



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**CORRELACION IN VIVO-IN VITRO
DE PRODUCTOS COMERCIALES
DE NITROFURANTOINA**

T E S I S

Que para obtener el Título de ;

Químico Farmacéutico Biólogo

P r e s e n t a :

Martha Molina Monroy



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

I. INTRODUCCION Y OBJETIVO	1
II. REVISION BIBLIOGRAFICA	2
III. PARTE EXPERIMENTAL	4
IV. RESULTADOS	10
V. ANALISIS DE RESULTADOS	30
VI. CONCLUSIONES	49
VII. APENDICE	50
VIII. BIBLIOGRAFIA	

LISTA DE FIGURAS

1.— Curva Patrón de Nitrofurantoína en solución reguladora de fosfatos.	14
2.— Gráfica de valores promedio de la cantidad disuelta contra tiempo de los productos comerciales de Nitrofurantoína. ...	18-22
3.— Curva Patrón de la determinación de Nitrofurantoína en orina.	24
4.— Gráfica de la cantidad acumulada excretada promedio contra tiempo, después de la administración de los productos A, B, C y D.	26
5.— Gráfica de los valores promedio del logaritmo de la velocidad de excreción contra tiempo.	28
6.— Gráfica del logaritmo de la cantidad remanente para ser excretada contra tiempo.	29
7.— Gráfica del logaritmo del porcentaje remanente para ser disuelto contra tiempo.	31-34
8.— Representación log-normal de los datos de disolución de Nitrofurantoína	36-39
9.— Histograma de la concentración media urinaria	43-44
10.— Correlación <i>In vitro-In vivo</i> entre el tiempo de desintegración y la cantidad promedio acumulada excretada en 1 hr.	46
11.— Correlación <i>In vitro-In vivo</i> entre el logaritmo de la cte. de disolución y la cantidad acumulada excretada promedio en 1 hora.	47
12.— Correlación entre la cantidad excretada promedio a las 0.5, 1.0, 1.5, 3.0 y 6.0 hrs. contra la cantidad disuelta a los 5, 10, 15, 30 y 60 min.	48

LISTA DE TABLAS

I.	Medicamentos de Nitrofurantoína estudiados.	5
II.	Diseño Cruzado de 4 vías para el estudio de biodisponibilidad de Nitrofurantoína.	8
III.	Resultados de los controles farmacéuticos en 17 lotes de productos comerciales de Nitrofurantoína.	11-13
IV.	Reproducibilidad de la determinación de Nitrofurantoína en solución reguladora de fosfatos.	13
V.	Resultados del perfil de disolución de 17 lotes de productos comerciales de Nitrofurantoína.	15-17
VI.	Reproducibilidad de la determinación de Nitrofurantoína en orina.	23
VII.	Valores promedio de las cantidades acumuladas excretadas en orina de Nitrofurantoína.	25
VIII.	Valores promedio de velocidades de excreción de Nitrofurantoína en orina.	27
IX.	Constante de disolución.	35
X.	Análisis de Varianza de la cantidad acumulada excretada a las 12 hrs. en el estudio de 4 vías.	41
XI.	Correlación <i>In Vivo-In Vitro</i> para 4 productos comerciales de Nitrofurantoína.	45

INTRODUCCION

1.1. En la actualidad se ha observado que no basta saber que un fármaco se encuentra en la dosis estipulada dentro de un medicamento, para que éste presente el efecto terapéutico deseado.

Anteriormente se consideraba que si un medicamento se desintegraba en un intervalo de tiempo comprendido entre 20 y 30 minutos como máximo garantizaba que su principio activo era liberado y consecuentemente absorbido. Posteriormente se ha visto que este parámetro no es suficiente para asegurar la liberación del principio activo dentro de una forma farmacéutica sólida.

Por esto, hay que considerar los factores que intervienen en el proceso de entrada al organismo del principio activo; dichos factores incluyen las características físicas y químicas del fármaco, así como también del producto final, o sea el medicamento.

Cuando un medicamento es administrado por vía oral se ven involucradas las siguientes etapas: a) liberación del principio activo; b) absorción del fármaco en el sitio de absorción; c) distribución en los diferentes tejidos y d) excreción del fármaco.

Sin embargo, se sabe que en la farmacocinética, después de la administración de un medicamento el paso limitante puede ser la velocidad de liberación del fármaco a partir del medicamento; ya que el proceso de disolución antecede al proceso de absorción, por lo tanto, si algo altera la velocidad de disolución puede también alterar la velocidad de absorción del principio activo.

Debido a esto surgió la prueba de disolución, la cual ha alcanzado una gran importancia debido a que se conoce ahora que es uno de los parámetros "in vitro" pueden predecir la liberación del principio activo de un medicamento dentro del organismo.

No obstante, los parámetros de la prueba de disolución deben de estar respaldados por estudios "in vivo". La biodisponibilidad es la medida de la cantidad relativa y la velocidad con que el fármaco alcanza la circulación sistémica después de su administración al organismo (4). A su vez, la biodisponibilidad es el parámetro "in vivo" que ha demostrado ser eficaz en determinar que el contenido de un medicamento está en posibilidades de ejercer su efecto terapéutico.

Los estudios comparativos de biodisponibilidad entre diferentes medicamentos conteniendo el mismo principio activo son denominados estudios de bioequivalencia.

Estos estudios permiten evaluar la seguridad terapéutica de un medicamento, ya que, a veces suelen presentarse casos de ineficacia terapéutica o signos de toxicidad, dependiendo de la velocidad de absorción del fármaco.

La Nitrofurantoina (NTF) es un fármaco del cual se han reportado problemas de bioinequivalencia (1, 2, 5 y 6). La Nitrofurantoina presenta estos problemas principalmente debido a su formulación, tamaño de cristal y solubilidad (3, 12, 13, 14 y 15).

Debido a las consideraciones biofarmacéuticas mencionadas en la siguiente parte (2.3) y al hecho de que en nuestro país existe una gran demanda de NTF como antibacteriano de vías urinarias, tal y como lo demuestran los datos de importación, manufactura de productos farmacéuticos, así como el hecho de figurar dentro del cuadro básico del I.M.S.S. (22), se puede desprender que es importante estudiar la bioequivalencia de NTF, de esta manera se hace una primera justificación del presente trabajo, como una aportación para exigir que los laboratorios nacionales garanticen la seguridad y eficacia de los medicamentos, en base a los resultados de este estudio, así como de los efectuados anteriormente (27).

Por lo tanto, este trabajo tiene como principales objetivos:

- 1.— Mostrar la correlación existente "*In vivo-In vitro*" para productos comerciales de NTF existentes en el Mercado Nacional.
- 2.— Efectuar el estudio en forma comparativa con el producto innovador, el cual fue el primero que demostró ante la F.D.A. (Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A.) tener características de seguridad y eficacia terapéutica.
- 3.— Demostrar la validez de la prueba de disolución para NTF, bajo las condiciones aquí expuestas, que son las del método oficial de la U.S.P. XX (Farmacopea de los E.U.A.).
- 4.— Mostrar un panorama general con respecto a la calidad de los medicamentos a base de NTF producidos por la industria farmacéutica mexicana.

Para cumplir con los objetivos mencionados fue necesario solicitar los productos en la industria farmacéutica, para lo cual se presentó una carta indicando el objetivo del trabajo en los términos siguientes:

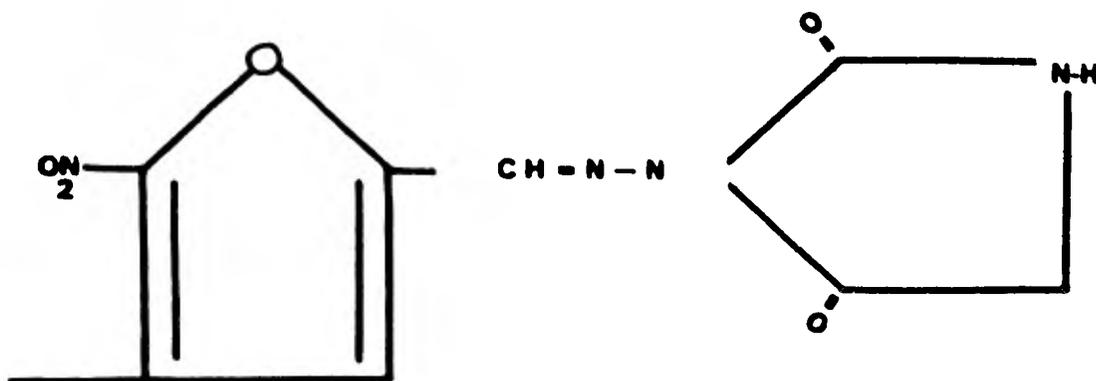
"... se estudiará la bioequivalencia de los productos de NITROFURANTOINA existentes en el Mercado Nacional. Para esto se realizarán estudios "*In Vitro*" (perfil de disolución) e "*In Vivo*" (biodisponibilidad en humanos y se buscará una correlación entre ellos...".

REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1. Aspectos Físicos y Químicos.

2.1.1. Nombre químico: 1-(5-nitro-2-furanil) metilén amino-2,4-imidazolidindiona. (7).

2.1.2. Fórmula Estructural:



2.1.3. Descripción: Cristales en forma de agujas amarillo-naranjas re-cristalizadas en ácido acético. (7).

2.1.4. Punto de Fusión: 260-262°C.

2.1.5. Solubilidad: en agua a pH 4.8 12.4 mg/100 ml,
pH 7.0 20.1 mg/100 ml,
en dimetil formamida (DMF) 8000 mg/ml.

2.1.6. pKa: 7.2.

2.1.7. Espectro de Absorción: la NTF presenta dos máximos de absorción en la región del ultravioleta a 367 y 266 nm, utilizando como disolventes DMF y una solución de acetatos. (16).

2.2. Aspectos Farmacológicos.

2.2.1. Usos: agente quimioterapéutico, antiséptico de vías urinarias. (9).

Tiene un amplio espectro de acción, por lo tanto actúa contra bacterias gram negativas y gram positivas no así contra virus, hongos y rickettsias.

2.2.2. Efectos colaterales: los más frecuentes son náuseas y vómito, y se deben probablemente a la acción de la NTF sobre el S.N.C. (10). Estos efectos se ven disminuidos cuando el medicamento es administrado con leche o con los alimentos (11). Estos efectos también pueden ser disminuidos si el medicamento es administrado en cápsulas conteniendo la forma macrocristalina de NTF.

2.2.3. Absorción, distribución y excreción de NTF: se absorbe rápidamente en la parte alta del intestino delgado. Se distribuye en todos los tejidos del cuerpo, aunque alcanza niveles sanguíneos muy bajos. Se excreta principalmente por vía renal por medio de filtración glomerular y reabsorción tubular (23). La mayor parte es excretada en forma inalterada (40-60%).

2.3. Aspectos Biofarmacéuticos

En el año de 1975 la revista Am. Pharm. Assoc. publicó una monografía biofarmacéutica de NTF. En esta monografía se señalan las evidencias, ya reportadas con anterioridad por varios autores (1, 2, 3 y 5) para con-

siderar a la NTF como un fármaco con tendencias a presentar problemas de bioinequivalencia.

Estas evidencias son:

- 1.— Influencia de la formulación,
- 2.— Su dificultad para absorberse, debido a su baja solubilidad en soluciones ácidas,
- 3.— El tamaño de partícula como factor decisivo para su absorción.

1.— La formulación es importante, ya que, se ha visto que los excipientes, tales como el desintegrante y el aglutinante que acompañan a las formas farmacéuticas sólidas de NTF desempeñan un papel determinante en cuanto a la liberación del principio activo (3, 19, 20 y 21).

2.— La solubilidad de la NTF es baja en soluciones acuosas ácidas, si la NTF se absorbe en la parte alta del intestino delgado y del estómago, en estas regiones de pH es ácido, por lo tanto, la mayor parte del fármaco se encuentra en forma no ionizada, por lo tanto será menor la solubilidad y podría limitar la absorción del fármaco.

3.— Con el propósito de disminuir los efectos colaterales del fármaco surgió la NTF en forma macrocristalina. Como se ha comprobado (11, 13, 14 y 15) a mayor tamaño de partícula hay una menor absorción de este fármaco debido a que hay una menor superficie de contacto, lo que ha disminuido los efectos colaterales.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Controles Farmacéuticos.

Los productos estudiados fueron solicitados y donados directamente por los laboratorios donde son producidos mediante una carta donde se menciona que los resultados son estrictamente confidenciales. Se solicitaron 100 unidades de dosificación de un mismo lote. Se utilizaron también comprimidos del producto innovador (furadantin) de Eaton Laboratories E.U.A., lote 73705, éstos habían sido adquiridos con anterioridad, para otros estudios similares (27). Los medicamentos estudiados contenían 50 ó 100 mg de Nitrofurantoina como único principio activo por unidad de dosificación. En la tabla I se encuentran anotados los medicamentos estudiados, a cada producto se le asignó una clave, al producto innovador se le asignó la letra A.

A los medicamentos se les realizaron pruebas de control farmacéutico en el laboratorio de Control Analítico, División de Estudios Profesionales de la Facultad de Química de la U.N.A.M. Estos controles fueron los siguientes:

Dureza: se sometieron a la prueba 6 unidades de dosificación por cada muestra de medicamentos (24).

Desintegración: Comprimidos en agua destilada a 37°C U.S.P. XX (25).
Comprimidos con cubierta entérica: 30 minutos en jugo gástrico simulado,

TABLA I. MEDICAMENTOS DE NITROFURANTOINA ESTUDIADOS

NOMBRE	CANTIDAD DE LOTES ESTUDIADOS	FORMA FARMACEUTICA	DOSIFICACION
Furadantín (Innovador)	1	Comprimidos	100 mg
Furadex	1	Comprimidos	100 mg
Ditrozona	1	Comprimidos	50 mg
Urifur	2	Comprimidos	100 mg
Fur-ren	1	Comprimidos	50 mg
Fur-ren	1	Comprimidos	100 mg
Teguran	3	Grageas	100 mg
Furadantina	2	Comprimidos	50 mg
Teguran	2	Comprimidos	100 mg
Furadantina	3	Comprimidos	100 mg

sin disco. Y el tiempo necesario para su desintegración en jugo intestinal simulado a 37°C.

Dimensiones: Se tomaron medidas del diámetro y espesor de los comprimidos y grageas, efectuándose esta prueba en 20 unidades por cada muestra de estudio.

Variación de Peso: Se pesaron 20 unidades por cada muestra de estudio, USP XX (25).

Variación de contenido: Se efectuó en cinco unidades por cada producto estudiado. B. P. (26).

Identificación: Se efectuó tanto en las unidades de la prueba de variación de contenido, como en las soluciones de la prueba de contenido. B. P. (26).

3.1.1. Instrumentos.

Espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo Hitachi 200; balanza analítica Bosch, modelo S 2000; vernier Scala; durímetro Schleuniger, modelo 2E/ 106; aparato de desintegración Kinet.

3.1.2. Reactivos.

Nitrofurantoina microcristalina anhidra, proporcionada por Norwich de México; N,N-dimetilformamida, grado reactivo (J. T. Baker); acetato de sodio, grado reactivo (J. T. Baker); cloruro de sodio, grado reactivo (J. T. Baker); ácido clorhídrico, grado reactivo (J. T. Baker); fosfato monobásico de potasio, grado reactivo (J. T. Baker); hidróxido de sodio, grado reactivo (J. T. Baker).

Jugo gástrico simulado: disolver 2g de cloruro de sodio en 7 ml de ácido clorhídrico, adicionar agua hasta 1000 ml. Tiene pH cercano a 1.2 (F.N.E.U.M.1974) (29).

Jugo intestinal simulado: disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua y se agregan 100 ml de solución 0.2 M de hidróxido

de sodio y 400 ml de agua, se ajusta el pH a 7.5 ± 0.1 con hidróxido de sodio y se diluye con agua hasta 1000 ml. (F.N.E.U.M. 1974). (29).

3.1.3. Método.

Variación de contenido: Pesar un comprimido, pulverizarlo, pesar el equivalente a 30 mg de nitrofurantóina, adicionar 50 ml de N,N-dimetilformamida, agitar durante cinco minutos y adicionar agua hasta aforar a 500 ml. Mezclar, tomar 10 ml de esta solución, llevarlos a otro matraz y aforar a ml con una solución que contenga 1.8% p/v de acetato de sodio y 0.14% de ácido glacial. Medir la absorbancia a 367 nm. Se usa como blanco una solución al 1% v/v de N,N-dimetilformamida en solución de acetato de sodio y ácido acético glacial. $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 765$. Se corrió un estándar en las mismas condiciones. B. P. (26).

El contenido se hizo con el mismo método, pero pesando 20 comprimidos y se efectuó la determinación del contenido de su peso promedio.

La identidad se comprobó con las soluciones de las pruebas anteriores, al observar si se presentaban dos máximos de absorbancia a 266 y 367 nm. B. P. (26).

3.2 Estudios *In Vitro*: Perfil de disolución de 17 diferentes productos comerciales de Nitrofurantóina.

Se determinó el perfil de disolución de 17 productos farmacéuticos comerciales conteniendo 50 y 100 mg de NTF como único principio activo. La prueba de disolución se realizó de acuerdo a las especificaciones de la USP XX (25).

A partir del perfil de disolución se seleccionaron los medicamentos de NTF con velocidades de disolución baja, esperando encontrar la correspondiente biodisponibilidad (BDP) (estudios *in vivo*) y posteriormente establecer una correlación que pudiera ser de utilidad en la predicción del comportamiento *in vivo* de los medicamentos de NTF realizando únicamente la prueba de disolución.

3.2.1. Determinación cuantitativa de Nitrofurantóina en solución reguladora de fosfatos 0.2 M pH 7.2.

Para determinar la concentración de NTF en el medio de disolución, solución reguladora de fosfatos 0.2 M de pH 7.2 (SRF), se empleó el método espectrofotométrico, leyendo las absorbancias en la región del ultravioleta a 367 nm. (25).

3.2.1.1. Instrumentos.

Espectrofotómetro Varian, modelo 634, balanza analítica Mettler, modelo H54AR; balanza granataria Ohaus, modelo Harvard trip, Potenciómetro Corning, modelo 19.

3.2.1.2. Reactivos.

Nitrofurantóina microcristalina anhidra, Norwich de México. Su identi-

ficación se realizó con anterioridad para otros estudios similares (27). N,N-dimetilformamida, grado reactivo (J. T. Baker). Solución de Fosfatos: disolver 27.218 g de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4), (J. T. Baker) en agua y diluir con ésta misma a 1.0.

Solución reguladora de fosfatos 0.2 M pH 7.2 (SRF); colocar 50 ml de la solución de fosfato de potasio monobásico 0.2 M en un matraz aforado de 200 ml, adicionar 3.47 ml de una solución de hidróxido de sodio 0.2 M y diluir con agua hasta el aforo.

3.2.1.3. Método.

En un matraz de 100 ml se colocó una cantidad de 10 mg de Nitrofurantóina, se adicionaron 25 ml de N,N-dimetilformamida para disolver la Nitrofurantóina y se diluyó con SRF hasta llegar al aforo; a partir de esta solución se hicieron diluciones adecuadas para obtener las siguientes concentraciones: 25, 15, 10, 5 y 1 mcg/ml. Se determinó la absorbancia de cada una de las soluciones leyendo directamente en el espectrofotómetro a 367 nm, usando SRF como blanco.

3.2.2. Perfil de disolución de 17 productos farmacéuticos de Nitrofurantóina.

Se realizaron estudios del perfil de disolución de Nitrofurantóina a partir de comprimidos y grageas de 50 y 100 mg, incluyendo al producto innovador.

Este estudio de disolución se efectuó con el objeto de caracterizar el perfil de disolución de los productos, comparar el perfil de cada producto con el producto innovador y seleccionar posteriormente los productos farmacéuticos del mercado nacional a estudiar *in vivo*.

3.2.2.1. Instrumentos.

Los mencionados en 3.2.1.1., más aparato de disolución de canasta rotatoria de 6 vasos, USP-NF, modelo 72 SL (Hanson Research Corporation), filtros de plástico modelo millipore.

3.2.2.2. Reactivos.

Los mencionados en 3.2.1.2.

3.2.2.3. Método.

Los estudios de disolución se realizaron en 6 unidades de dosificación por producto, siguiendo el método propuesto en la monografía de comprimidos de Nitrofurantóina de la USP XX (25), donde se especifica que "en una hora se debe disolver cuando menos el 25% de la cantidad indicada en el marbete de $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_8$ "; se usa SRF pH 7.2 como medio de disolución y una velocidad de agitación de 100 rpm de la canastilla así como una temperatura constante de 37°C.

Se tomaron alícuotas de 5 ml a los siguientes intervalos de tiempo: 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 135 y 150 min. El análisis de las muestras se realizó por el método espectrofotométrico descrito anteriormente. Para evitar

tomar partículas no disueltas, las alícuotas se tomaron por medio de jeringas ensambladas a los filtros millipore. Inmediatamente después de tomar la alícuota se reponía el mismo volumen con SRF a 37°C.

3.3 Estudios *In Vivo*: biodisponibilidad de Nitrofurantóina en humanos.

Se realizaron estudios de biodisponibilidad con dosis únicas de 100 mg del fármaco en 12 sujetos sanos de ambos sexos (9 hombres y 3 mujeres), en estado de ayuno. Se controló la ingestión de cualquier fármaco una semana antes del estudio y durante el tiempo que duró el mismo. También se controló la cantidad y tipo de alimentación, así como el tiempo de ingestión de éstos.

3.3.1. Determinación de Nitrofurantóina en orina.

TABLA II. DISEÑO CRUZADO DE CUATRO VIAS PARA EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DEL PRODUCTO INNOVADOR (A) VS. TRES PRODUCTOS DEL MERCADO NACIONAL (B, C y D).

