

2ej  
58



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE  
MONOHIDRATO DE CEFALEXINA**

**T E S I S**

**M A N C O M U N A D A**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A N :**

**FRANCISCA LUCIA HERNANDEZ HERNANDEZ**

**ROSAURA PEREZ MEJIA**

**MEXICO, D. F.**

**1986**



## **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 está 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.

# I N D I C E

	Página
CONTENIDO	
INTRODUCCION Y OBJETIVOS -----	1
GENERALIDADES -----	4
PARTE EXPERIMENTAL -----	15
RESULTADOS -----	33
DISCUSION DE RESULTADOS -----	63
COMENTARIOS Y CONCLUSIONES -----	72
APENDICES -----	75
BIBLIOGRAFIA -----	89

## LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Reacción de obtención del Acido 7-aminocefalogs porfínico.	4
2. Estructura química de las cefalosporinas.	6
3. Curva típica de valoración de Monohidrato de Cefalexina estándar en solución reguladora de acetatos.	35
4. Perfil de disolución de dos productos comerciales, conteniendo 250 y 500 mg de Monohidrato de Cefalexina respectivamente.	36
5. Curva típica de valoración de Monohidrato de Cefalexina en orina por el método de Aikawa <sup>(26)</sup> .	38
6. Gráfica de la cantidad acumulativa de Monohidrato de Cefalexina en orina, hasta las 24 horas, después de haber administrado oralmente una cápsula de 250 mg a 2 voluntarios del sexo femenino.	46
7. Gráfica del porciento acumulativo promedio de Monohidrato de Cefalexina excretado en orina de 0-12 hs. después de la administración oral de 250 mg de una solución a 8 voluntarios sanos.	49
8. Gráfica promedio del logaritmo natural de la velocidad de excreción contra el tiempo medio después de la administración oral de una solución que contiene 250 mg de Monohidrato de Cefalexina.	50

9. Gráfica de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración oral de una solución que contiene 250 mg de Monohidrato de Cefalexina. 51
10. Gráfica del porciento acumulativo promedio de Monohidrato de Cefalexina excretado en orina de 0-12 hs. después de la administración oral de 250 mg de suspensión a 8 voluntarios sanos. 52
11. Gráfica promedio del logaritmo natural de la velocidad de excreción contra tiempo medio después de la administración oral de una suspensión que contiene 250 mg de Monohidrato de Cefalexina. 53
12. Gráfica de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración oral de 250 mg de una suspensión de Monohidrato de Cefalexina. 54
13. Gráfica del porciento acumulativo promedio de Monohidrato de Cefalexina excretado en orina de 0-12 hs. después de la administración oral de una tableta de 500 mg a 8 voluntarios sanos. 55
14. Gráfica promedio del logaritmo natural de la velocidad de excreción vs tiempo medio después de la administración oral de una tableta de 500 mg de Monohidrato de Cefalexina. 56

15. Gráfica de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración oral de una tableta de 500 mg de Monohidrato de Cefalexina. 57
16. Gráfica del porcentaje acumulativo promedio de Monohidrato de Cefalexina excretado en orina de 0-12 hs. después de la administración oral de una cápsula de 250 mg a 8 voluntarios sanos. 58
17. Gráfica promedio del logaritmo natural de la velocidad de excreción urinaria vs tiempo medio después de la administración oral de una cápsula de 250 mg de Monohidrato de Cefalexina. 59
18. Gráfica de la cantidad remanente para ser excretada después de la administración oral de una cápsula de 250 mg de Monohidrato de Cefalexina. 60
19. Gráfica comparativa del porcentaje acumulativo de Monohidrato de Cefalexina excretado en orina después de la administración oral de las diferentes formas farmacéuticas a 8 voluntarios sanos. 61

## LISTA DE TABLAS

	Página
I. Productos de Monohidrato de Cefalexina estudiados.	15
II. Diagrama del método analítico utilizando para cuantificar Monohidrato de Cefalexina en orina.	27
III. Diseño utilizado en el estudio de Bioequivalencia de Monohidrato de Cefalexina.	31
IV. Determinación de control de calidad para cápsulas de 250 mg y tabletas de 500 mg de Monohidrato de Cefalexina.	33
V. Determinación de control de calidad para suspensión de Monohidrato de Cefalexina.	33
VI. Porcentaje de Monohidrato de Cefalexina disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.	37
VII. Repetibilidad del método para cuantificar Monohidrato de Cefalexina en orina.	39
VIII. Estabilidad del método analítico para la determinación del Monohidrato de Cefalexina en orina.	40
IX. Datos promedio experimentales obtenidos del estudio preliminar.	41
X. Parámetros de eliminación obtenidos después de la administración de una cápsula	

	Página
de Monohidrato de Cefalexina a 2 voluntarios sanos.	43
XI. Datos promedio experimentales obtenidos después de la administración oral de una solución, de 250 mg de Monohidrato de Cefalexina.	45
XII. Datos promedio experimentales obtenidos después de la administración oral que contiene 250 mg de suspensión de Monohidrato de Cefalexina.	46
XIII. Datos promedio experimentales obtenidos después de la administración oral de una tableta de 500 mg de Monohidrato de Cefalexina.	47
XIV. Datos promedio experimentales obtenidos después de la administración oral de una cápsula de 250 mg de Monohidrato de Cefalexina.	48
XV. Parámetros de eliminación obtenidos para cada producto.	62
XVI. Límites de control químico especificados por la U.S.P. XXI para cápsulas y tabletas.	63
XVII. Límites de control químico especificados por la U.S.P. XX para suspensiones.	64
XVIII. Límites de disolución especificados por la farmacopea U.S.P. XXI para cápsulas y tabletas.	65

XIX. Velocidades promedio de excreción de Monohidrato de Cefalexina después de la administración oral de una solución acuosa y 3 formas farmacéuticas comerciales.	69
XX. Cantidad acumulativa excretada promedio después de la administración oral de diferentes formas farmacéuticas.	70
XXI. Biodisponibilidad relativa de las diferentes formas farmacéuticas tomando la solución como patrón de referencia.	71

## 1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

La actividad de un medicamento, así como su toxicidad dependen de la duración y de la forma en que permanezca el principio activo en el organismo. El estudio de su paso a través del organismo constituye una etapa indispensable en el conocimiento del fármaco o en la elección de la forma farmacéutica adecuada para obtener los efectos terapéuticos que se esperan, debido a que la forma farmacéutica se considera como un sistema de liberación del fármaco<sup>(1)</sup>.

Se ha sugerido que casi cualquier tipo de fármaco puede producir una diferencia de 2 a 5 veces en la velocidad y/o cantidad adsorbida dependiendo tanto de la formulación como de la forma farmacéutica<sup>(2)</sup>. En algunos casos se han observado diferencias aún más grandes; por ejemplo los datos en la literatura sugieren una diferencia en la concentración plasmática de 20 veces entre la mejor y peor formulación de espirolactonas<sup>(3-5)</sup>. En los últimos años se ha demostrado que la forma farmacéutica en la cual el principio activo se presenta, puede afectar profundamente la acción farmacológica de éste.

Los excipientes y el procedimiento de manufactura también son factores que influyen sobre la biodisponibilidad del fármaco. La biodisponibilidad se define como: "Una medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre"<sup>(6)</sup>.

Se esperaría que la biodisponibilidad de un fármaco decreciera en el siguiente orden: solución, suspensión, cápsula, tableta, gragea; sin embargo, este orden no es universal y depende tanto de las propiedades fisicoquímicas como de la formulación del fármaco.

La biodisponibilidad es la característica determinante del inicio, duración e intensidad de la acción farmacológica, por lo tanto determina la eficacia y seguridad de un medicamento. La bioequivalencia es una comparación de la biodisponibilidad de 2 o más productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo y presentan criterios de biodisponibilidad idénticos en un mismo individuo.

Se puede decir que la biodisponibilidad es una garantía farmacéutica al igual que la valoración y pureza del principio activo y debería considerarse como una prueba de control de calidad, siempre que se cambie de presentación o excipiente; ya que la respuesta terapéutica del medicamento en el organismo depende directamente de la concentración del fármaco en el sitio receptor o sistema enzimático.

En nuestro país aun existen pocos estudios de bioequivalencia que proporcionen datos acerca de la biodisponibilidad de los medicamentos de mayor consumo.

El monohidrato de cefalexina es un antibiótico de amplio espectro, el cual forma parte del cuadro básico de medicamentos<sup>(7)</sup> y ha sido poco estudiado.

A pesar de que en el mercado existen 3 presentaciones farmacéuticas: suspensión, tabletas y cápsulas, no existen datos en la literatura nacional e internacional que muestren la bioequivalencia de las mismas, por lo cual se decidió realizar el presente trabajo con los siguientes objetivos:

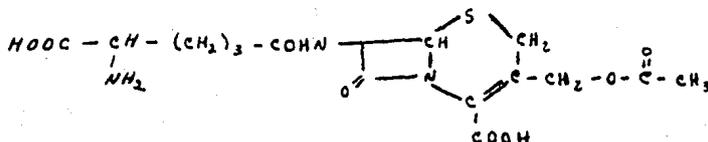
Efectuar el control de calidad así como el perfil de disolución de 2 de los medicamentos orales que contienen Monohidrato de Cefalexina.

Determinar si las 3 presentaciones farmacéuticas de Monohidrato de Cefalexina estudiadas son bioequivalentes, tomando una solución que se preparará como patrón de referencia.

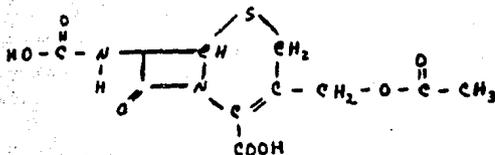
## 2. GENERALIDADES.

Los hongos de la especie Cephalosporium producen varios antibióticos similares en estructura química a las penicilinas; sin embargo, estos antibióticos son resistentes a las beta-lactamasas y activos contra bacterias gram positivas y gram negativas. Estos antibióticos son denominados Cefalosporinas N, P y C; de las cuales ninguna se utiliza en terapéutica por no poseer acción bacteriana potente (7).

De la Cefalosporina C puede obtenerse por hidrólisis, el ácido 7-aminocefalosporínico análogo al ácido 6-aminopenicilánico; a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas más potentes que las naturales (figura 1).



Cefalosporina C



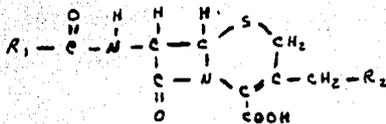
Acido 7-aminocefalosporínico

Las principales Cefalosporinas semisintéticas son:

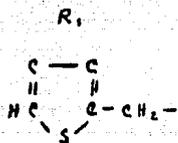
- A) Cefalotina; este compuesto se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, por lo cual su vía de administración es parenteral.
- B) Cefaloridina; aun cuando es más estable en el organismo se administra por vía parenteral, ya que a pesar de poseer una mayor estabilidad que la Cefalotina su degradación es considerable.
- C) Cefalexina; debido a su estructura química es una sustancia estable que permite su administración por vía oral.
- D) Cefradina; tiene estructura química muy semejante a la Cefalexina, por lo que también puede administrarse por vía oral.

En la figura 2 se presentan las fórmulas estructurales de los miembros de este grupo de antibióticos (7, 8).

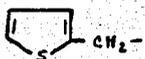
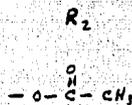
Figura No. 2



Acido 7-aminocefalosporínico



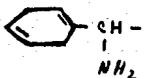
Cefalotina



Cefaloridina



Cefalexina



Cefradina

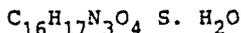


## 2.0 MONOGRAFIA DEL MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

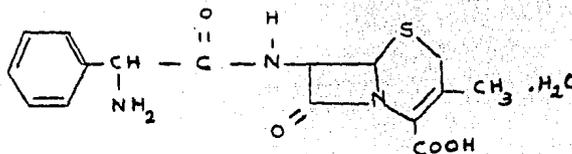
## 2.1 NOMBRE QUIMICO

Acido 7-( $\alpha$ -aminofenilacetamido)-3-metildesacetilcarboxilico<sup>(9)</sup>.

## 2.2 FORMULA CONDENSADA.



## 2.3 FORMULA DESARROLLADA.



Peso molecular: 365.4

## 2.4 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

El Monohidrato de Cefalexina es un polvo color crema ligeramente higroscópico con un olor característico, poco soluble en agua (1 a 2 mg/ml a 37°C) soluble en ácido clorhídrico al 0.2% (1 : 30), poco soluble en dioxano, dimetil acetamida y dimetil formamida, muy poco soluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter. Es estable en medio ácido<sup>(9)</sup>.

2.5 pKa. LOS VALORES DE pKa DEL MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN SOLUCION A 25°C SON 5.2 y 7.3<sup>(10)</sup>.

## 2.6 FARMACOCINETICA.

## 2.6.1 ABSORCION.

La Cefalexina se absorbe bien en el tracto gastro-in

testinal en forma rápida y completa por lo que es la vía de elección para la administración de este fármaco<sup>(7,8)</sup>; la concentración plasmática máxima se obtiene una hora después y la duración es de 6 horas. Este antibiótico se absorbe más lentamente por vía intramuscular que por vía oral y los niveles obtenidos son más bajo y prolongados.

La velocidad de absorción depende de la forma farmacéutica. H. O'Callaghan, Tootill y Robinson encontraron que después de una dosis de 500 mg administrada en forma de suspensión la Cefalexina apareció en la plasma después de 9 minutos comparada con los 38 minutos cuando se administraba en forma de cápsulas. Cuando la cefalexina se administra con alimentos la absorción se vuelve más lenta<sup>(11,12)</sup>.

#### 2.6.2 DISTRIBUCION.

La cefalexina se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo. H.R. Sullivan, R.E. Billings y R.E. McMahon encontraron que los tejidos en los cuales las concentraciones del fármaco fueron mayores que en el suero son riñones y el hígado, los niveles en apéndice, estómago y bilis son menores que en el suero. La cefalexina no parece penetrar la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. Este fármaco se une en un 15% a proteínas plasmáticas<sup>(12)</sup>.

#### 2.6.3. METABOLISMO.

Este fármaco no se metaboliza en el organismo.

#### 2.6.4 EXCRECION.

La Cefalexina se elimina en forma inalterada, su principal vía de eliminación es por los riñones, aunque pequeñas cantidades se eliminan por vía biliar.

La excreción de cefalexina en orina ocurre parcialmente a través del organismo de filtración glomerular (66%) y parcialmente por secreción tubular (33%) (13).

Kirby Regamey<sup>(14)</sup>, reportaron valores de depuración renal de  $252 \pm 5$  y  $248 \pm 11$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Más del 80% del fármaco se excreta inalterado en orina en 6 horas (12).

#### 2.6.5 TIEMPO DE VIDA MEDIA.

P.E. Gower y C.H. Dash simultáneamente con otros investigadores reportaron que en sujetos con función renal normal la cefalexina tiene una vida media de aproximadamente 0.6-2.1 h., después de la administración oral. En sujetos en ayunas la vida media fue de 49.5 minutos (0.825 h.). Este valor aumento la cefalexina con alimentos. Observándose que estos resultados se encuentran dentro del rango establecido anteriormente. Probablemente el cambio de estos valores puede deberse a que la vida media se calculó durante el tiempo en el cual la absorción y la eliminación ocurrían simultáneamente (15).

#### 2.7 USOS TERAPEUTICOS.

La Cefalexina esta indicada para el tratamiento de in

fecciones del tracto respiratorio como: amigdalitis bacteriana y faringitis, otitis media y externa, sinusitis, neumonía, bronconeumonía, bronquitis y supuraciones broncopulmonares agudas y crónicas. Infecciones de la piel y los tejidos blandos como heridas infectadas, furunculosis, erisipela, celulitis, absesos, linfangitis, piodermitis e infecciones diversas de la piel. En infecciones de los huesos y de las articulaciones como ostiomielitis y la artritis séptica. En infecciones obstétricas y ginecológicas como endometritis, parametritis, infecciones puerperales, mastitis y algunas infecciones del tracto urinario<sup>(8,9)</sup>.

#### 2.8 REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS.

Una pequeña proporción de los pacientes en terapia con Cefalexina pueden experimentar trastornos gastrointestinales tales como: náuseas, vómito, diarrea, anorexia o malestar abdominal generalizado. Como todos los antibióticos de amplio espectro, pueden aparecer superinfecciones y en ocasiones vulvovaginitis. Las erupciones generalizadas como urticaria ó erupción maculopapular generalizada son poco comunes, pero en pacientes alérgicos a las penicilinas no puede excluirse completamente una reacción cruzada<sup>(7,8)</sup>.

#### 2.9 CONTRAINDICACIONES.

La Cefalexina esta contraindicada en personas que han mostrado hipersensibilidad a las cefalosporinas. Los experimentos en animales de laboratorio y la experiencia clí

nica no mostraron evidencia de teratogenicidad, pero como todos los fármacos, la Cefalexina debe ser administrada con precaución durante el embarazo.

## 2.10 METODOS ANALITICOS.

A continuación se presentan algunos métodos analíticos, encontrados en la literatura para la cuantificación de Monohidrato de Cefalexina.

### 2.10.1 METODOS MICROBIOLOGICOS.

La eficacia de los antibióticos, desde el punto de vista terapéutico, se puede demostrar por la inhibición que ejerce sobre los microorganismos específicos bajo condiciones especiales. La valoración se puede llevar a cabo por 2 métodos el de difusión o cilindro placa y el de dilución o turbidimétrico, siendo el microorganismo de prueba y el medio de cultivo los siguientes.

Microorganismo de Prueba	Medio de cultivo
<u>Staphylococcus aureus</u> (U.S.P. XXI)	Peptona, digerido pancreático de caseína, carne de res, dextrosa y agar <sup>(18)</sup> .
<u>Sarcina lutea</u> y <u>Bacillus subtilis</u> ATCC 8340 6633 respectivamente <sup>(11,16)</sup>	Mezcla de peptona-agar, citrato de sodio <sup>(11)</sup> .

El método de cilindro placa se basa en la difusión del antibiótico desde un cilindro vertical sobre una capa de agar solidificado que contiene el germen de prueba. La zona de inhibición es una área circular que se encuentra alrededor del cilindro que contiene la solución del antibiótico<sup>(18)</sup>.

