



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio de perfiles de disolución a pH 1.2 de dos  
productos comerciales conteniendo  
Benzoilmetronidazol en suspensión**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
P R E S E N T A :  
**MARTHA EDITH NÁJERA SOLÍS**



MÉXICO, D. F.

2009



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.

**Jurado asignado:**

Presidente	Dra. Helgi Helen Jung Cook
Vocal	M en C. Sofia Margarita Rodríguez Alvarado
Secretario	M en C. Maria De Lourdes Mayet Cruz
1er. Suplente	M en F. Luis Jesús García Aguirre
2º. Suplente	Dra. Inés Fuentes Noriega

**Sitio en donde se desarrolló el tema:**

“Unidad Analítica para Estudios de Bioequivalencia” Conjunto “E”, Laboratorios 112 y 113, Facultad de Química UNAM.

**Asesor del tema:**

\_\_\_\_\_  
**M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado**

**Supervisor Técnico:**

\_\_\_\_\_  
**Dra. Inés Fuentes Noriega**

**Sustentante:**

\_\_\_\_\_  
**Martha Edith Nájera Solís**

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradecerle a Dios por darme salud y la satisfacción de cumplir uno más de tantos sueños y por estar en todo momento conmigo.

A mis padres por su cariño, comprensión y apoyo durante mi formación como estudiante, ya que gracias a la educación y confianza que me brindaron he podido lograr terminar mi carrera.

A mi Lachito por su amor, apoyo y consejos para salir adelante y no darme por vencida en los momentos difíciles.

A mis hermanos Hugo, Lizbeth, y Claudia por sus consejos y su cariño así como sus críticas pues gracias a ellas he podido superarme como persona.

A mis primos en especial a mi comadre Vero por compartir momentos tan sensacionales desde pequeñas y por sus consejos.

A mis tíos por su apoyo y consejos en especial a Lino y Leonel.

A mis abuelitos por consentirme y quererme tanto.

A mis compañeros que durante todo este tiempo han estado a mi lado desde el Kinder, primaria, secundaria.

A la maestra Rocío R. P. por tener tanta confianza en mí desde pequeña, ya que aprendí que siempre hay que luchar y sonreír en la vida a pesar de los obstáculos que se presentan.

A la profesora Margarita Rodríguez, Lourdes Mayet, Keeneth, a la Dra. Inés Fuentes, Dra. Helgi Jung, por sus conocimientos y comentarios para mi tesis.

A la UNAM, a la preparatoria No. 5 y a la Facultad de Química por haberme permitido tener una formación en sus instalaciones.

## ÍNDICE

1. Introducción	9
2. Antecedentes	10
2.1 Fármaco innovador y genérico	10
2.2 Generalidades de la disolución	10
2.3 Generalidades sobre la absorción de un principio activo	11
2.4 Factores que dan una absorción incompleta	11
2.5 Influencia del pH y capacidad amortiguadora sobre la absorción de los fármacos	12
2.6 Disolución	13
2.7 Perfiles de disolución para suspensiones	14
2.8 Factor similitud	15
2.9 Validación del método analítico	16
3. Monografía del benzoilmetronidazol y metronidazol	18
3.1 Información medica	20
3.1.1 Absorción	20
3.1.2 Distribución	21
3.1.3 Metabolismo y excreción	21
3.1.4 Indicaciones terapéuticas	21
3.1.5 Contraindicaciones y precauciones	21
3.1.6 Reacciones secundarias adversas	21
3.1.7 Presentaciones	22
4. Objetivos	23
5. Diseño experimental	24
5.1 Medicamentos estudiados	24
5.2 Material	25
5.2.1 Equipos	25
5.2.2 Reactivos	26
5.2.3 Sustancias	26
5.3 Control de calidad de los productos estudiados	26
5.3.1 Valoración	26
5.4 Determinación de la densidad	28
5.5 Validación del método analítico para la cuantificación del metronidazol en medio de disolución	29
5.5.1 Validación del sistema en el medio de disolución	29
5.5.1.1 Linealidad	29
5.5.1.2 Precisión	30
5.6 Validación del método en el medio de disolución	30
5.6.1 Linealidad	30
5.6.2 Exactitud	31
5.6.3 Precisión	32
5.6.3.1 Repetibilidad	32

5.6.3.2 Reproducibilidad	32
5.6.4 Estabilidad de la muestra	32
5.6.5 Especificidad del método	33
5.6.6 Influencia del filtro	33
5.7 Preparación del medio de disolución	34
6. Evaluación de perfiles de disolución	34
7. Resultados y análisis de resultados	39
7.1 Resultados de valoración y densidad	39
7.2 Validación del sistema en el medio de disolución	39
7.2.1 Linealidad	39
7.2.2 Precisión	40
7.3 Validación del método	41
7.3.1 Linealidad	41
7.3.2 Exactitud	44
7.3.3 Precisión	45
7.3.3.1 Repetibilidad	45
7.3.3.2 Reproducibilidad	47
7.3.4 Estabilidad	48
7.3.5 Especificidad	48
7.3.6 Influencia del filtro	50
7.4 Perfiles de disolución	51
7.5 Factor similitud	53
8. Conclusiones	54
9. Bibliografía	55

## Índice de tablas

Tabla 1. Se muestran valores de pH a lo largo del intestino en ayuno y con alimentos	12
Tabla 2. Productos estudiados	24
Tabla 3. Fechas de caducidad de los productos estudiados	24
Tabla 4. Curva de calibración	30
Tabla 5. Filtros evaluados	33
Tabla 6. Valores obtenidos de valoración y densidad para los diferentes medicamentos y lotes en estudio	39
Tabla 7. Valores de absorbancias para las dos curvas de linealidad del sistema	40
Tabla 8. Valores obtenidos del factor respuesta para las dos curvas de linealidad del sistema	41
Tabla 9. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Flagyl (producto innovador)	41
Tabla 10. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Ameblin (producto prueba)	42
Tabla 11. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Flagenase (producto prueba)	43
Tabla 12. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión oral para determinar la exactitud	44
Tabla 13. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral para determinar la exactitud	45
Tabla 14. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral para determinar la exactitud	45
Tabla 15. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	46