GRUPO	VOLUNTARIO	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
I	1	A	B	D	C
	2	A	B	D	C
	3	A	B	D	C
II	4	B	C	A	D
	5	B	C	A	D
	6	B	C	A	D
III	7	C	D	B	A
	8	C	D	B	A
	9	C	D	B	A
IV	10	D	A	C	B
	11	D	A	C	B
	12	D	A	C	B

Día 1.— 15 Noviembre 1980

Día 2.— 20 Noviembre 1980

Día 3.— 29 Noviembre 1980

Día 4.— 5 Diciembre 1980

Para la cuantificación de Nitrofurantóina en orina se utilizó el método colorimétrico. basado en el reportado por Conklin (28), aunque se realizaron algunas modificaciones (27).

3.3.1.1. Instrumentos.

Espectrofotómetro Varian, modelo 634; Centrífuga clínica, modelo Dymac
TM; Vortex, thermolyne MixTM: Balanza Analítica Mettler, modelo H545R.

3.3.1.2. Reactivos.

Los mismos que en 3.2.1.2., además Sulfato de amonio, grado reactivo (J. T. Baker); Metanol, grado reactivo (J. T. Baker); Nitrometano, grado reactivo (J. T. Baker), Hidróxido de hiamina en metanol 0.04 M (Sigma Chemical Company).

3.3.1.3. Método.

En un tubo de ensaye con tapón de rosca se colocó 1 ml de orina, 3 ml de nitrometano y 1 ml de solución acuosa saturada de sulfato de amonio, el contenido del tubo se mezcló vigorosamente en Vortex durante 1 minuto, se centrifugó a 2000 rpm durante 5 minutos. Se extrajo 1 ml de la fase orgánica y se pasó a otro tubo de ensaye limpio, a este tubo se le adicionó posteriormente 1 ml de la solución 0.04 M de hidróxido de hiamina en metanol, se agitó y se leyó su absorbancia a una longitud de onda de 400 nm.

Con anterioridad se preparó una curva estándar de Nitrofurantoína en orina. El intervalo adecuado de al curva patrón se preparó en las siguientes concentraciones: 80, 40, 20, 10 y 5 mcg/ml.

3.3.2. Bioequivalencia de cuatro productos de Nitrofurantoína.

Se efectuó el estudio de bioequivalencia de NTF a partir de cuatro productos diferentes. Se siguió un diseño cruzado de cuatro vías como se muestra en la tabla II. Se comparó la biodisponibilidad del producto innovador con la de tres productos del mercado racional, seleccionados en base a su bajo comportamiento de disolución (ver figura No. 2, gráfica del perfil de disolución), de la prueba oficial de la USP (25). Este estudio de biodisponibilidad se realizó con 12 voluntarios sanos de ambos sexos (9 hombres y 3 mujeres), con edades comprendidas entre 20 y 28 años, peso entre 55 y 75 Kg. con análisis de bioquímica sanguínea (glucosa, urea y creatinina) dentro de los límites normales. Las características físicas de los voluntarios se especifican en el apéndice I.

El protocolo del experimento fue el siguiente:

- 1.— Voluntarios sanos sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias a fármacos.
- 2.— Los voluntarios no tomaron fármaco alguno cuando menos una semana antes del día del estudio y durante el tiempo que duró el mismo.
- 3.— No ingirieron alimentos después de las 23 horas del día anterior al de cada estudio.
- 4.— A cada voluntario se le proporcionó una probeta graduada de 250 ml, un juego de 11 tubos con tapón, numerados en forma progresiva del 1 al 11, con su identidad y fecha de estudio en una etiqueta.

- 5.— Vaciaron la vejiga a las 7:45 a.m. sin haber tomado el medicamento se recolectó una muestra de orina, anotando el volumen total y la hora correspondiente al número uno.
- 6.— Se tomaron el medicamento a las 8.0 a.m. con 250 ml de agua.
- 7.— Después de la administración del medicamento, se realizó la recolección de muestras de orina con el siguiente horario: 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 y 12.0 hrs.
- 8.— En cada toma de muestra se aseguró el vaciamiento completo de la vejiga, anotando el volumen de cada muestra y aforando a 100 ml en caso de que el volumen fuera menor.
- 9.— Se tomaron 250 ml de agua cada hora después de la administración del medicamento hasta la cuarta hora.
- 10.— Inmediatamente después de coleccionar cada muestra de orina, se congelaba a -5°C hasta el momento de su análisis.
- 11.— Cuatro horas después de administrado el fármaco, se permitió la ingestión de un desayuno ligero igual para todos los voluntarios consistente en: dos sandwiches de atún, ensalada de durazno, gelatina y agua de tamarindo.
- 12.— A las ocho horas de iniciado el estudio, los voluntarios tomaron la siguiente comida: sopa de arroz, budín de carne, ensalada de lechuga, frijoles, tostadas, café y pastel.

Al momento de efectuar el análisis de las muestras se realizó una curva patrón de NTF en orina por el método indicado en 3.3.1.3.

RESULTADOS

4.1. Pruebas de Control Farmacéutico.

En la tabla III se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control efectuadas en los medicamentos estudiados. Las pruebas realizadas fueron las siguientes:

- a) Identidad; se efectuó en 5 comprimidos de cada producto.
- b) Variación de Contenido; se realizó en 5 unidades por cada producto.
- c) Contenidos; se efectuó en 20 comprimidos por cada producto.
- d) Tiempo de desintegración, se efectuó en 6 comprimidos por producto.
- e) Dureza; se efectuó en 6 unidades por producto.
- f) Dimensiones; se realizó en 20 comprimidos por producto.

4.2. Determinación de Nitrofurantoina en solución reguladora de fosfatos 0.2M, pH 7.2.

Los resultados obtenidos al seguir los lineamientos explicados en la sección 3.2.1. se presentan en la tabla IV, se obtuvieron datos muy homogéneos, tal y como lo demuestran los datos de desviación estándar en cada intervalo de concentración. En la figura No. 1 se presenta la gráfica de la curva patrón de Nitrofurantoina en solución reguladora de fosfatos 0.2 M,

pH 7.2. Mediante un análisis de regresión promedio de absorbancias (tabla IV), se obtuvo la ecuación de la línea recta con pendiente (m) de 0.074, intercepto al origen (b) 0.017 y un coeficiente de correlación (r) de 0.999.

TABLA III. RESULTADOS DE LOS CONTROLES FARMACEUTICOS EFECTUADOS A 17 PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Clave del late	n -- x	Dureza (Kg) 6 s	Desintegración (minutos) 6		Dimensiones (cm)			
			x	s	Diámetro 20		Espesor 20	
					x	s	x	s
A*	4.10	1.00	0.65	0.05	—	—	—	—
B	8.50	0.80	46.91**	11.92	0.98	0.00	0.50	0.00
C	7.30	0.51	20.66	2.20	0.80	0.00	0.30	0.00
D	7.83	0.22	12.22	1.57	0.80	0.00	0.30	0.00
E	5.83	1.52	13.38	0.53	0.98	0.01	0.28	0.01
F	6.10	0.15	14.31	4.70	0.98	0.00	0.28	0.00
G	11.26	0.58	8.16	2.60	0.99	0.01	0.39	0.01
H	3.90	1.32	***	***	0.70	0.00	0.30	0.10
I	9.56	1.33	9.58	3.03	0.97	0.00	0.38	0.10
J	14.20	4.62	5.03	2.61	0.95	0.01	0.37	0.01
K	10.33	1.13	6.39	0.39	0.80	0.00	0.29	0.00
L	****	****	3.50	1.74	0.78	0.01	0.45	0.01
M	4.96	11.86	85.75**	23.49**	1.01	0.01	0.63	0.00
N	****	****	***	***	0.69	0.00	0.29	0.01
O	8.71	1.35	49.00**	14.32**	1.00	0.00	0.56	0.01
P	5.01	0.79	2.15	0.44	0.90	0.01	0.29	0.00
Q	4.25	0.54	1.57	0.65	1.07	0.01	0.33	0.01

* Producto Innovador.

** No pasan las especificaciones de la U.S.P.

*** Se desintegraron en jugo gástrico simulado (tenían cubierta entérica).

**** No dieron prueba de dureza por encontrarse húmedas.

TABLA III. (CONT.) RESULTADOS DE LOS CONTROLES FARMACEUTICOS EFECTUADOS A 17 PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Clave del Lote	Variación de Contenido						
	1	2	3	4	5	x	s
A*							
B	97.3	99.6	103.8	100.7	97.8	99.8	2.2
C	97.8	96.9	95.4	98.3	95.6	96.8	1.1
D	51.1	49.8	50.1	53.0	50.0	50.8	1.6
E	83.0	82.2	80.2	95.8	85.9	85.4**	6.1
F	79.5	83.3	88.7	69.5	69.4	78.1**	8.5
G	101.6	100.4	110.8	98.1	99.9	102.2	4.5
N	95.4	104.8	98.4	98.5	99.4	99.2	3.2
I	100.3	99.6	103.6	102.0	100.8	101.3	1.4
J	97.6	94.3	101.3	94.5	99.7	97.5	2.7
K	52.3	54.0	49.7	48.8	50.6	51.1	1.9
L	98.4	99.5	97.6	102.4	103.6	100.3	2.3
M	86.9	87.8	89.8	88.3	90.1	88.6**	1.2
H	50.3	52.9	55.1	46.2	52.4	51.4	3.0
O	99.3	89.3	96.6	106.5	97.2	97.8	5.5
P	93.6	99.8	99.4	101.7	96.7	98.2	2.8
Q	56.2	54.3	46.4	49.8	49.1	51.2	3.5

1, 2, 3, 4 y 5 = número de comprimidos en que se efectuó la prueba (contenido en mg/comprimido).

* Producto innovador.

** No pasan las especificaciones de la USP XX.

TABLA III. (CONT.) RESULTADOS DE LOS CONTROLES FARMACEUTICOS EFECTUADOS A 17 PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Clave del Lote	Identidad	Contenido (porcentaje)	Variación de Peso (gramos)	
			x	s
A*	Positiva	99.5 %	0.384	
B	Positiva	101.0	0.364	0.006
C	Positiva	96.0	0.218	0.004
D	Positiva	101.9	0.211	0.000
E	Positiva	87.8**	0.237	0.004
F	Positiva	82.0**	0.239	0.004
G	Positiva	103.7	0.388	0.007
H	Positiva	101.9	0.112	0.008
I	Positiva	100.3	0.377	0.005
J	Positiva	98.3	0.377	0.000
K	Positiva	100.8	0.211	0.000
L	Positiva	101.0	0.184	0.004
M	Positiva	90.3**	0.500	0.015
N	Positiva	100.2	0.106	0.009
O	Positiva	104.0	0.408	0.008
P	Positiva	99.0	0.244	0.003
Q	Positiva	102.0	0.381	0.009

* Producto innovador.

** No pasan las especificaciones de la USP XX.

TABLA IV. REPRODUCIBILIDAD DE LA DETERMINACION DE NITROFURANTOINA EN SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS pH 7.2.

Concentración de NTF mcg/ml.	Absorbancia				
	1	2	3	x	s
25	1.851	1.855	1.844	1.850	0.004
15	1.115	1.119	1.156	1.130	0.018
10	0.755	0.756	0.786	0.765	0.014
5	0.377	0.378	0.410	0.388	0.015
1	0.074	0.083	0.098	0.085	0.010

r = 0.999 coeficiente de correlación

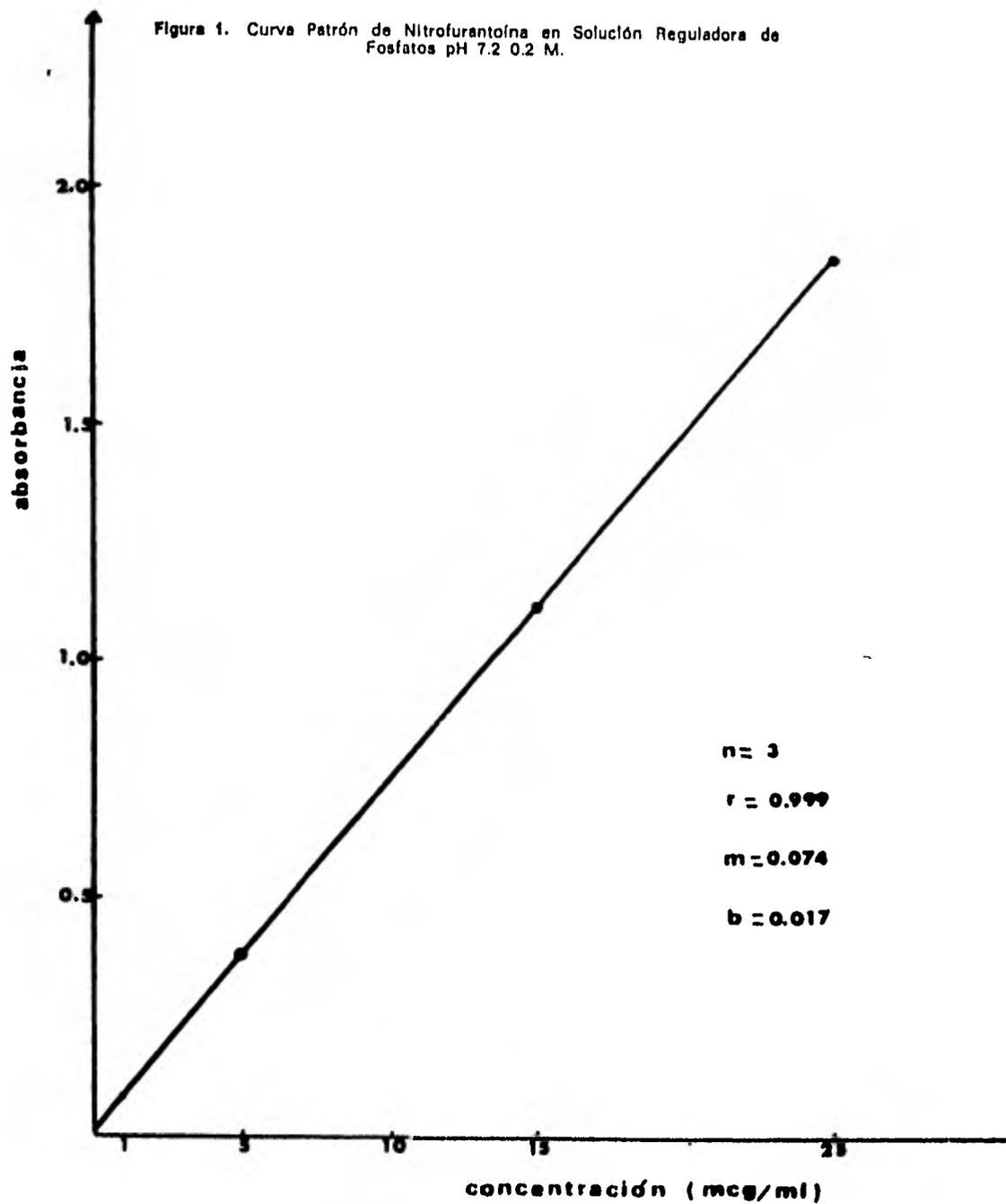
m = 0.074 pendiente

b = 0.017 intercepto al origen

x = valor promedio de absorbancias

s = desviación estándar.

Figura 1. Curva Patrón de Nitrofurantoina en Solución Reguladora de Fosfatos pH 7.2 0.2 M.



4.3. Perfil de disolución de 17 productos comerciales de Nitrofurantoina.

Los estudios de velocidad de disolución se realizaron de acuerdo los lineamientos especificados en 3.2.2. de acuerdo a las especificaciones de la USP XX. Las absorbancias de las 6 muestras del producto en estudio se interpolaron en la gráfica de la curva patrón para cada tiempo de muestreo. Cada concentración fue corregida por el factor de dilución y se determinó la cantidad disuelta mediante la siguiente ecuación:

$$Cd_n = X \cdot FD900 + 5 \sum_{s=1}^{n-1} (X \cdot FD)_n$$

donde:

Cd_n = cantidad disuelta a tiempo t

X = concentración de valores obtenidos por interpolación en la curva patrón.

$(X \cdot FD)_n$ = concentración promedio a tiempo t medio de los seis vasos de disolución.

Los resultados de los valores de la cantidad disuelta contra tiempo: (5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 135 y 150 min) se presentan en la tabla V, así como sus valores promedio y sus correspondientes desviaciones estándar. La figura No. 2 resume los valores promedio de la cantidad disuelta contra tiempo para los 17 productos.

4.4 Estudios *in vivo*: biodisponibilidad de Nitrofurantoina en humanos.

TABLA V. RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION A PARTIR DE 17 DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Tiempo (min.)	A		B		C		D		E	
	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s
5	6.62	3.20	0.35	0.0	0.99	0.83	1.80	0.15	4.53	1.32
10	14.26	2.83	0.38	0.04	1.68	0.07	3.13	0.31	9.51	1.98
15	20.14	2.59	0.39	0.03	3.64	1.19	5.34	0.62	14.65	3.13
30	33.06	2.50	1.11	0.70	4.47	1.02	12.18	1.41	29.05	6.80
60	49.37	4.84	5.50	1.05	7.81	1.98	24.10	2.69	47.53	8.15
90	61.21	6.93	11.37	1.03	7.90	1.77	33.54	2.55	57.53	8.27
120	69.47	7.39	18.60	1.99	11.09	3.5	40.73	4.11	63.95	7.62
135	73.54	8.49	19.49	2.48	12.06	2.90	42.17	4.14	64.43	7.47
150	75.70	7.87	19.60	7.40	13.48	2.98	45.17	4.22	66.29	7.63

% = porcentaje promedio de 6 comprimidos disueltos a tiempo t.

s = desviación estándar.

TABLA V. (CONT.) RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE 17 DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Tiempo (min.)	F		G		H		I		J	
	%	s	%	s	%	s	%	s	%	s
5	6.14	1.67	6.32	2.69	12.34	2.55	3.33	3.14	5.19	2.55
10	10.36	3.01	12.18	4.65	18.74	3.61	7.09	5.06	9.50	4.78
15	16.58	5.22	17.93	5.52	27.15	5.40	10.96	7.18	13.47	7.45
30	32.80	7.63	29.33	7.91	49.78	12.11	26.41	12.08	20.31	8.57
60	51.45	11.77	45.72	7.72	77.64	3.79	41.30	10.82	32.91	12.31
90	60.24	13.85	55.44	6.50	86.14	5.73	54.82	14.25	41.42	11.56
120	67.13	14.23	65.13	4.91	92.92	3.07	67.73	10.74	49.39	16.57
135	67.82	13.46	68.43	6.71	96.55	2.78	68.56	9.78	52.50	16.82
150	68.69	14.31	73.28	6.83	98.31	3.44	73.50	13.05	54.01	14.93

% = porcentaje promedio de 6 comprimidos disueltos a tiempo t.
s = desviación estándar.

TABLA V. (CONT.) RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE 17 DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Tiempo (min.)	K		L		M		N	
	%	s	%	s	%	s	%	s
5	6.75	2.86	13.19	1.64	0.0	0.0	0.90	1.88
10	17.75	3.73	17.79	2.77	0.0	0.0	3.18	3.65
15	21.16	4.80	20.99	1.91	2.74	0.42	7.23	4.59
30	32.11	5.67	32.13	2.99	5.90	2.92	18.18	8.44
60	45.12	8.60	44.09	2.37	10.54	6.22	34.25	3.35
90	63.77	11.88	54.20	2.91	14.77	7.90	47.33	2.94
120	68.03	9.05	61.56	3.38	16.72	8.12	58.04	3.54
135	71.59	8.26	63.78	4.78	18.52	8.75	62.00	4.12
150	86.99	10.32	67.25	3.30	19.55	9.92	67.70	3.88

% = porcentaje promedio de 6 comprimidos disueltos a tiempo t.
s = desviación estándar.

TABLA V. (CONT.) RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE 17 DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Tiempo (min.)	O		P		Q	
	%	s	%	s	%	s
5	0.66	0.11	21.32	0.74	10.43	0.47
10	0.82	0.09	34.24	1.74	22.95	1.95
15	1.43	0.52	46.60	1.63	71.00	2.21
30	5.18	2.81	62.80	1.52	86.76	2.48
60	34.33	7.40	66.05	5.41	89.10	3.78
90	52.29	9.01	74.33	5.22	92.95	1.33
120	62.25	8.39	77.08	3.78	94.43	2.64
135	66.68	8.68	81.03	1.90	94.57	3.49
150	68.42	7.90	83.13	2.86	98.39	1.32

% = porcentaje promedio de 6 comprimidos disueltos a tiempo t.

s = desviación estándar.

Figura 2. Gráfica de los valores promedio disuelto contra tiempo de productos comerciales de Nitrofurantoina.