El método turbidimétrico se basa en el desarrollo de un cultivo microbiano en un medio líquido que contiene una solución del antibiótico. Dicho medio favorece el rápido desarrollo microbiano en ausencia del antibiótico. (18)

#### 2.10.2 METODO FLUOROMETRICO.

Este método consiste en excitar especies moleculares por irradiación con luz ultravioleta ó visible<sup>(19)</sup>. Este método involucra una reacción de la cefalexina con NaOH 0.1 N a 100°C dando un producto fluorescente estable. Detecta concentraciones menores de 0.01 µg/ml. En este método ocurre una hidrólisis del anillo beta-lactama de la cefalexina formando la sal cefalosporato la cual se calienta para dar el derivado fluorescente. Se utiliza solución amortiguadora de citratos pH = 5 y una mezcla de formaldehído con solución amortiguadora de citratos. Esta técnica es usada para cuantificar muestras de cefalexina en plasma<sup>(20, 21)</sup>.

#### 2.10.3 METODO COLORIMETRICO.

Consiste en la determinación de la capacidad de absorción de la radiación electromagnética de las moléculas o átomos de una sustancia química correspondiente al intervalo visible esto es, de 380-750 nm. La valoración consiste en tratar una muestra acuosa de cefalexina (0.5-1.0 µg/ml) que reacciona con acetona e hidróxido de sodio a 100°C formando un cromóforo rojo característico, que se lee a una longitud de onda de

520 nm. También puede utilizarse para cuantificar cefalexina en orina pero también detecta productos de degradación<sup>(19,22)</sup>.

#### 2.10.4 METODO ESPECTROFOTOMETRICO UV.

Todas las cefalosporinas inalteradas presentan en solución una absorbancia a 260 nm debido al enlace O=CNC=C del anillo beta-lactámico. Esta absorción desaparece al romperse el anillo beta-lactama ya sea por una acción química o enzimática<sup>(23)</sup>.

#### 2.10.5 METODO IODOMETRICO.

La valoración de iodo representa la cantidad de iodo absorbida por una cantidad de muestra. Este método se utiliza tanto para la determinación de cefalosporinas inalteradas como para las penicilinas, mostrando que hay una correlación lineal entre el consumo de iodo y la concentración de cefalosporinas<sup>(23)</sup>.

#### 2.10.6 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION.

Se utiliza para cuantificar los productos de degradación de las cefalosporinas<sup>(23)</sup>.

#### 2.11 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

E. Filkelstein, R. Quintiliani, R. Lee, A. Bracci y C.H. Nightingales. Realizaron un estudio para comparar la farmacocinética de Cefalexina y Cefradina. El estudio se realizó en 9 voluntarios sanos. Estos antibióticos fueron administrados en 3 formulaciones: 5 dosis de 2 cápsulas de Cefradina de 500 mg cada 6 horas; 5 dosis de 2 cápsulas

de Cefalexina de 500 mg cada 6 horas y 5 dosis de una tableta de 100 mg de Cefalexina cada 6 horas. Los resultados obtenidos por estos investigadores muestran tanto en plasma y orina que los parámetros farmacocinéticos en los grupos experimentales no presentan diferencias estadísticas, indicando que estos fármacos son farmacocinéticamente equivalentes<sup>(24)</sup>.

H. Schneider, C.H. Nightingales, R. Quintiliani y D.R. Flanagan. Realizaron un estudio de biodisponibilidad con Cefalexina utilizando una tableta de liberación prolongada y una solución inyectable que prepararon previamente para este estudio, y una cápsula comercial. Este estudio se realizó con 10 voluntarios sanos.

La Cefalexina fue administrada durante 4 días dejando una semana de intervalo. Encontraron como era de esperarse que la tableta presenta niveles más bajos de concentración en plasma que las otras dos formulaciones. Pero al fin se muestra que las cápsulas y las tabletas son biodisponibles con respecto a la solución inyectable<sup>(25)</sup>.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.1 ADQUISICION DE MUESTRAS.

Los productos estudiados se obtuvieron de la siguiente forma:

- A) 120 cápsulas de cefalexina (250 mg) de un mismo lote donadas por un laboratorio.
- B) Se adquirieron en la farmacia 4 frascos de suspensión para reconstituirse a 60 ml de un mismo lote (250 mg de Cefalexina/5 ml) y 3 cajas con 6 tabletas de cefalexina de 500 mg de un mismo lote.
- C) Se adquirieron 6 frascos de cefalexina sustancia de referencia lote RF-16A), el cual fué utilizado como patrón de referencia.

Los productos estudiados se muestran en la tabla I.

TABLA No. I. PRODUCTOS DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA ESTUDIADOS.

FORMA FARMACEUTICA	NOMBRE	FABRICANTE	No. DE LOTE
Cápsulas	Ceporex	Glaxo de Mex.	374304
Suspensión	Ceporex	Glaxo de Mex.	404100
Tabletas	Keflex	Ely Lyli	35281W

### 3.1.1 CONTROL FARMACEUTICO.

A los productos anteriores se les realizaron las siguientes pruebas de control siguiendo los lineamientos que se marcan a continuación:

#### 3.1.2 TABLETAS.

Desintegración	U.S.P. XX
Variación de peso	U.S.P. XX
Disolución	U.S.P. XX
Contenido Químico	Método espectrofotométrico proporcionado por el Laboratorio Glaxo de México.

#### 3.1.3 CAPSULAS.

Desintegración	U.S.P. XX
Variación de peso	U.S.P. XX
Disolución	U.S.P. XX
Contenido Químico	Método espectrofotométrico proporcionado por el Laboratorio Glaxo de México.

#### 3.1.4 SUSPENSION.

pH	U.S.P. XX
Contenido Químico	Método espectrofotométrico proporcionado por el Laboratorio Glaxo de México.

### 3.2 DESINTEGRACION.

Se utilizó un aparato, Desintegrador ELECSA Modelo DSE 30. La prueba se realizó de acuerdo a la presentación farmacéutica siguiendo el procedimiento general de la U.S.P. XX<sup>(18)</sup>.

#### 3.2.1 TABLETAS.

##### PROCEDIMIENTO:

A cada uno de los tubos de la canastilla se le añade una tableta y un disco, las tabletas deben desintegrarse

dentro de los 30 min. si una o dos tabletas no se desintegran completamente se repite la prueba con 12 tabletas más, no menos de 16 tabletas de un total de 18 deben desintegrarse completamente. Se utilizó agua a 37°C como fluido de inmersión.

### 3.2.2 CAPSULAS

#### PROCEDIMIENTO:

Se aplica la prueba de la sección 3.2.1. Utilizando 0.6% v/v de ácido clorhídrico a 37°C como fluido de inmersión.

### 3.3 VARIACION DE PESO.

#### 3.3.1 TABLETAS

Se determinó el peso de las tabletas en una balanza analítica marca Mettler modelo H 54 Ar. Se pesaron 20 tabletas individualmente y se determina el peso promedio.

#### "TOLERANCIA DE VARIACION DE PESO PARA TABLETAS"

Peso promedio de tabletas (mg)	Porcentaje de diferencia (%)
130-324	7.5
más de 324	5

#### 3.3.2 CAPSULAS.

#### "TOLERANCIA DE VARIACION DE PESO POR CONTENIDO POR CAPSULA"

Para cápsulas de gelatina dura se permite un límite de 90-110% del peso individual de cada cápsula en relación al peso promedio de 20 cápsulas. Si estos límites no se cumplen en la cápsula intacta se determina el contenido neto de cada cápsula por diferencia de peso; la variación no debe ser menos de 10% ni mayor de 25% en no más de 2 cápsulas.

### 3.4 DETERMINACION DE pH.

A la suspensión preconstituida se le determinó el pH en un potenciómetro, marca Corning Modelo 7.

### 3.5 CONTENIDO QUIMICO

#### 3.5.1. INSTRUMENTOS.

Espectrofotómetro Varian Modelo 6345

Balanza analítica Mettler Modelo No. 54 Ar.

Potenciómetro Corning Modelo 7.

#### 3.5.2. REACTIVOS.

A) Acido clorhídrico Q.P. (Merck) ( $d = 1.18 \text{ g/cm}^3$ ).

Solución 1N de ácido clorhídrico. Una alícuota de 8.5 ml de ácido clorhídrico concentrado se pasa a un matraz aforado de 100 ml y se afora con agua.

B) Acetato de sodio Q.P. (JVC).

Solución 1.09% w/v de acetato de sodio. Pesar 5.45 g de acetato de sodio, pasarlos a un matraz aforado de 500 ml, disolver con agua y aforar a la marca con el mismo disolvente.

C) Acido acético glacial (Merck).

Solución 0.8% w/v de ácido acético glacial. Pesar 4 g de ácido acético glacial, pasarlos a un matraz aforado de 500 ml, disolver con agua y aforar a la marca con el mismo disolvente.

Las soluciones B y C se mezclan en volúmenes iguales para obtener una solución amortiguadora de pH 4.5 verificada con el potenciómetro.

## 3.5.3 TECNICA.

- a) TABLETAS: Se molieron 4 tabletas hasta obtener un polvo fino.
- b) CAPSULAS: Se vaciaron 20 y se homogenizaron.
- c) SUSPENSION: Se utilizo el contenido de un frasco y se homogenizó.

Pesar exactamente y por triplicado 200 mg de polvo fino de cada una de las formas farmacéuticas, disolver en 10 ml de solución 1N de ácido clorhídrico y aforar a 200 ml con agua.

Filtrar, tomar 5 ml del filtrado y aforar a 200 ml con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5. Las muestras se leen en el espectrofotómetro a 262 nm., usando como blanco la solución amortiguadora de acetatos.

## CALCULOS PARA DETERMINAR EL CONTENIDO QUIMICO:

$$\text{mg CONTENIDOS} = \frac{P_{(262)}}{232} * \frac{1}{100} * \frac{\text{Fd.}}{\text{muestra (g)}} * P_p \text{ (g)} * 1000$$

Donde:

$P_{(262)}$  = Lectura obtenida a 262 nm.

Muestra (g) = Peso de la muestra en gramos.

Fd = Factor de dilución.

$P_p$  = Peso promedio de lote en gramos.

232 = Coeficiente de extinción que presenta el Monohidrato de Cefalexina en una solución al 1% en una celda de 1 cm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ).

### 3.6. DISOLUCION.

#### 3.6.1 INSTRUMENTOS.

Aparato de disolución de 6 vasos U.S.P.-NF Modelo 72.

(Hanson Research Corporation).

Potenciómetro Corning Modelo 7.

Balanza analítica Mettler Modelo 54 Ar.

Espectrofotómetro Varian Modelo 6345.

#### 3.6.2 REACTIVOS.

A) Acetato de sodio Q.P. (JVC).

Solución 1.09% w/v de acetato de sodio. Pesar 10.9 g de acetato de sodio, disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

B) Acido acético glacial (Merck).

Solución de ácido acético glacial al 0.8% w/v. Pesar 8 g de ácido acético glacial, disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

C) Monohidrato de Cefalexina (COSUFAR).

Solución de referencia de monohidrato de cefalexina. Pesar 50 mg de cefalexina, sustancia de referencia, disolver con agua y aforar a 50 ml (1 ml de la solución contiene 1 mg/ml de cefalexina).

#### 3.6.3 METODO ANALITICO.

##### 3.6.3.1 CURVA PATRON DE MONOHIDRATO DE CEFALOXINA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE ACETATOS pH 4.5.

A) Una alícuota de 0.5 ml de la solución de referencia pa-

sarlos a un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar a la marca con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 para obtener una concentración final de 5  $\mu\text{g/ml}$ .

- B) Una alícuota de 1.0 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar a la marca con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 para obtener una concentración final de 10  $\mu\text{g/ml}$ .
- C) Una alícuota de 1.0 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 50 ml, disolver y aforar a la marca con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 para obtener una concentración final de 20  $\mu\text{g/ml}$ .
- D) Una alícuota de 3.0 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar a la marca con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 para obtener una concentración final de 30  $\mu\text{g/ml}$ .
- E) Una alícuota de 2.0 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 50 ml, disolver y aforar a la marca con solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 para obtener una concentración final de 40  $\mu\text{g/ml}$ .

### 3.6.3.2 VALORACION.

Las soluciones anteriores se leen directamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 262 nm, utilizando como blanco la linealidad amortiguadora de acetatos pH 4.5.

### 3.6.3.3 LINEALIDAD.

Con el fin de determinar si la relación entre concentración y absorbancia era lineal, se elaboraron 5 curvas patron en el rango de concentración de 5 a 40  $\mu\text{g/ml}$ . A partir de los datos obtenidos se determinaron las pendientes, interceptos y coeficientes de correlación de cada una de ellas.

### 3.6.3.4 PERFIL DE DISOLUCION<sup>(18)</sup>.

En cada uno de los vasos del aparato USP-NF, se colocaron 900 ml de agua destilada. Cuando la temperatura del baño se estabilizó en  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , se colocó una muestra en cada canastilla. Una vez dispuesto de esta manera el aparato, se puso a funcionar a 100 rpm, anotando el tiempo de inicio. Se tomaron alícuotas de 1 ó 2 ml según el caso, a los siguientes tiempos: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos; las cuales se aforaron con solución amortiguadora de acetatos y se procedió a cuantificarlas en el espectrofotómetro siguiendo los lineamientos de la sección 3.6.3.2.

### 3.7 ESTUDIOS IN VIVO.

#### 3.7.1 DETERMINACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.

El método utilizado para la cuantificación de Cefalexina en orina fue el método fluorométrico, reportado por Aikawa, Nakano y Arita<sup>(26)</sup>.

##### 3.7.1.1 INSTRUMENTOS.

Fluorómetro Foci-Farrand Modelo 2

Potenciómetro Corning Modelo 7

Agitador Thermolyne Maxi-Mix

Balanza Analítica Mettler Modelo H 54 Ar

Centrífuga Dynac Modelo IEC-HN-SII

Micropipeta SOCOREX.

##### 3.7.1.2 REACTIVOS.

A) Acetona (Merck).

B) Cloroformo (Merck).

Los reactivos anteriores se mezclan en una proporción 2:3 v/v acetona/cloroformo.

C) Acido clorhídrico Q.P. (Merck).

Solución 2 N de ácido clorhídrico. Tomar 17 ml de ácido clorhídrico y aforar a 100 ml con agua destilada.

D) Solución amortiguadora de fosfatos pH 12.

Fosfacto dibásico de sodio Q.P. (JVC).

Solución 3 N de fosfacto dibásico de sodio. Pesar 42.6 g de fosfato dibásico de sodio disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

Hidróxido de sodio Q.P. (JVC).

Solución 0.3 M de hidróxido de sodio. Pesar 12 g de hidróxido de sodio disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

Las soluciones se mezclan en volúmenes iguales para obtener la solución amortiguadora de fosfatos pH 12.

Verificada en el potenciómetro.

E) Solución amortiguadora de boratos pH 9.5.

Borato de sodio Q.P. (JVC).

Solución 0.1 M de borato de sodio. Pesar 12.781 g de borato de sodio disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

Hidróxido de sodio Q.P. (JVC).

Solución 0.1 M de hidróxido de sodio. Pesar 4 g de hidróxido de sodio disolver con agua y aforar a 1000 ml con el mismo disolvente.

A la solución de borato de sodio se le agrega aproximadamente 500 ml de la solución de hidróxido de sodio para obtener la solución amortiguadora de boratos pH 9.5.

Verificada en el potenciómetro.

F) Monohidrato de Cefalexina (Potencia microbiológica

1006.46 µg/mg (COSUFAR).

Solución de referencia de monohidrato de cefalexina.

Pesar 25 mg de monohidrato de cefalexina, disolver y aforar con orina a 100 ml para obtener una concentración final de 0.25 mg/ml. Esta solución se utilizó para pre-

parar la curva patrón.

### 3.7.1.3 CURVA PATRON DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

- A) Una alícuota de 1 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 250 ml, disolver y aforar a la marca con agua para obtener una concentración final de 1  $\mu\text{g/ml}$ .
- B) Una alícuota de 2 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar a la marca con agua para obtener una concentración final de 5  $\mu\text{g/ml}$ .
- C) Una alícuota de 4 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 100 ml, disolver y aforar a la marca con agua para obtener una concentración final de 10  $\mu\text{g/ml}$ .
- D) Una alícuota de 3 ml de la solución de referencia pasarlos a un matraz aforado de 50 ml, disolver y aforar a la marca con agua para obtener una concentración final de 15  $\mu\text{g/ml}$ .

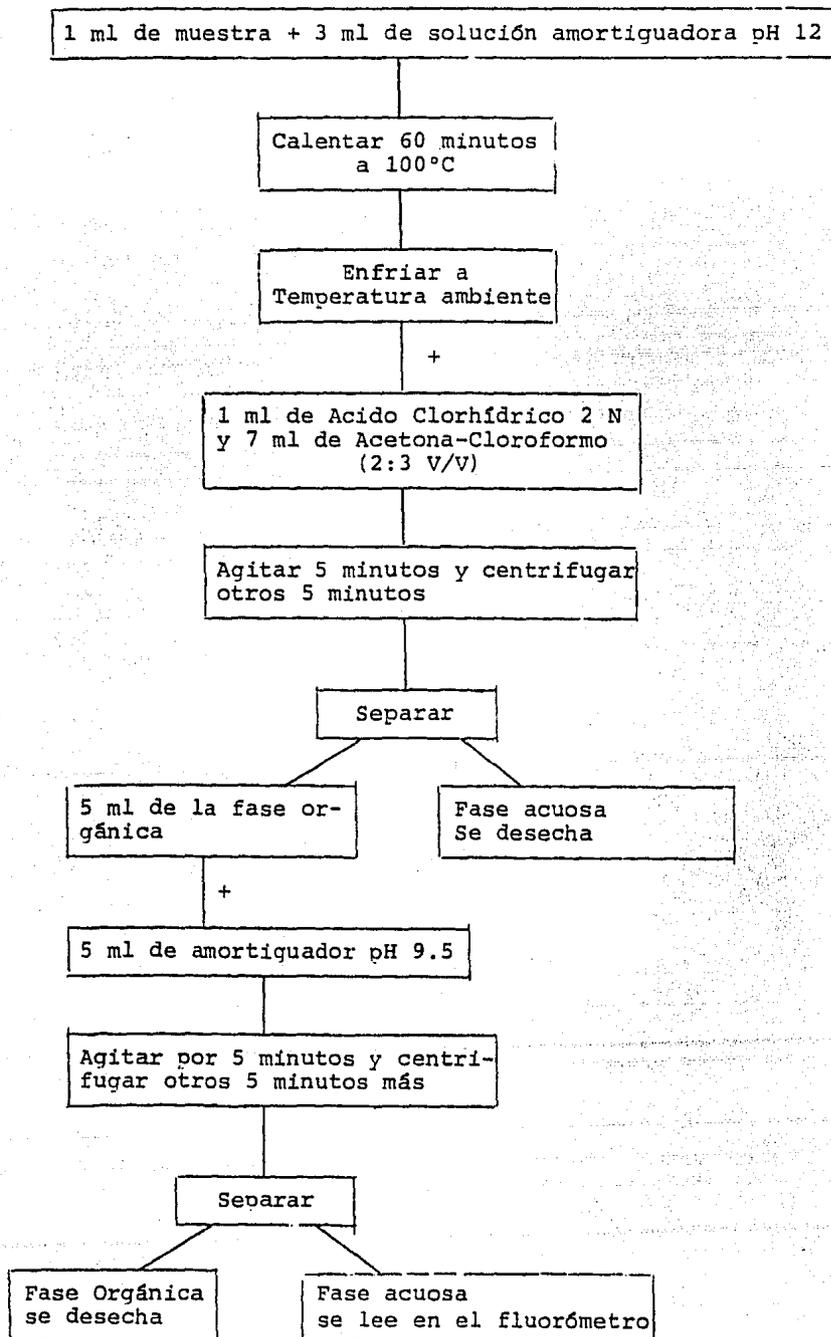
### 3.7.1.4 VALORACION.

