

Almacenar en locales cubiertos, protegidos de la lluvia y de la exposición directa a los rayos del sol, así como de fuentes de calor y(o) vapores.

07. REFERENCIAS NORMATIVAS

- 07.01. Ley General de Salud, Título Décimosegundo, Capítulo I, Artículos 209 y 210.

FECHA	27-01-99
VALIDEZ	28-03-99

PAGINA No. 16 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

- 07.02 Reglamento de Insumos para la Salud, Título Segundo, Sección Segunda, Envasado y Etiquetado.
- 07.03 Instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud.
- 07.04 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Título Vigésimocuarto - Envasado de los Productos.
- 07.05 Norma IMSS - JCC Requisitos para Empaques Colectivos de Artículos de Consumo.
- 07.06 Guía de Inspección UCTI-I-001 Cápsulas, Tabletas, Comprimidos, Grageas, Perlas, Ovulos o Supositorios. Fascículo de Medicamentos.
- 07.07 Norma IMSS - JCC-01/M5.901 Soluciones Volumétricas.
- 07.08 Norma IMSS - JCC-01/M5.249 Soluciones Reguladoras.
- 07.09 Norma IMSS - JCC-01/M5.361 Espectrofotometría de Absorción al Infrarrojo.
- 07.10 Norma IMSS - JCC Prueba de Disolución.
- 07.11 Norma IMSS - JCC-01/M5.360 Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta Visible.
- 07.12 Norma IMSS - JCC Uniformidad de Dosis.
- 07.13 Norma IMSS - JCC Cromatografía de Líquidos.
- 08. BIBLIOGRAFIA
- 08.01 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6a Ed., Secretaría de Salud, México, D. F., 1994, pp. 1299 y 1300.

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 17 DE 18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

NITROFURANTOINA, CAPSULAS

- 08.02. AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists 7272 Wisconsin Ave. Bethesda, MD 20814, 1998, pp. 690, 692 y 693.
- 08.03. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 31st Ed., The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN England, 1996, pp. 256-257 y 2157.
- 08.04. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos 1996. Diario Oficial de la Federación, Tomo DXXVIII, No. 14, del 15 de noviembre de 1996, Segunda Sección, pp. 74 y 114.
- 08.05. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, World Health Organization, Geneva, 1996, p. 416.
- 08.06. Suplemento 1 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6a. Ed., Secretaría de Salud, México, D. F., 1995, p. 1669.
- 08.07. The Merck Index, 12th Ed., Merck and Co., Whitehouse Station N. J., 1996, p. 1134.
- 08.08. The United States Pharmacopeia, 23 Ed., National Formulary 18 Ed., Rand McNally 1133 County Street, Taunton, MA. 1995, pp. 1085, 1086, 1666, 1796 y 2024.
- 08.09. Sixth Supplement, USP 23, NF 18, Rand McNally, 1133 County Street, Taunton, MA, 1997, pp. 3702 y 3703.
- 08.10. Analytical Profiles of Drugs Substances, Ed. Klaus Florey, Academic Press, Vol. 5, New York, USA 1976, pp. 348 y 349.
09. ASESORIA
- 09.01 Laboratorio de Formas Sólidas e Investigación, de la Unidad de Control Técnico de Insumos del IMSS.

FECHA	27-01-99
VIGENCIA	28-03-99

PAGINA No. 18 DE 18

ANEXO II

Métodos generales de análisis. UNIFORMIDAD DE DOSIS (Fecha 29-05-96, vigencia 28-07-96). Esta norma cancela a las Normas Uniformidad de Contenido y Variación de Peso, de fechas Noviembre/85.

1. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN. Esta norma establece los métodos de prueba para determinar la Uniformidad de Dosis, la cual se puede demostrar mediante las pruebas de Variación de Masa y de Uniformidad de Contenido y describe las condiciones generales para su aplicación. Esta Norma es aplicable a todos aquellos productos cuya norma específica así lo indique, y si es necesario, cuando las características del producto lo requieran.