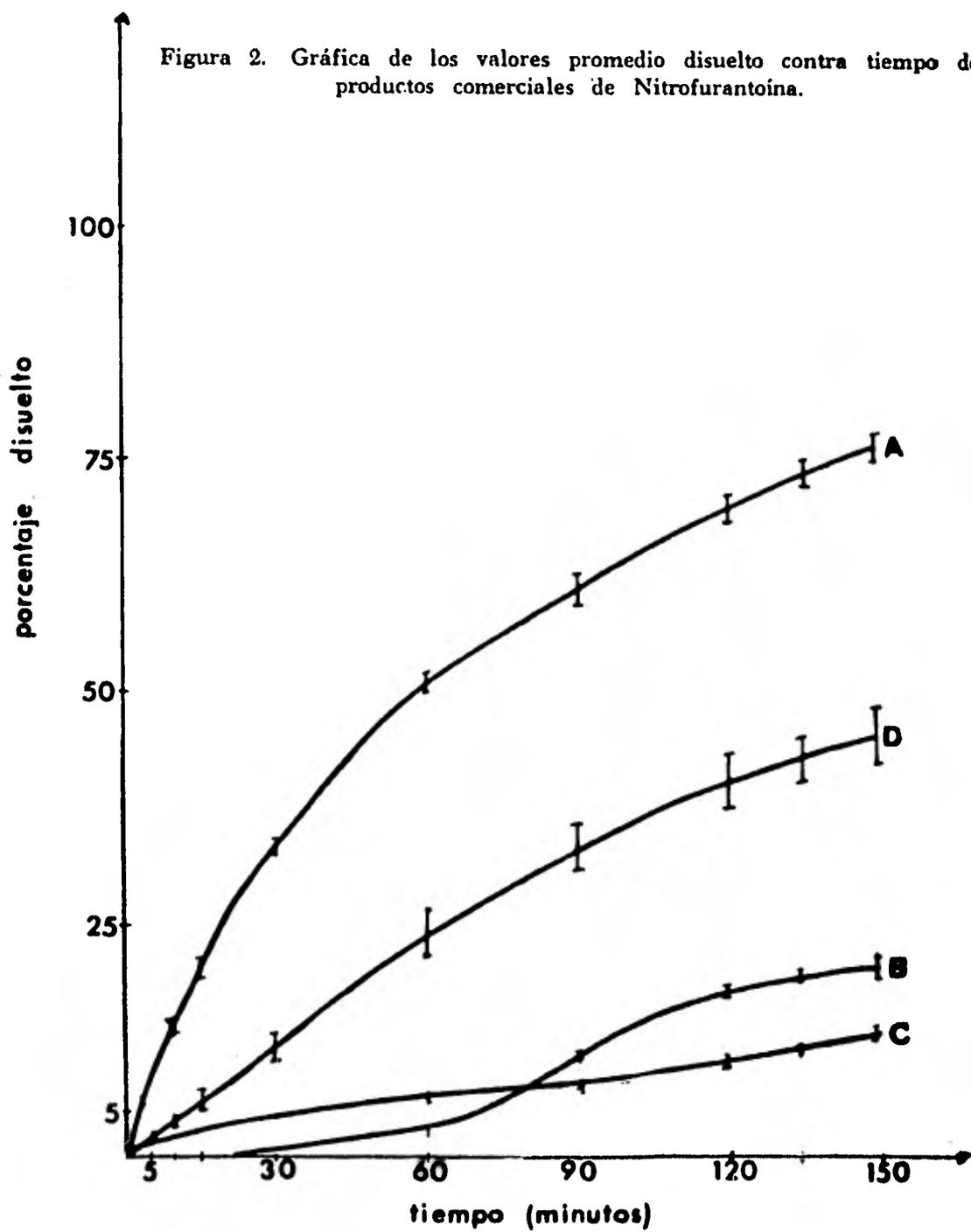


Figura 2. (Cont.) Gráfica de los valores promedio de porcentajes disueltos contra tiempo de productos de Nitrofurantoina.

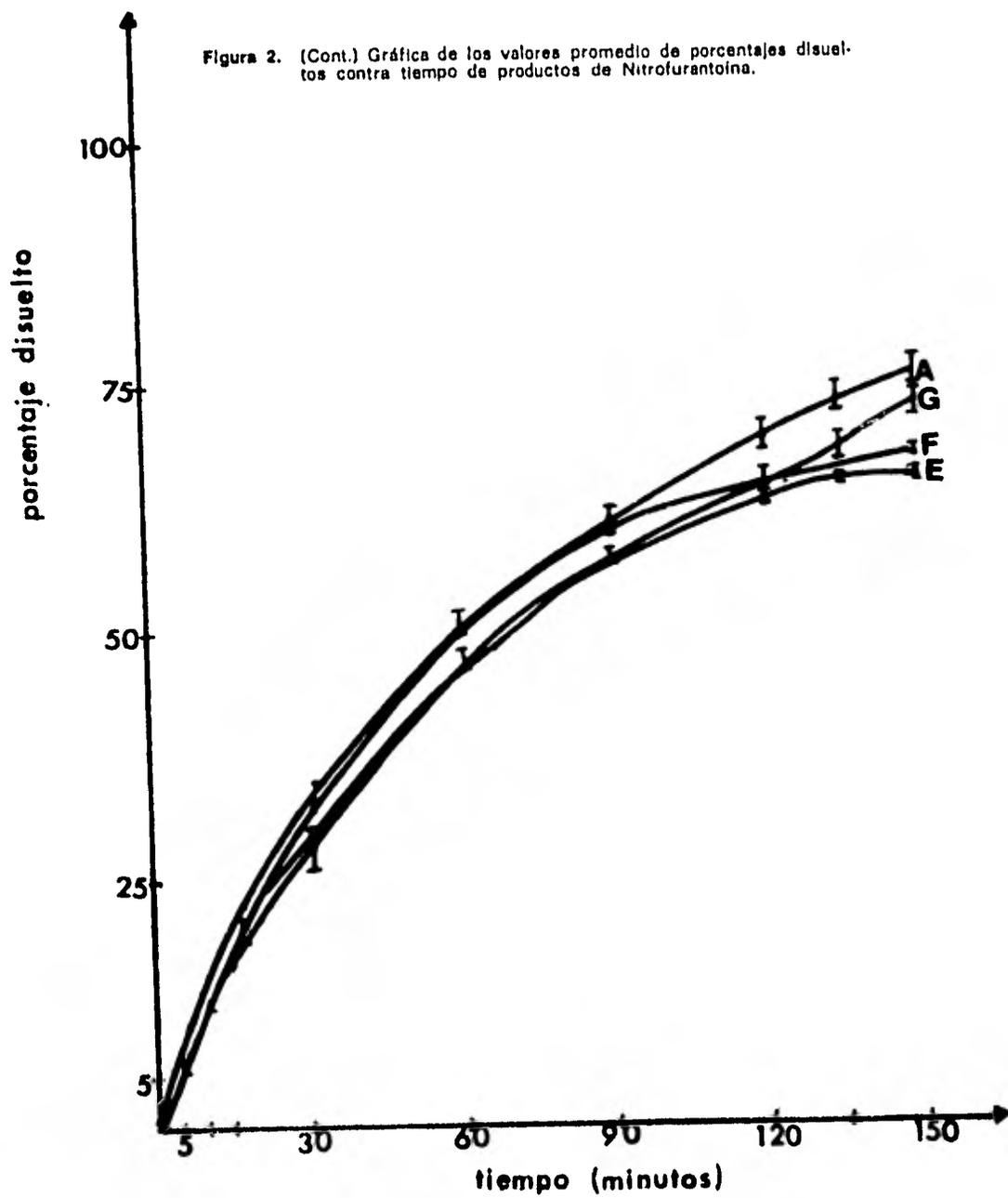


Figura 2. (Cont.) Gráfica de los valores promedio de porcentajes disueltos contra tiempo de productos de Nitrofurantolna.

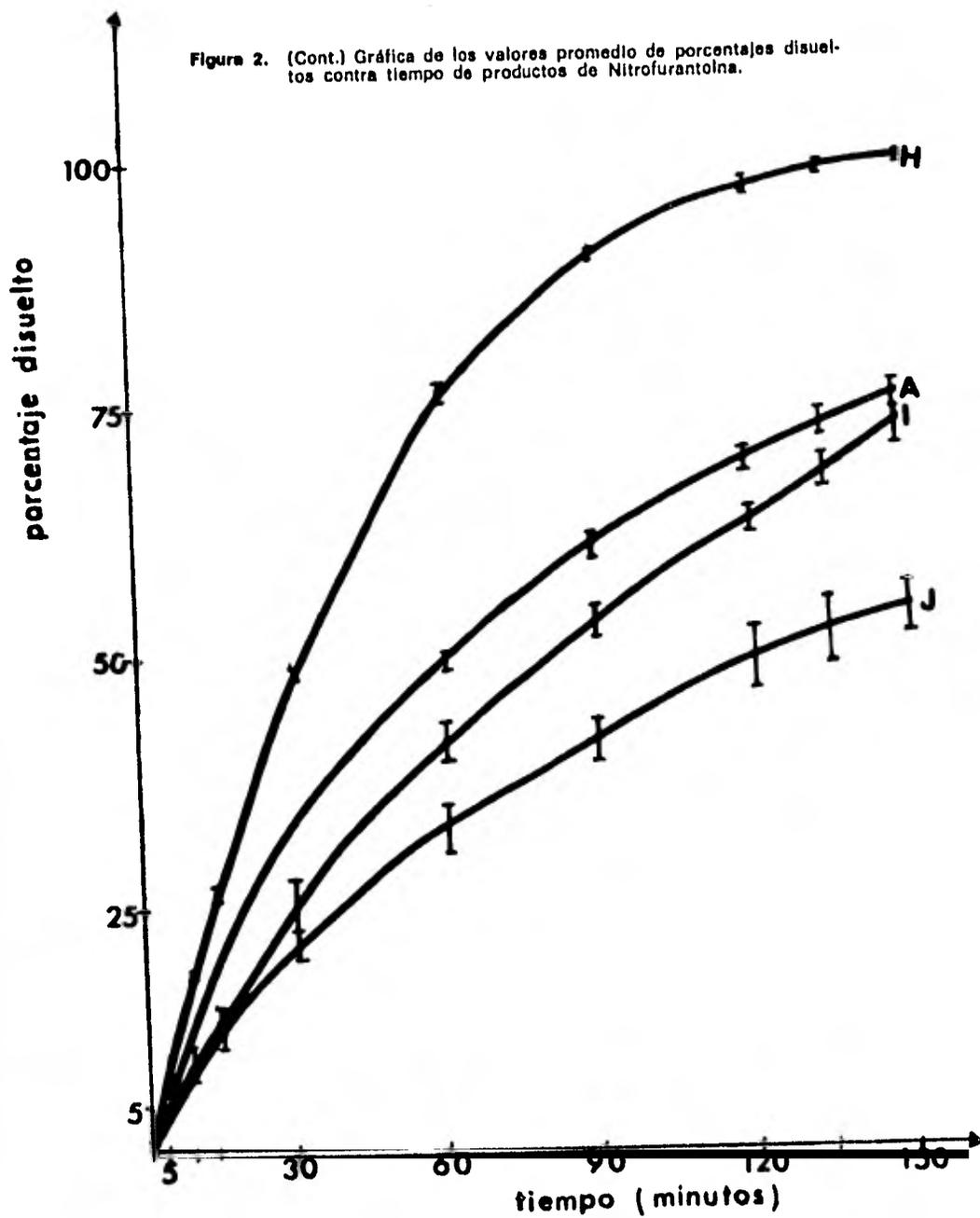


Figura 2. (Cont.) Gráfica de los valores promedio disueltos contra tiempo de productos de Nitrofurantoína.

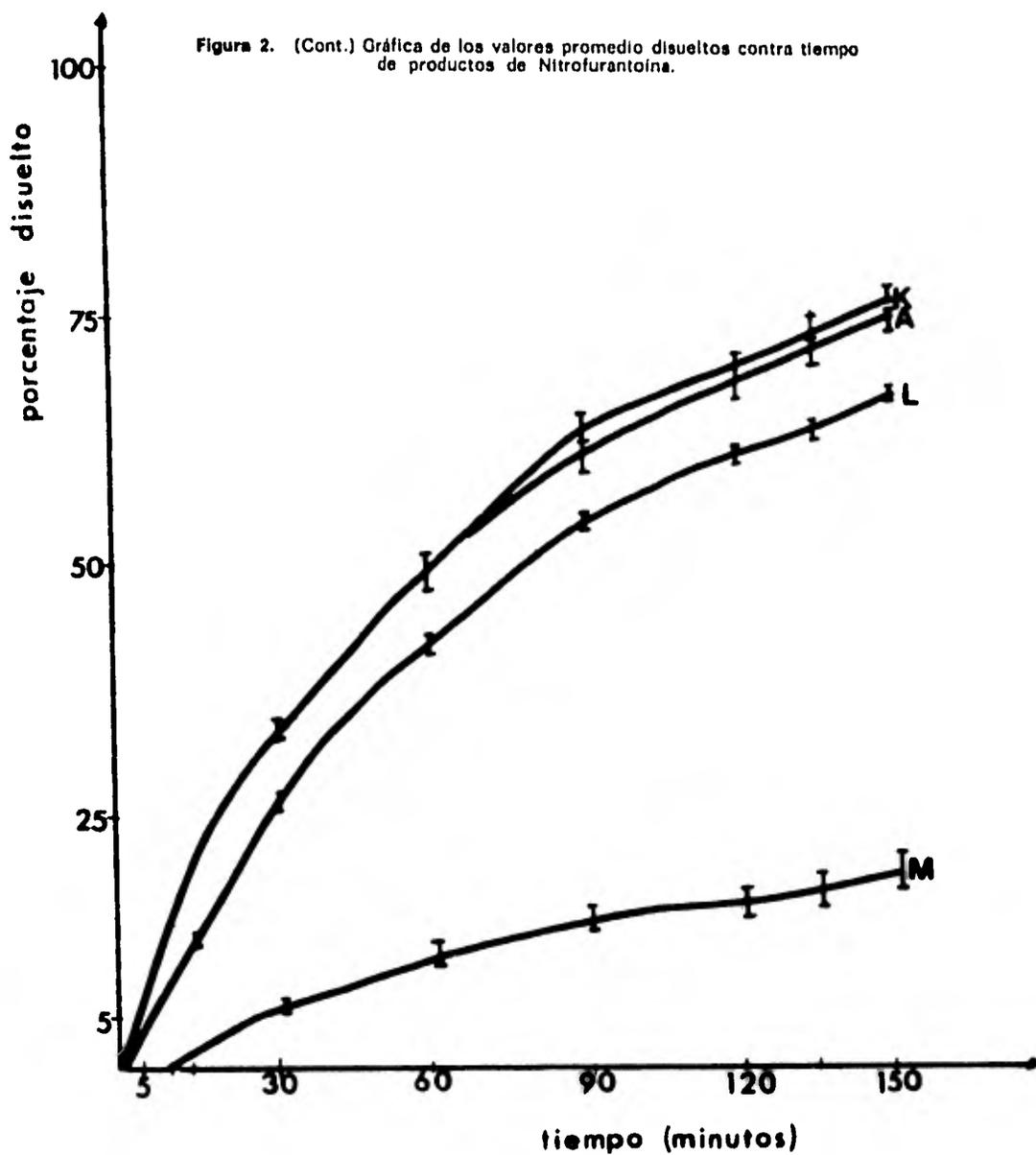
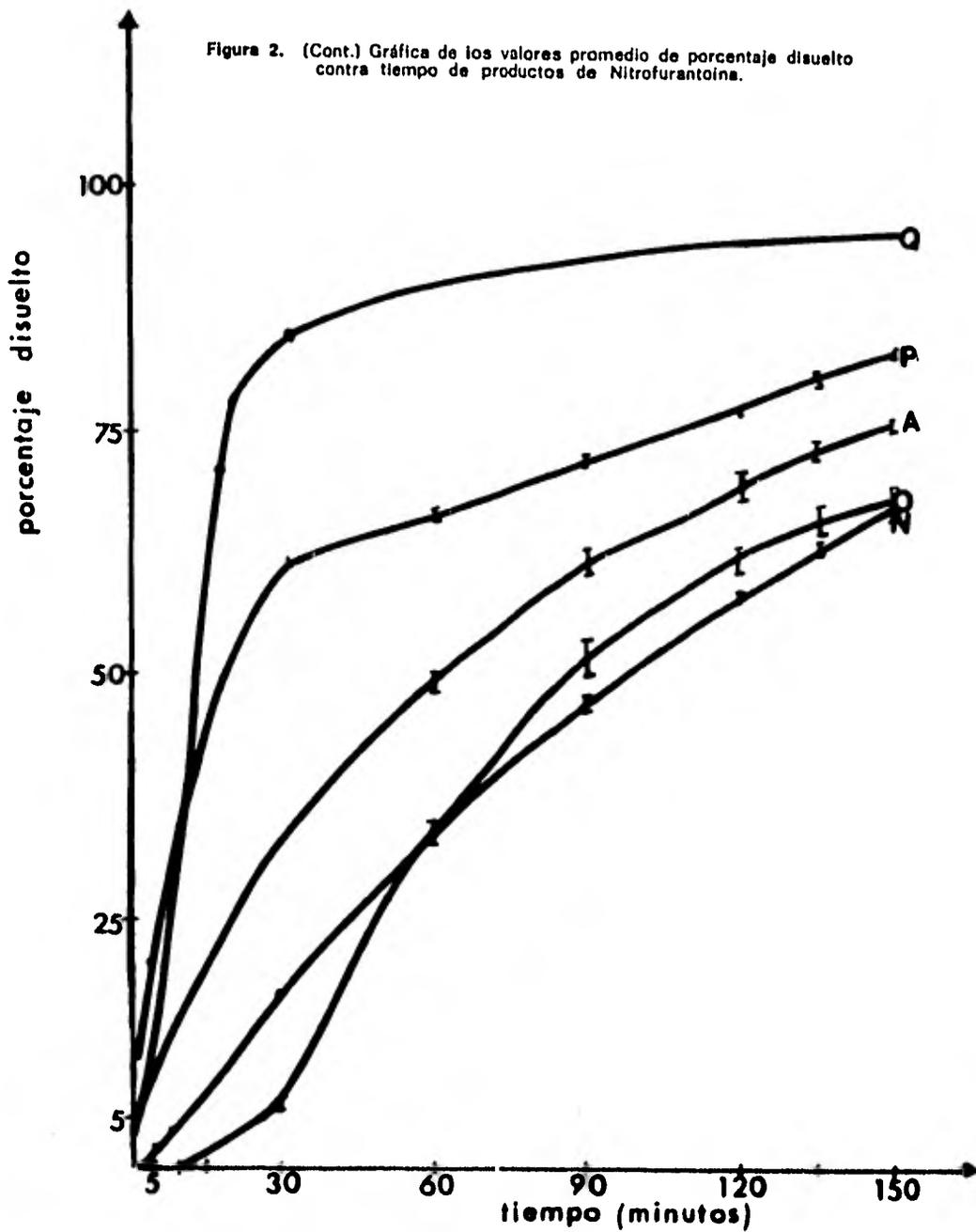


Figura 2. (Cont.) Gráfica de los valores promedio de porcentaje disuelto contra tiempo de productos de Nitrofurantoina.



4.4.1. Determinación de Nitrofurantolna en orina por el método nitro-metano-hiamina.

Para determinar la reproducibilidad del método nitrometano-hiamina, se corrieron un total de 9 curvas patrón (80, 40, 20, 10 y 5 mcg/ml), de acuerdo a los lineamientos explicados en la acción 3.3.1.3. La tabla VI nos muestra la reproducibilidad del método, en dicha tabla se presentan las absorbancias, en los diferentes intervalos de concentración, de las curvas patrón de Nitrofurantolna en orina, efectuadas en diferentes días. Todas las curvas patrón estudiadas tuvieron un coeficiente de correlación (r) = 0.999. Mediante un análisis de regresión, utilizando el promedio de absorbancia, se obtuvo la ecuación de la línea recta con pendiente (m) de 0.013, intercepto al origen (b) de 0.051 y un coeficiente de correlación de 0.999. La figura No. 3 nos muestra la curva patrón de NTF en orina por el método de nitrometano-hiamina.

4.4.2. Estudios de biodisponibilidad a partir de datos urinarios.

4.4.2.1. Bioequivalencia de cuatro productos.

En ésta parte se presentan los datos de biodisponibilidad de Nitrofurantolna y su tratamiento matemático básico, a partir de los productos A, B, C y D, donde el producto A es el producto innovador de E.U.A. y los otros tres productos son de origen nacional. Esta fase se realizó en 12 voluntarios sanos de ambos sexos (9 hombres y 3 mujeres), en ayunas. Los datos de concentración urinaria, cantidad acumulada y velocidad de excreción de cada individuo por cada producto, en los diferentes intervalos de tiempo, aparecen en el apéndice III y IV. La tabla VII nos muestra la cantidad promedio acumulada por cada producto en los diferentes intervalos de tiempo, revelándose que el producto "A" fue el que obtuvo el valor mayor en cuanto a cantidad acumulada excretada (38.1 ± 13.3 mg a las 12 hrs.).

TABLA VI. REPRODUCIBILIDAD DE LA DETERMINACION DE NITROFURANTOLINA EN ORINA, POR EL METODO DE NITROMETANO-HIAMINA

Conc, NTF mcg/ml.	A b s o r b a n c i a										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	x	s
80	1.18	1.09	1.11	1.08	1.01	1.10	1.01	1.06	0.99	1.07	0.056
40	0.67	0.60	0.58	0.57	0.57	0.56	0.57	0.57	0.53	0.58	0.037
20	0.42	0.37	0.31	0.31	0.30	0.31	0.30	0.30	0.24	0.32	0.047
10	0.27	0.21	0.16	0.23	0.15	0.16	0.13	0.13	0.10	0.17	0.051
5	0.20	0.12	0.08	0.13	0.08	0.08	0.06	0.05	0.04	0.09	0.047

$r = 0.999$ coeficiente de correlación

$m = 0.013$ pendiente

$b = 0.051$ Intercepto al origen

$x =$ valor promedio de absorbancias

$s =$ desviación estándar.

Figura 3. Curva Patrón de la determinación de Nitrofurantoina en orina.