En tubos de ensaye con tapón de rosca se adiciona 1 ml de las soluciones anteriores, se les añade 3 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 12 y se tapan. La

mezcla de los tubos se calienta en baño maría a 100°C, se enfría a temperatura ambiente y se adiciona 1 ml de solución 2 N de ácido clorhídrico: se añade 7 ml de la mezcla acetona cloroformo (2:3 v/v) y se agita por 5 minutos, se centrifuga por 5 minutos a 2000 rpm. A 5 ml de la fase orgánica se le adicionan 5 ml de solución amortiguadora de boratos, se agita por 5 minutos y se centrifuga otros 5 minutos a 2000 rpm. La fase acuosa se lee en el fluorómetro, utilizando un filtro de 366 nm de excitación y un filtro de 451 nm para emisión.

El procedimiento se puede observar más claramente en el diagrama que se muestra en la tabla No. II.

TABLA No. II. DIAGRAMA DEL METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.



#### 3.7.1.5 LINEALIDAD.

Con el fin de determinar si la relación entre concentración y fluorescencia era lineal, se elaboraron 4 curvas patrón en el rango de concentración de 2.5 a 20  $\mu\text{g/ml}$ . A partir de los datos obtenidos se determinaron las pendientes, interceptos y coeficientes de correlación de cada uno de ellos.

#### 3.7.1.6 REPETIBILIDAD.

Con el fin de determinar si el método analítico era repetible bajo condiciones idénticas de operador, aparato, laboratorio, etc., se elaboraron cuatro curvas patrón en el rango de concentración de 2.5 a 20  $\mu\text{g/ml}$  y se determinó el coeficiente de variación y desviación estandar para cada una de las concentraciones.

#### 3.7.1.7 ESTABILIDAD.

Dado que la orina es un medio que se contamina fácilmente, ya que es rico en sustancias nitrogenadas, tales como la urea y que al descomponerse se transforma en amonio por medio de enzimas específicas cambiando el pH del medio que es capaz de afectar a los fármacos que se encuentran disueltos en este fluido dando otros compuestos, se determinó la sensibilidad del monohidrato de cefalexina en orina. Se preparó una solución patrón de Monohidrato de Cefalexina en orina. De ahí se hicieron

diferentes soluciones en agua cuyas concentraciones fueron: 2.5, 5, 10, 15 y 20  $\mu\text{g/ml}$ . Estas soluciones se dividieron en alícuotas, colocándose en diferentes tubos perfectamente bien cerrados; los cuales se guardaron en el refrigerador hasta el momento de su análisis de acuerdo al siguiente calendario: 0 días, 7 días, 14 días, 21 días y 30 días.

### 3.7.2 BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

Con el fin de determinar la bioequivalencia de las formas farmacéuticas de Monohidrato de Cefalexina existentes en el mercado se realizaron dos estudios: un estudio preliminar y el estudio final.

#### 3.7.2.1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS.

El estudio preliminar se realizó en dos voluntarios y el final en ocho voluntarios, los cuales firmaron previamente una hoja de consentimiento (apéndice I) y a los cuales se les entregó una hoja con las reacciones adversas (apéndice II). Los voluntarios siguieron este protocolo, que se presenta con detalle en el apéndice III.

1. Ninguno de los sujetos ingirió alimentos 12 h. antes de la administración del medicamento y hasta 4 h. después.
2. A la hora 0 tomaron la suspensión, cápsula, tableta o solución con 200 ml de agua, de acuerdo al día de estudio.

3. Los sujetos ingirieron 100 ml de agua a las 1, 2, 3 y 4 h. después de la administración del medicamento.
4. En el estudio preliminar se tomaron muestras de orina a los siguientes tiempos: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6, 8, 10, 12 y 24 h. y en el estudio final las muestras se tomaron a los mismos tiempos excepto la de 24 h. La hora 0 es el tiempo al cual se tomó el fármaco.
5. El volumen de orina excretado se midió cuidadosamente en la probeta y se anotó en un registro.
6. Se tomaron alícuotas de 10 ml, para cada uno de los tiempos, las cuales se emplearon a -4°C hasta el momento de ser analizadas.

### 3.7.3 ESTUDIO PRELIMINAR.

Con el fin de establecer el tiempo de muestreo más adecuado se llevó a cabo este estudio en dos voluntarios del sexo femenino de 24 años y de 48 - 50 Kg de peso, a cada uno de los cuales se les administró por vía oral una cápsulas de 250 mg de monohidrato de cefalexina.

### 3.7.4 ESTUDIO FINAL.

Se realizó con ocho voluntarios clínicamente sanos, tres de sexo masculino y cinco de sexo femenino entre 23 a 28 años de edad y entre 48 a 72 Kg de peso y entre 1.50 a 1.82 m. de estatura, los cuales se dividieron en 4 grupos. El diseño del estudio fué de cuadrado latino 2 X 4

que se muestra en la tabla III. Todos los voluntarios tomaron las 3 formas farmacéuticas, las cuales fueron comparadas con una solución en semanas diferentes.

TABLA No. III. DISEÑO UTILIZADO EN EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

GRUPO	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
I	A	B	C	D
II	B	C	D	A
III	C	D	A	B
IV	D	A	B	C

A = SOLUCION (PRODUCTOS DE REFERENCIA)

B = SUSPENSION

C = TABLETA

D = CAPSULA

### 3.7.5 ANALISIS DE DATOS DE LOS ESTUDIOS.

Se analizaron farmacocinéticamente los datos de excreción urinaria utilizando los métodos de velocidad de excreción y sigma menos en cada individuo y se determinaron los siguientes parámetros: tiempo de vida media de eliminación, constante de eliminación y cantidad acumulada excretada a tiempo infinito.

Posteriormente se trabajó con valores promedio de cada parámetro.

## 4. RESULTADOS.

## 4.1 DATOS DE CONTROL FARMACEUTICO.

En las tablas IV y V se presentan los resultados de las pruebas de control efectuadas a los diferentes productos de acuerdo a los lineamientos explicados en las secciones 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 y 3.5.

TABLA No. IV. DETERMINACION DE CONTROL DE CALIDAD PARA CAPSULAS DE 250 mg Y TABLETAS DE 500 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

PRODUCTO	PESO PROMEDIO	TIEMPO DE DESINTEGRACION	CONTENIDO QUIMICO *
Cápsulas 250 mg	288.39 mg	4 min. 30 seg.	101.7% 254.25 mg
Tabletas 500 mg	752.45 mg	17 min. 22 seg.	99.7% 498.48 mg

TABLA No. V. DETERMINACION DE CONTROL DE CALIDAD PARA SUSPENSION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA (5 ml CONTIENEN 250 mg)

PRODUCTO	pH	CONTENIDO QUIMICO *
SUSPENSION	4.5	100.49% 251.23 mg/5 ml

\*Promedio de 3 determinaciones.

## 4.2 DISOLUCION.

### 4.2.1 CUANTIFICACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA ESTANDAR EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE ACETATOS.

### 4.2.2 LINEALIDAD.

La figura 3, muestra una curva típica en la que se observa la linealidad; del promedio de las 5 curvas; al hacer el ajuste por el método de mínimos cuadrados se encontró una pendiente de 0.221, un intercepto de 0.0077 y un coeficiente de determinación de 0.9999.

### 4.2.3 PRUEBA DE DISOLUCION.

Los estudios de disolución se efectuaron de acuerdo a los lineamientos de la sección 3.6.3.4. Los datos de absorbancia 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. Los resultados obtenidos de la disolución de tabletas y cápsulas así como sus desviaciones estándar, se muestran en la tabla VI.

La figura No. 4 resume los valores promedio en porcentaje de la cantidad disuelta contra tiempo a partir de los productos estudiados así como su desviación estándar.

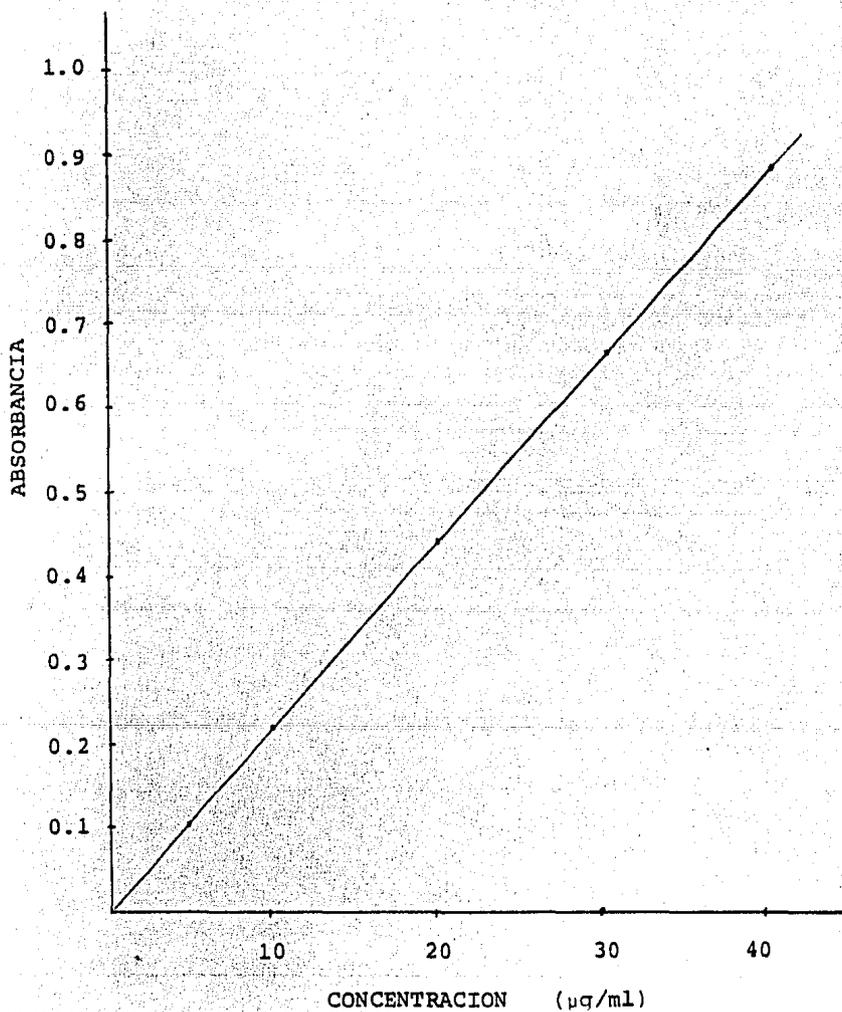


FIGURA No. 3. CURVA TIPICA DE VALORACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA ESTANDAR EN SOLUCION REGULADORA DE ACETATOS ( $m = 0.0221$ ,  $i = 0.077$ ,  $R = 0.9999$ ).

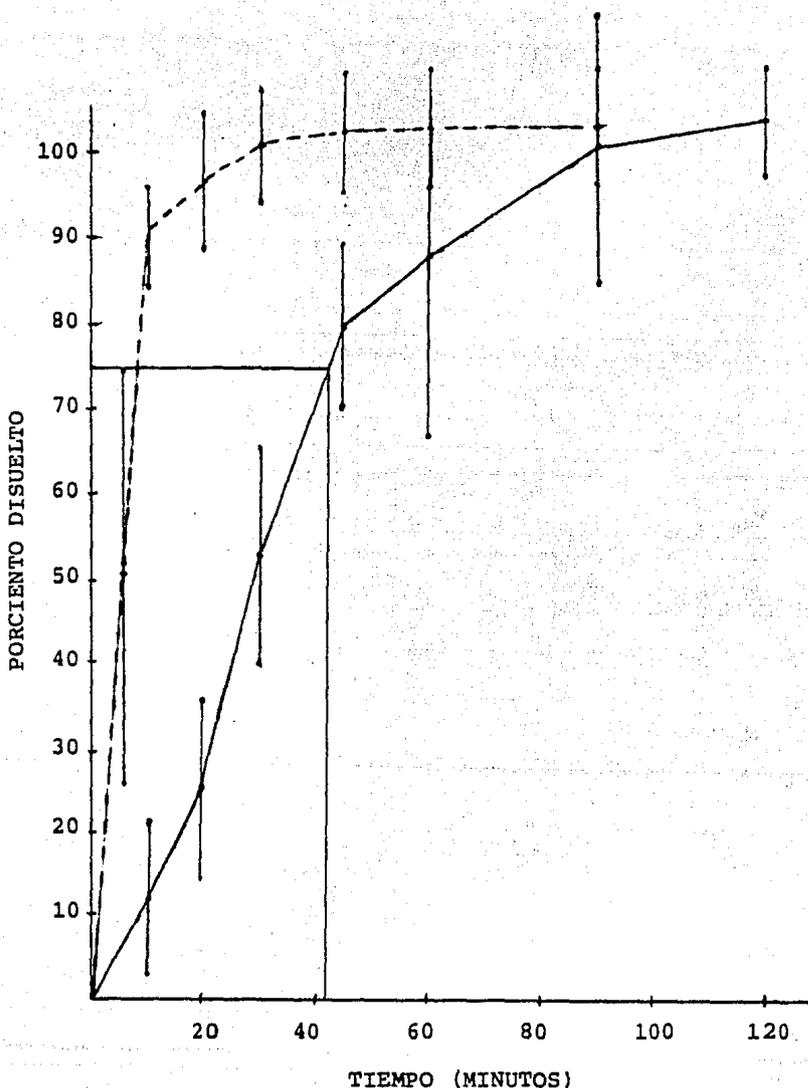


FIGURA No. 4. PERFIL DE DISOLUCION DE DOS PRODUCTOS COMERCIALES (TABLETAS —, CAPSULAS ---) CONTENIENDO 500 y 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALOXINA. (AGUA:  $t_{+}$  37°C; 100 RPM). CADA PUNTO ES EL PROMEDIO DE 6 DETERMINACIONES.

TABLA No. VI. PORCENTAJE DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA DISUELTO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO (MEDIO DE DISOLUCION: SOLUCION AMORTIGUADORA DE ACETATOS pH 4.5, TEMPERATURA 37°C, VELOCIDAD DE AGITACION 100 RPM).

PRODUCTO	CAPSULAS		TABLETAS	
	TIEMPO (min)	PORCENTAJE DISUELTO	DESVIACION ESTANDAR	PORCENTAJE DISUELTO
5	50.74	25.06	---	---
10	90.06	7.7	11.33	9.53
20	96.95	8.1	24.43	11.78
30	100.58	6.93	52.84	12.63
45	101.67	7.47	78.38	9.51
60	102.47	6.98	87.37	21.52
90	102.88	6.8	100.49	15.99
120	---	---	103.07	6.21

#### 4.3 ESTUDIOS "IN VIVO".

##### 4.3.1 DETERMINACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.

Los estudios de biodisponibilidad que se presentan a continuación se realizaron cuantificando Monohidrato de Cefalexina en orina por método fluorométrico ya que se ha demostrado que la excreción urinaria es un indicador confiable de la biodisponibilidad de este antibiótico (12, 24).

##### 4.3.2 LINEALIDAD.

La figura No. 5 muestra una curva típica en la que se

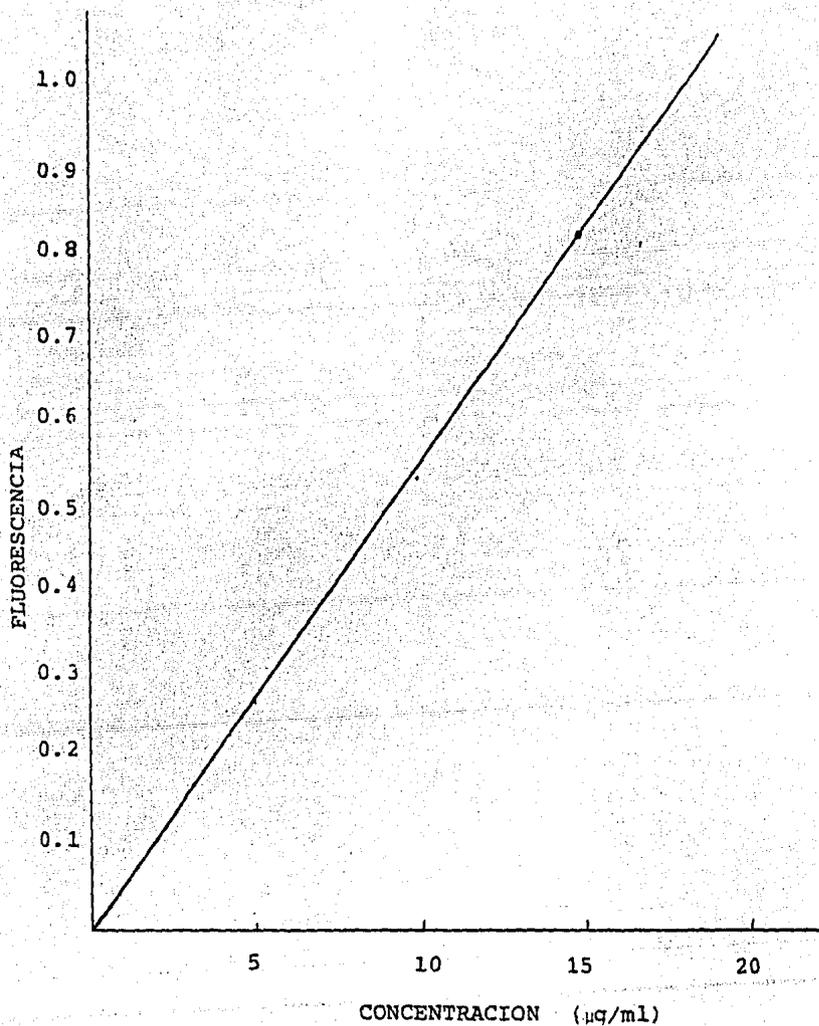


FIGURA No. 5. CURVA TIPICA DE VALORACION DE MONO-HIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA POR EL METODO DE AIKAWA, NAKANO Y ARITA<sup>(26)</sup>  
( $m = 0.0483$ ,  $i = 0.0603$ ,  $R^2 = 0.9952$ )

observa linealidad del promedio de las 4 curvas. Al hacer el ajuste por mínimos cuadrados se encontró una pendiente: 0.0483; un intercepto: 0.0603 y un coeficiente de determinación: 0.9952, lo cual indica que la curva es lineal en el rango de concentraciones estudiado.