2. FUNDAMENTO

2.1. VARIACIÓN DE MASA

Esta prueba se basa en la medición de la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea. la variación se expresa en términos de desviación estándar relativa.

2.2. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del contenido del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar su variación, la cual se expresa en términos de desviación estándar relativa.

3. ALCANCE

3.1. VARIACIÓN DE MASA

Es aplicable a tabletas, cápsulas blandas y duras, sólidos y sólidos estériles como polvos y liofilizados con o sin sustancias activas, agregadas, cuando la forma farmacéutica a analizar contenga 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50% o más de la masa total de la unidad de dosis.

3.2. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Es aplicable a todas las formas farmacéuticas y necesaria para todas las tabletas recubiertas (grageas), incluyendo las recubiertas con película, sistemas transdérmicos, inhaladores presurizados de dosis medida (aerosoles), suspensiones en envases de dosis única o en cápsulas blandas, supositorios, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única o cuando el principio activo se encuentre en la forma farmacéutica en menores proporciones que las establecidas en Variación de Masa.

4. CONDICIONES DE LAS PRUEBAS

En las pruebas deben emplearse aparatos debidamente calibrados y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se indiquen otras condiciones.

La muestra debe ser de no menos de 30 unidades de dosis, de un mismo lote y muestreadas al azar.

5. PROCEDIMIENTOS PARA VARIACIÓN DE MASA

5.1. TABLETAS

Pesar exactamente 10 tabletas individualmente. con el resultado de la valoración del principio Activo obtenido como se indica en la Norma específica del producto, calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas.

5.2. CÁPSULAS DURAS, SÓLIDOS EN ENVASES DE DOSIS ÚNICA Y SÓLIDOS ESTÉRILES PARA USO PARENTERAL

Pesar exactamente 10 unidades individualmente para obtener el peso bruto, identificar cada unidad. Vaciar el contenido de cada cápsula o envase por un método adecuado y pesar exactamente cada cápsula o envase vacío y calcular el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas o envases vacíos correspondientes. Con el resultado de la Valoración del Principio activo obtenido como se indica en la Norma específica del producto, calcular el contenido de principio activo en cada una de las 10 unidades.

6. PROCEDIMIENTOS PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

6.1. Analizar individualmente 10 unidades de dosis a menos que se indique otra cosa en la Norma específica del producto. Si el método indicado para la Uniformidad de Contenido es el mismo que el de la Valoración del principio Activo y la cantidad del o de los principios activos en cada unidad de dosis es menor que la requerida para la Valoración, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas, hasta que la concentración de los principios activos en la solución final sea igual que la del procedimiento para la valoración o en el caso de análisis por titulación, si es necesario se puede utilizar una solución titulante más diluida para tener un volumen adecuado en la titulación. Si se realiza alguna de las modificaciones antes mencionadas, hacer las correcciones necesarias para efectuar los cálculos.

7. CALCULO DE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA (DER)

Emplear la siguiente fórmula:

$$s = [\sum(X_i - \bar{X})^2 / n - 1]^{1/2}$$

$$DER = 100s / \bar{X}$$

donde:

s=desviación estándar de la muestra.

DER=desviación estándar relativa (desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje del promedio).

n=número de unidades probadas.

X=promedio de los valores obtenidos con las unidades probadas, expresado como un porcentaje de lo indicado en el marbete.

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ =valores individuales (X_i) de las unidades probadas expresados como un porcentaje de lo indicado en el marbete.

8. INTERPRETACIÓN

Si el promedio de los límites especificados en la Valoración del Principio Activo de la Norma específica del producto es menor o igual que el 100%, aplicar las siguientes interpretaciones.

8.1. TABLETAS, COMPRIMIDOS, GRAGEAS, SUPOSITARIOS, SUSPENSIONES EN ENVASES DE DOSIS ÚNICA, SÓLIDOS EN ENVASES DE DOSIS ÚNICA, INCLUYENDO SÓLIDOS ESTÉRILES Y SÓLIDOS ESTÉRILES PARA USO PARENTERAL

A menos que se indique otra cosa en la Norma específica del producto. Los requisitos para la uniformidad de Dosis se cumplen, si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de Variación de Masa o por el de Uniformidad de Contenido, se encuentra dentro del rango del 85.0% al 115.0% de la cantidad indicada en el marbete, y si la desviación estándar relativa es igual o menor que el 6.0%.