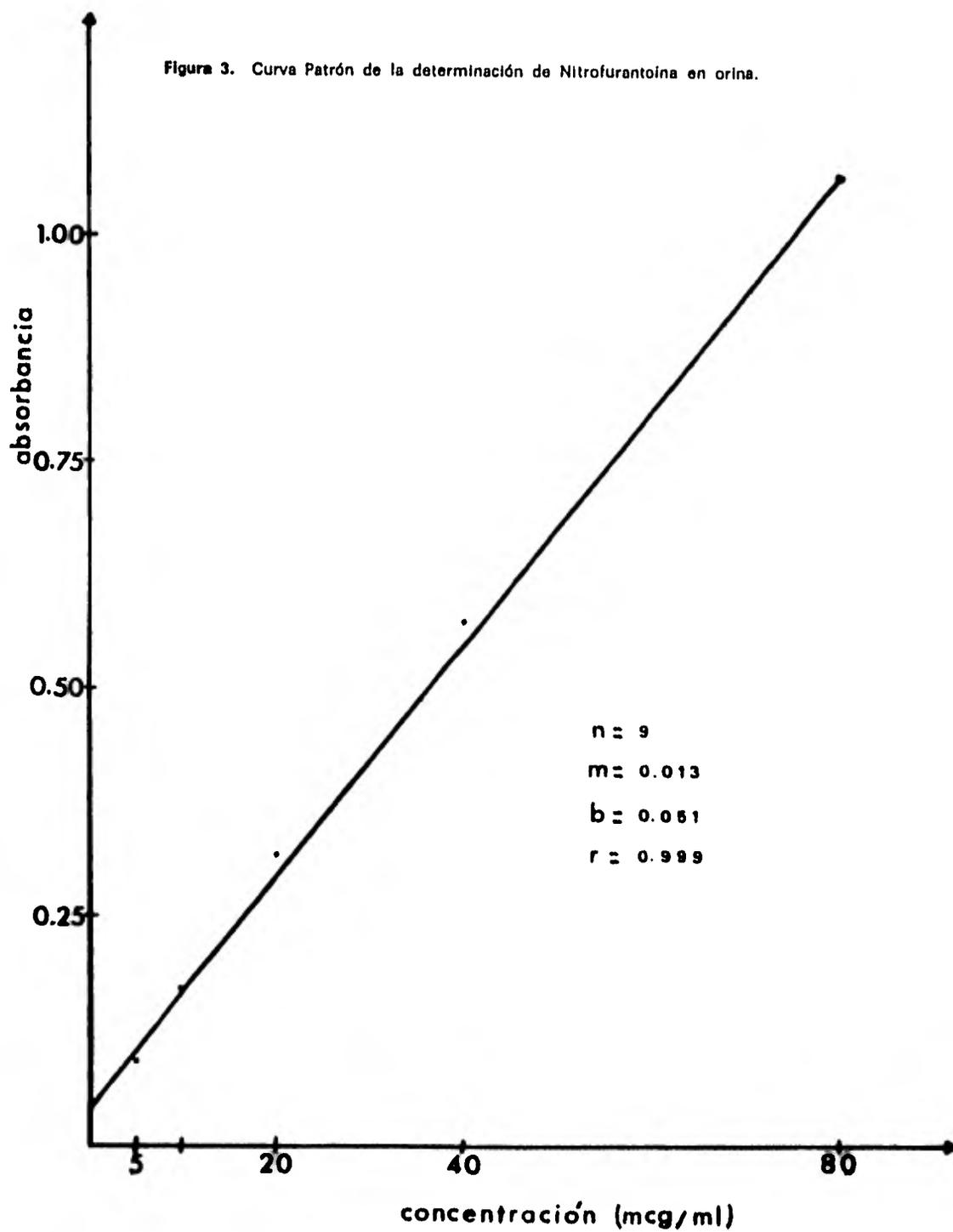


TABLA VII. VALORES PROMEDIO DE LAS CANTIDADES (mg) ACUMULADAS EXCRETADAS DE LOS CUATRO PRODUCTOS DE NITROFURANTOINA, EN LOS INTERVALOS DE TIEMPO

Pdto. Hora	A		B		C		D	
	x	s	x	s	x	s	x	s
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.9	1.9	0.0	0.0	0.2	0.3	0.5	1.3
1.0	3.8	4.4	0.0	0.0	2.1	2.1	2.8	4.8
1.5	7.8	6.8	0.0	0.1	4.7	3.9	5.2	7.7
2.0	11.7	9.0	0.8	1.5	9.2	8.1	8.2	10.8
3.0	20.0	15.5	2.0	2.9	13.5	8.8	14.1	13.4
4.0	25.7	17.7	4.2	4.2	20.0	11.6	20.2	15.6
6.0	36.0	13.6	8.8	5.4	24.8	11.9	31.1	11.0
8.0	37.5	13.5	10.4	6.7	25.8	11.9	33.4	10.7
10.0	37.9	13.7	11.0	7.1	26.3	11.7	34.2	10.8
12.0	38.1	13.3	11.0	7.0	26.4	11.7	34.4	10.9

x = promedio de la cantidad acumulada excretada en 12 voluntarios.
s = desviación estándar.

Figura 4. Gráfica de la cantidad excretada contra tiempo de los productos A, B, C y D.

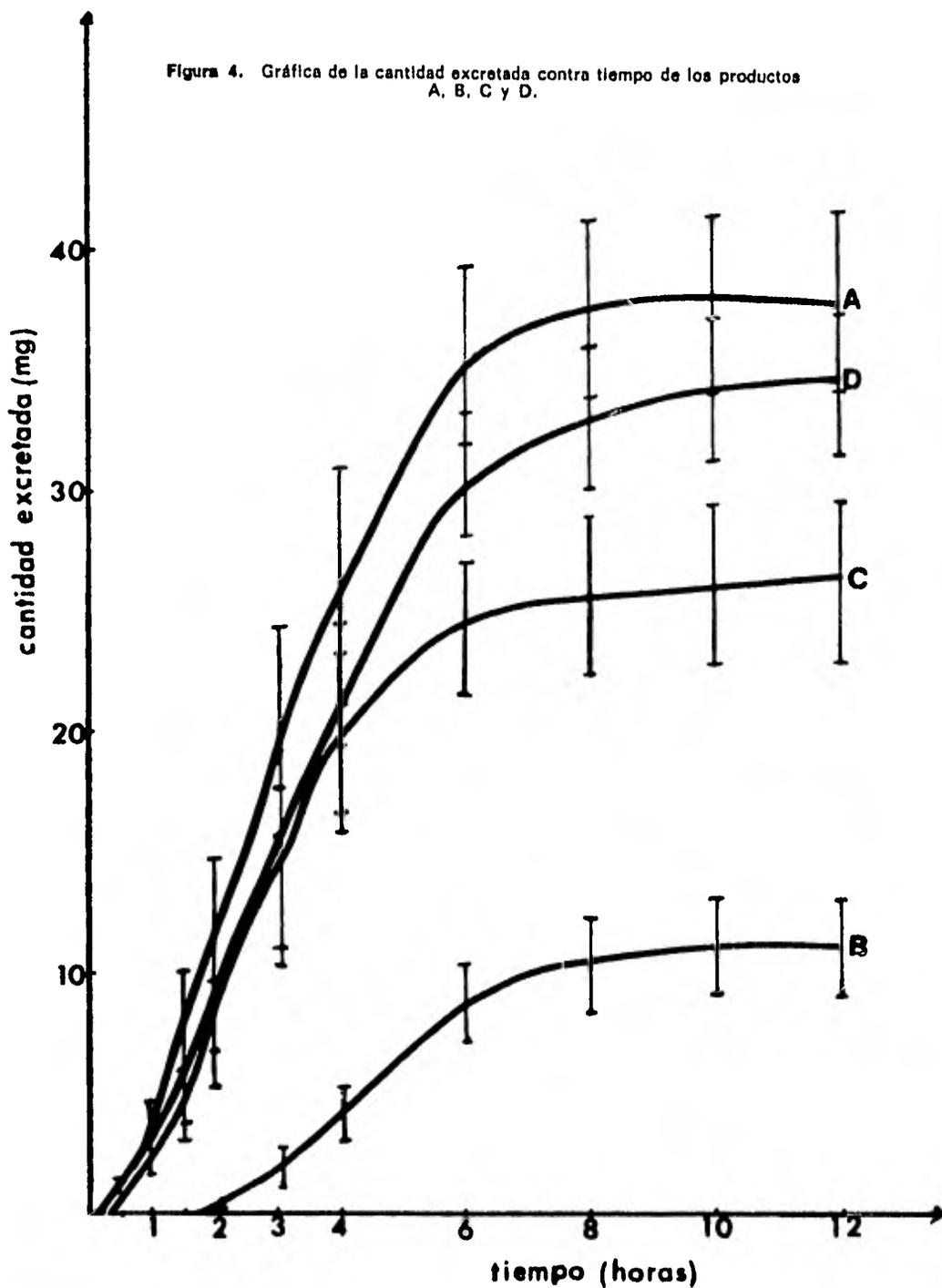


TABLA VIII. VALORES PROMEDIO DE VELOCIDADES DE EXCRECION DE NITROFURANTOINA A PARTIR DE LA ADMINISTRACION DE LOS PRODUCTOS A, B, C y D

Hora	A		B		C		D	
	x	s	x	s	x	s	x	s
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	1.9	3.9	0.0	0.0	0.4	0.6	1.1	2.5
1.0	5.8	6.5	0.0	0.0	3.7	3.9	4.6	7.5
1.5	8.0	5.5	0.0	0.0	5.3	4.0	4.6	5.0
2.0	7.8	6.8	1.5	2.9	8.9	11.1	6.0	6.6
3.0	8.2	7.5	1.2	1.5	4.3	2.4	5.9	4.9
4.0	5.7	4.7	2.1	2.3	6.5	7.5	6.1	4.8
6.0	5.3	5.6	2.3	1.9	2.4	1.5	5.3	5.0
8.0	0.7	1.3	0.8	1.2	0.5	0.5	1.1	1.0
10.0	0.2	0.4	0.3	0.5	0.2	0.7	0.4	0.8
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2

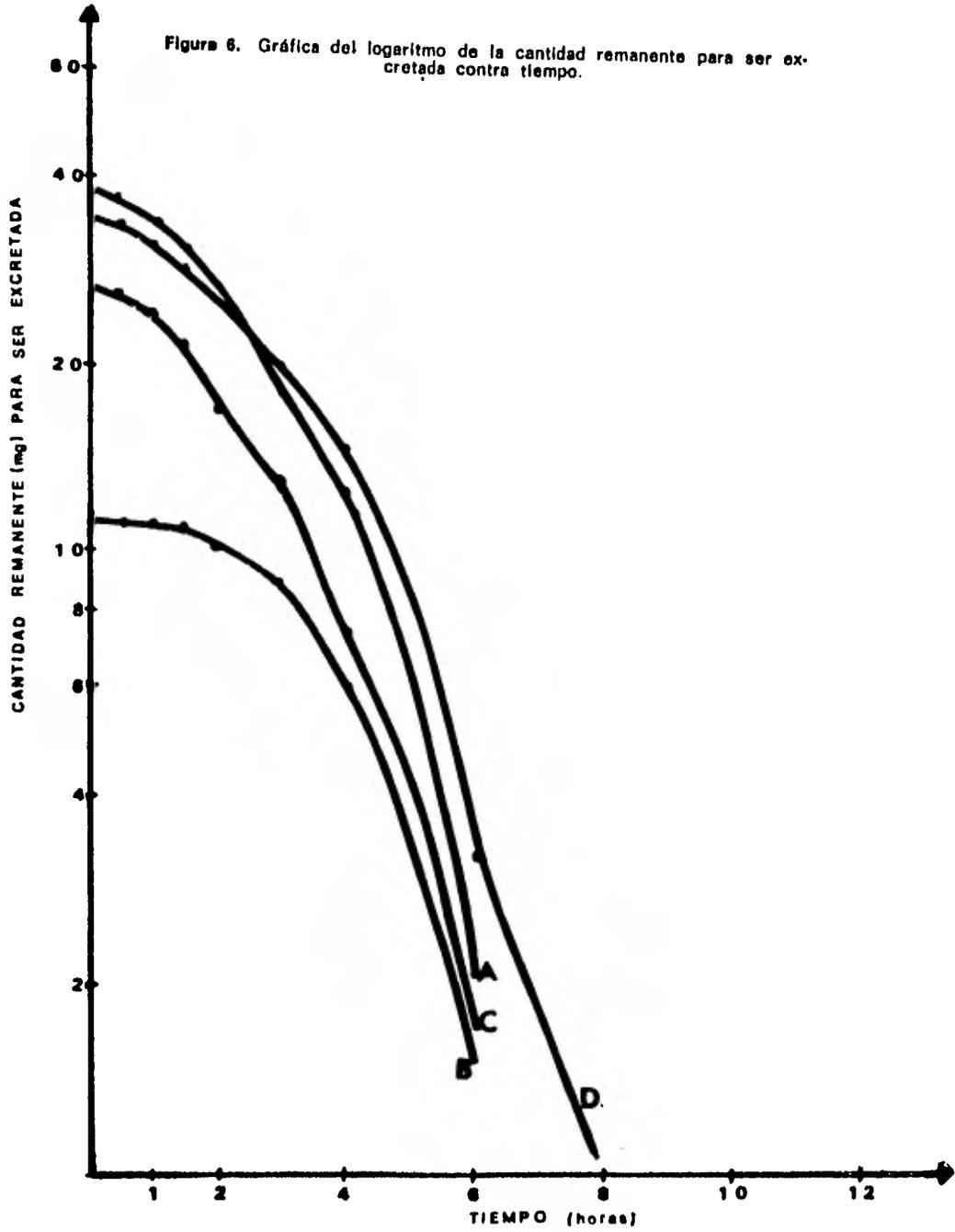
vel. de excrec. mg/hora.

La figura No. 4 nos muestra la cantidad acumulada excretada promedio por cada producto (las barras indican \pm error estándar). La tabla VIII nos muestra los valores promedio de velocidad de excreción de Nitrofurantoina. La figura No. 5 nos muestra la gráfica de los valores promedio de velocidad de excreción para cada producto. La figura No. 6 nos muestra la gráfica del logaritmo del porcentaje remanente para ser excretada de NTF promedio de cada producto, contra tiempo para los cuatro productos estudiados.

Página 5. Gráfica de los valores promedio del logaritmo de la velocidad de excreción contra tiempo.



Figura 6. Gráfica del logaritmo de la cantidad remanente para ser excretada contra tiempo.



ANALISIS DE RESULTADOS

5.1. Controles Farmacéuticos.

5.1.1. Prueba de Dureza.

Al analizar la tabla III observamos que, la dureza (prueba no oficial), únicamente uno de los productos tiene una dureza menor que el producto innovador, dicho producto es el H (3.9 ± 1.3 Kg). Los productos L y N no presentaron dureza debido a que se sintieron húmedas. Los productos M, P y Q presentaron una dureza relativamente similar a la del producto innovador (4.9 ± 11.9 ; 5.0 ± 0.8 y 4.2 ± 0.5 Kg respectivamente). Por su parte los productos G, I, J y K fueron los que presentaron la dureza más alta (11.3 ± 0.6 ; 9.6 ± 1.3 ; 14.2 ± 4.6 y 10.3 ± 1.1 Kg respectivamente). En cuanto a los productos A, B, C y D observamos que su dureza fue de menor a mayor A, C, D y B, no presentándose mucha diferencia entre C y D (7.3 y 7.8 Kg respectivamente). Sin embargo, el producto B tuvo una dureza de 8.5 Kg que viene representando un poco más de 100% con respecto al producto A, el tiene una dureza de 4.1 Kg.

5.1.2. Tiempos de Desintegración.

Por su parte al analizar los tiempos de desintegración observamos que, los productos B, M y O están fuera de límites farmacopéicos, ya que son los que presentan los tiempos de desintegración más altos; la USP XX (25) dice que los comprimidos de Nitrofurantoina deben tener como máximo un tiempo de desintegración de 30 minutos. Todos los demás productos sí cumplen con las especificaciones farmacopéicas con respecto a esta prueba. El producto A es el que tiene el más bajo tiempo de desintegración, le siguen los productos Q y P. Con respecto a los productos A, B, C y D en orden decreciente sus tiempos de desintegración son B (46.9 min), C (20.7 min), D (12.2 min) y A (0.6 min). No se obtuvo correlación alguna entre la dureza y el tiempo de desintegración para todos los productos estudiados.

5.1.3. Control de Dimensiones.

En esta parte no se presentaron anomalías, ya que las dimensiones varían de laboratorio a laboratorio, además según se puede observar en la tabla III todas las desviaciones estándar son casi despreciables, lo cual nos indica la homogeneidad de los productos en cuanto a las dimensiones.

5.1.4. Identidad, Variación de Contenido y Contenido.

La identidad en todos los casos fue positiva B.P. (26).

En la prueba de variación de contenido, se observa que hay tres productos que no pasan las especificaciones de la USP XX (25) la cual dice que los comprimidos de Nitrofurantoina deben de tener un contenido del $100\% \pm 5\%$ de variación; estos productos son el E, F y M, también observamos que el producto O tiene una desviación estándar de 5.5% lo cual nos indica que el lote no es muy homogéneo en cuanto a contenido. La prueba de contenido prácticamente nos confirma los datos obtenidos en variación de contenido, también salieron bajos al hacer la prueba con una muestra de 20 comprimidos por lote.

5.1.5. Variación de Peso.

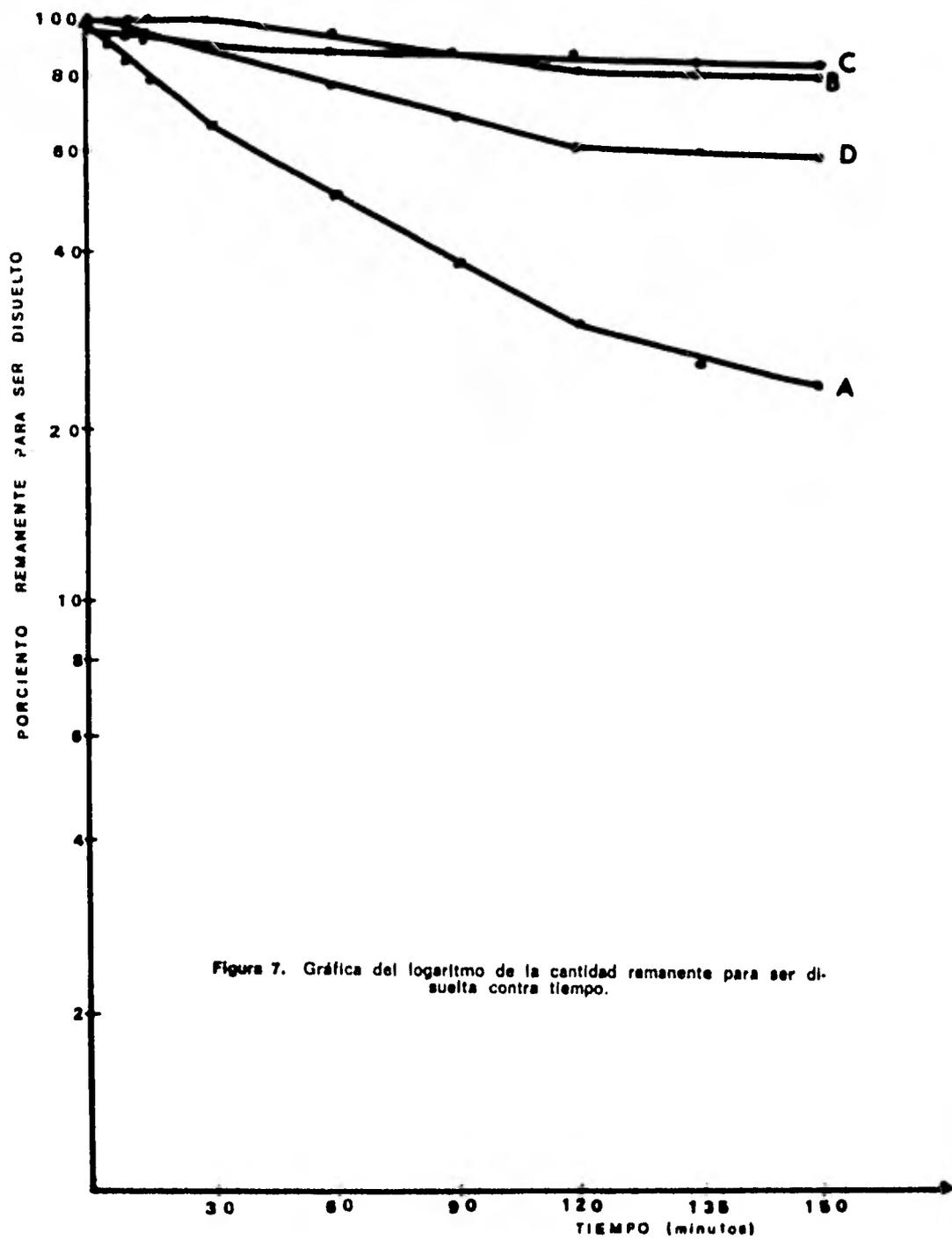
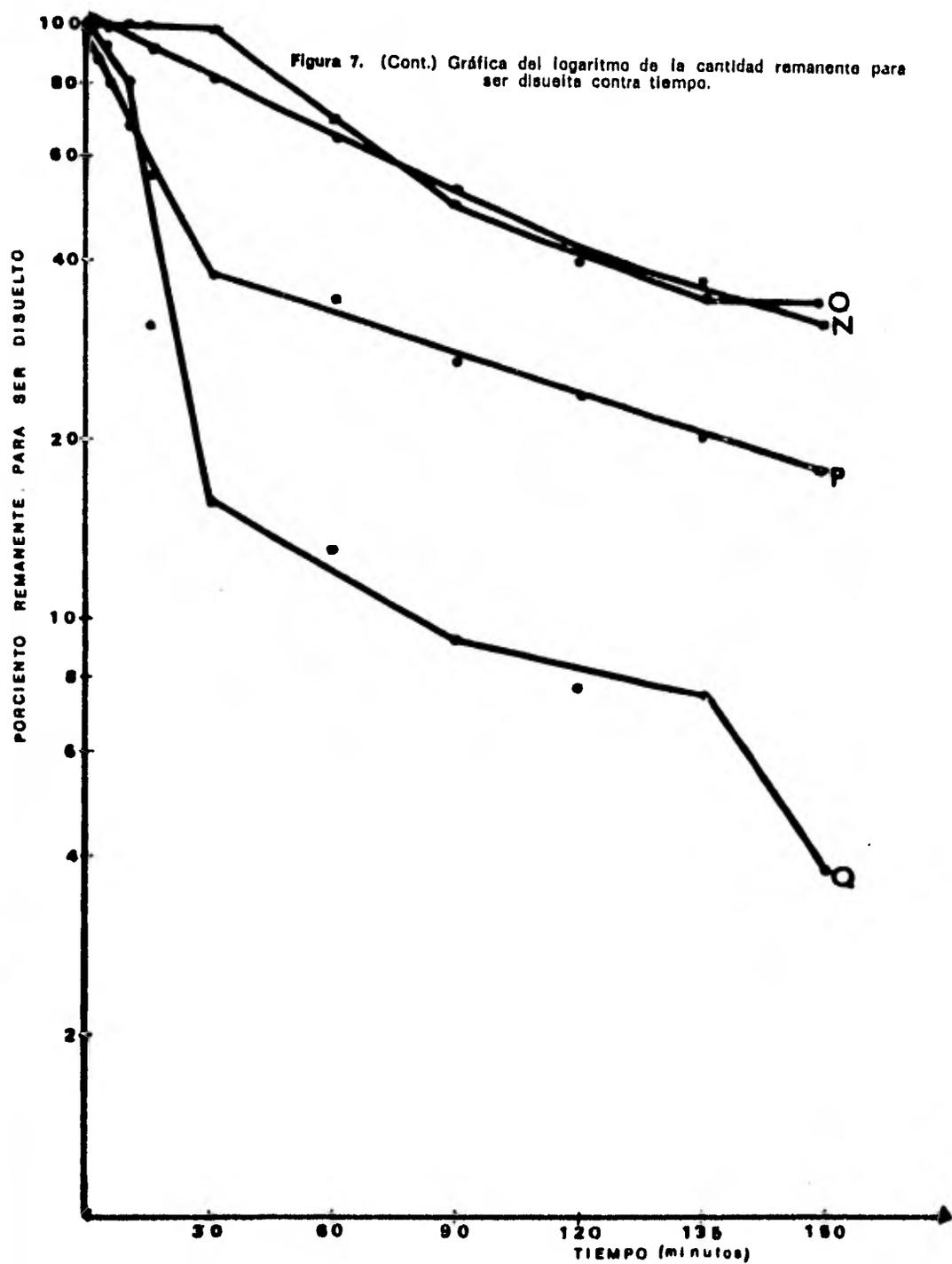


Figura 7. Gráfica del logaritmo de la cantidad remanente para ser disuelta contra tiempo.