Tabla 16. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	46
Tabla 17. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	46
Tabla 18. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día)	47
Tabla 19. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día)	47
Tabla 20. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día)	48
Tabla 21. Valores de % de Absorción del fármaco al filtro	50
Tabla 22. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto innovador Flagyl	51
Tabla 23. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto prueba Ameblin	52
Tabla 24. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto prueba Flagenase	52



## Índice de figuras y gráficos

Figura 1. Aparato de disolución en el que se realizaron los perfiles	35
Figura 2. Linealidad del sistema para la cuantificación de metronidazol a partir de benzoilmetronidazol en HCl 0.1N	40
Figura 3. Representación gráfica de las curvas de linealidad para el medicamento Flagyl (producto innovador)	42
Figura 4. Representación gráfica de las curvas de linealidad para el medicamento de Ameblin (producto prueba)	43
Figura 5. Representación gráfica de las curvas de linealidad para el medicamento de Flagenase (producto prueba)	44
Figura 6. Barrido de Flagyl en HCl 0.1 N (pH 1.2)	49
Figura 7. Barrido de Ameblin en HCl 0.1 N (pH 1.2)	49
Figura 8. Barrido de Flagenase en HCl 0.1 N (pH 1.2)	49
Figura 9. Barrido del std en HCl 0.1 N (pH 1.2)	50
Figura 10. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Flagyl (producto innovador)	51
Figura 11. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Ameblin (producto prueba)	52
Figura 12. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Flagenase (producto prueba)	53
Figura 13. Se representan el siguiente grafico los perfiles de disolución de cada uno de los dos lotes estudiados (Flagyl, Ameblin, Flagenase)	53

## 1. INTRODUCCIÓN

La reforma de la Ley General de la Salud en 1997 y la inclusión de los requisitos para la incorporación de las especialidades farmacéuticas al catálogo de Genéricos Intercambiables en el Reglamento de Insumos para la Salud trae como consecuencia la publicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 en mayo de 1999, la cual establece las pruebas y procedimientos que deben seguir los terceros autorizados para demostrar que un medicamento es intercambiable.

La prueba de disolución dentro de la industria farmacéutica es una herramienta muy importante para el desarrollo de medicamentos y su control de calidad y no solamente es importante para formas farmacéuticas como tabletas y cápsulas, sino también para suspensiones donde el sólido se encuentra suspendido en un vehículo.

De hecho, en el suplemento No. 3 de la USP XXII (1990), se indicaba la prueba de disolución para indometacina en suspensión empleando el equipo de propelas. En la actualidad en la USP XXX (2007), se establecen los criterios para llevar a cabo esta prueba para ibuprofeno, acetil cefuroxima, acetato de magestrol y fenitoína, en suspensión oral lo cual quiere decir que la prueba de disolución comienza a ser importante para este tipo de formas farmacéuticas.

El metronidazol es empleado clínicamente como amebicida, giardicida y tricomonocida el cual es activo contra diversos protozoos, parásitos anaerobios y bacterias anaerobias (Goodman y Gilman, 1996) y es ampliamente utilizado en el país.

Dado a que no existen muchos estudios con este tipo de formas farmacéuticas se decidió trabajar con benzoilmetronidazol que es utilizado en la elaboración de suspensiones, enmascarando el sabor desagradable del metronidazol.

## 2. ANTECEDENTES

La fabricación, prescripción y administración de un medicamento tienen un objetivo en común la obtención de una eficacia terapéutica que permita recuperar la salud del enfermo.

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida.

### 2.1 Fármaco innovador y genérico ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx))

El medicamento innovador es aquella molécula producida por un laboratorio la cual es patentada con la finalidad de proteger las inversiones, debido a que la investigación realizada para su obtención tiene un costo elevado. Únicamente una de cada 50,000 moléculas evaluadas entra al mercado para su consumo y toda molécula aprobada pasa por un largo proceso (aproximadamente 10 años).

El medicamento genérico es aquel producto elaborado por diferentes compañías farmacéuticas cuando vence la patente de exclusividad de un laboratorio. Este medicamento contiene la misma sustancia activa que el medicamento original y cuando presenta la misma dosis y la misma forma farmacéutica, cumple con las buenas prácticas de manufactura así como con el criterio de bioequivalencia se denomina intercambiable.

Los genéricos como cualquier otro medicamento deben ser autorizados por la Autoridad Sanitaria y con ello contar con la garantía de su calidad, seguridad y eficacia.

### 2.2 Generalidades de la disolución

La disolución intrínseca es la velocidad de disolución de una sustancia pura, por unidad de tiempo, bajo condición de área superficial constante. Este parámetro ha sido utilizado para establecer si un fármaco es candidato a presentar problemas de biodisponibilidad. Así, si la velocidad de disolución intrínseca es menor de  $0.1 \text{ mg/min/cm}^2$ , en un rango de pH de 1 a 8, es muy probable que tenga problemas de absorción, mientras que una velocidad

intrínseca mayor a  $1 \text{ mg/min/cm}^2$ , generalmente no presentará problemas de absorción por disolución (Abdou, 1989).

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

Los factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica (Cárdenas 1996) pueden clasificarse en:

a) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

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

### **2.3 Generalidades sobre la absorción de un principio activo**

El fármaco para llegar a su sitio de acción debe pasar por varias etapas, como la fase biofarmaceutica que cuenta con eventos como:

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

b) Disolución del fármaco liberado en el medio que lo rodea.

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

d) Absorción de las moléculas a través de las membranas biológicas.

### **2.4 Factores que dan una absorción incompleta (Dressman *et al.*, 1998; Garza, 2006):**

Los factores que pueden dar una absorción incompleta son:

a) El fármaco no es liberado de la forma farmacéutica en el tiempo adecuado para estar en solución en los sitios del Tracto Gastrointestinal donde es absorbido (solubilidad).

b) El fármaco se descompone y forma complejos no absorbibles.

c) El fármaco no se transporta adecuadamente a través de la pared intestinal (permeabilidad).

d) El fármaco se metaboliza y/o elimina antes de llegar a la circulación sistémica.

## 2.5 Influencia del pH y capacidad amortiguadora sobre la absorción de los fármacos (Dressman *et al.*, 1998; Garza, 2006)

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

Tabla1. Se muestran valores de pH a lo largo del intestino en ayuno y con alimentos.