#### 4.3.3 REPETIBILIDAD.

En la tabla VII se presentan los resultados obtenidos al seguir los lineamientos explicados en la sección 3.7.1.6. Los valores que se presentan son el promedio de 4 determinaciones.

TABLE No. VII. REPETIBILIDAD DEL METODO DE CUANTIFICACION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.

CONCENTRACION ( $\mu\text{g/ml}$ )	FLUORESCENCIA	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE DE VARIACION %
2.5	0.147	0.0090	6.18
5.0	0.337	0.0124	3.57
10.0	0.532	0.0256	4.82
15.0	0.822	0.0161	1.95
20.0	1.000	0.000	0.00

#### 4.3.4 ESTABILIDAD.

Para determinar la estabilidad del Monohidrato de Cefalexina en orina, se siguieron los lineamientos descritos en la sección 3.7.1.7. Los resultados obtenidos se presen

tan en la tabla VIII en la cual se observa que ninguna de las muestras guardadas en la obscuridad sufre degradación durante 30 días, indicando que las muestras son estables por lo menos durante este lapso de tiempo.

TABLA No. VIII. ESTABILIDAD DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DEL MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.

CONCENTRACION ( $\mu\text{g/ml}$ )	n	MEDIA $\bar{X}$	DESVIACION ESTANDAR	COEFICIENTE DE VARIACION %
2.5	5	0.129	0.0124	9.65
5.0	5	0.285	0.0257	9.03
10.0	5	0.572	0.0577	10.09
15.0	5	0.773	0.0295	3.82
20.0	5	1.000	0.0000	0.00

#### 4.4. BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

A continuación se presentan los resultados promedio obtenidos de los estudios en humanos, siguiendo el diseño presentado en la sección 3.7.2.1.

Los datos experimentales obtenidos de cada individuo, se muestran en los apéndices V, VI, VII y VIII.

##### 4.4.1. ESTUDIO PRELIMINAR.

En la tabla IX se presentan los datos promedio experimentales obtenidos al seguir el protocolo presentado en

la sección 3.7.2.1 y en la figura 6 se muestra una gráfica de la cantidad acumulada excretada contra tiempo.

TABLA No. IX. DATOS PROMEDIO EXPERIMENTALES OBTENIDOS DEL ESTUDIO PRELIMINAR. ADMINISTRACION ORAL DE UNA CAPSULA DE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

TIEMPO (h.)	CANTIDAD ACUMULADA PROMEDIO (mg)	DESVIACION ESTANDAR	VELOCIDAD DE EXCRECION PROMEDIO mg/h.	DESVIACION ESTANDAR	T mid (h.)	CANTIDAD REMANENTE PROMEDIO (mg)
0.0	0.0	0.0				183.24
0.5	1.27	1.52	2.535	3.03	0.25	181.93
1.0	37.80	20.57	35.487	17.399	0.75	145.44
1.5	71.16	10.89	66.66	19.43	1.25	112.08
2.0	121.06	8.21	101.83	35.39	1.75	61.17
2.5	148.62	17.75	53.11	21.91	2.25	34.62
3.0	164.15	20.54	31.06	5.57	2.75	19.08
3.5	175.03	24.50	21.757	7.94	3.25	8.52
4.0	181.17	25.51	12.28	2.01	3.75	1.72
6.0	181.71	25.63	0.2729	0.06	5.00	1.52
8.0	181.92	25.68	0.1626	0.02	7.00	1.32
10.0	184.78	22.17	0.192	0.0017	9.00	0.932
12.0	185.04	22.19	0.088	0.047	11.00	0.67
24.0	185.24	25.68	0.056	0.003	18.00	0.00

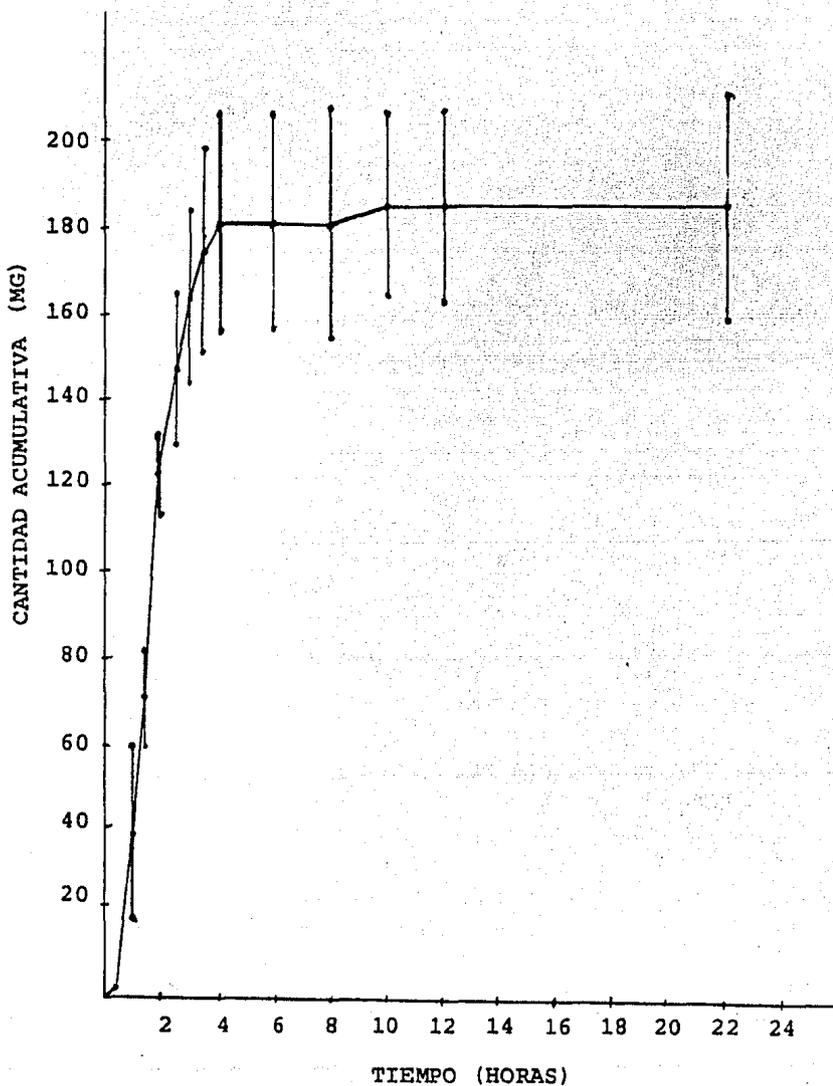


FIGURA No. 6. GRAFICA DE LA CANTIDAD ACUMULATIVA DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA, HASTA LAS 24 HORAS DESPUES DE HABER ADMINISTRADO ORALMENTE UNA CAPSULA DE 250 mg A DOS VOLUNTARIOS DEL SEXO FEMENINO.

A partir de los datos de la tabla No. IX se calcularon los parámetros farmacocinéticos, los cuales se presentan en la tabla X.

TABLA No. X. PARAMETROS DE ELIMINACION OBTENIDOS DE LA TABLA IX.

PARAMETRO	METODO UTILIZADO	
	VELOCIDAD DE EXCRECION ( $\Delta A_{ex}/\Delta t$ )	CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA ( $\sigma^-$ )
Kd	27.10 min.	31.71 min.
T <sub>1/2</sub>	1.53 hs.	1.31 hs.

#### 4.4.2 ESTUDIO FINAL.

Este estudio se efectuó con el objeto de determinar si las formas farmacéuticas de uso oral (cápsulas, tabletas, suspensión) son bioequivalentes, utilizando una solución de Monohidrato de Cefalexina como producto de referencia.

En las tablas XI, XII, XIII, XIV se muestran los datos promedio obtenidos en los 8 voluntarios siguiendo el protocolo presentado en la sección 3.7.2.1.

Las figuras 7, 10, 13 y 16 muestran las gráficas de la cantidad acumulativa promedio excretada contra tiempo para cada forma farmacéutica.

En las figuras 8, 11, 14 y 17 se muestran las gráficas respectivas del logaritmo natural de la velocidad de excreción promedio contra tiempo medio para cada punto experimental.

Las figuras 9, 12, 15 y 18 muestran las gráficas de la cantidad remanente promedio contra tiempo para cada forma farmacéutica.

La figura 19 muestra una gráfica comparativa de la velocidad de excreción contra tiempo de las diferentes formas farmacéuticas.

La tabla XV presenta los parámetros calculados a partir de las figuras anteriores, como son constante de eliminación y tiempo de vida media obtenidos a partir de la mejor recta ajustada por el método de mínimos cuadrados.

TABLA No. XI. DATOS PROMEDIO EXPERIMENTALES OBTENIDOS DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SOLUCION CONTENIENDO 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

TIEMPO (h.)	CANTIDAD ACUMULATIVA EXCRETADA PROMEDIO	PORCIENTO ACUMULATIVO EXCRETADO PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VELOCIDAD EXCRECION PROMEDIO	T mid (h.)	CANTIDAD REMANENTE PROMEDIO
0.0	0.0	0.0	0.0			241.31
0.5	25.57	10.23	18.24	51.14	0.25	215.74
1.0	98.91	39.48	35.27	146.69	0.75	142.40
1.5	148.37	59.35	26.72	98.92	1.25	92.94
2.0	197.37	71.75	16.63	63.24	1.75	61.33
2.5	199.45	79.78	14.78	38.91	2.25	41.87
3.0	211.97	84.79	12.60	25.03	2.75	29.35
3.5	219.86	87.94	11.53	15.79	3.25	21.45
4.0	226.35	90.54	10.87	13.07	3.75	14.97
6.0	239.30	95.72	10.93	6.51	5.00	2.01
8.0	240.63	96.25	11.28	0.69	7.00	0.73
10.0	240.99	96.40	11.27	0.18	9.00	0.33
12.0	241.32	96.53	11.38	0.16	11.00	0.00

TABLA No. XII. DATOS PROMEDIO EXPERIMENTALES OBTENIDOS DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SUSPENSION CONTENIENDO 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

TIEMPO (h)	CANTIDAD ACUMULATIVA EXCRETADA PROMEDIO	PORCIENTO ACUMULATIVO EXCRETADO PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VELOCIDAD EXCRECION PROMEDIO	T MID (h.)	CANTIDAD REMANENTE PROMEDIO
0.0	0.0	0.0	0.0			234.25
0.5	27.12	10.79	21.83	54.25	0.25	207.13
1.0	94.04	37.43	42.70	133.83	0.75	143.15
1.5	146.84	58.45	35.97	105.60	1.25	90.35
2.0	175.87	70.00	30.80	58.07	1.75	61.31
2.5	195.83	77.95	26.63	39.91	2.25	41.35
3.0	208.23	82.88	24.52	24.80	2.75	28.95
3.5	216.32	86.10	24.50	16.17	3.25	20.86
4.0	222.40	88.52	24.59	12.15	3.75	14.78
6.0	235.66	93.80	24.57	6.63	5.00	1.51
8.0	236.37	94.09	24.67	0.35	7.00	0.82
10.0	236.85	94.28	24.66	0.24	9.00	0.33
12.0	237.19	94.41	24.65	0.16	11.00	0.00

TABLA XIII. DATOS PROMEDIO EXPERIMENTALES OBTENIDOS DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA TABLETA DE 500 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

TIEMPO (h.)	CANTIDAD ACUMULATIVA EXCRETADA PROMEDIO	PORCIENTO ACUMULATIVO EXCRETADO PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VELOCIDAD EXCRECION PROMEDIO	T mid (h.)	CANTIDAD REMANENTE PROMEDIO
0.0	0.0	0.0	0.0			475.17
0.5	6.2	1.21	6.67	12.03	0.25	475.17
1.0	57.27	11.89	46.90	106.50	0.75	415.90
1.5	111.68	22.40	33.63	104.83	1.25	363.49
2.0	211.14	42.36	39.78	198.90	1.75	264.23
2.5	276.39	55.45	38.35	130.50	2.25	198.78
3.0	331.01	66.40	32.95	109.24	2.75	144.17
3.5	370.85	74.40	26.48	79.69	3.25	104.32
4.0	402.82	80.81	21.92	63.94	3.75	72.35
6.0	450.81	90.44	25.91	23.99	5.00	24.36
8.0	470.65	94.42	26.82	9.92	7.00	4.52
10.0	474.43	95.18	27.09	1.88	9.00	0.74
12.0	475.17	95.32	27.09	0.37	11.00	0.00

TABLA XIV. DATOS PROMEDIO EXPERIMENTALES OBTENIDOS DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA CAPSULA DE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

TIEMPO (h.)	CANTIDAD ACUMULATIVA EXCRETADA PROMEDIO	PORCIENTO ACUMULATIVO EXCRETADO PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VELOCIDAD EXCRECION PROMEDIO	T mid (h.)	CANTIDAD REMANENTE PROMEDIO
0.0	0.0	0.0	0.0			236.65
0.5	4.96	1.95	3.59	9.92	0.25	231.62
1.0	60.86	23.94	29.79	111.81	0.75	175.71
1.5	122.36	48.13	31.49	105.36	1.25	114.21
2.0	158.44	62.32	20.86	74.71	1.75	76.86
2.5	185.63	73.01	10.72	51.83	2.25	50.94
3.0	200.25	78.76	9.51	29.22	2.75	36.33
3.5	211.19	83.06	9.46	20.48	3.25	25.39
4.0	218.61	85.98	9.11	14.85	3.75	17.96
6.0	235.17	92.50	11.47	8.28	5.00	1.41
8.0	235.85	92.76	11.45	0.36	7.00	0.76
10.0	236.20	92.90	11.49	0.20	9.00	0.38
12.0	236.55	93.05	11.49	0.21	11.00	0.00

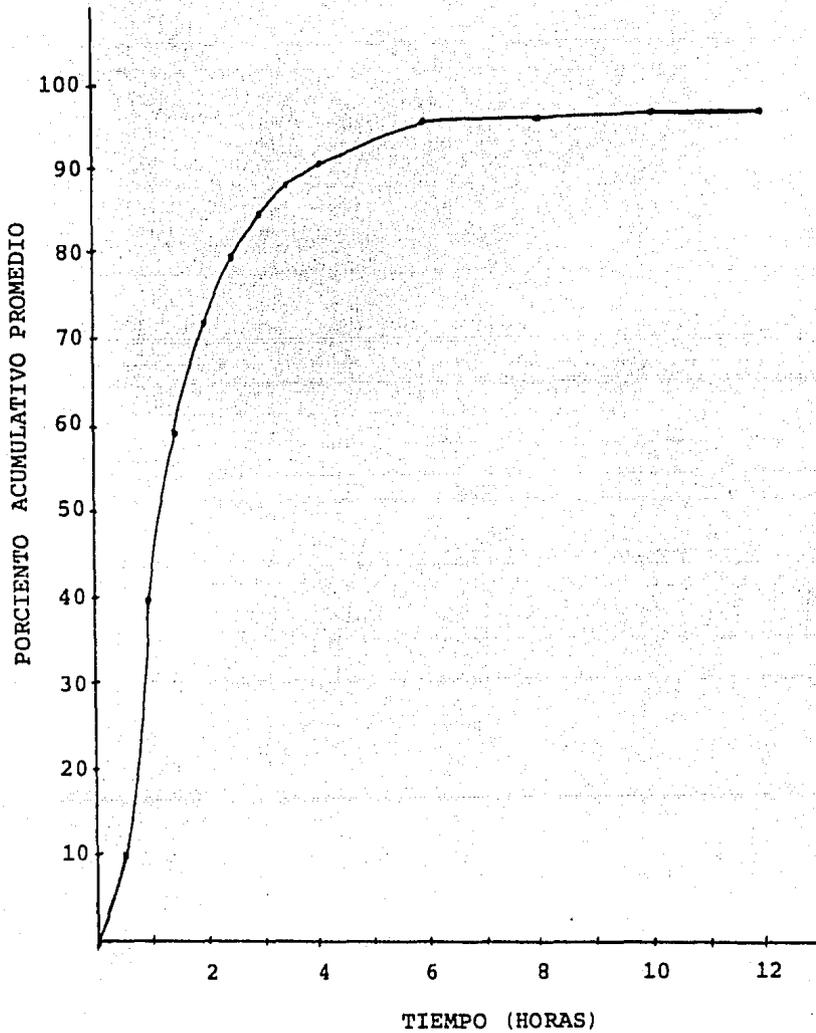


FIGURA No. 7. GRAFICA DEL PORCIENTO ACUMULATIVO PROMEDIO DE MONOHIDRATO DE CEFALOXINA EXCRETADO EN ORINA DE 0-12 HS. DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SOLUCION QUE CONTIENE 250 mg A 8 VOLUNTARIOS SANOS.