A respecto tampoco se presentaron grandes diferencias, según se puede observar las desviaciones estándar que son muy pequeñas.

5.2. Estudios *In vitro*.

5.2.1. Determinación de Nitrofurantoina en solución reguladora de fosfatos 0.2 M, pH 7.2, por espectrofotometría, mostró linealidad satisfactoria entre las concentraciones 1 a 25 mcg/ml, con coeficiente de correlación 0.999 (ver figura No. 1), los datos de la tabla IV dan los valores promedio y las desviaciones estándar de absorbancias de las determinaciones a las diferentes concentraciones de Nitrofurantoina, la variación del método también es aceptable como se observa en las desviaciones estándar.

5.2.2. Perfil de Disolución de 17 productos comerciales de Nitrofurantoina.

En la figura No. 2 se observa que los productos B, C, D y M no pasan las especificaciones de la USP XX (25) en cuanto a los límites de disolución. Dicha especificación dice: "se debe disolver cuando menos el 25% de la cantidad indicada en el marbete de $C_{10}H_8N_2O_5$ en 60 minutos". En la figura No. 7 se encuentran graficadas las cantidades remanentes por disolverse contra tiempo de cada uno de los productos en estudio; a partir de la pendiente calculada con los cinco primeros datos (de 0 a 30 minutos) se obtuvieron las constantes de disolución. A partir de la figura No. 7 se puede observar claramente que existe una gran diferencia en el comportamiento de disolución; la variación de las constantes calculadas es notoria ya que sus valores van desde 0.6 a $68.5 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ (tabla IX).

TABLA IX. CONSTANTES DE DISOLUCION CALCULADAS DE ACUERDO A LAS PENDIENTES OBTENIDAS DE LA FIGURA No. 7

Clave del Producto	Constante de disolución (min^{-1})
A	13.3×10^{-3}
B	0.6 "
C	1.7 "
D	4.4 "
E	13.5 "
F	17.0 "
G	11.3 "
H	21.7 "
I	10.2 "
J	7.6 "
K	12.7 "
L	12.0 "
M	2.5 "
N	7.0 "
O	1.8 "
P	31.3 "
Q	68.5 "

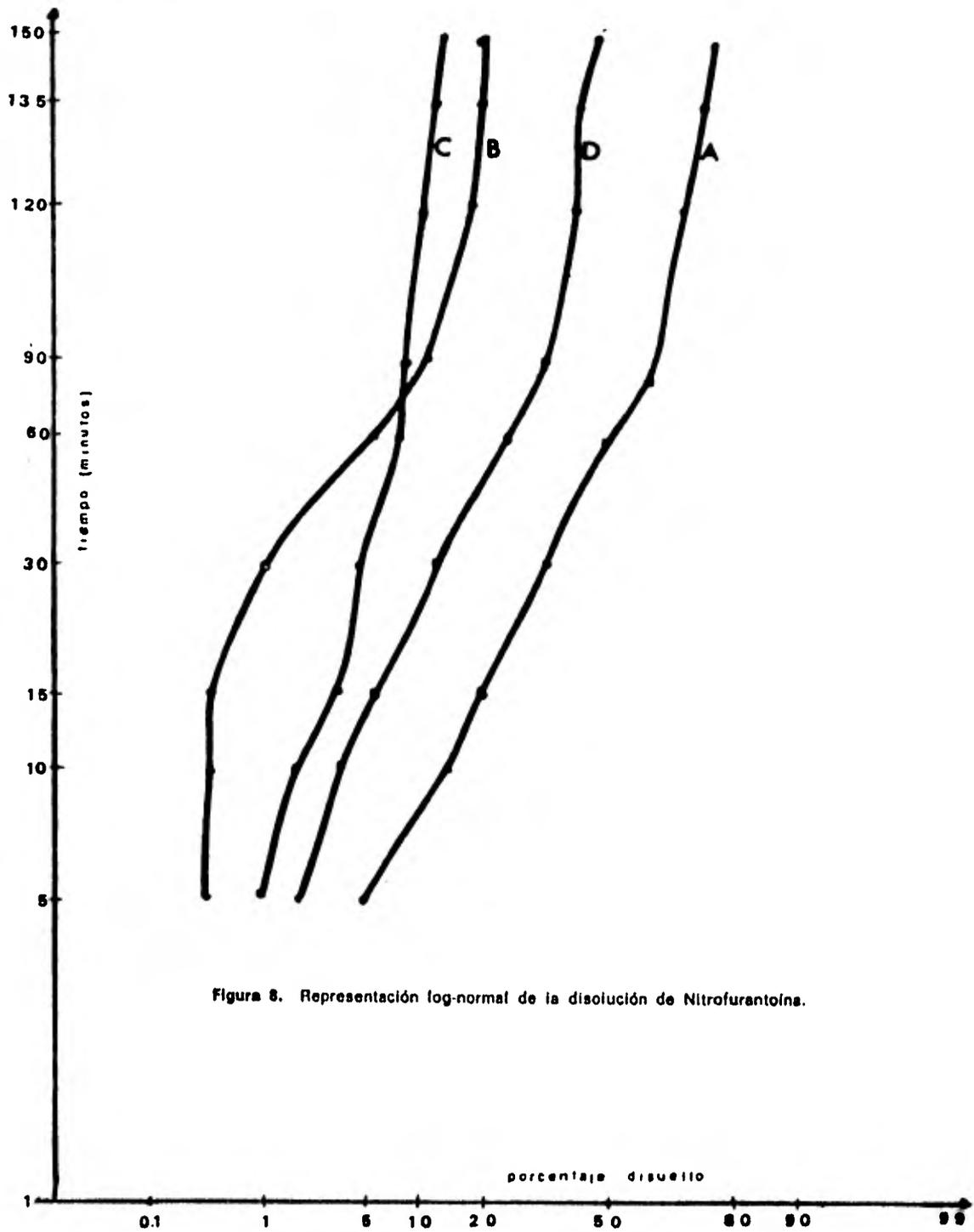


Figura 8. Representación log-normal de la disolución de Nitrofurantoina.

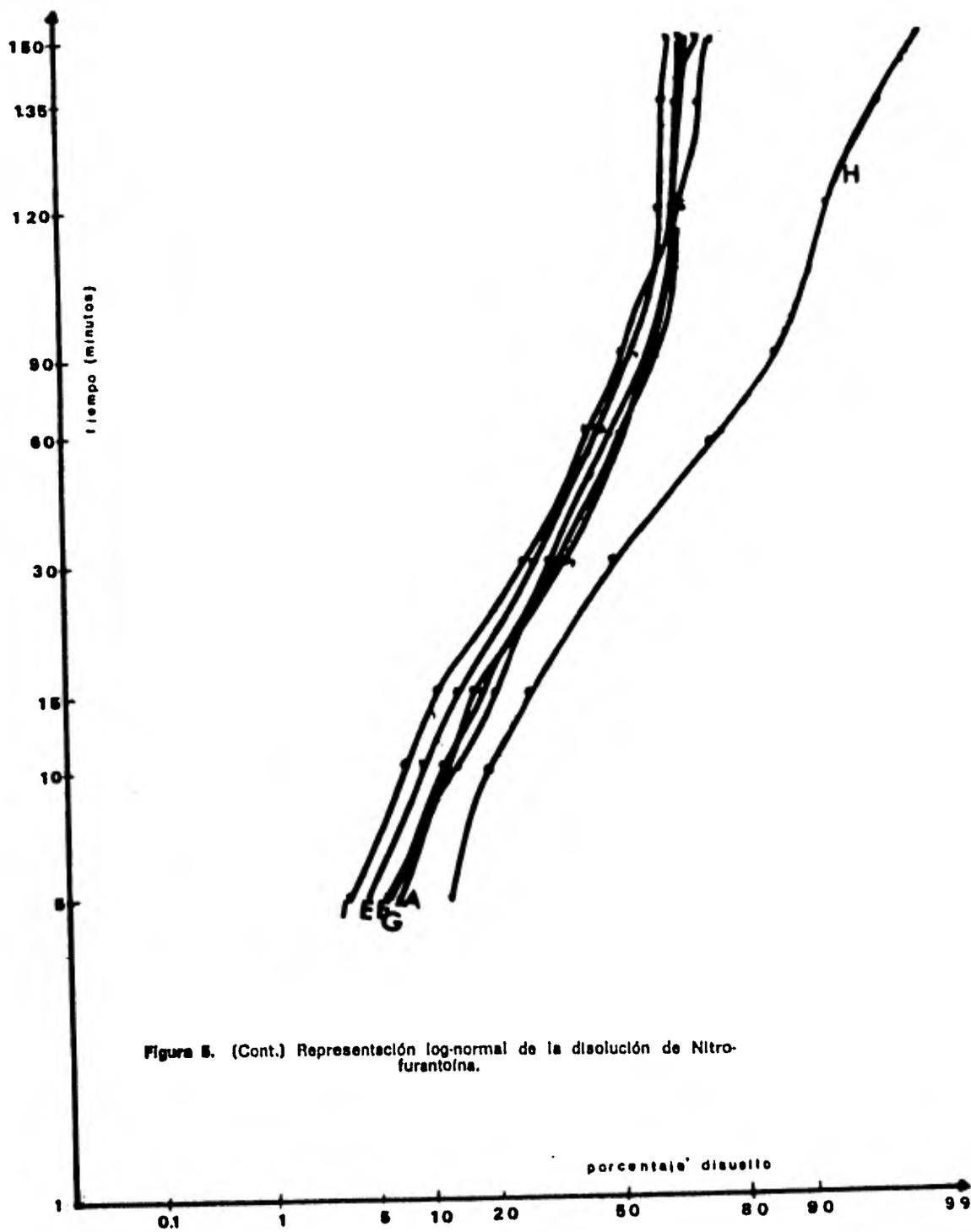


Figura 5. (Cont.) Representación log-normal de la disolución de Nitrofurantoina.

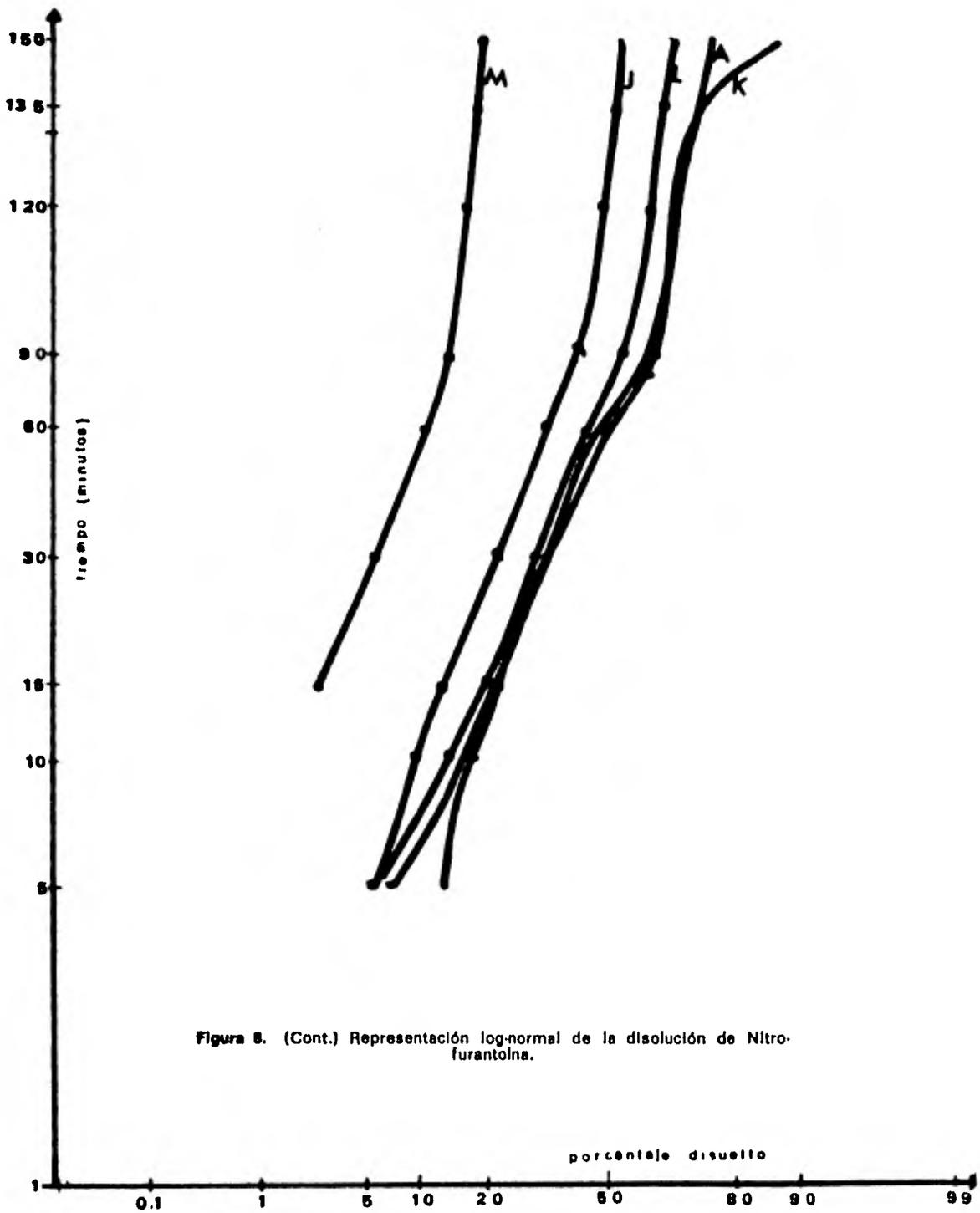
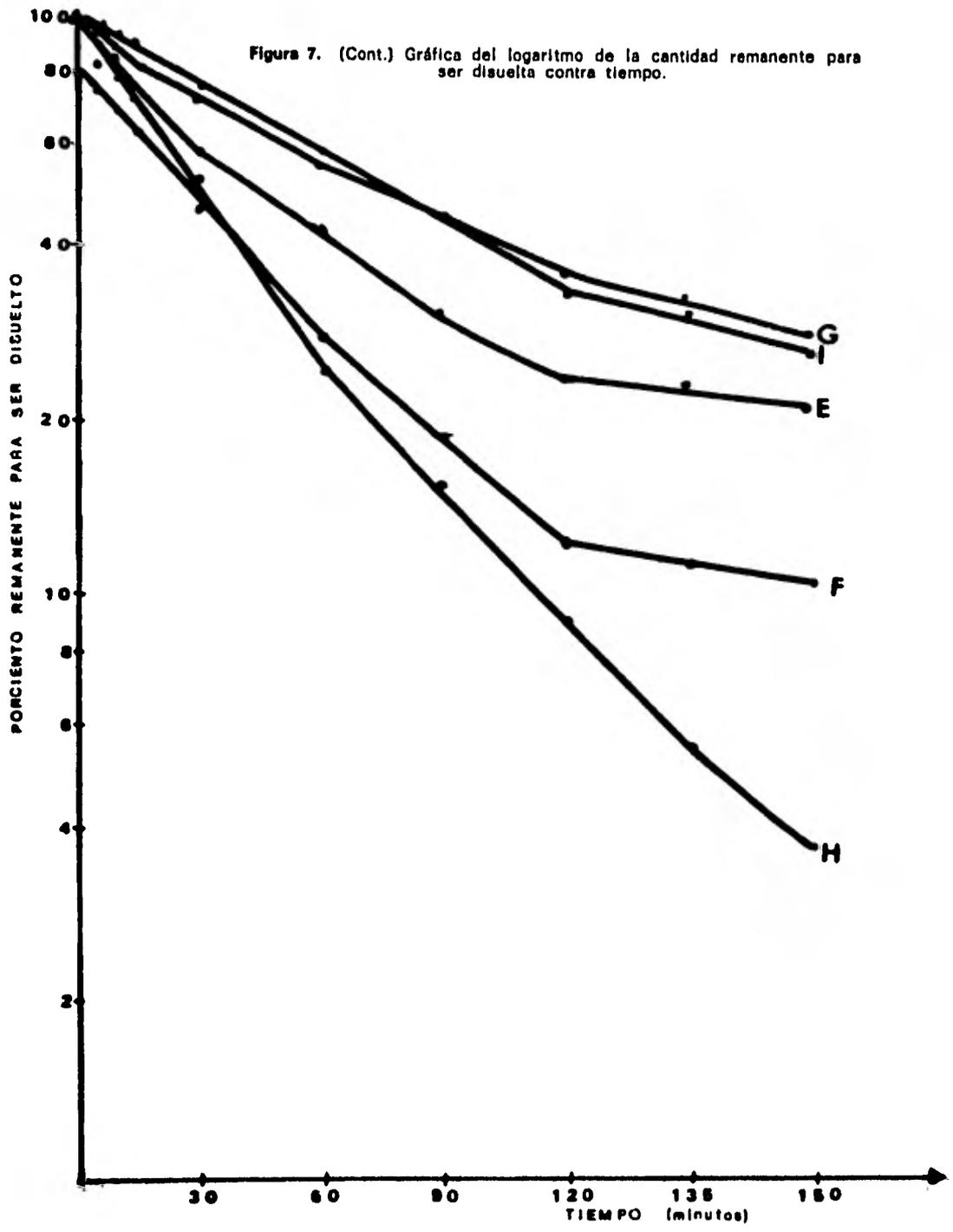


Figura 8. (Cont.) Representación log-normal de la disolución de Nitrofurantoina.

Figura 7. (Cont.) Gráfica del logaritmo de la cantidad remanente para ser disuelta contra tiempo.