Sección	Ayuno	Alimentos
<b>Duodeno medio y distal</b>	4.9	5.2
	6.1	5.4
	6.3	5.1
	6.4	
<b>Yeyuno</b>	4.4-6.5	5.2-6.6
	6.6	6.2
<b>Ileon</b>	6.5	6.8-7.8
	6.8-8.0	6.8-8.0
	7.4	7.5

## 2.6 Disolución

Las pruebas de disolución se utilizan en la Industria Farmacéutica con diferentes propósitos; en el desarrollo de nuevos productos, en control de calidad para estimar la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica, para evaluar la variabilidad interlote y en algunos casos para predecir la biodisponibilidad o bioequivalencia de los productos (Cohen *et al.*, 1990; Amidon *et al.*, 1995, Garza, 2006).

Las pruebas de disolución *in vitro* son importantes para las formas farmacéuticas orales sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones, y asegurar la calidad del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Los estudios de disolución se han enfocado a tabletas y cápsulas y no se ha reconocido la importancia de disolución de fármacos administrados en suspensión. Las suspensiones como forma farmacéutica corresponden al estado de desintegración de tabletas y cápsulas y la disolución de las partículas es el paso limitante en el proceso de absorción (Abdou, 1989; Banakar, 1991; Bates *et al.*, 1969; Ezzdeen *et al.*, 1993; Strum *et al.*, 1978).

Debido a la dificultad en el manejo de las suspensiones por métodos diseñados para la disolución de sólidos, pocos investigadores han concentrado sus esfuerzos en los perfiles de disolución de suspensiones (Strum *et al.*, 1978).

Sin embargo, las pruebas de disolución no proporcionan la información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve. Para obtener esta información es útil determinar el perfil de disolución, ya que considera diversos tiempos de muestreo.

La cuantificación de fármacos liberados de suspensiones acuosas aún no está muy bien estudiado, a pesar del gran número de productos en esta presentación. Muchos de los componentes como surfactantes, coloides protectores y agentes suspensores están generalmente incluidos en las

micropartículas cuya influencia genera resultados no discriminativos, erráticos y no reproducibles (Hernández, 2001).

## **2.7 Perfiles de disolución para suspensiones**

Diversos estudios han demostrado que si se realiza una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre dos medicamentos, en condiciones establecidas, y estos son semejantes, es adecuado suponer que la biodisponibilidad es similar siempre y cuando exista una relación con los datos in vivo.

Las diferencias observadas en los perfiles de disolución pueden ser causadas por factores como la diferencia de tamaño de las partículas de la suspensión, formación de complejos fármaco-excipientes, formulación, método de manufactura, variables del proceso, método de disolución, diferentes agentes suspensores, cambios en la viscosidad del medio de disolución debido al pH entre otros (Skoug, 1996).

Existen diferentes métodos experimentales para determinar el perfil de disolución de un fármaco en suspensión como el método directo y el método de diálisis. En el método directo se ha usado el aparato oficial de disolución 2 (USP). La muestra de suspensión es colocada en el fondo del vaso, el cual contiene 900 mL del medio de disolución elegido, y la agitación de este medio se realiza por medio de la propela que gira a un determinado número de revoluciones por minuto (rpm). El método por diálisis se define como el paso de las moléculas de un soluto a través de una membrana permeables. El aparato descrito por Shah (1976), consiste en un recipiente interno, en cuyos extremos se coloca la membrana dializante y la muestra suspendida en un pequeño volumen de líquido o medio de disolución (lado donador). Este recipiente se coloca dentro de otro mayor que contiene el volumen necesario de medio de disolución para actuar como lado receptor. Cada uno de los recipientes tiene un dispositivo adecuado para agitar el medio.

Una posible desventaja del método directo es que la muestra en suspensión generalmente se dispersa en un gran volumen del medio de disolución y esto puede causar el enmascaramiento de pequeñas diferencias

en perfiles de disolución debidas a factores de formulación (Cárdenas *et al.*, 1996).

En la evaluación del perfil de disolución de formas farmacéuticas de liberación inmediata se deben establecer las condiciones experimentales como son el medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y formula de cálculo (NOM-177-1998).

Se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades del producto prueba y el producto referencia. Se deberán seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo (sin contar el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Y solo cuando el 85 % del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución (NOM-177-SSA-1-1998).

## **2.8 Factor similitud (FEUM, 2004)**

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). Este valor puntual proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y prueba. Esto es valido bajo las siguientes consideraciones:

- a) Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- b) Al menos se tienen 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma establece 5 tiempos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- c) Los perfiles de disolución se realizan en las mismas condiciones operacionales.
- d) El coeficiente de variación del por ciento disuelto no es mayor que el 20% para el primer tiempo de muestreo y no es mayor que el 10% para los tiempos subsecuentes.



e) La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.

Ecuación para el cálculo del factor similitud:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} 100 \right\}$$

Si el valor de  $f_2$  es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100), los perfiles son similares; es decir, para demostrar la similitud de los perfiles, el valor de  $f_2$  obtenido no es menor que 50. Nótese que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados (Proyecto NOM-177-SSA-1-2004), no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$ .

## 2.9 Validación del método analítico

La validación es obtener evidencia documentada con la cual se demuestra que el procedimiento utilizado cumple con los requisitos especificados y que a su vez es constante y reproducible (FDA 1996; FDA 2000).

La norma oficial mexicana NOM-059-SSA-1-1993 y PROY-NOM-059-SSA-1-2003 definen la validación como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico un producto cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

Parámetros a evaluar en la validación de un método analítico (NOM-177-SSA-1-1998):

Linealidad; Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados, que sean directamente proporcionales a la concentración del fármaco. Los criterios de aceptación para linealidad del sistema son un coeficiente de regresión igual o mayor a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2% y para la linealidad del método es un

coeficiente de correlación mayor o igual a 0.99 y un error debido a la regresión no mayor al 3%.

Exactitud; Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. El criterio de aceptación en la validación del método es el % DEA menor al 3 %.

Estabilidad de la muestra; Es la propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento de muestreo hasta su análisis. El criterio de aceptación es que el % del fármaco presente no debe tener una diferencia mayor al 3% con respecto al tiempo cero (García *et al.*, 2002).

Precisión; Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de muestra homogénea del producto. El criterio de aceptación del factor respuesta en la precisión del sistema debe ser menor al 2 % para las dos curvas de calibración.

Repetibilidad; Es la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones. El criterio de aceptación es un % de coeficiente de variación el cual debe ser menor al 3 % en la validación del método.