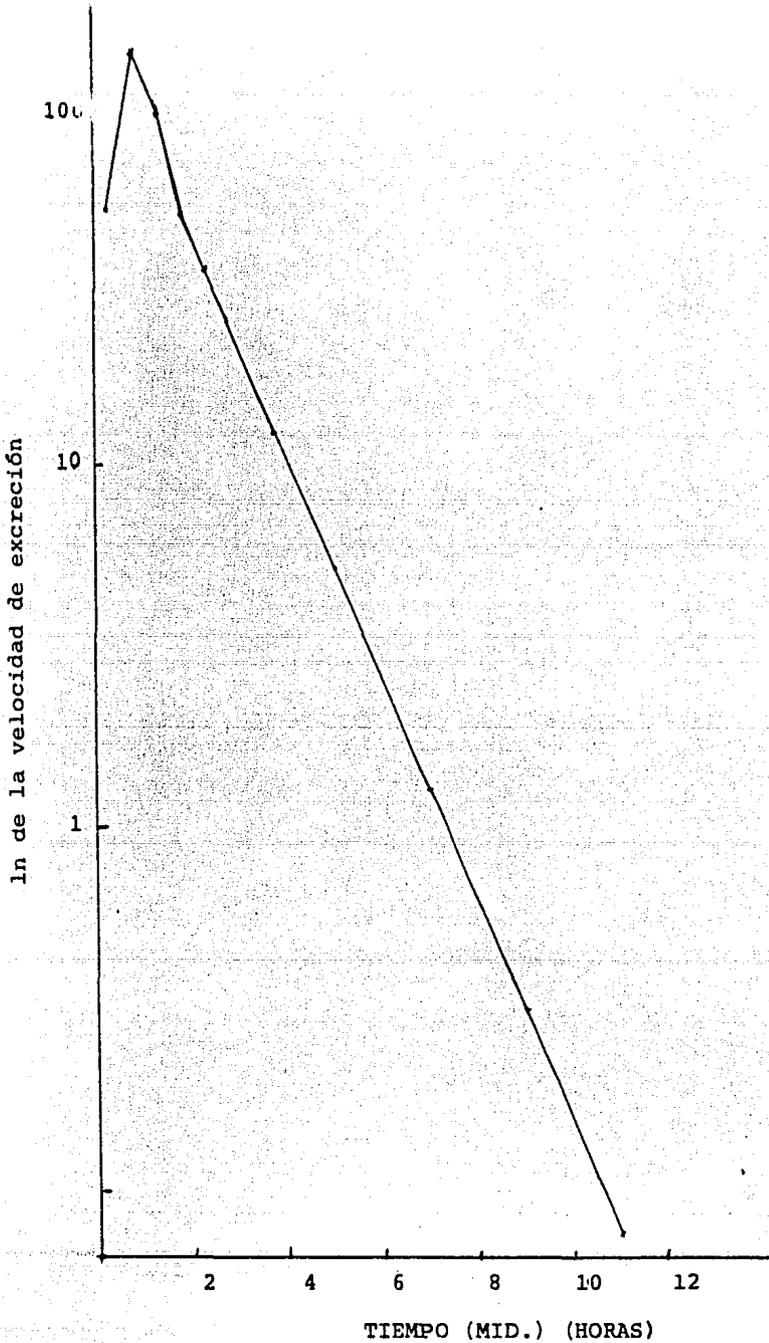


FIGURA No. 8. GRAFICA PROMEDIO DEL LOGARITMO NATURAL DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION CONTRA EL TIEMPO MEDIO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SOLUCION QUE CONTIENE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

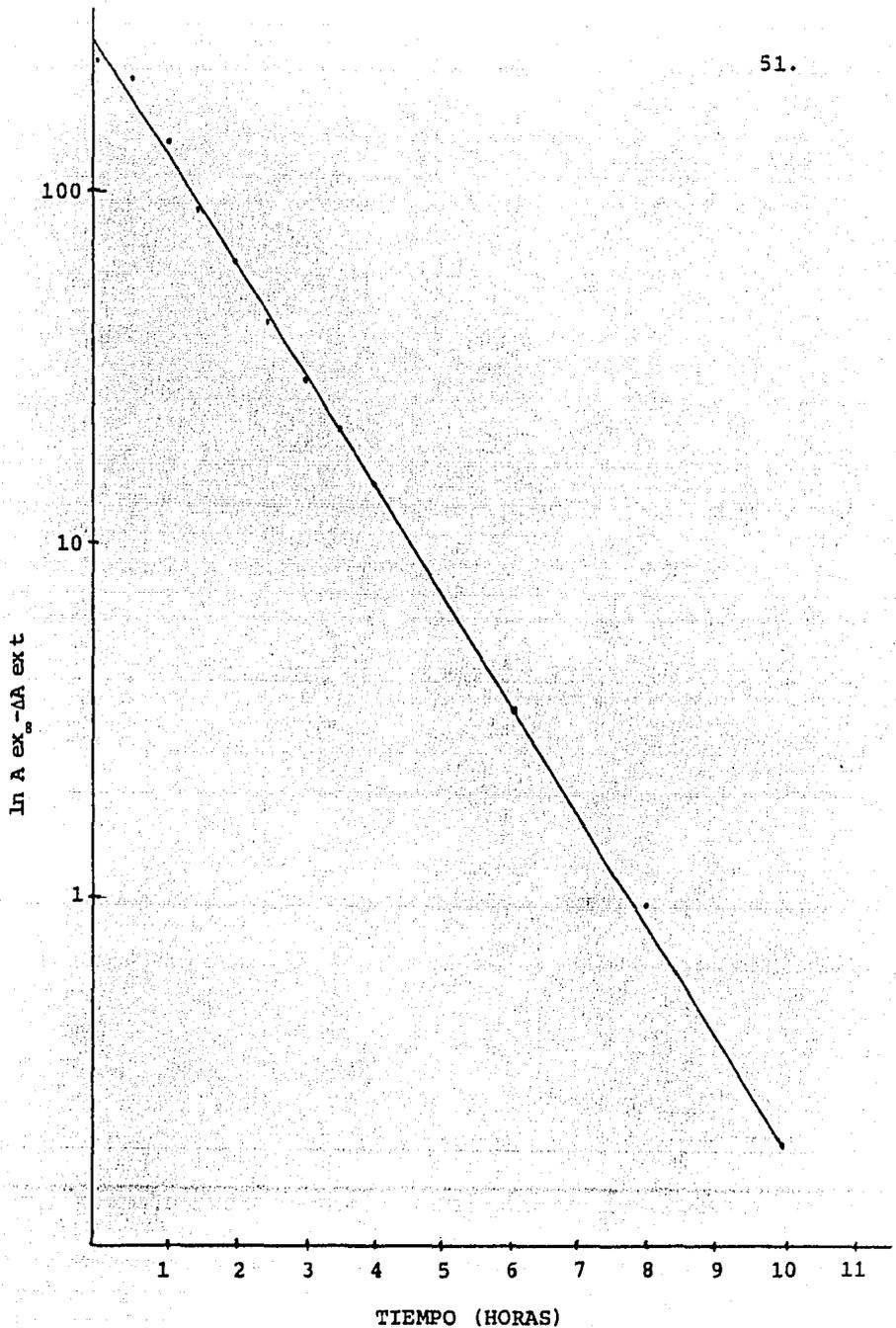


FIGURA No. 9. GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SOLUCION QUE CONTIENE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

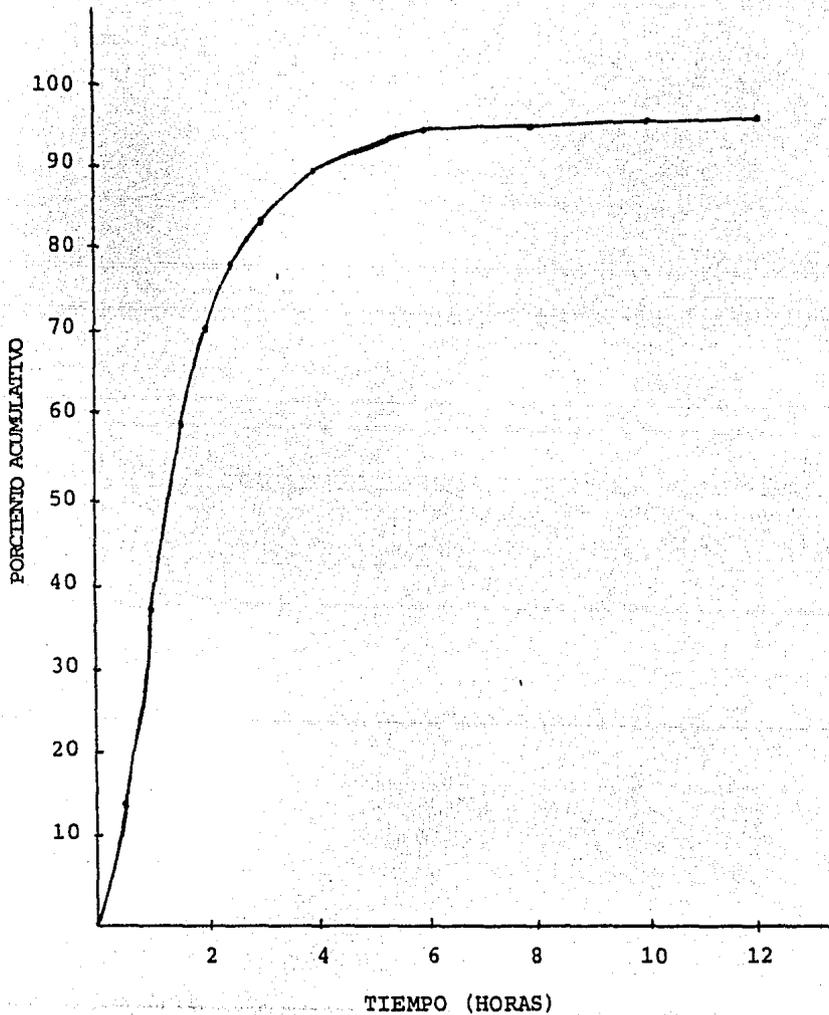


FIGURA No. 10. GRAFICA DEL PORCIENTO ACUMULATIVO PROMEDIO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADO EN ORINA DE 0-12 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SUSPENSION QUE CONTIENE 250 mg A 8 VOLUNTARIOS SANOS.

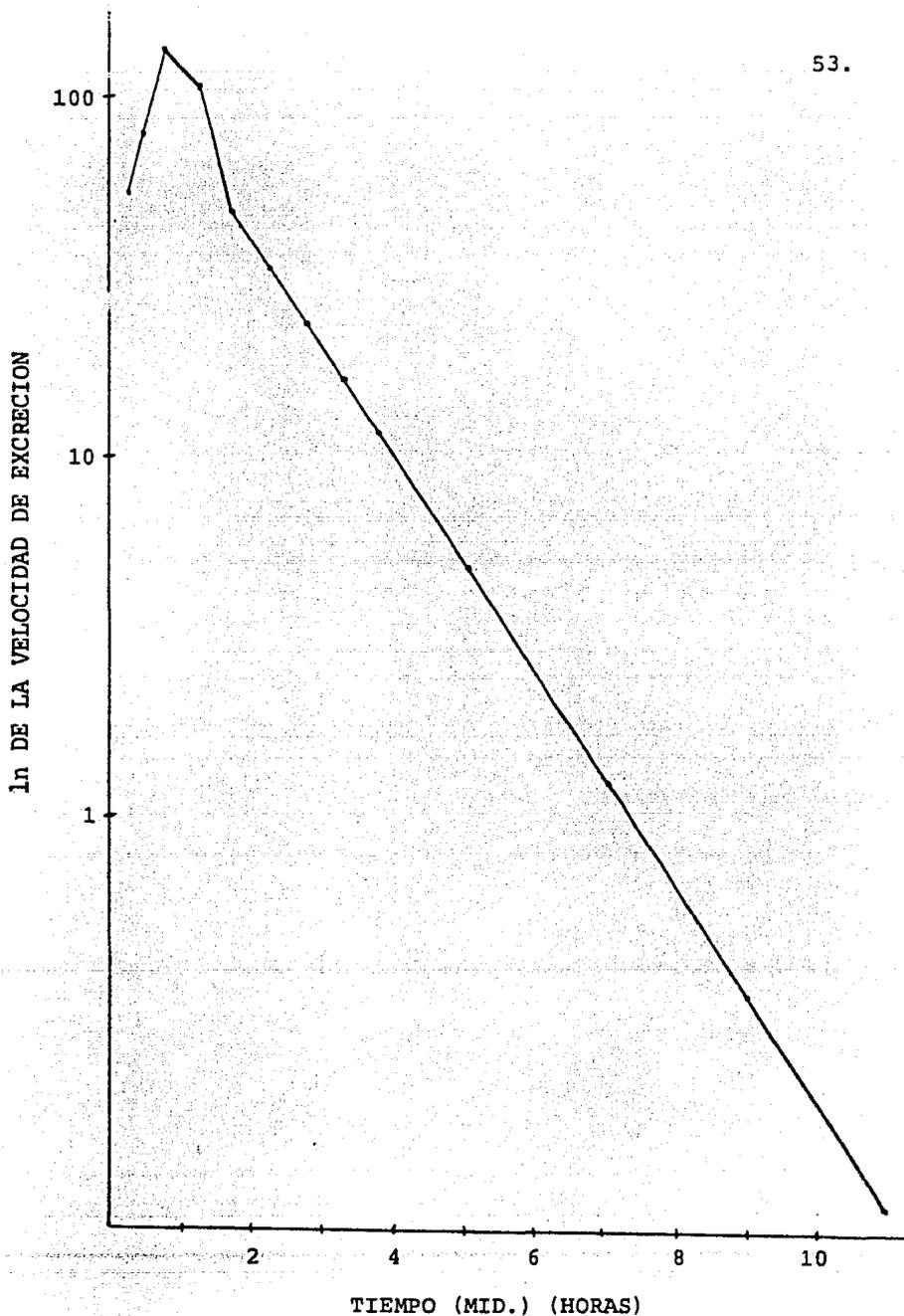


FIGURA No. 11. GRAFICA PROMEDIO DEL LOGARITMO NATURAL DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION CONTRA TIEMPO MEDIO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SUSPENSION QUE CONTIENE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

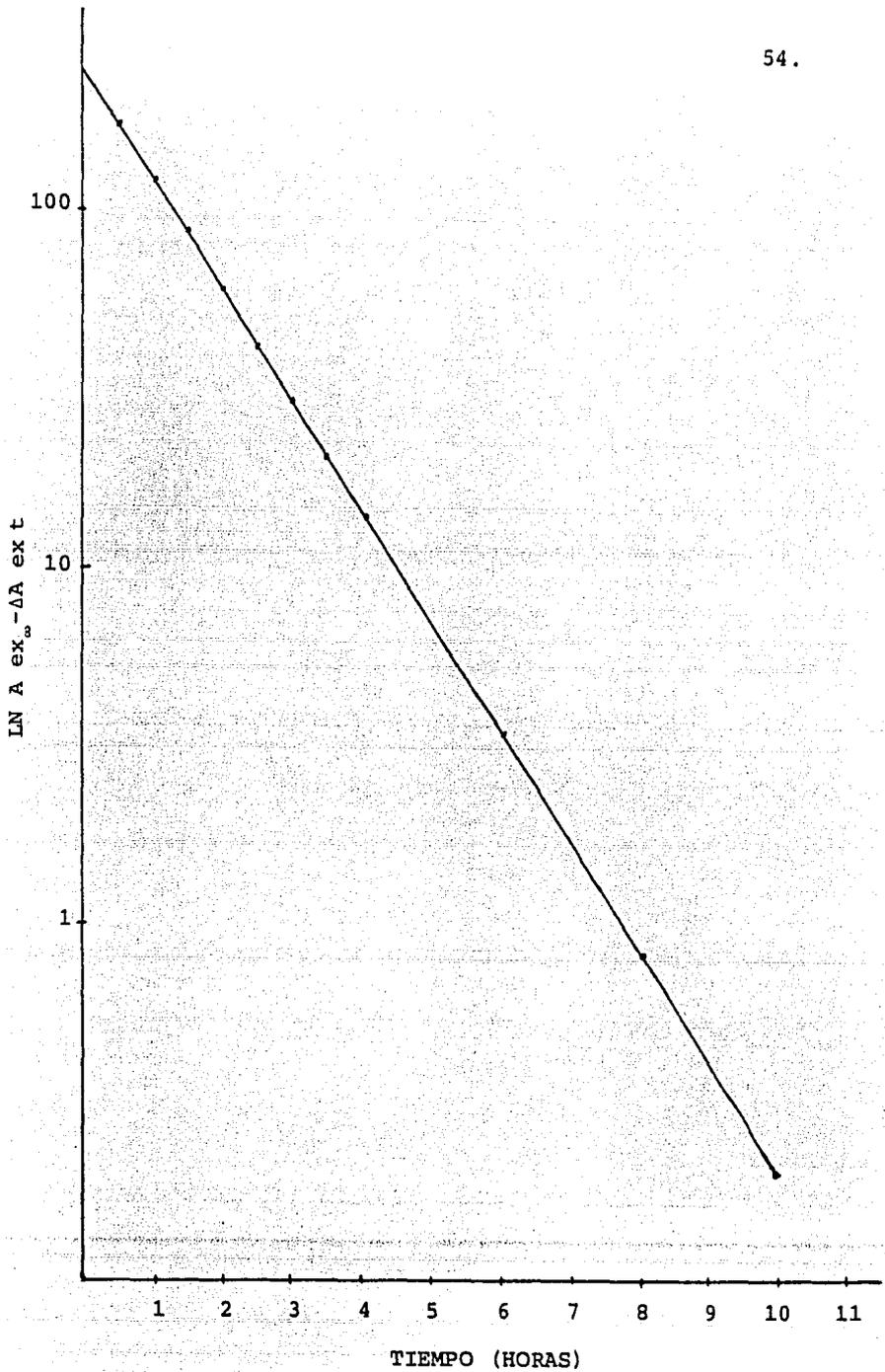


FIGURA No. 12. GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA SUSPENSION QUE CONTIENE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

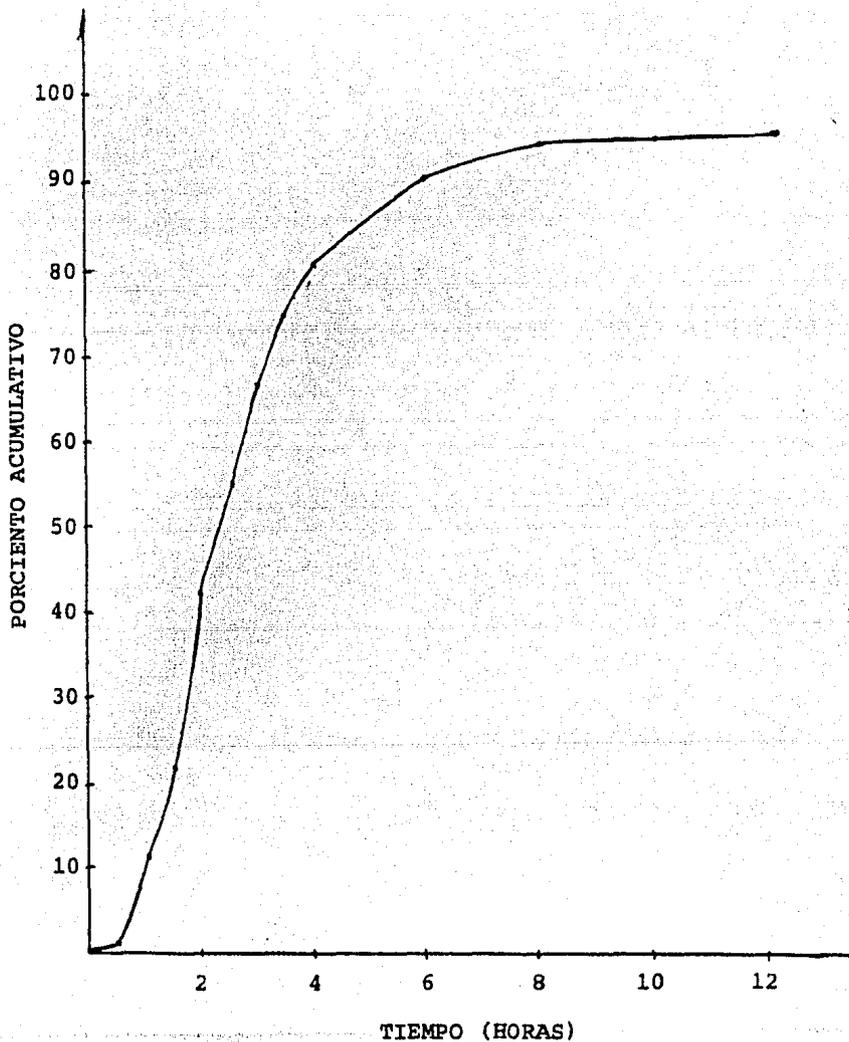


FIGURA. No. 13. GRAFICA DEL PORCIENTO ACUMULATIVO PROMEDIO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADO EN ORINA DE 0-12 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA TABLETA DE 500 mg A 8 VOLUNTARIOS SANOS.