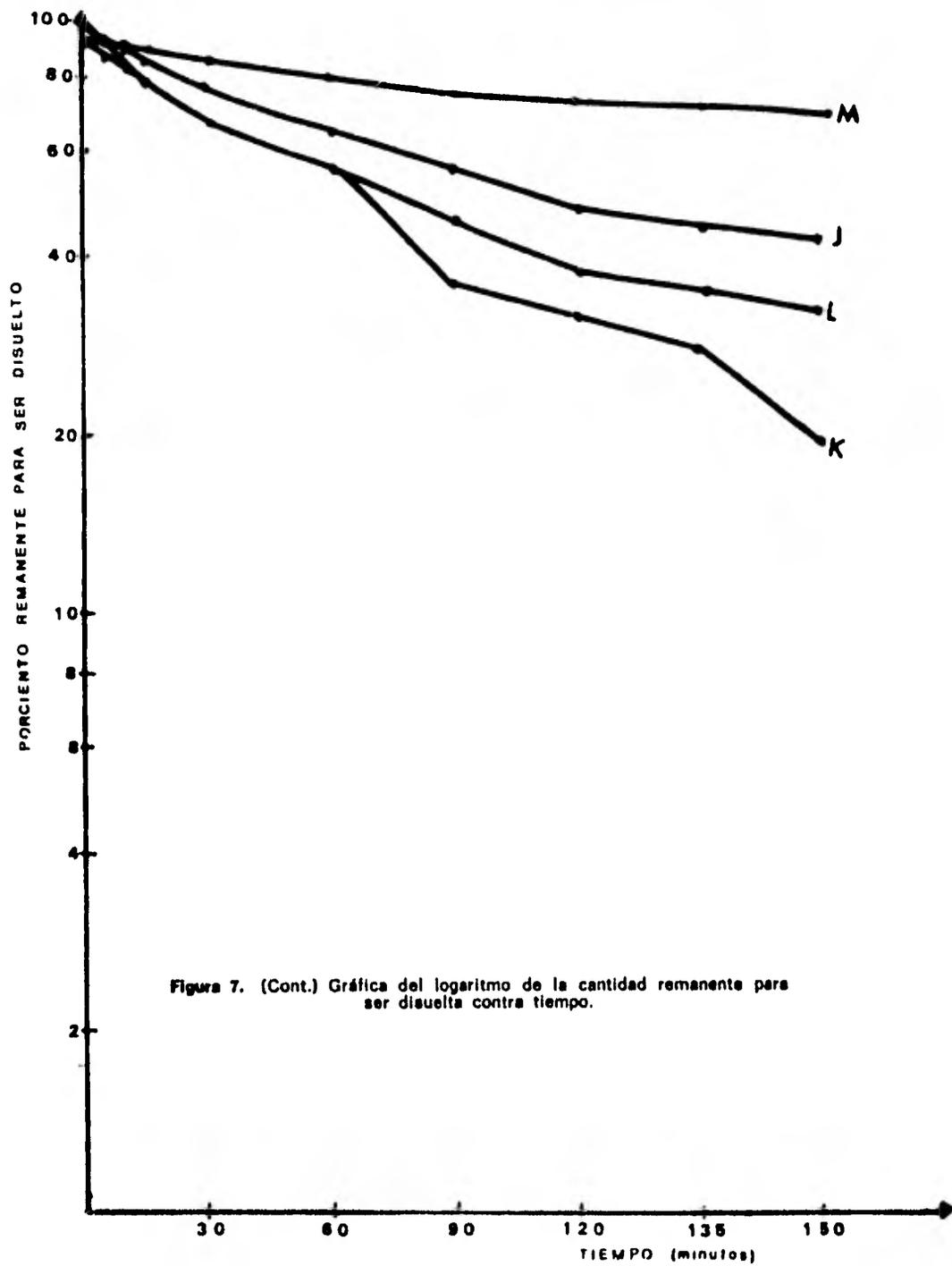


Figura 7. (Cont.) Gráfica del logaritmo de la cantidad remanente para ser disuelta contra tiempo.

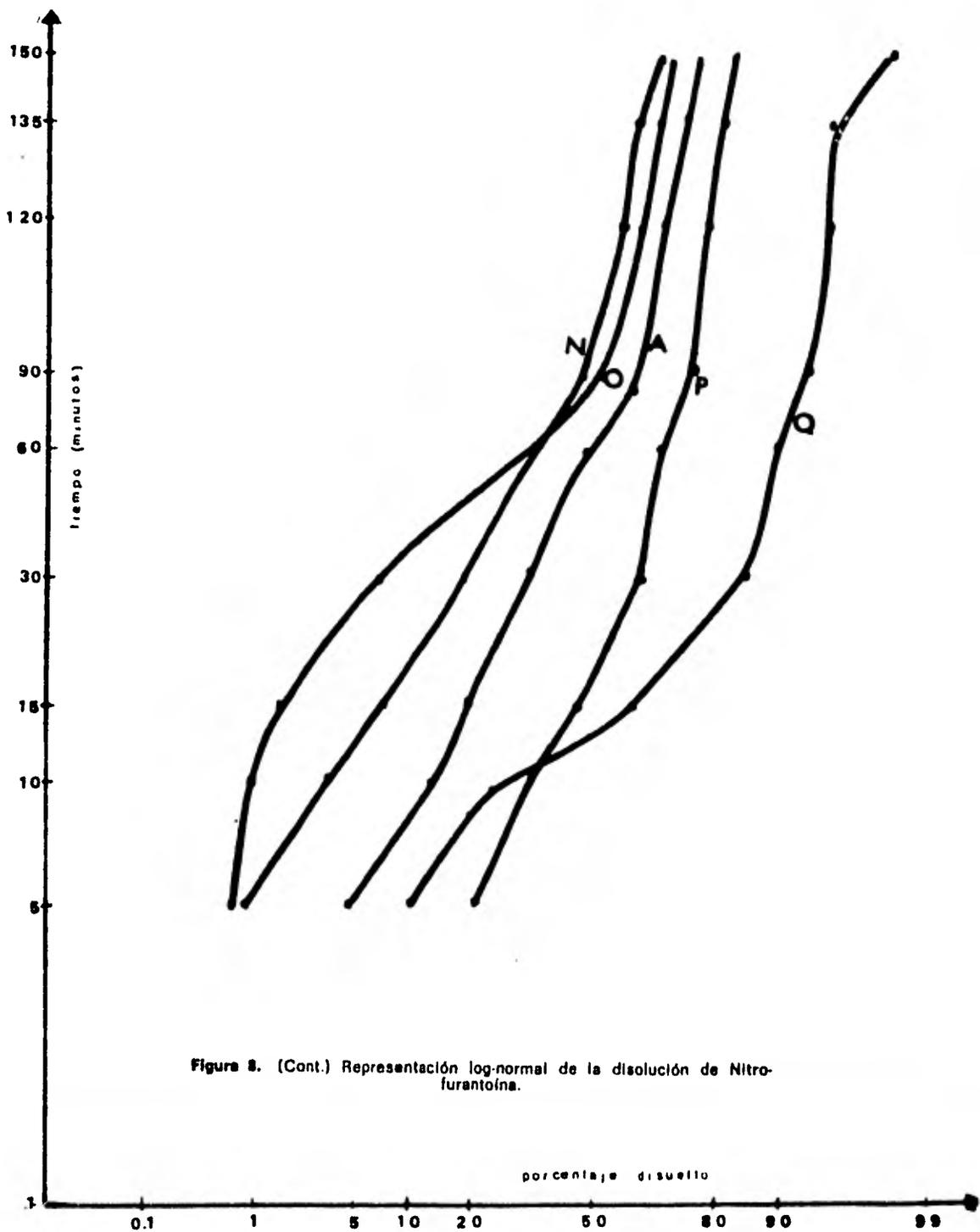


Figure 8. (Cont.) Representación log-normal de la disolución de Nitrofurantoina.

Con la finalidad de poder establecer correlaciones *in vivo-in vitro* se pueden graficar las cantidades disueltas contra tiempo en papel logarítmico-probabilidad como se muestra en la figura No. 8. A partir de esta gráfica se puede conocer la cantidad disuelta a cualquier intervalo de tiempo con una mayor precisión que en el caso de las figuras anteriores. (Figuras 2 y 7).

Al tratar de correlacionar los datos de tiempo de desintegración y los datos de constante de disolución, se encontró un coeficiente de correlación prácticamente igual a cero (0.02); esto significa que en este caso específico de Nitrofurantolína la prueba de desintegración no es un parámetro que se puede correlacionar con la disolución.

5.3. Estudios *In vivo*.

5.3.1. Determinación de Nitrofurantolína en orina.

La determinación de Nitrofurantolína en orina se efectuó por el método reportado por Conklin (28), aunque se realizaron algunas modificaciones (27). La modificación consistió en cambiar el agente acidificante de HCl 1 N a una solución saturada de sulfato de amonio.

Como se observa en la tabla VI y en la figura No. 3 hay una linealidad aceptable entre las concentraciones 5 a 80 mcg/ml. La variación del método es satisfactoria según se puede apreciar en las desviaciones estándar.

5.3.2. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Nitrofurantolína.

Para estos estudios se escogió un número de 12 voluntarios en un diseño de cuadrado latino 4 x 4 para el estudio de bioequivalencia. Como se ha demostrado anteriormente, este número de voluntarios es suficiente para descubrir una diferencia del 20% en la biodisponibilidad entre los productos (18, 27).

Al observar los datos de la tabla VII nos damos cuenta que el producto A alcanzó la más alta cantidad de Nitrofurantolína eliminada, con 38.1 mg, siguiéndole el producto D con 34.4 mg, el C con 26.4 mg y finalmente el B con 11.0 mg excretados. Estos datos se reflejan mejor en la gráfica No. 3 la cual nos permite observar claramente las diferencias en las cantidades excretadas en los diferentes intervalos de tiempo.

El análisis estadístico de varianza (ANOVA) para la cantidad excretada acumulada a las 12 horas mostró diferencia estadísticamente significativa entre los productos estudiados. La tabla X nos muestra los resultados de este análisis.

Se calculó el poder de la prueba del análisis de varianza de acuerdo con Dixon (30) aplicando la ecuación correspondiente:

$$\phi^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (u_i - u)^2}{\frac{k}{n}}$$

donde:

- ϕ = potencia del contraste
- n = número de observaciones de cada formulación (a determinar) (12).
- u_i = las medias experimentales observadas de cada formulación
($u_1 = 38.1, u_2 = 11.0, u_3 = 26.4, u_4 = 34.4$)
- u = la media de las medias experimentales (27.48)
- η^2 = el cuadrado medio residual del análisis de varianza para el diseño cuadrado (179.6) (ver tabla X).
- k = número de productos probados (4)

aplicando esta ecuación tenemos que:

$$\phi^2 = \frac{\frac{433.27}{4}}{\frac{179.6}{12}} = \frac{108.32}{14.97} = 7.27$$

sacando raíz cuadrada

$$\phi = 2.69$$

Al consultar este valor en tablas nos da una potencia mayor de un 95%.

TABLA X. ANALISIS DE VARIANZA DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA A LAS 12 HORAS EN EL ESTUDIO DE 4 VIAS DE PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Fuente de Variación	g.l.	SS	MS	F obs.	Nivel de Significancia
Total	36	13,326.17	-----	-----	
Sujetos	11	2,402.88	218.49	1.216	N.S.
Grupos	3	1,025.68	341.89	1.903	N.S.
Sujetos/grupo	8	1,377.76	172.15	0.958	N.S.
Semana	3	335.76	119.92	0.668	N.S.
Tratamiento	3	5,199.89	1,733.30	9.650	$p < 0.0005$
Residual	30	5,388.09	179.60	-----	

N.S. = no significativo

g.l. = grados de libertad

SS = suma de cuadrados

SM = cuadrado medio

F. obs. = la razón de varianzas con respecto a la residual.

Si consideramos la cantidad acumulada excretada del producto A como el 100% con 38.1 mg las correspondientes biodisponibilidades de los productos B, C y D serán de 29%, 69% y 90% respectivamente, estos porcentajes se calcularon mediante la siguiente relación:

$$\text{Biodisponibilidad relativa} = \frac{(\text{Aex}_{12 \text{ hrs}}) \text{ Pdto X}}{(\text{Aex}_{12 \text{ hrs}}) \text{ Pdto A}} \times 100$$

donde:

X = producto B, C o D

$\text{Aex}_{12 \text{ hrs}}$ = cantidad excretada promedio a las 12 hrs del producto correspondiente.

La concentración efectiva de NTF contra el 90% de cepas de *E. coli* es de 32 mcg/ml y de 75 mcg/ml contra cepas resistentes de *E. coli* (5), en la figura No. 9 se presentan las concentraciones promedio excretadas en orina durante el estudio de Bioequivalencia se observa que la concentración máxima para los cuatro productos se alcanza en el intervalo de tiempo comprendido entre las 4 y las 6 hrs postadministración. En esa misma figura se observa que el producto A y D alcanzan concentraciones efectivas de estos niveles. Esta gráfica nos confirma lo ya expresado en la gráfica No. 3 de las cantidades excretadas y con las biodisponibilidades relativas.

5.4 Correlación *In vivo-In vitro*.

En la tabla XI se presentan las correlaciones encontradas *In vivo-In Vitro*. Según se puede apreciar en esta tabla se encuentran 6 correlaciones *In vivo-In vitro* que son estadísticamente significativas. En la figura No. 10 se obtiene el más alto coeficiente de determinación *In vitro-In vitro* ($r^2 = 1.00$) entre el tiempo de desintegración y la cantidad acumulada excretada promedio en 1 hora ($n = 12$). En la figura No. 11 se presenta otro ejemplo de las correlaciones encontradas *In vitro-In vitro* entre el logaritmo natural de la constante de disolución contra la cantidad acumulada excretada en 1 hora.

La figura No. 12 nos muestra otro tipo de correlación *In vivo-In vitro*, estadísticamente significativa, para cada uno de los cuatro productos estudiados entre la cantidad excretada a las 0.5, 1.0, 1.5, 3.0 y 6 hrs contra la cantidad disuelta a los 5, 10, 15, 30 y 60 minutos.

Estas correlaciones *In vivo-In vitro* concuerdan con estudios similares efectuados anteriormente. Méndez (3) encontró correlaciones cuantitativas entre la cantidad disuelta en 1 hora y la cantidad excretada en 3 hrs. López (27) también encontró correlaciones cuantitativas estadísticamente significativas entre varios parámetros *In vitro-In vivo* como son: a) constante de disolución y velocidad de excreción; b) constante de disolución y cantidad acumulada excretada en 1 hora; c) tiempo de desintegración y cantidad acumulada excretada a las 10 hrs.

Figura 9. Histograma de la concentración media urinaria.

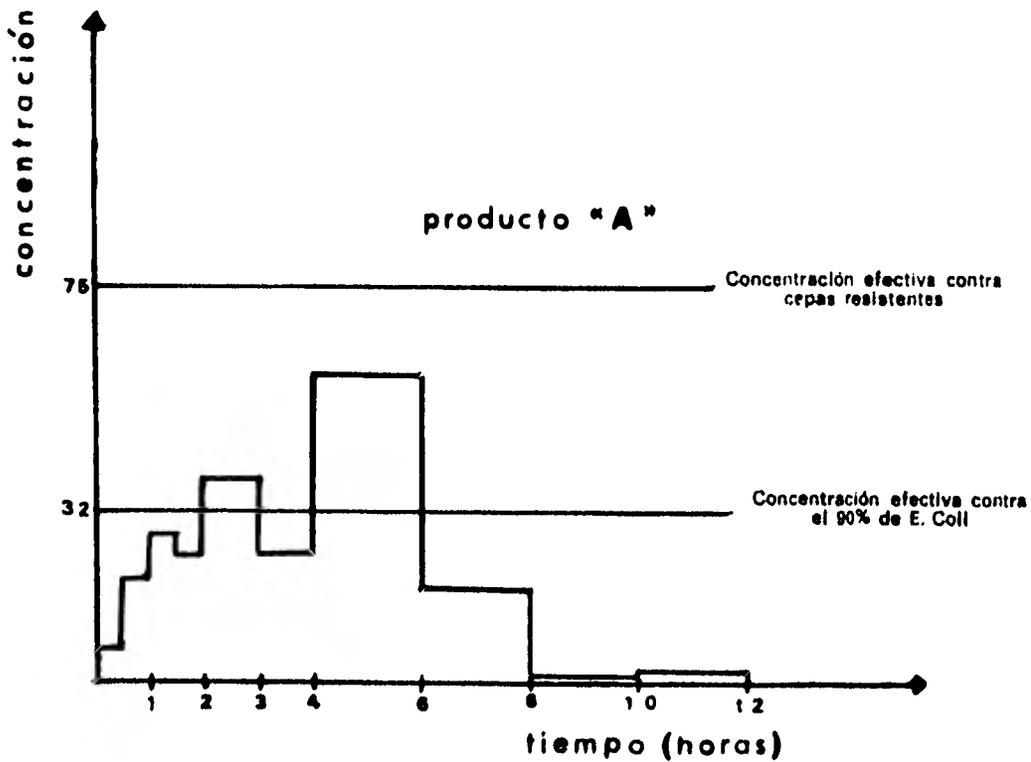
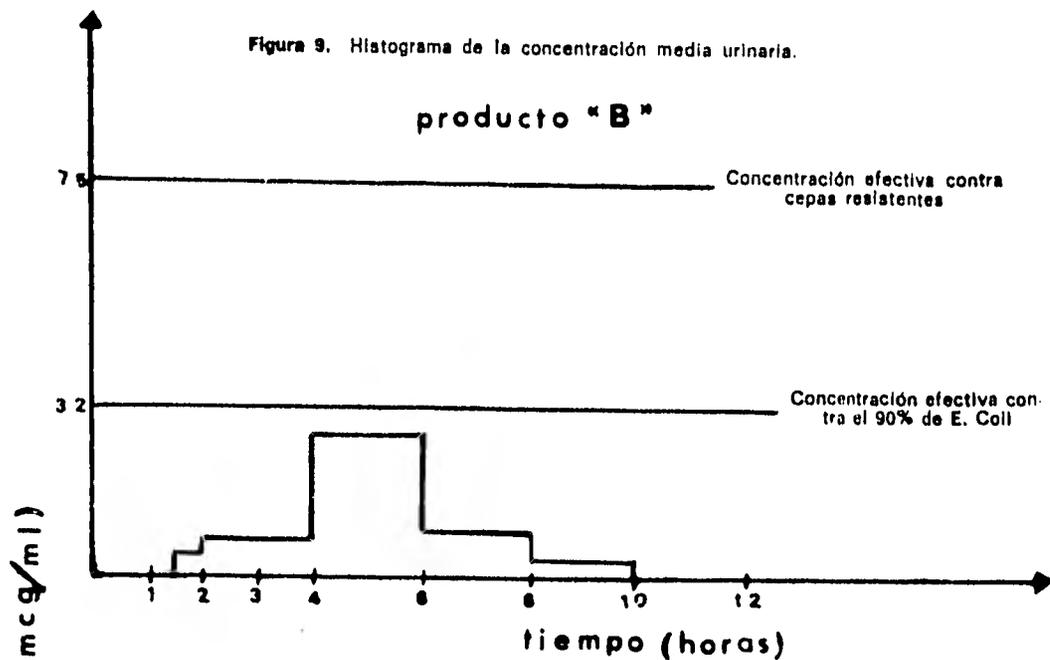
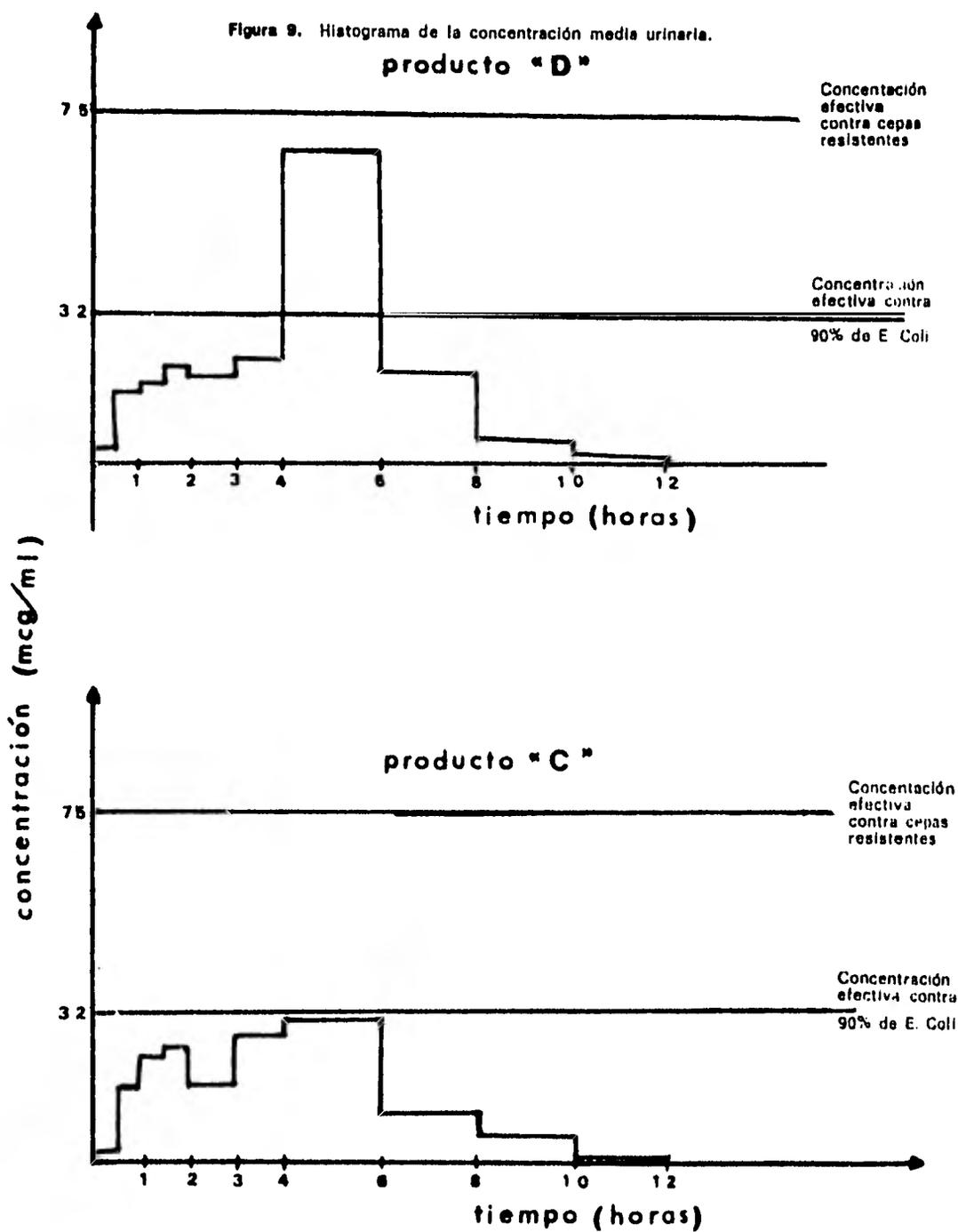


Figura 9. Histograma de la concentración media urinaria.



En el presente estudio no se encontró la misma correlación que en el efectuado por Méndez (3). Sin embargo, se encontraron correlaciones bastante similares a las del estudio realizado por López (27) con medicamentos de Nitrofurantoina del Mercado Nacional.