Reproducibilidad; Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columna o analistas. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%.

Selectividad; Es la capacidad de un método analítico para cuantificar exactamente y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra. Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (NOM-177-SSA-1-1998).

### 3. Monografía del Benzoilmetronidazol y Metronidazol

#### Nomenclatura

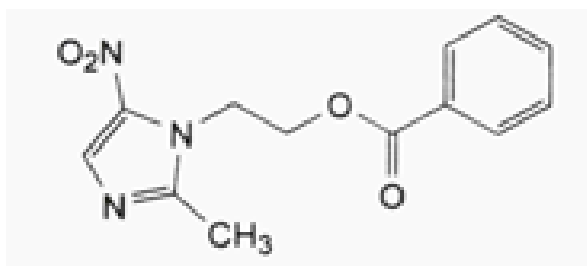
Nombres químicos: [2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il) etil benzoato], 2 metil-5-nitroimidazol-1-etanol-benzoato, 1-(2-benciloxietil)-2-metil-5 nitroimidazol (FEUM, 2004).

Nombres genéricos: benzoato de metronidazol (USP, 2007), benzoilmetronidazol (Hernández R. 2001), benzoil de metronidazol.

Nombres comerciales: Flagyl (producto innovador), Flagenase, Solumidazol.

Estructura química:

Benzoilmetronidazol



Formula molecular:  $C_{13}H_{13}O_4N_3$

Propiedades fisicoquímicas (Merck Index, 1996):

Peso molecular: 276.26 g/mol (FEUM, 2004)

Descripción: Polvo cristalino, blanco o amarillo claro.

Propiedades químicas:

2- Metil-5- nitroimidazol-1-etanol-benzoato

Metronidazolebenzoate; 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) etil benzoato.

Equivalencia: 200 mg de benzoilmetronidazol son equivalentes a 125 mg de metronidazol.

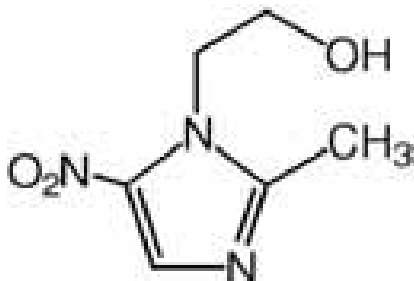
Punto de fusión: 98-102 °C (FEUM, 2004).

Solubilidad: Soluble en ácido acético, cloroformo, acetona y benceno. Poco soluble en alcohol y en éter dietílico, casi insoluble en agua (FEUM, 2004).

Tiene una longitud de onda de máxima absorción a 310 nm en metanol, 274 nm en HCl 0.1N (Pharmaceutical Codex, 1979).

Estructura química:

Metronidazol



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

Peso molecular: 171.15 g/mol

pka: 2.6

Nombre genérico: Metronidazol

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

Descripción: Polvo cristalino blanco o amarillo claro, estable al aire, se oscurece al ponerlo a la luz.

Punto de fusión: 159-160 °C

Solubilidad: poco soluble en agua, etanol y cloroformo, ligeramente soluble en éter.

El metronidazol pertenece a la familia de los imidazoles, ya que ha desempeñado un papel importante en el tratamiento de infecciones anaerobias, y ha sido recetado desde hace casi 40 años (Goodman y Gilman, 1996). Además, pertenece al grupo de los nitroimidazoles, estos junto con los nitrofuranos son dos grupos de quimioterápicos de origen sintético que tienen efecto antibacteriano y/o antiparasitario. Ambos grupos tienen cierta similitud estructural y en ambos la reducción del grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) parece ser necesaria para que se produzca el efecto bactericida o parasiticida.

Es un fármaco empleado clínicamente como amebicida-giardicida y tricomonocida y es activo contra diversos protozoos, parásitos anaerobios y bacterias anaerobias. Además de poseer actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gram negativos anaerobios, incluidas especies bacteroides y bacilos gram negativos esporógenos anaerobios (Goodman y Gilman, 1996).

**3.1 Información médica** (Goodman y Gilman, 1996; PLM, 2005; Lau *et al.*, 1992)

### **3.1.1 Absorción**

El metronidazol se absorbe de manera completa y rápida aproximadamente una hora después de ingerir una dosis de 500 mg, obteniéndose concentraciones plasmáticas de 10 µg/mL (las concentraciones efectivas medias del fármaco son de 8 µg/mL o menos para todos los protozoos y bacterias sensibles). Su vida media plasmática es de 8 a 10 horas y se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal. Es rápidamente absorbido y su administración con alimentos no afecta significativamente la absorción de este; en la primera hora se absorbe como mínimo el 80%.

### **3.1.2 Distribución**

El metronidazol se distribuye rápidamente en los pulmones, riñones, hígado y abscesos hepáticos, hueso, piel, bilis, líquido cefalorraquídeo, saliva, hueso, leche materna, líquido seminal y secreciones vaginales. Además cruza la barrera placentaria.

### **3.1.3 Metabolismo y Excreción**

El metronidazol es metabolizado en el hígado por hidroxilación, oxidación y conjugación con el ácido glucurónico. El metabolito más importante, el 2-hidroximetil metronidazol, tiene una cierta actividad bactericida y antiprotozoaria. La mayor parte del metronidazol se elimina en la orina (60-80%), mientras que la eliminación en las heces asciende al 6-15% de la dosis. La vida media del metronidazol es aproximadamente de 8 horas. ([www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m038.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m038.htm)).

### **3.1.4 Indicaciones terapéuticas**

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

### **3.1.5 Contraindicaciones y precauciones**

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

### **3.1.6 Reacciones secundarias adversas**

Frecuentes: náuseas, malestar gastrointestinal, diarrea y estreñimiento.

Poco frecuentes: vómito, sabor metálico y resequedad de boca.

Raras: erupción cutánea, prurito, leucopenia, neuropatía periférica, oscurecimiento de la orina.

### **3.1.7 Presentaciones**

Tabletas de 250 mg y 500 mg

Suspensión de 125 mg y 250 mg

Óvulos dosificados a 500 mg

Inyectable con 500 mg

Gel con 0.75 mg de metronidazol

#### **4. OBJETIVOS**

Validar el método espectrofotométrico para cuantificar el metronidazol en medio de disolución de HCl 0.1 N (pH 1.2).