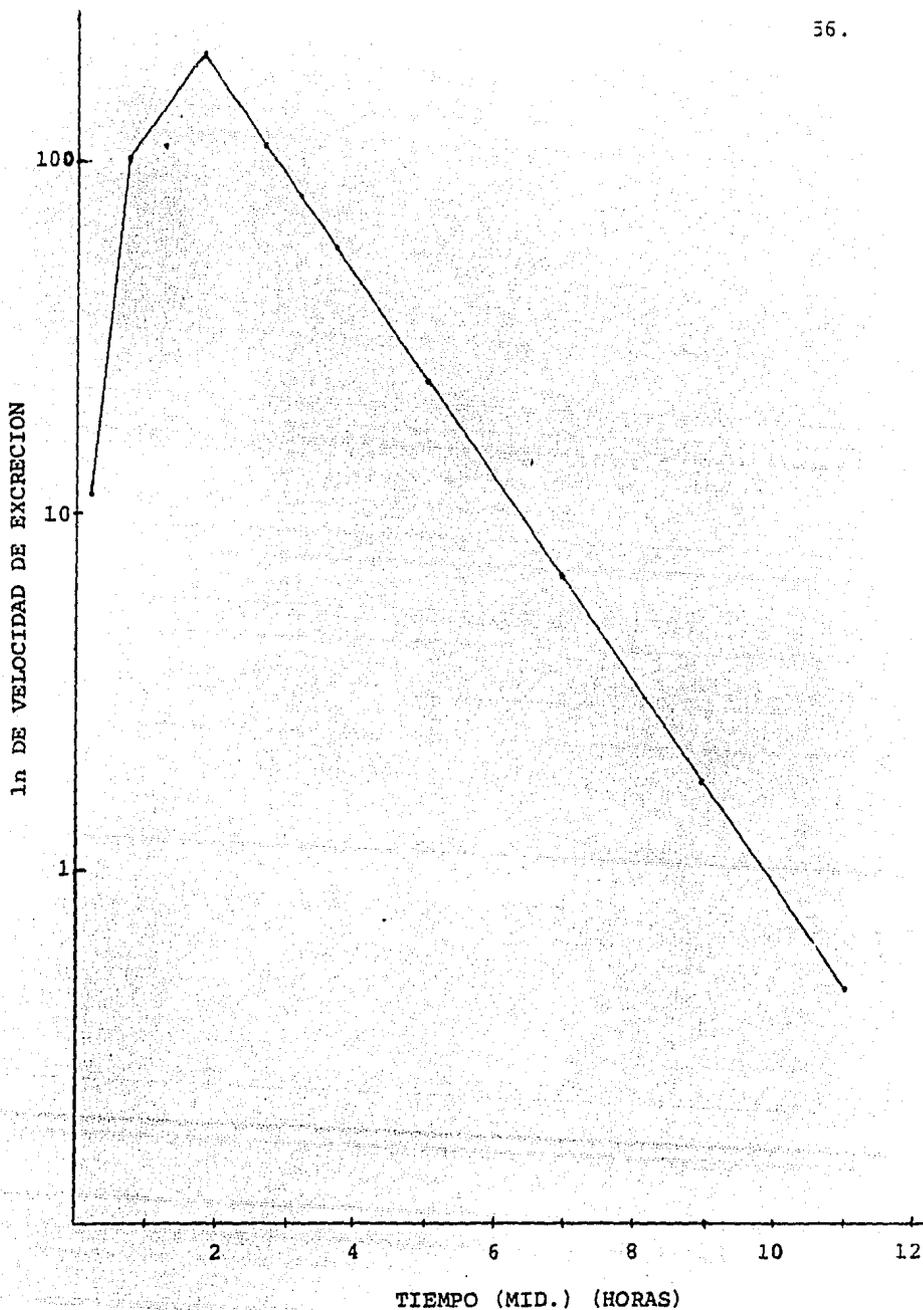


FIGURA No. 14. GRAFICA PROMEDIO DEL LOGARITMO NATURAL DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION VS TIEMPO MEDIO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA TABLETA DE 500 mg DE MONOHDRATO DE CEFALEXINA.

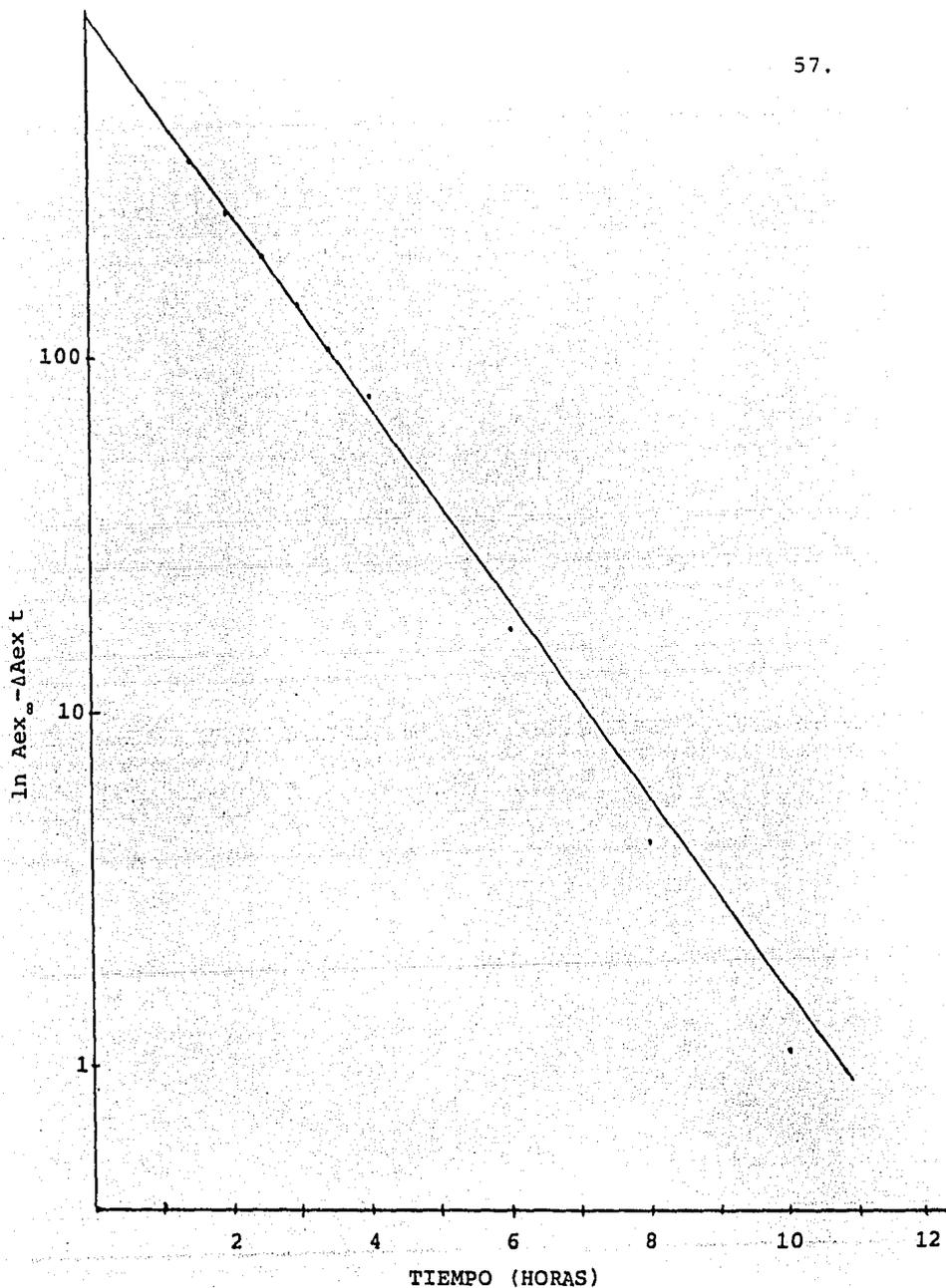


FIGURA No. 15. GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA TABLETA DE 500 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

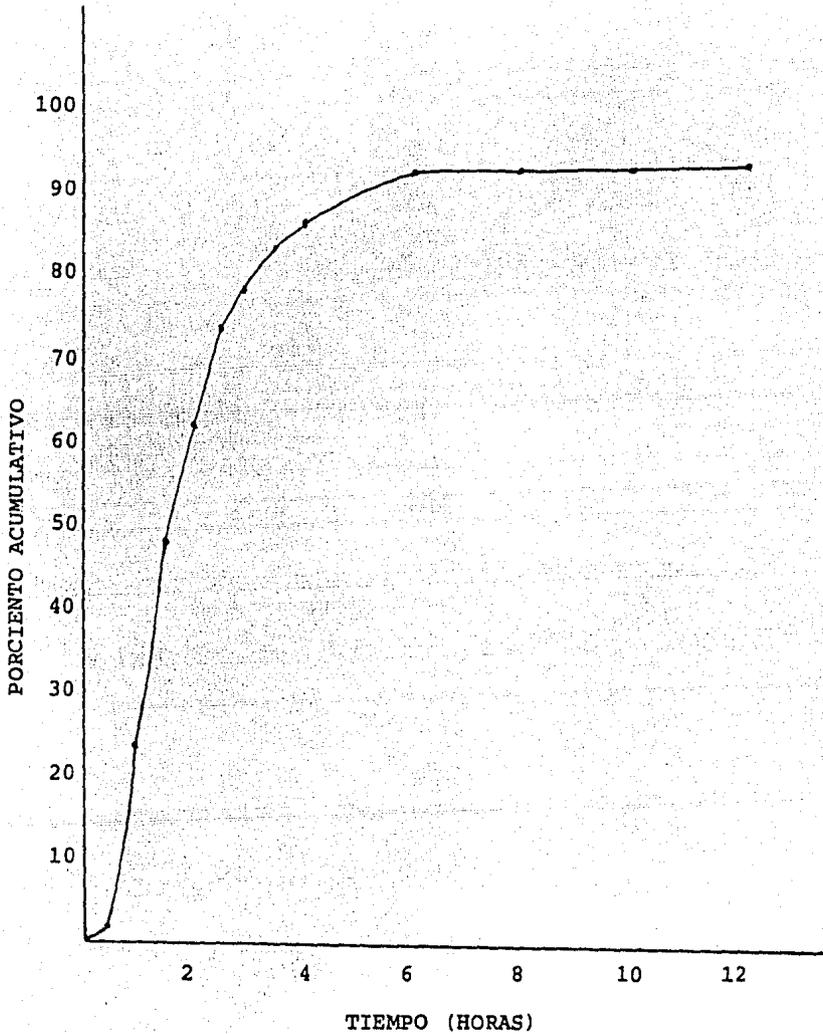


FIGURA No. 16. GRAFICA DEL PORCIEN TO ACUMULATIVO PROMEDIO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADO EN ORINA DE 0-12 HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA CAPSULA DE 250 mg A 8 VOLUNTARIOS SANOS.

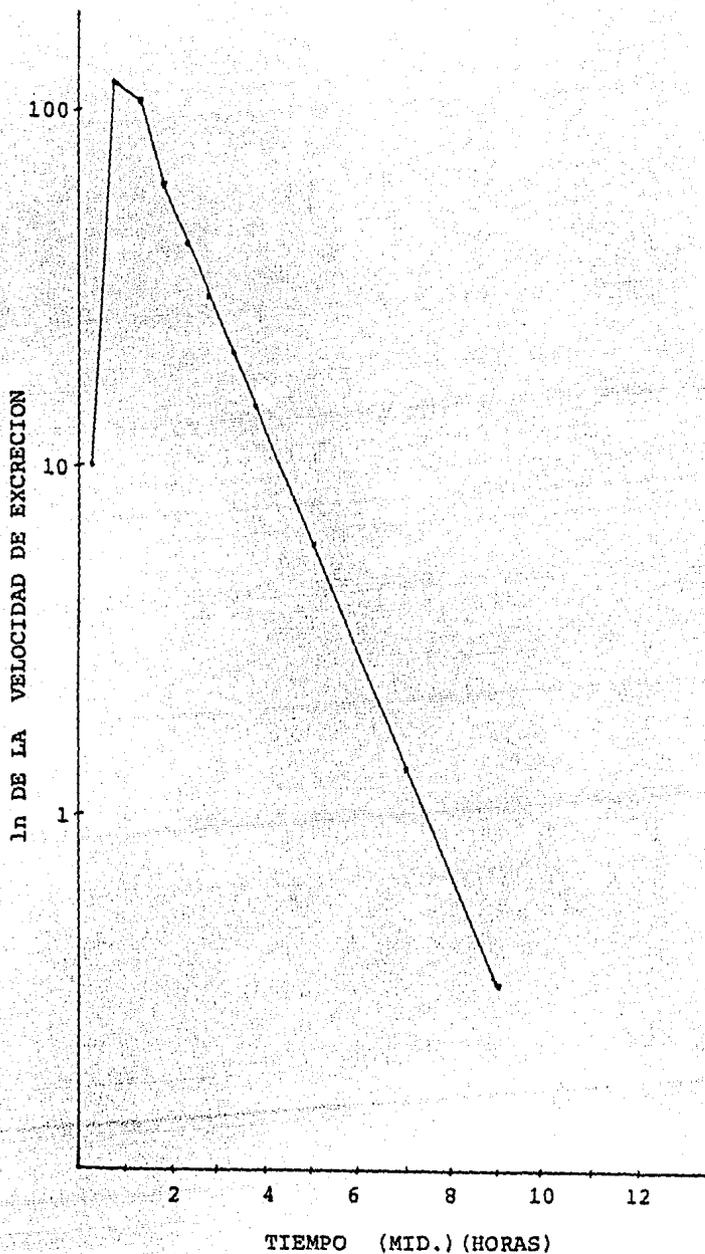


FIGURA No. 17. GRAFICA PROMEDIO DEL LOGARITMO NATURAL DE LA VELOCIDAD DE EXCRECION URINARIA VS TIEMPO MEDIO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA CAPSULA DE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

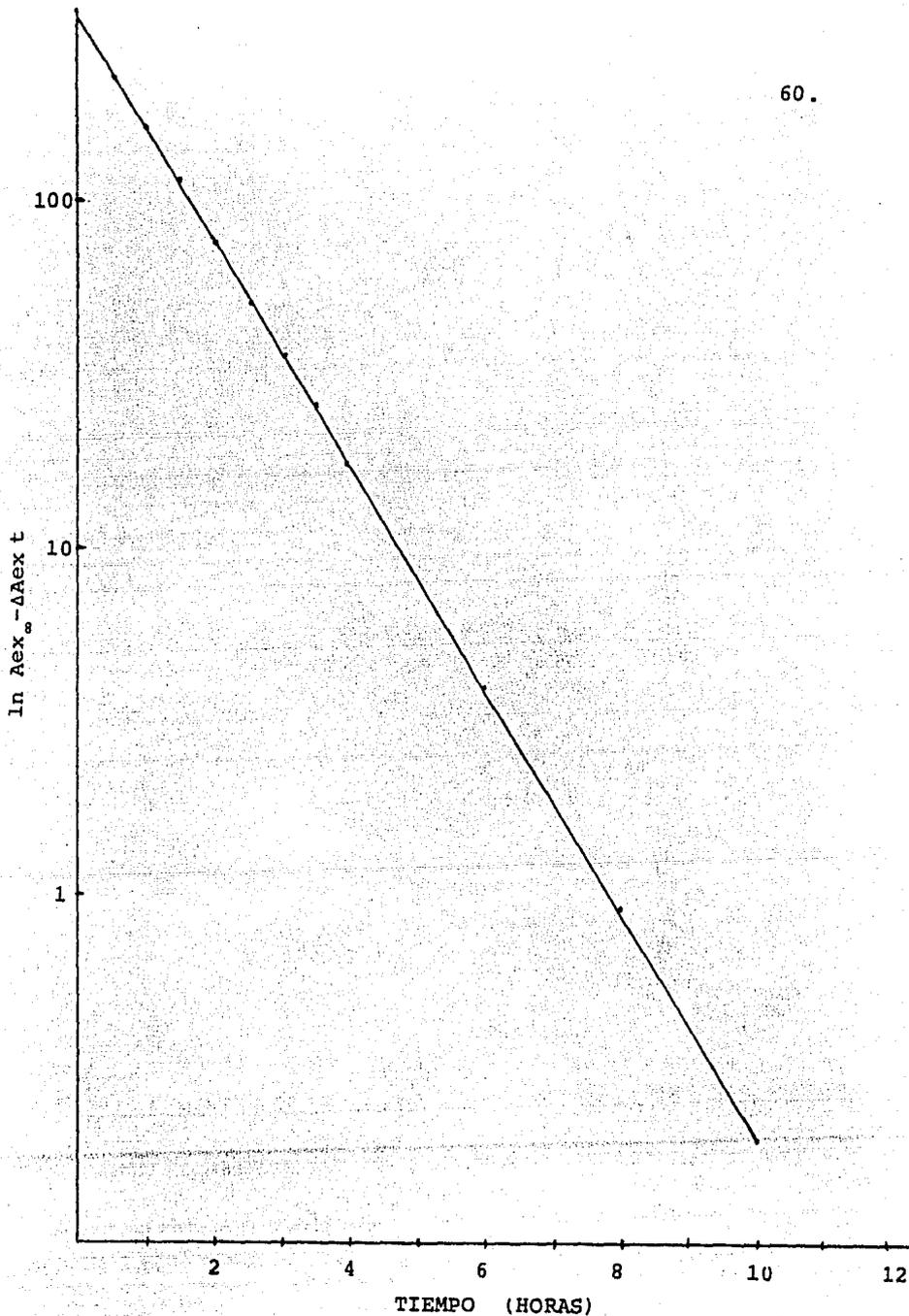


FIGURA NO. 18. GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE UNA CAPSULA DE 250mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