TABLA XI. CORRELACION *IN VIVO*-*IN VITRO* PARA CUATRO PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

<i>In Vitro</i>	Parámetro <i>In Vivo</i>	Coefficiente de Determinación r^2	nivel de significancia
Cte. disolución/	Cant. Excret. 1.5 hr.	0.68	N.S.
Cte. disolución/	Vel. Exces. 3.0 hr.	0.91	$p < 0.05$
Cte. disolución/	Cant. Excret. 3.0 hr.	0.64	N.S.
Cte. disolución/	Cant. Excret. 1.0 hr.	0.68	N.S.
Tiempo Desintg./	Cant. Excret. 1.0 hr.	1.0	$p < 0.01$
% disuelto 150 min./	Vel. Exces. 1 hr.	0.18	N.S.
% disuelto 60 min./	Cant. Excret. 12 hr.	0.66	N.S.
Tiempo Desintg./	Cant. Excret. 12 hr.	0.99	$p < 0.01$
In Cte. Disol./	Cant. Excret. 1 hr.	0.94	$p < 0.05$
In Cte. Disol./	Vel. Exces. 0.5 hr.	0.98	$p < 0.01$
In Cte. Disol./	Cant. Excret. 3 hr.	0.88	N.S.
% disuelto 60 min./	Cant. Excret. 3 hr.	0.65	N.S.

Figura 10. Correlación in vitro-in vivo entre el tiempo de desintegración y la cantidad promedio excretada acumulada en una hora.

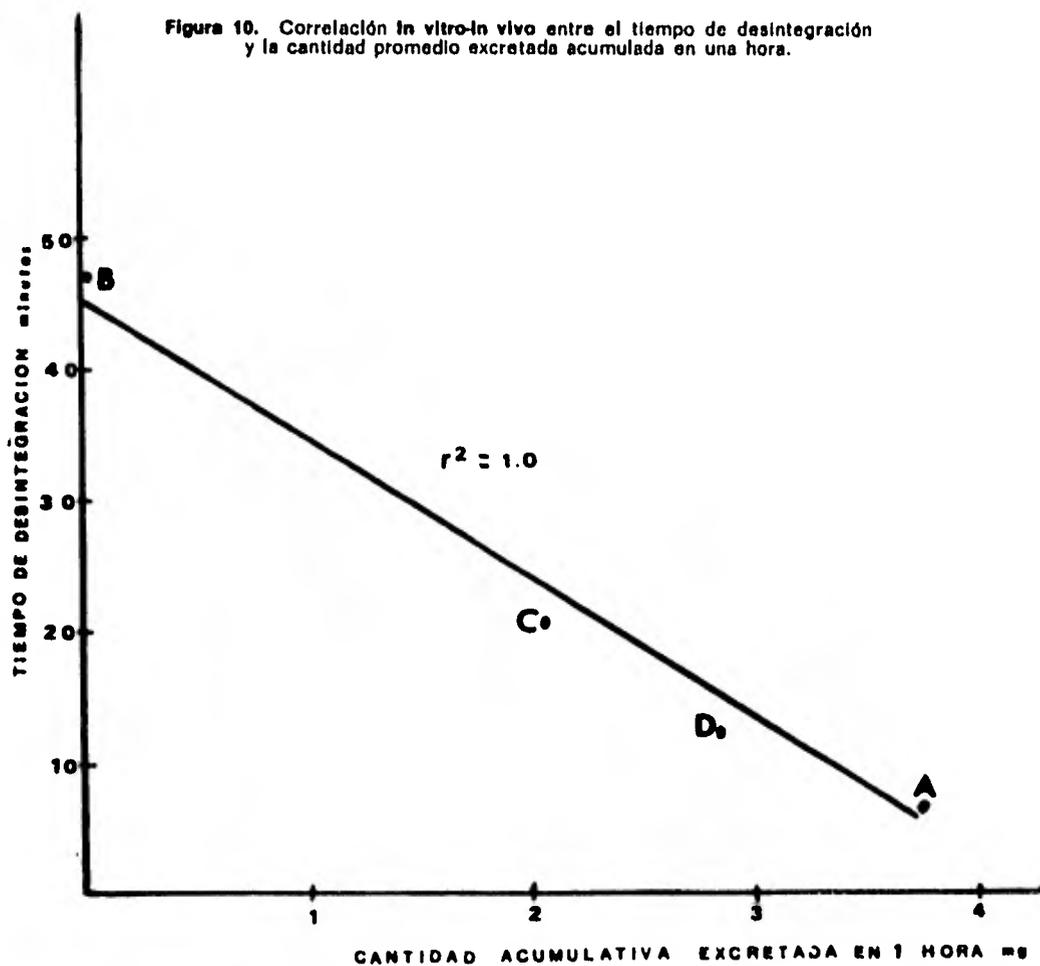


Figura 11. Correlación in vitro-in vivo entre el logaritmo de la constante de disolución y la cantidad acumulada excretada promedio en una hora.

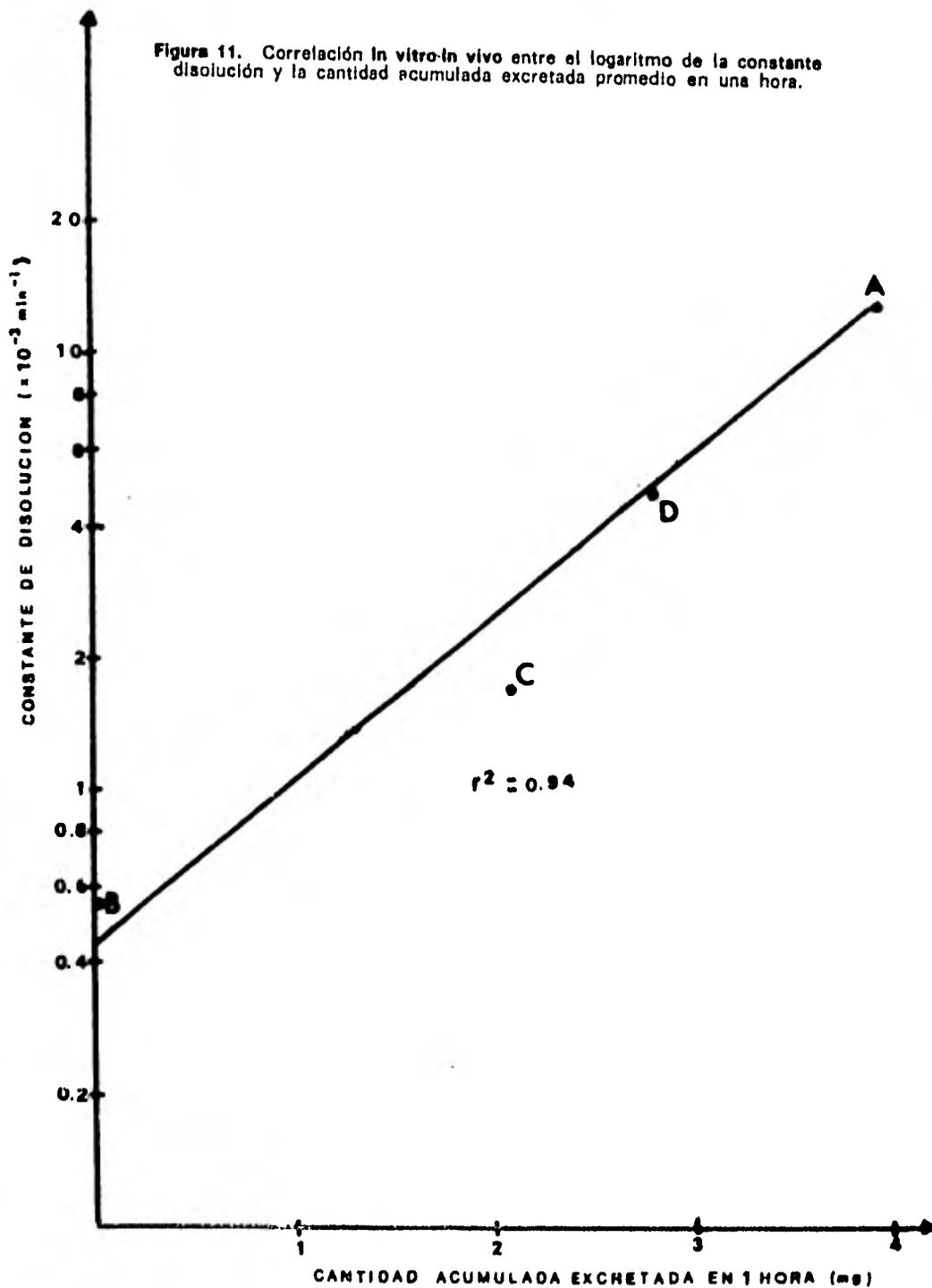
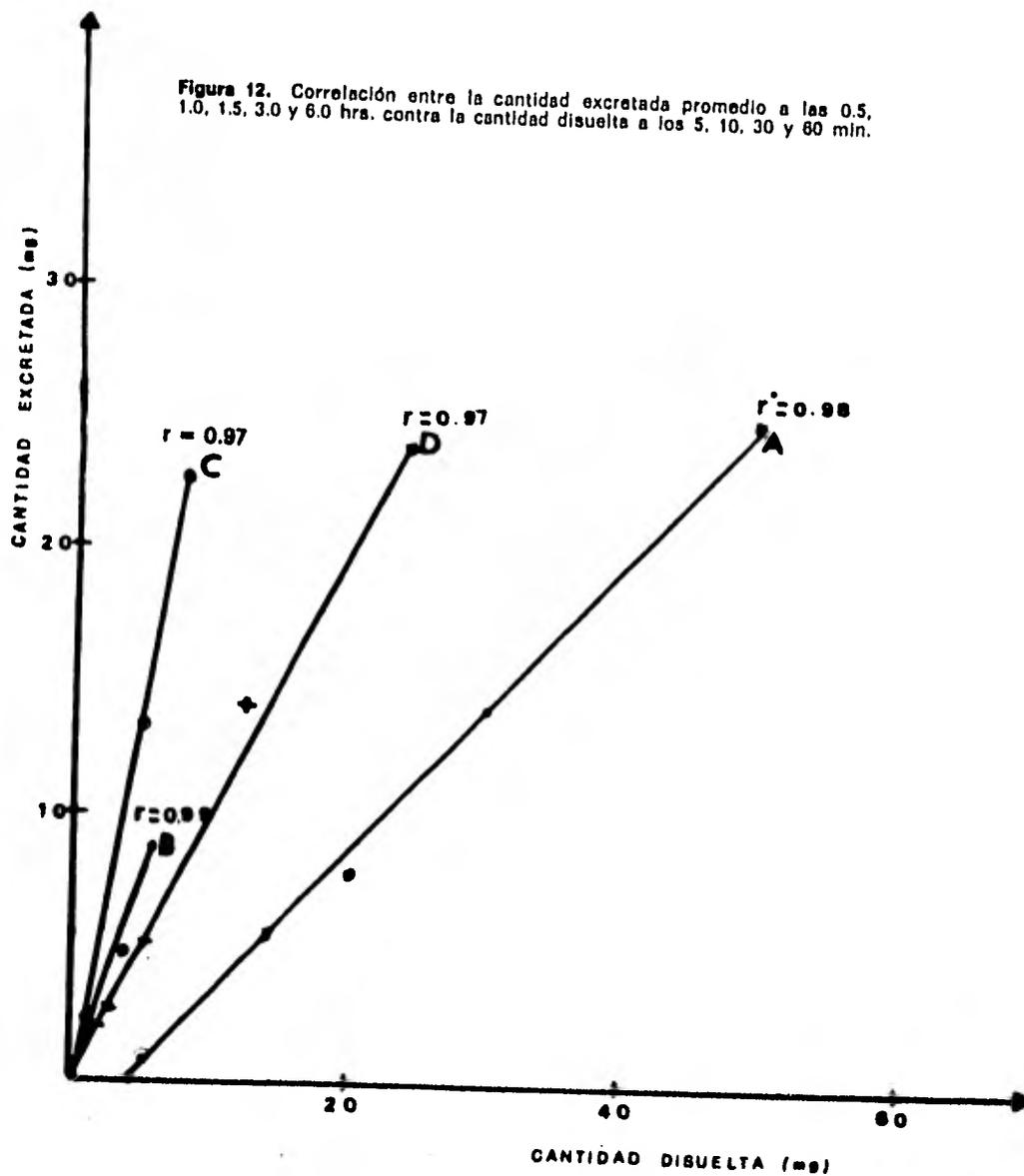


Figura 12. Correlación entre la cantidad excretada promedio a las 0.5, 1.0, 1.5, 3.0 y 6.0 hrs. contra la cantidad disuelta a los 5, 10, 30 y 60 min.



CONCLUSIONES

6.1. Controles Farmacéuticos.

6.1.1. Encontramos que de los 16 diferentes productos estudiados de medicamentos de Nitrofurantoina 3 de ellos, marcados con las letras E, F y M no cumplen con las pruebas de contenido y variación de contenido.

6.1.2. En la prueba de desintegración las muestras marcadas con las letras B, M y O no cumplen con la norma de desintegración.

6.1.3. El producto marcado con la letra M se observa que, no cumple con ninguna norma farmacopéica, por lo que consecuentemente se puede deducir que no ejercería ninguna acción terapéutica.

Las muestras marcadas con las letras B, E, F, M y O no debieron de haber salido al mercado, puesto que no reunían los requisitos de control farmacéutico.

6.2. Disolución Comparativa de Productos del Mercado Nacional con el Producto Innovador de E.U.A.

Al comparar el perfil de disolución de 16 lotes de productos mexicanos de Nitrofurantoina contra el producto innovador de los E.U.A. se vio que 4 lotes no cumplen con los lineamientos especificados por la U.S.P. XX, ellos son el B, C, D y M. Aquí nos encontramos nuevamente con el hecho de que el producto M tampoco cumple con la prueba de disolución. En esta parte nos dimos cuenta que de acuerdo con el número de lotes estudiados un 25% de los productos no aprueban las especificaciones para la prueba de disolución de la U.S.P. XX. Los productos marcados con las letras H, P y Q muestran un perfil de disolución superior al del producto innovador de E.U.A. y los productos E, F, G, I, J, K, N y O muestran un perfil de disolución similar al del producto innovador.

6.3. Estudios *In Vivo*.

En este estudio de hecho se corroboraron los resultados obtenidos en el perfil de disolución, aunque con algunas diferencias, tales como el hecho de que el producto B resultó ser el más pobre en cuanto a la cantidad excretada, y en disolución fue el producto C. Por su parte, el producto D también tenía un bajo comportamiento en disolución, sin embargo, nos mostró una biodisponibilidad relativa de un 90% con respecto al producto A. También se detectó que la máxima concentración urinaria la alcanzó el producto D y no el producto A como era esperado (fig. No. 9).

6.4. Correlación *In Vivo-In Vitro*.

En esta parte el dato más sobresaliente es el hecho de que el más alto coeficiente de determinación se obtuvo entre la correlación del tiempo de desintegración y la cantidad acumulada excretada en 1 hora; de aquí podemos decir que de acuerdo a estos hechos, para el caso específico de

Nitrofurantoina es muy importante la prueba de desintegración; sin embargo surge una pequeña contradicción, ya que, el producto C tiene un tiempo de desintegración de 20.7 min, sin embargo no alcanza la concentración urinaria de 32 mcg/ml. Lo cual quiere decir que la prueba de disolución es la determinación fisicoquímica más adecuada para evaluar la calidad de formas farmacéuticas sólidas.

Con esto, se puede decir que quedan cumplidos los objetivos planteados al iniciar este trabajo, es decir vimos la calidad de los productos de Nitrofurantoina de nuestro mercado en base a sus controles farmacéuticos y también se pudo demostrar la validez de la prueba de disolución de acuerdo a las especificaciones marcadas por la U.S.P. XX al obtener una correlación satisfactoria con los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia. Por último también se efectuaron los estudios de disolución y biodisponibilidad en forma comparativa con el producto innovador de los E.U.A.

Para finalizar únicamente haremos el comentario de que a nuestro juicio no se debe utilizar la forma farmacéutica de gragea, en los productos de Nitrofurantoina, debido a que este principio activo tiene problemas propios para liberarse y absorberse, por lo tanto no debe tener barreras que le impidan su pronta liberación.

Este tipo de estudios deben de continuar, no sólo para el caso de Nitrofurantoina, sino en otros fármacos que se consideren necesarios a fin de garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos en beneficio de la salud.

APENDICE I. CARACTERISTICAS FISICAS DE LOS VOLUNTARIOS PARA EL ESTUDIO *IN VIVO* DE CUATRO PRODUCTOS COMERCIALES DE NITROFURANTOINA

Volunt.	Peso (Kg.)	Estatura (m)	Edad (años)
1	72	1.70	28
2	65	1.65	25
3	71	1.78	21
4	65	1.66	27
5	56	1.57	25
6	75	1.74	20
7	55	1.57	25
8	69	1.87	24
9	63	1.67	26
10	74	1.70	27
11	60	1.65	27
12	62	1.62	24
Promedio	65.6	1.68	24.9

APENDICE II. CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR COMO VOLUNTARIO EN EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE NITROFURANTOINA

Nombre del Voluntario _____
 Peso _____ Edad _____ Estatura _____
 ¿Ha padecido enfermedades genito-urinarias? _____
 ¿Es sensible usted a algún fármaco? _____

Por este medio hago constar, y así consigno bajo mi firma, el pleno uso de mis facultades mentales, mi consentimiento para participar en forma voluntaria en un estudio de biodisponibilidad de productos comerciales de Nitrofurantoina con dosis de 100 mg; he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en esta investigación debido a la toxicidad de la Nitrofurantoina.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente las instrucciones que he recibido con respecto a la toma de medicamentos y recolección de muestras, según consta en el protocolo del cual esta hoja de consentimiento forma parte.

Fecha:

Nombre y firma del voluntario _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma de testigo _____

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	1	2	3	4	5	6
	A	A	A	B	B	B
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	5.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	46.0	1.3	9.3	0.0	0.0	0.0
1.5	50.5	8.6	4.2	0.0	0.0	0.0
2.0	22.2	10.0	17.3	0.0	0.0	0.0
3.0	29.6	3.4	18.0	0.8	0.0	0.0
4.0	11.4	16.6	5.5	5.1	0.0	0.0
6.0	35.3	96.0	3.1	32.0	47.4	0.9
8.0	7.5	6.0	0.0	5.3	15.0	0.0
10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5	0.0

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	7 C	8 C	9 C	10 D	11 D	12 D
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	4.0	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0
1.0	7.2	0.0	39.1	0.0	0.0	9.5
1.5	12.5	29.3	38.6	0.0	1.1	7.0
2.0	11.6	27.0	47.8	0.6	7.0	17.5
3.0	11.0	46.0	24.2	12.0	5.0	21.1
4.0	13.8	55.2	10.5	10.6	4.9	46.8
6.0	22.6	54.0	11.0	125.2	28.6	46.0
8.0	3.0	7.1	0.0	27.1	8.0	2.5
10.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0
12.0	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	11.7

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	1 B	2 B	3 B	4 C	5 C	6 C
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	14.0
1.5	0.0	0.0	0.0	2.5	4.0	20.6
2.0	2.0	0.0	0.0	3.1	8.6	12.1
3.0	1.5	2.0	0.6	16.4	8.0	13.4
4.0	7.5	6.3	0.5	12.5	2.6	36.0
6.0	18.5	35.2	32.0	15.7	57.6	40.0
8.0	10.0	3.3	8.0	14.0	35.0	12.2
10.0	0.0	0.0	23.3	0.0	55.5	0.0
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.9	0.0

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	7 D	8 D	9 D	10 A	11 A	12 A
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	28.0	0.0	13.1	12.8	0.0	0.0
1.0	73.3	54.6	42.0	0.9	0.0	0.0
1.5	64.0	17.6	51.3	36.2	6.6	4.0
2.0	68.1	25.6	57.6	22.9	0.0	5.0
3.0	26.5	45.3	26.8	125.6	0.0	1.3
4.0	11.9	23.7	32.5	27.6	0.0	6.0
6.0	24.6	11.2	22.8	41.5	34.3	111.3
8.0	10.0	5.4	0.0	0.0	23.8	133.3
10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	31.0
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	26.2	0.0

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	1 D	2 D	3 D	4 A	5 A	6 A
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	1.8	0.0	0.0	0.0	9.0	14.6
1.5	13.3	0.0	21.6	14.8	15.0	29.3
2.0	46.3	0.0	24.0	0.4	10.0	103.9
3.0	35.4	0.0	18.4	9.2	2.2	34.7
4.0	78.0	0.0	13.4	96.1	5.8	31.5
6.0	5.3	207.6	8.7	52.0	344.0	16.6
8.0	36.6	54.6	0.0	5.6	30.0	0.0
10.0	4.0	0.0	0.0	0.0	6.6	0.0
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	7 B	8 B	9 B	10 C	11 C	12 C
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	—	0.0	12.0	0.0	4.0
1.0	0.0	0.0	0.0	56.0	0.0	19.0
1.5	0.0	0.0	0.0	80.0	16.3	10.4
2.0	0.0	0.0	27.2	114.0	5.8	27.3
3.0	0.0	2.8	34.0	30.0	4.5	9.4
4.0	14.2	16.9	2.4	20.0	52.5	33.3
6.0	45.0	0.0	0.0	32.4	38.5	3.0
8.0	2.2	0.0	0.0	7.0	0.0	11.6
10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	1 C	2 C	3 C	4 D	5 D	6 D
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0
1.0	12.5	0.0	44.0	0.0	0.0	0.0
1.5	8.4	8.0	42.6	5.4	5.6	4.0
2.0	12.0	0.0	18.0	3.1	0.0	2.6
3.0	16.1	0.4	20.6	37.2	0.0	4.7
4.0	72.0	13.1	8.1	29.2	17.8	12.6
6.0	61.4	32.2	3.6	63.4	130.5	130.0
8.0	27.7	5.8	0.0	25.0	41.5	19.2
10.0	0.0	5.0	0.0	0.8	20.9	32.1
12.0	0.0	0.7	0.0	0.0	5.3	4.7