Evaluar y comparar los perfiles de disolución de medicamentos en suspensión que contienen benzoilmetronidazol (Ameblin, Flagyl y Flagenase) empleándose el aparato II de la USP (paletas) a 75 rpm en medio de disolución HCL 0.1 N (pH 1.2).



## 5. DISEÑO EXPERIMENTAL

### 5.1 Medicamentos estudiados

Para llevar a cabo el estudio se seleccionaron dos lotes de cada uno de los productos comerciales los cuales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Productos estudiados

<b>Laboratorio</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Primer lote</b>	<b>Segundo lote</b>	<b>Producto</b>
Aventis	Flagyl	B7CO71	B7E776	Innovador
Degort's/Chemical	Ameblin	103	104	Genérico
Liomont	Flagenase	M10114	PO3137	Genérico

La fórmula de cada uno de ellos indica que cada 100 mL contiene benzoilmetronidazol equivalente a 2.5 g de metronidazol y que cada cucharadita de 5 mL equivale a 125 mg de metronidazol.

Las fechas de caducidad de los productos trabajados se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3. Fechas de caducidad de los productos

<b>Nombre Comercial</b>	<b>Lote</b>	<b>Fecha de Caducidad</b>
Flagyl	B7CO71	Jun 2009
	B7E776	Nov 2009
Ameblin	103	Nov 2010
	104	Dic 2010
Flagenase	M10114	Nov 2010
	PO3137	Marzo 2010

## 5.2 Material

Filtros de teflón de 35 micras lote 21024A  
Celdas de cuarzo de 10 mm  
Termómetro de -1 a 51 °C  
Cronómetro  
Espátula  
Nave  
Matraz volumétrico de 100 mL  
Matraz volumétrico de 5 mL  
Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4 ,5 y 10 mL  
Piseta  
Gradilla  
Matraz volumétrico de 500 mL  
Matraz volumétrico de 1 L  
Vaso de precipitados 100 mL  
Agujas metálicas (10 cm de longitud)  
Vaso de precipitados de 250mL  
Matraces volumétricos de 50 mL  
Matraz volumétrico de 2 L  
Pipeta graduada de 10 mL  
Pipeta graduada de 5 mL  
Tubos de 13x100 mm  
Tubos de 25x 200 mm  
Tubos para centrifuga 15x 100 mm

### 5.2.1 Equipos

Espectrofotómetro Thermo electron corporation Helios y  
Balanza Analítica Sartorius modelo A210P  
Centrífuga 5416 eppendorf  
Disolutor Pharma Alliance Group TDT-08L  
Dosificador Dispensette Brand de 25 mL  
Picnómetro Brand Duran Calibración 20°C 24,498 mL  
Estufa Felisa modelo 293

Balanza Ohaus 2kg-5lb  
Agitador Termolyne Type 37600 Mixer  
Sonicador

### **5.2.2 Reactivos**

HCl concentrado J.T. Baker Lote E37C30 36.5%-38%  
Metanol HPLC, Espectrofotometría, Cromatografía de gases. Pureza 99.95% Lote MET28306/05/07 4LGR16BT2  
Agua destilada

### **5.2.3 Sustancias**

Sustancia de referencia benzoilmetronidazol (COSUFAR)  
Lote: FR7A  
Perdida por secado: No mas del 1.0 % (60°C durante 4 horas).  
Valoración: 99.27 % base seca.

## **5.3 CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS**

Para verificar la calidad farmacopéica de los productos en estudio conteniendo Benzoilmetronidazol se realizó la valoración de acuerdo a lo reportado en la FEUM (2004).

### **5.3.1 VALORACIÓN**

#### **Metodología**

#### **Preparación de la solución estándar**

El estándar utilizado para dicho estudio se secó a 60 °C en una estufa durante 4 horas controlándose la temperatura. Una vez realizado esto se procedió a llevar acabo la preparación de la solución estándar de la siguiente manera; Se pesó una cantidad de 0.0201 g del estándar de benzoilmetronidazol de pureza conocida (99.27%), equivalente a 12.5 mg de metronidazol. Se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se aforó con metanol y se mezcló. Se tomó una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, el cual se aforó con metanol y se mezcló (concentración de 12,5 µg/mL de metronidazol).

## Preparación de muestra

Se agitó la suspensión de trabajo y se tomó una alícuota de 5 mL la cual se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL conteniendo 70 mL de metanol, se agitó mecánicamente durante 15 minutos aforando con metanol. Esto se realizó para cada una de las suspensiones en estudio. Se pasó un volumen de la solución anterior a un tubo de centrifuga y centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos. Se tomó una alícuota de 1 mL del líquido sobrenadante y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL, se aforó con metanol y se mezcló. Se tomó una alícuota de 5 mL de esta solución y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL, se al aforó con metanol y se mezcló. La concentración final de esta solución fue de 12,5 µg/mL de metronidazol.

## Procedimiento

Se determinó la absorbancia de la preparación referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 310 nm, utilizando celdas de 1 cm y metanol como blanco de ajuste.

## Cálculos

Se calculó la cantidad de metronidazol ( $C_6H_9N_3O_3$ ) en el volumen de muestra tomada, por medio de la formula siguiente:

$$DC (A_m / A_{ref})$$

Donde:

D = factor de dilución de la muestra (10,000).

C = Cantidad por mililitro de metronidazol en la preparación del estándar (12.5 µg/mL).

$A_m$  = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Absorbancia obtenida con a preparación del estándar.

## Criterio de aceptación

El rango de aceptación para determinar que los productos cumplan con lo especificado en la FEUM (2004) deben de estar entre el 90,0% y el 110,0% de la cantidad de metronidazol indicada en el marbete.

#### 5.4 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD (FEUM 2004)

*Limpieza del picnómetro:* Se lavó con una solución de extrán al 2%, dejándolo remojar en ésta aproximadamente 10 minutos, se enjuagó con abundante agua de la llave y con agua desionizada, finalmente se dejó secar por escurrimiento hasta que estuviera completamente seco, un enjuague con metanol agiliza el proceso de secado.

*Tratamiento de la suspensión:* La determinación de la densidad de las suspensiones se realizó a la temperatura de calibración del picnómetro (20 °C), por lo que fue necesario mantener la suspensión en refrigeración hasta alcanzar una temperatura inferior a los 20°C de ésta forma durante el proceso de llenado del picnómetro y la limpieza del exterior del mismo, subió la temperatura hasta 20° C y se registró el peso del picnómetro lleno en ese momento.