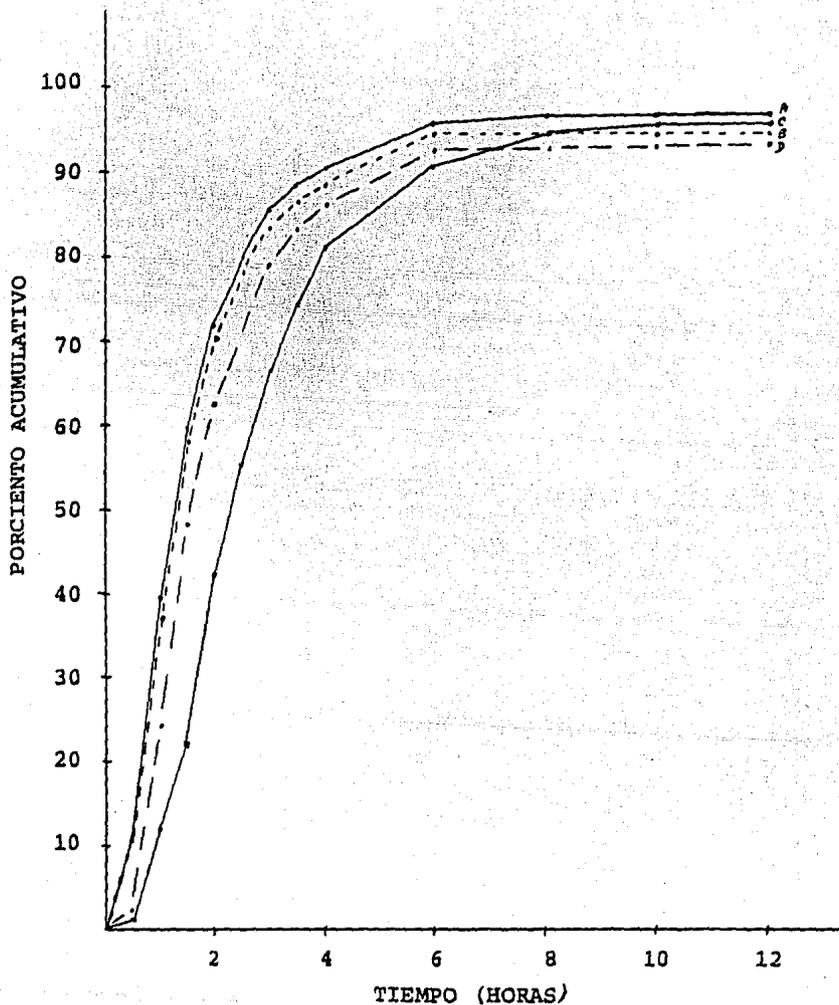


FIGURA No. 19. GRAFICA COMPARATIVA DEL PORCIENTO ACUMULATIVO DE MONOHIDRATO DE CEFALOXINA EXCRETADO EN ORINA DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE LAS DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS (A: SOLUCION, B: SUSPENSION, C: TABLETAS Y D: CAPSULAS) A 8 VOLUNTARIOS SANOS.

TABLA No. XV. PARAMETROS DE ELIMINACION OBTENIDOS DE LAS FIGURAS 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 19 PARA CADA PRODUCTO.

PRODUCTO	PARAMETROS	VELOCIDAD DE EXCRECION	CANTIDAD REMANENTE PARA SER EXCRETADA
SOLUCION	Kd	0.5044 h <sup>-1</sup>	0.4899 h <sup>-1</sup>
	t <sub>1/2</sub>	1.3738 h	1.4145 h
SUSPENSION	Kd	0.5080 h <sup>-1</sup>	0.4907 h <sup>-1</sup>
	t <sub>1/2</sub>	1.3776 h	1.424 h
TABLETA	Kd	0.6142 h <sup>-1</sup>	0.5072 h <sup>-1</sup>
	t <sub>1/2</sub>	1.1283 h	1.4302 h
CAPSULA	Kd	0.5296 h <sup>-1</sup>	0.4802 h <sup>-1</sup>
	t <sub>1/2</sub>	1.31 h	1.4401 h

## 5. DISCUSION DE RESULTADOS.

A continuación se analizarán los resultados presentados en cada una de las secciones del capítulo anterior.

## 5.1 DATOS DE CONTROL FARMACEUTICO.

En las tablas IV y V se presentan los resultados del control químico realizado a las diferentes formas farmacéuticas en las cuales se puede observar que todas cumplen con los límites especificados por la farmacopea, los cuales se presentan en las tablas XVI y XVII.

TABLA No. XVI. LIMITES ESPECIFICADOS POR LA USP XXI PARA CAPSULAS Y TABLETAS DE MONOHDRATO DE CEFALOXINA.

PRODUCTO	TIEMPO DE DESINTEGRACION	VARIACION DE PESO	CONTENIDO QUIMICO
TABLETAS	No más de 30 minutos	P.P. de tabletas más de 324 mg, % de diferencia 5%.	No menos del 90% y no más del 120% de la cantidad especificada en el marbete.
CAPSULAS	No más de 30 minutos	Del 90 al 110% del peso individual de cada cápsula en relación al P.P. de 20 cápsulas.	No menos del 90% y no más del 120% de la cantidad especificada en el marbete.

P.P. = Peso Promedio.

TABLA No. XVII. LIMITES ESPECIFICADOS POR LA USP XX PARA SUSPENSION DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

PRODUCTO	pH	CONTENIDO QUIMICO
SUSPENSION	Entre 3.0 - 6.0 en suspensión preconstituida.	No menos del 90% y no más del 120% de la cantidad especificada en el marbete.

5.2 METODO ANALITICO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN SOLUCION REGULADORA pH 4.5.

5.2.1 LINEALIDAD.

El método espectrofotométrico utilizado para la cuantificación del Monohidrato de Cefalexina, para el estudio de disolución presentó una linealidad satisfactoria en el rango de concentración de 5 a 40  $\mu\text{g/ml}$  con un coeficiente de correlación de 0.9999 (figura 3).

5.2.2 PRUEBA DE DISOLUCION.

En la tabla VI, se observa que en los primeros tiempos de muestreo existen diferencias en la cantidad disuelta de Monohidrato de Cefalexina, siendo más rápida la disolución de cápsulas que de tabletas (figura 4).

Esto puede esperarse por los excipientes utilizados en cada formulación, además la compresión de la tableta dificulta la disolución, sin embargo las dos formas farma

céuticas cumplen con los límites especificados por la Farmacopea U.S.P. XX, los cuales se muestran en la tabla XVIII.

TABLA No. XVIII. LÍMITES ESPECIFICADOS POR LA USP XXI PARA CAPSULAS Y TABLETAS DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA.

PRUEBA	LÍMITES
DISOLUCION	No menos del 75% de Monohidrato de Cefalexina especificada en el marbete, debiera disolverse en 45 minutos.

### 5.3 ESTUDIOS "IN VIVO".

Estos estudios se realizaron, tomando muestras urinarias; ya que se ha encontrado que el Monohidrato de Cefalexina se elimina entre 75-90% inalterado en orina<sup>(7,8,12,28)</sup>, y se ha demostrado que la excreción urinaria es un indicador confiable de la biodisponibilidad de este antibiótico.

#### 5.3.1 METODO ANALITICO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EN ORINA.

##### 5.3.1.1 LINEALIDAD.

El método fluorométrico utilizado para la cuantificación de Monohidrato de Cefalexina en orina, presenta una linealidad satisfactoria en el rango de concentración de 2.5 a 20  $\mu\text{g/ml}$ . Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados, se obtuvo la ecuación de una

línea recta con pendiente de 0.0483 y un coeficiente de correlación de 0.9952 (figura 5).

#### 5.3.1.2 REPETIBILIDAD.

En la tabla VII se presentan los valores de fluorescencia, desviación estándar y coeficiente de variación en el rango de concentraciones estudiado, en la cual se observa que el coeficiente de variación más alto es de 6.18% lo cual nos indica que el método es confiable y repetible.

#### 5.3.1.3 ESTABILIDAD.

En la tabla VIII se observa que las muestras guardadas en refrigeración a  $-4^{\circ}\text{C}$  no sufrieron degradación durante 30 días, lo cual se comprueba con los coeficientes de variación obtenidos (Tabla VIII); lo cual indica que el Monohidrato de Cefalexina es estable bajo las condiciones de estudio.

En base a las características de linealidad, repetibilidad y estabilidad se consideró que el método analítico era adecuado para realizar el estudio de biodisponibilidad.

#### 5.3.2 ESTUDIO PRELIMINAR.

Este estudio se realizó con el fin de obtener algunos parámetros farmacocinéticos y encontrar los mejores tiempos de muestreo. En la tabla IX se observa que la cantidad acumulativa promedio excretada en orina fue de 185.24 mg, lo cual equivale a un 74% y en la tabla X se observa que la vida media obtenida es de 1.5 hs. Estos

datos concuerdan con lo reportado en la literatura (13,17,27).

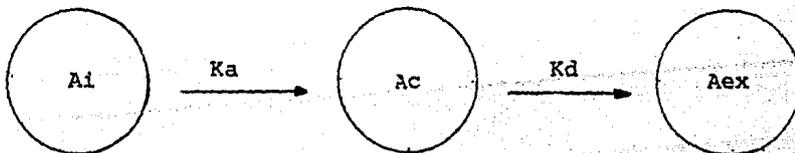
### 5.3.3 ESTUDIO FINAL.

Se efectuó un estudio comparativo de las 3 formas farmacéuticas de administración oral (cápsulas, tabletas y suspensión) que son las formas más comúnmente prescritas, utilizando como patrón de referencia una solución recién preparada de Monohidrato de Cefalexina.

La figura 19 muestra las gráficas promedio de la cantidad acumulativa excretada contra tiempo, en las que se puede observar que las curvas son muy semejantes, por lo que no presentan diferencias significativas entre los productos estudiados.

#### 5.3.3.1 MODELO FARMACOCINETICO.

El modelo farmacocinético se determinó a partir de las figuras 8, 9, 11, 12, 14 y 15 en las cuales se puede observar que el Monohidrato de Cefalexina se ajusta a un modelo abierto de un compartimiento, el cual se presenta mediante el siguiente esquema:



donde:

$K_a$  = constante de absorción de primer orden.

$K_d$  = constante de eliminación de primer orden.

$A_c$  = cantidad de fármaco en el cuerpo.

$A_{ex}$  = cantidad de fármaco eliminado .

Dado que las velocidades iniciales de excreción urinaria de Monohidrato de Cefalexina, reflejan la velocidad de absorción en la tabla XIX se presenta el promedio de las velocidades de excreción después de la administración de las diferentes formas de Monohidrato de Cefalexina, en esta tabla se puede observar que la solución, suspensión y cápsula presentan el mismo tiempo para alcanzar la velocidad máxima de excreción 0.75 hs. y la tableta la alcanza hasta las 1.75 hs. lo cual puede deberse a la compresión de las mismas, por lo que se absorbe más lentamente<sup>(24)</sup>.

En la tabla XX se observa el porcentaje acumulativo excretado inalterado en orina a las 12 horas. Estos valores indican que no hay diferencias entre las distintas formas farmacéuticas estudiadas.

TABLA No. XIX. VELOCIDADES PROMEDIO DE EXCRECION (mg/h)  
DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA DESPUES DE LA  
ADMINISTRACION ORAL DE UNA SOLUCION ACUOSA  
Y 3 FORMAS FARMACEUTICAS COMERCIALES.

T (mid) (h.)	PRODUCTO			
	SOLUCION	SUSPENSION	TABLETAS	CAPSULAS
0.5	51.14	54.25	12.04	9.92
0.75	146.69	133.83	106.50	111.81
1.25	98.62	105.60	104.83	105.81
1.75	63.24	58.07	198.90	74.71
2.25	38.91	39.91	130.50	51.83
2.75	25.03	24.81	109.24	29.22
3.25	15.79	16.18	79.69	20.48
3.75	13.07	12.15	63.94	14.85
5.00	6.51	6.63	24.00	8.28
7.00	0.70	0.35	9.92	0.36
9.00	0.18	0.24	1.89	0.20
11.00	0.16	0.17	0.37	0.21

TABLA No. XX. CANTIDAD EXCRETADA PROMEDIO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS.

PRODUCTOS	PORCIENTO EXCRETADO
SOLUCION	96.53
SUSPENSION	94.41
TABLETAS	95.32
CAPSULAS	93.05

#### 5.3.4 ANALISIS FARMACOCINETICO.

Con el fin de determinar si no existen diferencias en las vidas medias de eliminación después de la administración de las diferentes formas farmacéuticas, se calcularon las constantes de eliminación de las figuras 9, 12 y 15 de cantidad remanente para ser excretada contra tiempo. En la tabla XV se resumen los valores obtenidos en los cuales se observa que la vida media de eliminación se encuentra en un rango de 1.12 a 1.38 horas. Estos datos concuerdan con lo reportado en la literatura<sup>(13, 15)</sup>.

Asimismo se puede observar que hay cambios en la eliminación después de la administración de las diferentes formas farmacéuticas.

En la tabla XXI se presentan los valores de Biodispo-

nibilidad calculados tomando la solución como control. En base a esta tabla se observa que los productos estudiados son bioequivalentes lo cual indica que no existen diferencias significativas en la biodisponibilidad de los productos.

TABLA No. XXI. BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE LAS DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS TOMANDO UNA SOLUCION COMO PATRON DE REFERENCIA.

FORMA FARMACEUTICA	BIODISPONIBILIDAD
SUSPENSION	97.07%
TABLETAS	98.45%
CAPSULAS	98.07%

## COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

1. Se probó el método espectrofotométrico para la valoración de Monohidrato de Cefalexina en agua en un rango de concentración de 5 a 40  $\mu\text{g/ml}$ . Se encontró que el método era confiable y reproducible.
2. Se efectuaron pruebas de control de calidad a los 3 productos comerciales (cápsulas, tabletas y suspensión); encontrándose que todos los productos cumplían con los requerimientos especificados en la U.S.P. XX (tablas XVI y XVII).
3. Se llevaron a cabo pruebas de disolución para cápsulas y tabletas encontrándose que los dos productos se disolvían en más del 75% del contenido especificado en los primeros 45 minutos por lo cual cumplen con la especificación que marca la U.S.P. XXI (Figura 4).
4. Se probó el método fluorométrico de Aikawa<sup>(26)</sup> para la valoración de Monohidrato de Cefalexina en orina. Se encontró que el método era confiable y reproducible en el rango de concentración de 2.5 a 20  $\mu\text{g/ml}$ .
5. Se efectuó un estudio preliminar con el fin de obtener parámetros farmacocinéticos y diseñar los tiempos adecuados de toma de muestra. Se encontró que las mejores condiciones de estudio era muestreo hasta las 12

horas, ya que después de este horario no se detectaba Monohidrato de Cefalexina en orina. Se obtuvieron parámetros como tiempo de vida media, constante de eliminación, velocidad de excreción, cantidad acumulada y cantidad remanente; los cuales concordaban con otros estudios encontrados en la literatura<sup>(12-17)</sup>.

6. Para el estudio final se seleccionaron las 3 formas farmacéuticas existentes en el mercado de Monohidrato de Cefalexina, encontrándose en el cuadro básico de medicamentos vigente, utilizando como patrón de referencia una solución estándar de Monohidrato de Cefalexina.

Los resultados de cantidad excretada, constante de eliminación, tiempo de vida media de eliminación; demuestran que estos datos concuerdan con lo reportado en la literatura<sup>(12-17)</sup>.

Asimismo, se encontró que no existen diferencias significativas de presentación a presentación.

Asimismo, las tres formas farmacéuticas estudiadas fueron Bioequivalentes respecto a la solución utilizada como control.

7. En base a los resultados encontrados en el estudio, se puede concluir que la Biodisponibilidad de las tres presentaciones estudiadas es la misma sin que la actividad terapéutica se vea alterada y que se puede inter

cambiar de forma farmacéutica sin que haya diferencias en la Biodisponibilidad de las mismas.

## APENDICE I

## HOJA DE CONSENTIMIENTO

## ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA

NOMBRE: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_

TELEFONO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

ESTATURA: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en esta investigación sobre productos comerciales de diferentes formas farmacéuticas de Monohidrato de Cefalexina.

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente se anexa en este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y recolección de muestras.