APENDICE III. DATOS DE CONCENTRACION (mcg/ml) DE NITROFURANTOINA EXCRETADA A TIEMPO t, DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	7 A	8 A	9 A	10 B	11 B	12 B
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	—	60.0	0.0	0.0	0.0
1.0	32.4	48.1	77.0	0.0	0.0	0.0
1.5	43.4	63.0	69.0	5.9	0.0	0.0
2.0	36.3	35.7	14.3	10.9	19.0	0.0
3.0	95.2	91.0	47.7	33.8	10.0	4.0
4.0	22.8	16.0	50.5	27.2	8.6	9.7
6.0	15.2	17.8	20.5	59.1	3.5	48.6
8.0	0.0	11.0	0.0	12.5	0.0	50.0
10.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	8.8
12.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg) Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"

Volunt. Pdto. Hora	1 A			2 A		
	mg excretadas	mg acumulados	vel. de excrec.	mg excretadas	mg acumulados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	1.3	1.3	2.6	0.0	0.0	0.0
1.0	7.0	8.3	14.0	0.2	0.2	0.4
1.5	9.1	17.4	18.2	1.3	1.5	2.6
2.0	4.9	22.3	9.8	1.5	3.0	3.0
3.0	7.4	29.7	7.4	1.5	4.5	1.5
4.0	3.9	33.6	3.9	2.5	7.0	2.5
6.0	5.3	38.9	2.6	14.4	21.4	7.2
8.0	0.6	39.5	0.3	0.9	22.3	0.4
10.0	0.0	39.5	0.0	0.0	22.3	0.0
12.0	0.0	39.5	0.0	0.0	22.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	3 A			4 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	1.4	1.4	2.8	0.0	0.0	0.0
1.5	6.3	7.7	12.6	0.0	0.0	0.0
2.0	2.6	10.3	5.2	0.0	0.0	0.0
3.0	6.3	16.6	6.3	0.2	0.2	0.2
4.0	2.7	19.3	2.7	1.7	1.9	1.7
6.0	0.8	20.1	0.4	9.6	11.5	4.8
8.0	0.0	20.1	0.0	8.2	19.7	4.1
10.0	0.0	20.1	0.0	2.4	22.1	1.2
12.0	0.0	20.1	0.0	0.0	22.1	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	5 B			6 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6.0	9.0	9.0	4.5	0.2	0.2	0.1
8.0	3.0	12.0	1.5	0.0	0.2	0.0
10.0	0.1	12.1	0.0	0.0	0.2	0.0
12.0	0.2	12.3	0.1	0.0	0.2	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	7 C			8 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.8	0.8	1.6	0.0	0.0	0.0
1.0	1.8	2.6	3.6	0.0	0.0	0.0
1.5	2.5	5.1	5.0	4.4	4.4	8.8
2.0	2.8	7.9	5.6	4.6	9.0	9.2
3.0	5.0	12.9	5.0	6.9	15.9	6.9
4.0	5.6	18.5	5.6	29.8	45.7	29.8
6.0	3.5	22.0	1.7	8.1	53.8	4.0
8.0	0.3	22.3	0.1	1.5	55.3	0.7
10.0	0.0	22.3	0.0	0.0	55.3	0.0
12.0	0.0	22.3	0.0	0.1	55.4	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	9 C			10 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.2	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0
1.0	4.3	4.5	8.6	0.0	0.0	0.0
1.5	5.8	10.3	11.6	0.0	0.0	0.0
2.0	11.0	21.3	22.0	0.1	0.1	0.2
3.0	8.0	29.3	8.0	3.0	3.1	3.0
4.0	3.9	33.2	3.9	1.6	4.7	1.6
6.0	2.2	35.4	1.1	23.8	28.5	11.9
8.0	0.0	35.4	0.0	3.8	32.3	1.9
10.0	0.7	36.1	0.3	0.0	32.3	0.0
12.0	0.0	36.1	0.0	0.0	32.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL PRIMER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	11 D			12 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	1.9	1.9	3.8
1.5	0.3	0.3	0.6	1.4	3.3	2.8
2.0	0.9	1.2	1.8	3.5	6.8	7.0
3.0	0.0	1.2	0.0	7.4	14.2	7.4
4.0	0.7	1.9	0.7	16.4	30.6	16.4
6.0	6.7	8.6	3.3	9.2	39.8	4.6
8.0	1.2	9.8	0.6	0.5	40.3	0.2
10.0	0.0	9.8	0.0	0.0	40.3	0.0
12.0	0.0	9.8	0.0	1.0	41.3	0.5

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	1 B			2 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	0.2	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0
3.0	0.3	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5
4.0	0.9	1.4	0.9	1.5	2.0	1.5
6.0	2.4	3.8	1.2	5.1	7.1	2.5
8.0	1.0	4.8	0.5	0.2	7.3	0.1
10.0	0.0	4.8	0.0	0.0	7.3	0.0
12.0	0.0	4.8	0.0	0.0	7.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	3 B			4 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.6
2.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.7	0.8
3.0	0.2	0.2	0.2	7.9	8.6	7.9
4.0	0.2	0.4	0.2	2.5	11.1	2.5
6.0	6.4	6.8	3.2	2.2	13.3	1.1
8.0	1.2	8.0	0.6	1.4	14.7	0.7
10.0	3.5	11.5	1.7	0.0	14.7	0.0
12.0	0.0	11.5	0.0	0.0	14.7	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	5 C			6 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.3	0.3	0.6	2.1	2.1	4.2
1.5	0.6	0.9	1.2	3.1	5.2	6.2
2.0	1.3	2.2	2.6	2.3	7.5	4.6
3.0	2.4	4.6	2.4	3.9	11.4	3.9
4.0	0.8	5.4	0.8	5.4	16.8	5.4
6.0	9.8	15.2	4.9	6.0	22.8	3.0
8.0	3.5	18.7	1.7	1.2	24.0	0.6
10.0	5.0	23.7	2.5	0.0	24.0	0.0
12.0	1.1	24.8	0.5	0.0	24.0	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	7 D			8 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de exces.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de exces.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	4.2	4.2	8.4	0.0	0.0	0.0
1.0	11.0	15.2	22.0	8.2	8.2	16.4
1.5	9.6	24.8	19.2	3.0	11.2	6.0
2.0	10.9	35.7	21.8	4.1	15.3	8.2
3.0	9.0	44.7	9.0	6.8	22.1	6.8
4.0	3.7	48.4	3.7	3.8	25.9	3.8
6.0	4.3	52.7	2.1	1.8	27.7	0.0
8.0	0.8	53.5	0.4	0.3	28.0	0.1
10.0	0.0	53.5	0.0	0.0	28.0	0.0
12.0	0.0	53.5	0.0	0.0	28.0	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hara	9 D			10 A		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	2.3	2.3	4.6	2.4	2.4	4.8
1.0	6.3	8.6	12.6	0.2	2.6	0.4
1.5	7.7	16.3	15.4	2.9	5.5	5.8
2.0	7.2	23.5	14.4	5.2	10.7	10.4
3.0	8.2	31.7	8.2	16.2	26.9	16.2
4.0	9.6	41.3	9.6	7.6	34.5	7.6
6.0	3.2	44.5	1.6	5.4	39.9	2.7
8.0	0.0	44.5	0.0	0.0	39.9	0.0
10.0	0.0	44.5	0.0	0.0	39.9	0.0
12.0	0.0	44.5	0.0	0.0	39.9	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL SEGUNDO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	11 A			12 A		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.8	0.8	1.6	0.6	0.6	1.2
2.0	0.0	0.8	0.0	1.0	1.6	2.0
3.0	0.0	0.8	0.0	0.4	2.0	0.4
4.0	0.0	0.8	0.0	2.4	4.4	2.4
6.0	7.2	8.0	3.6	34.5	38.9	17.2
8.0	3.1	11.1	1.5	10.0	48.9	5.0
10.0	0.6	11.7	0.3	3.2	52.1	1.6
12.0	2.1	13.8	1.0	0.0	52.1	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	1 D			2 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.2	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0
1.5	1.6	1.8	3.2	0.0	0.0	0.0
2.0	5.1	6.9	10.2	0.0	0.0	0.0
3.0	11.0	17.9	11.0	0.0	0.0	0.0
4.0	7.8	25.7	7.8	0.0	0.0	0.0
6.0	0.4	26.1	0.2	29.9	29.9	14.9
8.0	2.2	28.3	1.1	4.4	34.3	2.2
10.0	0.4	28.7	0.2	0.0	34.3	0.0
12.0	0.0	28.7	0.0	0.0	34.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	3 D			4 A		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	2.6	2.6	5.2	1.7	1.7	3.4
2.0	3.6	6.2	7.2	0.1	1.8	0.2
3.0	8.3	14.5	8.3	3.4	5.2	3.4
4.0	6.2	20.7	6.2	17.3	22.5	17.3
6.0	1.4	22.1	0.7	9.1	31.6	4.5
8.0	0.0	22.1	0.0	0.7	32.3	0.3
10.0	0.0	22.1	0.0	0.0	32.3	0.0
12.0	0.0	22.1	0.0	0.0	32.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	5 A			6 A		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.9	0.9	1.8	2.2	2.2	4.4
1.5	1.5	2.4	3.0	4.4	6.6	8.8
2.0	1.5	3.9	3.0	10.6	17.2	21.2
3.0	0.8	4.7	0.0	15.5	32.7	15.5
4.0	1.8	6.5	1.8	7.0	39.7	7.0
6.0	34.4	40.9	17.2	3.1	42.8	1.5
8.0	2.1	43.0	1.0	0.0	42.8	0.0
10.0	0.5	43.5	0.2	0.0	42.8	0.0
12.0	0.0	43.5	0.0	0.0	42.8	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	7 B			8 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	---	---	---
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	0.7
4.0	6.9	6.9	6.9	1.1	1.8	1.1
6.0	4.5	11.4	2.2	0.0	1.8	0.0
8.0	0.2	11.6	0.1	0.0	1.8	0.0
10.0	0.0	11.6	0.0	0.0	1.8	0.0
12.0	0.0	11.6	0.0	0.0	1.8	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	9 B			10 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	1.2
1.0	0.0	0.0	0.0	2.8	3.4	5.6
1.5	0.0	0.0	0.0	4.0	7.4	8.0
2.0	4.9	4.9	9.8	20.3	27.7	40.6
3.0	3.4	8.3	3.4	3.0	30.7	3.0
4.0	0.8	9.1	0.8	2.0	32.7	2.0
6.0	0.0	9.1	0.0	3.5	36.2	1.7
8.0	0.0	9.1	0.0	0.5	36.7	0.2
10.0	0.0	9.1	0.0	0.0	36.7	0.0
12.0	0.0	9.1	0.0	0.0	36.7	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL TERCER DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	11 C			12 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.4	0.4	0.8
1.0	0.0	0.0	0.0	1.9	2.3	3.8
1.5	1.8	1.8	3.6	1.1	3.4	2.2
2.0	1.4	3.2	2.8	5.2	8.6	10.4
3.0	1.6	4.8	1.6	3.6	12.2	3.6
4.0	6.3	11.1	6.3	5.0	17.2	5.0
6.0	7.7	18.8	3.8	0.3	17.5	0.1
8.0	0.0	18.8	0.0	0.7	18.2	0.3
10.0	0.0	18.8	0.0	0.1	18.3	0.0
12.0	0.0	18.8	0.0	0.0	18.3	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	1 C			2 C		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	2.5	2.5	5.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.8	3.3	1.6	0.8	0.8	1.6
2.0	1.2	4.5	2.4	0.0	0.8	0.0
3.0	6.3	10.8	6.3	0.1	0.9	0.1
4.0	10.8	21.6	10.8	4.0	4.9	4.0
6.0	8.6	30.2	4.3	3.9	8.8	1.9
8.0	2.5	32.7	1.2	0.6	9.4	0.3
10.0	0.0	32.7	0.0	0.6	10.0	0.3
12.0	0.0	32.7	0.0	0.1	10.1	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	3 C			4 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.6	0.6	1.2	0.0	0.0	0.0
1.0	6.6	7.2	13.2	0.0	0.0	0.0
1.5	6.4	13.6	12.8	0.9	0.9	1.8
2.0	2.7	16.3	5.4	0.5	1.4	1.0
3.0	3.1	19.4	3.1	16.0	17.4	16.0
4.0	1.7	21.1	1.7	13.3	30.7	13.3
6.0	1.1	22.2	0.5	7.3	38.0	3.6
8.0	0.0	22.2	0.0	2.0	40.0	1.0
10.0	0.0	22.2	0.0	0.1	40.1	0.0
12.0	0.0	22.2	0.0	0.0	40.1	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	5 D			6 D		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.3	0.3	0.6	0.4	0.4	0.8
2.0	0.0	0.3	0.0	0.4	0.8	0.8
3.0	0.0	0.3	0.0	1.2	2.0	1.2
4.0	5.7	6.0	5.7	4.4	6.4	4.4
6.0	23.5	29.5	11.7	19.5	25.9	9.7
8.0	5.4	34.9	2.7	6.4	32.3	3.2
10.0	4.4	39.3	2.2	4.3	36.6	2.1
12.0	0.8	40.1	0.4	0.8	37.4	0.4

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	7 A			8 A		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de exces.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de exces.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	—	—	—
1.0	7.3	7.3	14.6	7.7	7.7	15.4
1.5	6.3	13.6	12.6	6.3	14.0	12.6
2.0	8.9	22.5	17.8	7.5	21.5	15.0
3.0	23.8	46.3	23.8	9.1	30.6	9.1
4.0	10.4	56.7	10.4	3.2	33.8	3.2
6.0	2.4	59.1	1.2	2.5	36.3	1.2
8.0	0.0	59.1	0.0	1.2	37.5	0.6
10.0	0.0	59.1	0.0	0.0	37.5	0.0
12.0	0.0	59.1	0.0	0.0	37.5	0.0

**APENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	9 A			10 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	6.7	6.7	13.4	0.0	0.0	0.0
1.0	7.7	14.4	15.4	0.0	0.0	0.0
1.5	6.9	21.3	13.8	0.5	0.5	1.0
2.0	3.0	24.3	6.0	1.9	2.4	3.8
3.0	14.8	39.1	14.8	4.4	6.8	4.4
4.0	10.1	49.2	10.1	6.8	13.6	6.8
6.0	4.3	53.5	4.1	7.1	20.7	3.5
8.0	0.0	53.5	0.0	0.9	21.6	0.4
10.0	0.0	53.5	0.0	0.1	21.7	0.0
12.0	0.0	53.5	0.0	0.0	21.7	0.0

**AFENDICE IV. CANTIDAD DE NITROFURANTOINA ACUMULADA (mg)
Y VELOCIDAD DE EXCRECION (mg/hora) A TIEMPO t, OBTENIDOS
DURANTE EL CUARTO DIA DE ESTUDIOS "IN VIVO"**

Volunt. Pdto. Hora	11 B			12 B		
	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.	mg excre- tados	mg acumu- lados	vel. de excrec.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	1.9	1.9	3.8	0.0	0.0	0.0
3.0	3.5	5.4	3.5	1.4	1.4	1.4
4.0	2.5	7.9	2.5	3.3	4.7	3.3
6.0	0.5	8.4	0.2	10.7	15.4	5.3
8.0	0.0	8.4	0.0	4.5	19.9	2.2
10.0	0.0	8.4	0.0	0.8	20.7	0.4
12.0	0.0	8.4	0.0	0.0	20.7	0.0

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Mc Gilveray, I. J.; Mattok, G. L. and Hossie, R. D. (1973), "The Comparison of the Bioavailabilities of Commercial Nitrofurantoin tablets", *Rev. Can. Biol.* **32** suppl. pp. 99-106.
- 2.—Di Santo, A. R.; Chodos, D. J.; Di Sonto, K. A. and Stoll, R. C. (1976), "Clinical Bioavailability of Nitrofurantoin A-case of Bioinequivalence", *Int. J. Clin. Pharmacol.* **13** (3), pp. 220-227.
- 3.—Méndes, R. W.; Masih, S. Z. and Kanumuri, R. B. (1978), "Effect of Formulation and Process Variables on Bioequivalency of Nitrofurantoin II: **IN VIVO-IN VITRO** Correlation", *J. Pharm. Sci.* **67** (11), pp. 1616-1619.
- 4.—Wagner, J. G. (1971), "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics", Drug Intelligence Publications, Inc., Illinois, E.U.A.
- 5.—Meyer, M. C.; Slywka, G. W. A.; Dann, R. E. and Whyatt, P. L. (1974), "Bioavailability of 14 Nitrofurantoin Products", *J. Pharm. Sci.* **63** (11), pp.1693-1697.
- 6.—Mattok, G. L.; Hossie, R. D. and Mc Gilveray, I. J. (1972), "In Vivo: In Vitro Studies of Nitrofurantoin Tablets", *Can. J. Pharm. Sci.* **7** (3), pp. 84-87.
- 7.—Merck Index (1976), An Encyclopedia of Chemical Drugs. Nitrofurantoin. Merck and Co. 19 th ed. Rahway, N. J. USA, 857.
- 8.—Norwich Pharmacol Co. E. U. A. (1958), "The Nitrofurans", Eaton Laboratories, Norwich, N. J.
- 9.—Litter M. (1977), "Farmacología Experimental y Clínica", 5a. ed. El Ateneo. pp. 1667, 1669.
- 10.—Koch, W. J.; Sidel, V. W.; Dexter, M.; Parish C.; Finer, D. C. and Kanareck, P. (1971), "Adverse Reactions To Sulfisoxazole, Sulfamethoxazole, and Nitrofurantoin", *Arch. Inter. Med.* **121**, pp. 399-404.
- 11.—Bates, T. R.; Sequelra, J. A. and Tembo, A. V. (1974), "Effect of Food on Nitrofurantoin Absorption", *Clin. Pharm. Ther.* **16**, pp 220-227.
- 12.—Conklin, J. D. and Halley, F. J. (1970), "Urinary Drug Excretion in Man During Oral Dosage of Different Nitrofurantoin", *Clin. Pharm. Ther.* **10** (4), pp. 534-538.
- 13.—Forn J. y Pino, M. T. (1974), "Estudios Comparativos de la Excreción Urinaria de Nitrofurantoina en el Hombre, Administrada en Forma de Microcristales o de Macrocristales", *Rev. Clin. Esp.* **133** (2), pp. 155-158.
- 14.—Kalowski, S.; Rendford, N. and Kinaid-Smith, P. (1974), "Crystalline and Macrocristalline Nitrofurantoin in the Treatment of Urinary-Tract Infection", *N. Eng. J. Med.* **290** (7), pp. 385-387.
- 15.—Borsa, M.; Bulletti, G. M. y Zoni, G. (1978), "Nitrofurantoina: Dimensioni del Cristallo e Biodisponibilità", *Boll. Chim. Farm.* **115**, pp. 483-488.

- 16.— Clark, E. G. C. (1974), "Isolation and Identification of Drugs". The Pharmaceutical Press London, pp. 444-445.
- 17.— Endo, H.; Ischizawa, M.; Kammya and Kumano, M. (1963), "Nitrofurans Derive and Inducing Agents for Phage Development In Ysogenic Escherichia coli", *Biochim. Biophys. Acta.* **68**, pp. 502-505.
- 18.— Cadwallader, D. E.; Bates, T. R. and Swarbrick, J. (1975), "Nitrofurantoin: Bioavailability Monograph", *Am. Pharm. Assoc. U.S.A.*, January, pp. 23-26.
- 19.— Dingwall, A. (1975), "Some Factors Affecting Dissolution Of Nitrofurantoin Tablets", *J. Pharm. Pharmacol.*, pp. 27-57.
- 20.— Frigerio, G. (1973), "Biodisponibilità di Diverse Formulazione di Nitrofurantoin in Compresse", *Bull. Chim. Farm.* **112** (6), pp. 412-421.
- 21.— Solanas, P. J. (1975), "Influencia del Disgregante en el Tiempo de Desintegración, Disolución de Comprimidos de Nitrofurantoina", *Cien & Ind. Farm.* **7** (1), p. 25.
- 22.— Rodríguez, R. S. (1979), "Aspectos Biofarmacéuticos de Nitrofurantoina", Tesis Profesional, U.N.A.M.
- 23.— Veronese, M.; Salvaterra, M.; Barzaghi D. and Setnikar, I. (1974), "Urinary Excretion in the rat of Nifurpione and Nitrofurantoin Administred by Different Routes", *Arzneimittel Forsh* **39**, pp. 39-43.
- 24.— Remington (1965), "Pharmaceutical Science, 13 ed. Mack. Pub. Co., Pensyl. U.S.A., p. 1654.
- 25.— United States Pharmacopela XX (1980), 20 ed. Mack Pub. Co. Easton Pansylvania, p. 550.
- 26.— British Pharmacopela (1973), Nitrofurantoin. Medicines Commission, Landon H.M.S.O., pp. 321-322.
- 27.— López, A. A. (1981), "Estudios Acerca de la Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos de Nitrofurantoina en el Mercado Nacional", Tesis de Maestría, U.N.A.M.
- 28.— Conkilyn, J. D. and Hollifield, R. D. (1966), "The Specifity the Nitramethane-Hyomine Procedure for the Determination of Nitrofurantoin In Urine", *Clin. Chem.* **12**, pp. 632-633.
- 29.— Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 4a. ed. (1974), Secretario de Salubridad y Asistencia, México.
- 30.— Dixon, J. W. and Massey, F. J. (1975), "Introducción al Análisis Estadístico", Mc Graw-Hill, México.