*Llenado del picnómetro:* El picnómetro limpio y seco se pesó en una balanza analítica y se registró el peso, se retiró el termómetro y el capuchón para proceder al llenado con la suspensión oral (previamente agitada). Con ayuda de una pipeta Pasteur y cuidando que las paredes de la boquilla del picnómetro no tocan la suspensión, se vació una cantidad suficiente de suspensión y se colocó el termómetro logrando un llenado completo, este paso, generó derrames de suspensión por lo que se limpió el exterior del picnómetro usando primero papel absorbente con agua y después otro con metanol para asegurar que estuviera limpio y seco. Se colocó en la balanza y se retiró el exceso de suspensión del brazo del picnómetro al incrementarse la temperatura, colocándose nuevamente el capuchón, cuando el termómetro marcó 20 °C, se tomó la lectura de la balanza y se registró.

*Determinación de la densidad de la suspensión:* La densidad relaciona la masa de la sustancia y el volumen que esta ocupa. La masa (g) se obtuvo de la diferencia de pesadas (peso del picnómetro lleno – peso del picnómetro vacío) y el volumen es justamente el volumen de calibración del picnómetro a la temperatura de calibración (20° C), finalmente la densidad de la suspensión se obtiene de dividir la masa entre el volumen ( $\rho=m/v$ ) quedando las unidades de g/mL o  $g/cm^3$ .

## **5.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE METRONIDAZOL EN MEDIO DE DISOLUCIÓN**

Se validó un método espectrofotométrico en HCl 0.1N (pH 1.2) para la cuantificación de metronidazol contenido en suspensión oral en diferentes medicamentos (Flagyl, Ameblin y Flagelase) que se encuentra reportado en bibliografía (Hernández, 2001) y a este método se le hicieron las modificaciones adecuadas para los propósitos de este estudio.

De acuerdo con la NOM-177-SSA-1-1998 los parámetros mínimos necesarios para validar un método analítico es la validación del sistema y método en el medio de disolución.

### **5.5.1 Validación del sistema en el medio de disolución**

#### **5.5.1.1 Linealidad**

Para evaluar este parámetro se preparó por duplicado la curva de calibración, que comprendió un intervalo de concentraciones (2.5 µg/mL -25 µg/mL) con al menos 5 puntos para evaluar el perfil de disolución.

#### **Metodología**

Preparación de la solución referencia: Se pesó con exactitud en una balanza analítica, una cantidad equivalente a 12.5 mg de metronidazol (equivalente en peso a 20 mg de benzoilmetronidazol), la cual se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvieron con medio de disolución HCl 0.1 N (pH 1.2), se colocó el matraz en un sonicador por un tiempo de 5 minutos, posteriormente se aforó con medio de disolución obteniendo una concentración de 125 µg/mL de metronidazol en esta solución.

#### **Preparación de la curva de calibración**

De la solución de referencia conteniendo 125 µg/mL, se tomaron diferentes alícuotas (1, 2, 3, 4, 5 y 10 mL) y llevaron a volumen con medio de disolución HCl 0.1 N (pH 1.2). En la Tabla 4 se muestran las concentraciones correspondientes las cuales se leyeron a una longitud de onda de 294 nm en el espectrofotómetro utilizando como blanco el medio de disolución.

Tabla 4. Curva de calibración

<b>Solución</b>	<b>Alícuota (mL)</b>	<b>Aforo (mL)</b>	<b>Concentración (µg/mL)</b>
<b>1</b>	1	50	2.5
<b>2</b>	2	50	5.0
<b>3</b>	3	50	7.5
<b>4</b>	4	50	10
<b>5</b>	5	50	12.5
<b>6</b>	10	50	25

### **Criterio de aceptación de la linealidad del sistema**

De acuerdo a la NOM-177-SSA-1-1998 la linealidad se debe demostrar con al menos cinco puntos por duplicado. El coeficiente de regresión deberá ser mayor o igual a 0.99 y el error relativo debido a la regresión (EER) no mayor al 2%.

#### **5.5.1.2 Precisión**

##### **Metodología**

Se determina a partir de los datos de linealidad, para esto se evalúa el factor respuesta, el cual se calcula dividiendo la respuesta obtenida para cada uno de los puntos de la curva entre su concentración correspondiente y calculándose el coeficiente de variación (%CV) del factor respuesta para todos los puntos.

##### **Criterio de aceptación**

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación (%CV) del factor respuesta no debe ser mayor al 2%.

#### **5.6 Validación del método en el medio de disolución**

##### **5.6.1 Linealidad**

Se determinó la linealidad para cada lote de medicamento estudiado, en el medio de disolución HCl 0.1 N (pH 1.2).

## **Metodología**

Se tomó un volumen de 5 ml de suspensión que se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL, con medio de disolución, se colocó el matraz en un sonicador durante 5 minutos y se aforó con medio de disolución de HCl 0.1 N (pH 1.2). De la solución anterior se filtraron (filtro de teflón) 20 mL de los cuales se tomaron 10 mL con una pipeta volumétrica, para colocarlos en un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con medio de disolución teniendo una solución stock a una concentración de 125 µg/mL.

A partir de la solución stock se preparó por triplicado la curva patrón que se muestra en la Tabla 4. Este procedimiento se realizó para los tres productos del medicamento en estudio.

## **Criterio de aceptación**

La linealidad debe ser demostrada con al menos 5 puntos, por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión (EER) no mayor al 3%.

### **5.6.2 Exactitud**

#### **Metodología**

Se determinó a partir de los resultados obtenidos de la curva promedio (abs vs [metronidazol]) de linealidad obteniendo la ecuación y se calculó la concentración en cada punto. Con los resultados obtenidos se calculó la desviación estándar relativa (DEA).

$$\%DEA = \frac{([teórica] - [experimental])}{[teórica]} \times 100$$

## **Criterio de aceptación**

Exactitud; El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto, es decir el valor del % desviación estándar relativa (%DEA) debe ser menor al 3%.



### **5.6.3 Precisión**

Se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

#### **5.6.3.1 Repetibilidad**

##### **Metodología**

De las tres curvas de linealidad calcular la media, desviación estándar (DE) y el % de coeficiente de variación (%CV).

##### **Criterio de aceptación**

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3%.