\_\_\_\_\_  
FIRMA\_\_\_\_\_  
FECHA

## APENDICE II

## I. ACCION FARMACOLOGICA.

Las Cefalosporinas son antibióticos cuya acción farmacológica reúne propiedades de las penicilinas, presentan acción antimicrobiana contra gérmenes grampositivos como neumococo, estreptococo hemolítico, estafilococos, etc.; cocos gramnegativos como el Gonococo, Meningococo; bacilos grampositivos como el Clostridium Bacilo Diftérico; bacilos gramnegativos como el Colibacilo, salmonellas, Shigella.

## II. ADVERTENCIAS.

Las Cefalosporinas son irritantes locales, pueden producir trastornos alérgicos y algunas veces existe sensibilización cruzada con las penicilinas.

## III. CONTRAINDICACIONES.

Las cefalosporinas no deben usarse en pacientes alérgicos a las mismas. Como con todos los antibióticos las cefalosporinas no deben ser administradas durante el embarazo.

## IV. REACCIONES ADVERSAS.

Después de una administración intravenosa se puede presentar tromboflebitis, anafilaxis, urticaria, erupciones cutáneas, fiebre, eosinofilia, granulocitopenia y ane

mia hemolítica. Está comprobado que las cefalosporinas pueden ser sensibilizantes y que pueden presentar reacciones de hipersensibilidad.

Dado que la antigenicidad de las cefalosporinas difiere de las penicilinas, la mayor parte de los individuos que son hipersensibles a las penicilinas pueden tolerar bien las cefalosporinas.

#### V. USOS CLINICOS.

Las cefalosporinas pueden aplicarse a:

1. Infecciones por grampositivos en enfermos sensibles a las penicilinas. Las cefalosporinas tienden a ser resistentes a la penicilinas de los estafilococos.

2. Infecciones debidas a Klebsiella, coliformes, Proteus, las Cefalosporinas son activas contra muchas cepas de estos organismos.

3. Infecciones mixtas: pueden ser empleadas para tratamientos de celulitis o de úlceras en la piel en los diabéticos.

4. Septisemia y bacteremia debidas a microorganismos desconocidos: las cefalosporinas se administran con un aminoglucosido.

5. Profilaxis quirúrgica: las cefalosporinas se administran cuando se tienen riesgos de infección.

## APENDICE III

## PROTOCOLO I

## ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA

- 1) Para participar en el estudio, es necesario que el voluntario no haya padecido reacción alérgica o idiosincrasia a medicamentos.
- 2) No tomar ningún medicamento o alcohol, por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo (4 semanas). Notificar al responsable del estudio en caso contrario.
- 3) Un día antes del estudio, no tomar alimento después de las 11 p.m. El voluntario podrá tomar un desayuno ligero 4 horas después de la administración del medicamento.
- 4) Tomar 200 ml de agua a los siguientes tiempos: -2, -1 horas y 100 ml de agua a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas. La hora 0 es el tiempo en el cual se administra el medicamento. Para evitar la dilución se recomienda mantener al mínimo la ingestión de líquidos después de los tiempos indicados.
- 5) Tomar muestras de orina a los siguientes tiempos: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 y 24.0 horas.
- 6) Mida el volumen total de orina en una probeta y anótelo en la hoja correspondiente. En caso de que el vo-

lumen de orina no llegue a la escala de la probeta, afore hasta la medida inmediata con agua destilada y mezcle.

- 7) Coloque muestras de orina por duplicado en tubos de ensayo de 10 ml previamente etiquetadas hasta las tres cuartas partes del tubo y tápelos.
- 8) Después de haber colectado las muestras, colocarlas en el congelador.

## APENDICE IV

DATOS DEL PORCIENTO DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADO  
 INALTERADO DESPUES DE ADMINISTRAR UNA CAPSULA DE 250 mg A  
 2 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

TIEMPO (h.)	VOLUNTARIOS	
	R.P.M.	L.H.H.
0.0	0.0	0.0
0.5	0.08	0.92
1.0	9.15	20.59
1.5	24.96	31.02
2.0	49.90	46.12
2.5	53.39	53.52
3.0	70.28	58.85
3.5	75.66	62.03
4.0	78.35	64.16
6.0	78.60	64.34
8.0	78.70	64.41
10.0	78.85	64.56
12.0	78.96	64.66
24.0	79.21	64.93

APENDICE V

TABLA B

DATOS DE VELOCIDAD DE EXCRECION ( $\Delta A_{ex}/\Delta T$ ) OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 100 ml DE SOLUCION CONTENIENDO 250 mg EN 8 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

VOLUNTARIOS TIEMPO MID (h.)	CRM	APC	LHH	POJ	RPM	JMG	LUR	CEH
0.25	11.64	2.18	8.96	39.45	13.87	20.04	43.48	24.03
0.75	31.79	49.00	42.75	83.47	70.07	69.79	61.62	60.91
1.25	47.29	42.50	48.52	24.10	45.18	46.49	28.66	33.41
1.75	32.94	30.04	41.60	12.34	20.25	16.78	23.24	25.16
2.25	21.63	14.46	21.08	10.10	15.32	13.05	14.25	14.63
2.75	15.32	11.06	11.85	6.33	6.64	7.81	9.66	11.44
3.25	10.10	6.39	7.52	4.91	5.48	6.52	3.42	6.18
3.75	7.95	6.10	6.36	3.20	3.31	3.76	5.25	5.61
5.0	3.92	2.49	2.31	1.66	2.10	3.12	2.22	3.00
7.0	0.20	0.13	0.20	0.17	0.10	0.12	0.12	1.18
9.0	0.11	0.08	0.06	0.07	0.04	0.06	0.07	0.08
11.0	0.06	0.04	0.03	0.05	0.02	0.06	0.17	0.09

APENDICE V

DATOS DE CANTIDAD DE MONOHDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADA INALTERADA EN ORINA,  
DESPUES DE ADMINISTRAR 100 ml DE SOLUCION CONTENIENDO 250 mg EN 8 VOLUNTARIOS  
CLINICAMENTE SANOS.

TABLA A  
PORCIENTO ACUMULADO (Aex)

Voluntarios Tiempo (h.)	CRM	APC	LHH	POJ	RPM	JHG	LVR	CEH
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	5.82	1.09	4.48	19.73	6.93	10.02	21.74	12.02
1.0	21.71	25.59	25.85	61.46	41.97	44.92	52.55	42.47
1.5	45.36	46.84	50.11	73.51	64.56	68.16	66.88	59.37
2.0	61.83	61.86	70.91	79.68	74.68	76.56	78.50	71.96
2.5	72.43	69.09	81.45	84.73	82.32	83.08	85.63	79.27
3.0	80.30	74.61	87.38	87.90	85.66	86.99	90.46	84.99
3.5	85.35	77.83	91.14	90.35	88.40	90.25	92.17	88.08
4.0	89.33	80.86	94.31	91.95	90.06	92.13	94.79	90.88
6.0	97.17	85.84	98.93	95.26	94.06	98.37	99.24	96.89
8.0	97.58	86.10	99.14	95.59	94.25	98.61	99.49	99.25
10.0	97.79	86.27	99.26	95.74	94.33	98.73	99.62	99.41
12.0	97.92	86.35	99.32	95.84	94.38	98.84	99.95	99.59

APENDICE VI

CANTIDAD DE MONOHDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADA INALTERADA EN URINA DESPUES DE ADMINISTRAR 5 ml DE UNA SUSPENSION CONTENIENDO 250 mg EN 7 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

TABLA A  
PORCIENTO ACUMULADO (A ex)

Voluntarios	CRM	APC	LHH	POS	RPM	JMG	CEM
Tiempo (h.)							
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	1.77	3.38	1.74	17.43	20.76	20.33	10.16
1.0	18.22	41.97	9.81	39.23	46.33	57.70	45.60
1.5	40.13	67.38	37.05	59.90	63.82	68.67	64.02
2.0	51.41	80.52	56.57	71.07	70.46	79.08	73.78
2.5	60.79	87.82	70.07	80.24	73.94	83.52	91.11
3.0	65.71	90.99	82.69	85.17	76.55	87.97	82.96
3.5	69.32	93.85	86.43	89.33	78.44	91.00	86.19
4.0	72.14	95.65	88.75	92.43	79.82	93.93	88.78
6.0	80.14	99.94	97.38	97.93	80.68	98.72	93.67
8.0	80.49	100.29	97.72	98.16	80.80	99.05	93.92
10.0	80.72	100.38	97.92	98.32	80.90	99.27	94.28
12.0	80.94	100.46	98.09	98.50	80.94	99.40	94.35

APENDICE VI

TABLA B

DATOS DE VELOCIDAD DE EXCRECION ( $\Delta A_{ex}/\Delta T$ ) OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 5 ml DE UNA SUSPENSION CONTENIENDO 250 mg EN 7 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

VOLUNTARIOS	CRM	APC	LHH	POS	RPM	JMG	CEM
TIEMPO MID (h.)							
0.25	3.54	6.76	3.49	34.86	41.52	40.65	20.32
0.75	32.91	77.17	16.13	43.59	51.13	64.74	70.88
1.25	43.81	50.83	54.48	41.34	34.99	31.94	36.83
1.75	22.57	26.27	39.03	22.51	13.27	18.80	19.52
2.25	18.75	14.62	27.01	18.33	6.97	10.88	14.66
2.75	9.85	6.34	25.24	9.87	5.22	8.90	3.70
3.25	7.22	5.73	7.49	8.32	3.76	6.07	6.47
3.75	5.64	3.59	4.63	6.20	2.75	5.86	5.17
5.0	4.00	2.14	4.31	2.75	0.43	2.40	2.45
7.0	0.17	0.18	0.17	0.11	0.06	0.16	0.13
9.0	0.11	0.04	0.10	0.08	0.05	0.11	0.18
11.0	0.11	0.04	0.09	0.09	0.02	0.07	0.03

APENDICE VII

CANTIDAD DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADA INALTERADA EN ORINA DESPUES DE ADMINISTRAR UNA TABLETA DE 500 mg EN 8 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

TABLA A  
PORCIENTO ACUMULADO (A ex)

VOLUNTARIO	CRM	APC	LHH	POJ	RPM	JMG	LVR	CEM
TIEMPO (h.)								
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.964	1.40	0.66	0.28	4.33	1.19	0.98	0.73
1.0	9.06	7.07	16.48	1.88	21.90	28.34	7.01	3.39
1.5	17.04	19.98	26.29	16.37	28.68	34.84	18.19	17.85
2.0	40.27	29.70	46.67	40.69	48.68	52.12	34.83	42.87
2.5	52.31	43.22	60.49	53.15	62.66	66.71	48.76	55.26
3.0	63.85	57.18	72.59	66.33	74.93	73.53	60.30	62.41
3.5	70.02	66.85	81.21	74.88	82.24	75.87	72.19	71.91
4.0	75.38	75.06	86.95	80.38	86.38	79.86	81.51	80.95
6.0	87.41	80.11	95.75	92.02	93.10	87.30	94.77	93.03
8.0	92.37	82.95	99.37	97.37	96.25	91.91	99.09	96.16
10.0	92.64	93.19	99.52	97.45	96.44	94.13	99.28	98.83
12.0	93.01	83.25	99.58		96.55	94.30	99.50	98.93

APENDICE VII

TABLA B

DATOS DE VELOCIDAD DE EXCRECION ( $\Delta A_{ex}/\Delta T$ ) OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE UNA TABLETA DE 500 mg EN 8 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

VOLUNTARIOS	CRM	APC	LHH	POS	RPM	JMG	LVR	CEM
TIEMPO MID (h.)								
0.25	0.13	2.81	1.33	0.57	8.67	2.39	1.96	1.46
0.75	17.99	11.34	31.63	3.20	35.13	54.30	12.05	5.28
1.25	15.96	25.78	19.61	28.97	13.55	12.99	22.37	28.96
1.75	46.46	19.43	40.77	48.65	40.01	40.57	33.28	50.05
2.25	24.08	27.04	27.63	24.91	27.96	23.18	27.85	26.76
2.75	23.08	27.91	24.19	26.36	24.54	13.64	23.07	12.51
3.25	12.34	19.34	17.25	17.09	14.62	4.67	23.79	18.79
3.75	10.71	16.43	11.48	11.01	8.27	7.97	18.64	18.09
5.00	6.02	2.52	4.40	5.82	3.36	3.72	6.63	6.04
7.0	2.48	1.42	1.81	2.60	1.58	2.30	2.16	1.56
9.0	0.13	0.12	0.08	0.07	0.09	1.10	0.10	1.34
11.0	0.19	0.03	0.03	0.04	0.07	0.09	0.11	0.05

APENDICE VIII

CANTIDAD DE MONOHDRATO DE CEFALEXINA EXCRETADA INALTERADA EN ORINA DESPUES DE ADMINISTRAR UNA CAPSULA DE 250 mg A 8 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS

TABLA A  
 PROCIENTO ACUMULADO (A ex)

VOLUNTARIOS	CRM	APC	LHH	POJ	RPM	JMG	LVR	CEM
TIEMPO (h.)								
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.04	0.60	2.79	0.37	3.71	3.27	2.37	2.45
1.0	14.10	12.20	27.37	5.77	37.35	35.42	27.72	31.59
1.5	46.37	44.15	59.09	20.85	59.03	56.03	48.40	51.09
2.0	61.22	54.88	73.39	50.20	70.65	69.29	62.06	60.86
2.5	72.05	70.11	79.69	68.56	77.83	75.80	70.98	69.08
3.0	78.23	77.48	85.70	78.03	81.90	79.20	76.41	73.12
3.5	82.88	84.25	88.72	84.01	95.61	82.80	79.97	76.26
4.0	86.11	88.14	90.93	87.78	87.47	85.28	82.89	79.26
6.0	95.63	97.11	96.22	89.25	95.88	92.64	88.36	84.86
8.0	96.02	97.30	96.42	89.60	96.06	92.93	88.58	85.08
10.0	96.21	97.42	96.54	89.82	96.25	93.09	88.72	85.15
12.0	96.47	97.53	96.64	90.07	96.37	93.22	88.83	85.27

APENDICE VIII

TABLA B

DATOS DE VELOCIDAD DE EXCRECION ( $\Delta ex/\Delta T$ ) OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE UNA CAPSULA QUE CONTIENE 250 mg DE MONOHIDRATO DE CEFALEXINA A 8 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS.

VOLUNTARIOS TIEMPO MID (h.)	CRM	APC	LHH	POJ	RPM	JMG	LVR	CEM
0.25	0.07	1.20	5.58	0.75	7.42	6.54	4.75	4.89
0.75	28.12	23.20	49.16	10.79	67.26	64.29	50.69	58.28
1.25	64.54	63.90	63.44	30.15	43.39	41.23	20.68	39.01
1.75	29.71	21.47	28.60	58.71	23.22	26.52	27.31	19.52
2.25	21.66	30.45	12.60	36.71	14.36	13.01	17.83	16.44
2.75	12.35	14.74	12.01	18.94	8.14	6.79	10.87	8.09
3.25	9.29	13.54	6.05	11.95	7.42	7.21	7.11	6.27
3.75	6.46	7.79	4.41	7.54	3.72	4.96	5.86	5.99
5.0	4.76	4.48	2.64	0.73	4.20	3.68	2.73	2.80
7.0	0.19	0.09	0.10	0.17	0.09	0.14	0.11	0.22
9.0	0.09	0.06	0.05	0.11	0.09	0.08	0.07	0.06
11.0	0.13	0.05	0.05	0.12	0.06	0.07	0.05	0.12

## BIBLIOGRAFIA.

1. J.M. Aiache, J. Ph. Devissaguet y A.M. Guyot-Hermann. "Biofarmacia", 2a. Edición pags. 21, 86-110 Ed. El Manual Moderno, S.A.
2. Wagner J.G. American Pharmaceutical Association National Meeting. Dallas Texas (1966).
3. Gantt C.L. Lancet 1: 486 (1961).
4. Gantt C.L. And Cochman N. Lancet 2: 1130 (1962).
5. Bauer G. Rieckman P., Arzneim Forsch. 12: 487 (1962).
6. García C.R. "Aspectos Prácticos de Biofarmacia". Farmetrix, México, D.F. (1977).
7. Meyer "Farmacología Clínica" 5a. Edición pags. 539-541 Ed. El Manual Moderno, S.A. (1982).
8. Litter "Farmacología Experimental Clínica" 5a. Edición (1558-1564) Ed. El Ateneo (1983).
9. Martindale "The Extra Pharmacopeia" 27ava. Edición pags. 1095-1097).
10. Index Merck. 10a. Edición, Pág. 275.
11. O'Callaghan C.H. Tootill, J.P.R. and Robinson, W.D. J. Pharm. Pharmac. 23: 50 (1971).
12. Nightingale, C.H., Greene D.S. and Quintiliani R. J. Pharm. Sci. 12: 1900 (1975).
13. Kibins S.A., Kelmer B., Walton E. and Goldstein E. Amer. J. Med. Sci. 259: 134 (1970).
14. Kirby W.M.M. and Polt J.M. J. Infect. Dis. 128s: 341 (1973).

15. Gower P.E. and Dash C.H. Brit. J. Pharmacol. 37: 737 (1969).
16. Gower P.E., Dash C.H. and O'Callaghan C.H. J. Pharm. Pharmac. 25: 376 (1973).
17. Douglas S., Greene B.S., Douglas R. Flanagan Ph.D. Richard, Quintiliani M.D. and Nightingale, C.H. J. Clin. Pharmacol. 16 (5-6) 257 (1976).
18. U.S.P. XX (1980).
19. Peckering W.T. "Química Analítica Moderna I". Editorial Reverté, S.A. (1981). \*
20. Yu A.B.C., Nightingale C.H. and Flanagan D.R. J. Pharm. Sci. 66: 213 (1977).
21. Barbhaya, R.H. Turner, P. J. Pharm. Pharmac. 28: 791 (1976).
22. Marrelli L.P. J. Pharm. Sci. 61: 1647 (1972).
23. Tsukinaka Yamana and Akira Tsuji. J. Pharm. Sci. 65: 1563 (1976).
24. Finkelstein E., Quintiliani R., Lee R., Bracci A. and Nightingale C.H. J. Pharm. Sci. 67: 1460 (1978).
25. Schneider H., Nightingale C.H., Quintiliani R. and Flanagan D.R. J. Pharm. Sci. 67: 1620 (1978).
26. Aikawa R., Nakano M. and Arita T. Chem. Pharm. Bull. 24: 2350 (1976).
27. Perkins R.L., Carlisle H.N. and Saslaw S. Amer. J. Med. Sci. 256: 122 (1968).
28. U.S.P. XXI (1985).