Si una unidad de dosis se encuentra fuera del rango del 85.0% al 115% y ninguna fuera del rango del 75.0% al 125.0% de la cantidad indicada en el marbete, o si la desviación estándar relativa es mayor que el 6.0%, o si ambas condiciones se presentan, probar las 20 unidades de dosis restantes. Los requisitos se cumplen sí, no más de una de las 30 unidades de dosis se encuentra fuera del rango del 85.0% al 115.0% y ninguna fuera del rango del 75.0% al 125.0% de la cantidad indicada en el marbete, y si la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no es mayor que el 7.8%.

8.2. CÁPSULAS, SISTEMAS TRANSDERMICOS, INHALACIONES Y TABLETAS MOLDEADAS

A menos que se indique otra cosa en la Norma específica del producto, los requisitos para la Uniformidad de Dosis se cumplen si la cantidad del principio activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de Variación de masa o por el de Uniformidad de Contenido, se encuentra dentro del rango del 85.0% al 115.0% y ninguna fuera del rango del 75.0% al 125.0% de la cantidad indicada en el marbete y la desviación estándar relativa es igual o menor que el 6.0%.

ANEXO III

Nitrofurantoína Cápsulas. USP 23-NF 18, 1er. suplemento, pp. 2486.

Adicionar lo siguiente:

*Disolución<711>-

Medio: Buffer de fosfatos pH 7.2 (+/- 0.05); 900 ml.

Aparato 1: 100 rpm.

Tiempos: 1 hora; 3 horas; 8 horas.

Procedimiento- Determinar la cantidad de $C_8H_6N_4O_5$ disuelta de porciones filtradas de las soluciones ensayadas, adecuadamente diluídas con medio de disolución necesario; la absorbancia obtenida a la longitud de onda de máxima absorción, deberá ser cercana a 375nm; si es necesario comparar con una solución estándar de concentración conocida de Nitrofurantoína USP RS en el mismo medio.

Tolerancias- El porcentaje de la cantidad etiquetada de $C_8H_6N_4O_5$ disuelta a 1 hora deberá de estar de acuerdo a la Tabla 1 de Aceptación que se encuentra en Drug Release <724>, y los porcentajes disueltos a los tiempos de 3 y 8 horas de acuerdo a el criterio para el fin del ensayo en la Tabla 1 de Aceptación dentro del Drug Release <724>.

Tiempo (Horas)	Porcentaje disuelto
1	Entre 20% y 60%
3	No menos del 45%
8	No menos del 60%

ANEXO IV

Tabla de Aceptación para la prueba de Disolución, USP 23, p. 1796, 1995 (<724> Drug release).

ETAPA 1: Ningún valor individual debe quedar fuera de cada uno de los rangos establecidos y ningún valor individual es menor que la cantidad establecida al final del tiempo de prueba.

ETAPA 2: El promedio de los 12 valores cae dentro de cada uno de los rangos establecidos y no es menor que la cantidad establecida al concluir el tiempo de prueba; ningún valor es mayor que el 10% del contenido etiquetado fuera de cada uno de los rangos establecidos y ningún valor es mayor que 10% del contenido etiquetado por debajo de la cantidad establecida al final del tiempo de prueba.

ETAPA 3: El valor promedio de las 24 unidades cae dentro de cada uno de los rangos establecidos y no es menor que la cantidad establecida al concluir el tiempo de prueba, no más de dos de las 24 unidades son mayores que el 10% del contenido etiquetado fuera de cada uno de los rangos establecidos y no más de dos son mayores que el 10% del contenido etiquetado por debajo de la cantidad establecida al concluir el tiempo de prueba y ninguna es mayor que el 20% del contenido etiquetado fuera de cada uno de los rangos establecidos o mayor que 20% del contenido etiquetado por debajo de la cantidad establecida al concluir el tiempo de prueba.