#### **5.6.3.2 Reproducibilidad**

##### **Metodología**

Se prepararon dos curvas en días diferentes por el mismo analista empleando el mismo procedimiento que para la linealidad.

##### **Criterio de aceptación**

De las curvas de calibración preparadas en dos días diferentes, determinar para cada concentración la media, DE, y %CV, siendo reproducible si este último es menor o igual al 3%.

### **5.6.4 Estabilidad de la muestra**

##### **Metodología**

Se prepararon dos soluciones una de concentración de 10 µg/mL y otra a 25 µg/mL para cada uno de los productos incluyendo el estándar y una parte se sometió a temperatura ambiente y otra en un baño María a temperatura de 37° C. Las muestras se leyeron a las 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 294 nm.

## Criterio de aceptación

Determinar las condiciones a temperatura y tiempo entre otras, en las que el compuesto permanezca estable. El porcentaje de metronidazol presente no debe tener una diferencia mayor al 3% con respecto al tiempo cero.

### 5.6.5 Especificidad del método

#### Metodología

La evaluación de la especificidad se obtuvo mediante barridos en un espectrofotómetro en el intervalo de longitud de onda de 250 nm a 340 nm. A partir de las soluciones preparadas de cada una de los medicamentos de estudio a la concentración de 10 µg/ mL con medio de disolución de HCl 0.1 N (pH1.2). La preparación de esta solución es a partir de una solución a una concentración de 125 µg/mL y tomando una alícuota de 4 mL de la solución anterior y aforando con medio de disolución y así obteniendo la concentración de 10 µg/mL.

Se demuestra especificidad si los espectrogramas de las formulaciones experimentales y el estándar dan una respuesta analítica similar.

### 5.6.6 Influencia del filtro

La evaluación se realizó preparando dos soluciones de diferente concentración y empleándose dos tipos de filtro que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Filtros evaluados

<b>Material</b>	<b>Adaptación</b>	<b>Poro nominal</b>
Membrana	Swinex	0.45µm HV
Teflón	Directo	35 µm

#### Metodología

De la solución estándar de 125 µg/ mL se tomó una alícuota de 5 mL y otra de 40 mL y cada una de ellas se aforó en un matraz volumétrico de 250

mL con medio de disolución HCl 0.1 N (pH1.2) obteniendo concentraciones de 2.5 µg/ mL y 20 µg/ mL respectivamente.

De cada una de las dos soluciones (2.5 µg/ mL y 20 µg/ mL) se tomaron 6 alícuotas de 8 mL con su respectivo filtro (Teflón y membrana) desechando el primer mL para la purga del filtro, estas alícuotas se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 294 nm usando como blanco el medio de disolución HCl 0.1 N (pH1.2).

### **Cálculos**

$$\text{Influencia del filtro} = [(\text{Abs sin filtro} - \text{Abs con filtro}) / \text{Abs con filtro}] \times 100$$

### **Criterio de aceptación**

La diferencia entre las soluciones sin filtrar y el promedio de las soluciones filtradas no debe ser mayor al 2%.

### **5.7 Preparación del medio de disolución**

Se empleó como medio de disolución HCl 0.1 N (pH1.2). Se midieron 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado, se llevó a un matraz volumétrico de 1000 mL, se diluyó y se llevó al aforo con agua destilada y se desgasificó.

## **6. Evaluación de perfiles de disolución**

El estudio de disolución se llevó a cabo en las siguientes condiciones de trabajo:

Aparato utilizado: II (paletas)

Velocidad de agitación: 75 rpm

Medio de disolución: HCl 0.1N (pH 1.2).

Volumen de medio de disolución: 900 mL

Temperatura del medio de disolución:  $37 \pm 0.5$  °C

Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 60 y 90 minutos.

Volumen de la alícuota: 5 mL, sin reposición del medio.



Figura 1. Aparato de disolución en el que realizaron los perfiles.

## **Metodología**

Se encendió el disolutor para poner las condiciones de trabajo en el controlador (rpm, temperatura).

Se colocaron 900 mL del medio de disolución en cada vaso con mucho cuidado para no formar burbujas al trasvasar y al medir el medio.

Se colocó cada vaso en el baño del disolutor hasta que el medio contenido en el vaso alcanzó la temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C.

Una vez alcanzada la temperatura se accionó la velocidad de agitación.

Se colocó en cada vaso evitando la formación de burbujas los 5 mL de suspensión previamente medidos en la jeringa adaptada a una aguja metálica en el fondo del vaso teniendo el cuidado para no formar burbujas en el medio.

Se purgaron los filtros con medio de disolución antes de muestrear.

Se muestrearon 5 mL del medio de disolución en los tiempos de muestreo indicados sin reposición del medio.

Se tomó 1 mL de cada una de las alícuotas de los tubos de ensaye para hacer la dilución de cada una de ellas de 1:25 con medio de disolución.

Posteriormente se agitó cada una de las diluciones y se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 294 nm usando como blanco en el medio de disolución.

Se leyó la curva patrón igualmente que las muestras anteriores para poder interpolar las absorbancias a esta y determinar la concentración para cada uno de los tiempos muestreados.

### **Cálculos**

A partir de la curva patrón se graficaron los valores de Absorbancias vs la concentración de metronidazol estándar, obteniéndose la ecuación de la recta y su coeficiente de correlación.

Los cálculos que se llevaron a cabo sin reposición del medio se mencionan a continuación:

Se calcularon los miligramos de principio activo disueltos en el volumen de muestra tomado al *i*ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ).

$$E_i = (X_i) (F_d) (v)$$

Donde:

$$X_i = (Y_i - A) / B$$

$E_i$  = Miligramos de principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al *i*ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$  = Concentración del principio activo (mg/mL) al *i*ésimo tiempo de muestreo.

$F_d$  = Factor de dilución de la muestra.

$v$  = Volumen de muestra tomada (mL).

$Y_i$  = Absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al *i*ésimo tiempo de muestreo.

$A$  = Ordenada al origen de la curva de calibración.

$B$  = Pendiente de la curva de calibración.

Para calcular los miligramos del principio activo disueltos al *i*ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ ).

$$D_i = (X_i) (F_d) (V_i) + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

Donde:

$$V_i = V_o - [(N-1)v]$$

$D_i$  = miligramos del principio activo disueltos al  $i$ ésimo tiempo de muestreo.

$V_i$  = volumen del medio de disolución al  $i$ ésimo tiempo de muestreo.

$V_o$  = volumen inicial del medio de disolución.

$N$  = número de extracciones.

Calcular el % Disuelto de principio activo disuelto al  $i$ ésimo tiempo de muestreo (% $D_i$ ).

$$\%D_i = (D_i / \text{Dosis}) \times 100$$

$D_i$  = Miligramos del principio activo disueltos al  $i$ ésimo tiempo de muestreo.

Dosis = Miligramos de principio activo indicados en la etiqueta.

Una vez calculado el % disuelto en cada tiempo, de acuerdo a lo indicado en marbete determinar su promedio, desviación estándar y el % CV en cada tiempo.

Se realizaron los gráficos del % disuelto promedio vs tiempo para cada lote en estudio.

Se calculó el factor de similitud ( $f_2$ ), para comparar los perfiles de disolución.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se utiliza el factor similitud ( $f_2$ ) para comparar los perfiles.

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

Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo.

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

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

### **Criterio de aceptación**

Haber cumplido con las consideraciones que se señalan para este factor de similitud y tener un valor entre 50 y 100 lo cual nos indicara que los perfiles de disolución son similares.

## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 7.1 Resultados de valoración y densidad

Los resultados de valoración registrados en la Tabla 6 cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea excepto el medicamento de marca Ameblin ya que en los dos lotes el valor es superior al especificado (90-110% de metronidazol).

Tabla 6. Valores obtenidos de valoración y densidad para los diferentes medicamentos y lotes en estudio.

PRODUCTO	LOTE	VALORACIÓN (%)	DENSIDAD (g/mL)
Flagyl	B7CO71	99.37	1.24
	B7E776	101.26	1.25
Ameblin	103	115.54	1.12
	104	114.17	1.12
Flagenase	M10114	104.87	1.19
	PO3137	103.94	1.20

### 7.2 Validación del sistema en el medio de disolución

#### 7.2.1 Linealidad

Los resultados de la linealidad del sistema se muestran en la Tabla 7 y la Figura 2, donde se puede observar que el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones 2.5 µg/mL a 25 µg/mL, cumpliendo con el criterio de aceptación con un coeficiente de regresión igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.



Tabla 7. Valores de absorbancias para las dos curvas de linealidad del sistema

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia $\lambda=294 \text{ nm}$	
	Curva 1	Curva 2
2.5	0.068	0.067
5	0.138	0.138
7.5	0.205	0.207
10	0.270	0.274
12.5	0.340	0.337
25	0.674	0.671
Intercepto A	0.00245	0.00392
Pendiente B	0.02688	0.02673
Correlación r	0.9999	0.9999
% Error relativo debido a la regresión	0.74	

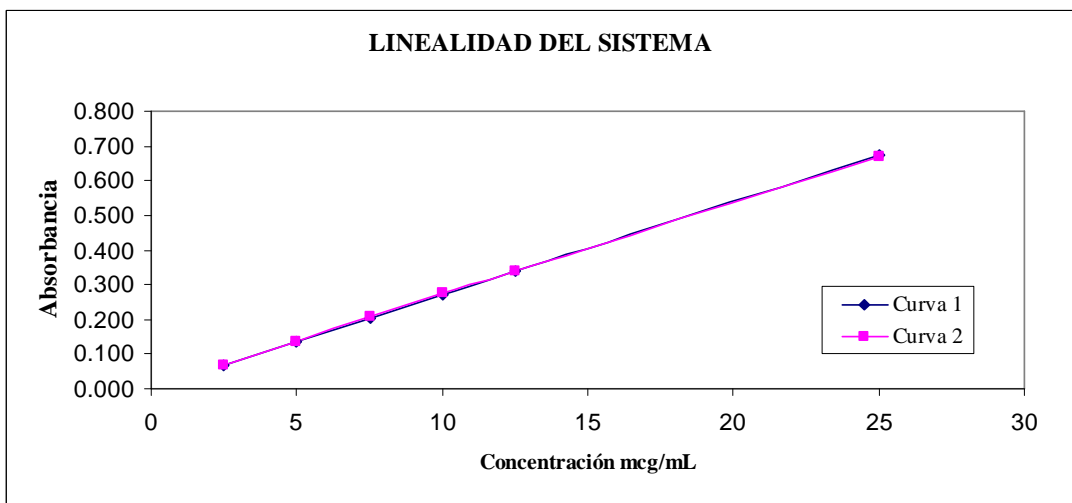


Figura 2. Linealidad del sistema para la cuantificación de metronidazol a partir de benzoilmetronidazol en HCl 0.1 N

### 7.2.2 Precisión

En la Tabla 8 se puede observar que de acuerdo al criterio de aceptación, el factor respuesta obtenido en la validación del sistema es menor al 2% para las dos curvas de calibración por lo cual el sistema es preciso.

Tabla 8. Valores obtenidos del factor respuesta para las dos curvas de linealidad del sistema.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Factor respuesta (Absorbancia/Concentración)	
	Curva 1	Curva 2
2.5	0.0272	0.0268
5	0.0276	0.0276
7.5	0.0273	0.0276
10	0.0270	0.0274
12.5	0.0272	0.0269
25	0.0269	0.0268
<b>%CV</b>	1.15	

### 7.3 Validación del método analítico

#### 7.3.1 Linealidad

Los resultados de linealidad para los productos en estudio conteniendo Benzoilmetronidazol (Flagyl, Ameblin y Flagelase) se muestran en las Tablas 9, 10 y 11 en donde se puede observar que se encuentran dentro de especificación, ya que su coeficiente de correlación es mayor o igual a 0.99 y el error debido a la regresión (EER) no es mayor al 3%. Por lo que el método en el intervalo de concentración de 2.5  $\mu\text{g/mL}$  a 25  $\mu\text{g/mL}$  es lineal.

#### Linealidad para producto innovador Flagyl

Tabla 9. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Flagyl (producto innovador).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia $\lambda= 294\text{nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2.65	0.044	0.044	0.043
5.3	0.083	0.083	0.084
7.95	0.122	0.122	0.122
10.6	0.160	0.162	0.162
13.25	0.202	0.202	0.201
26.5	0.393	0.393	0.393
Intercepto A	0.00564	0.006	0.00582
Pendiente B	0.01464	0.01464	0.01464
Correlación r	0.9999	0.9999	0.9999
% EER	0.70		

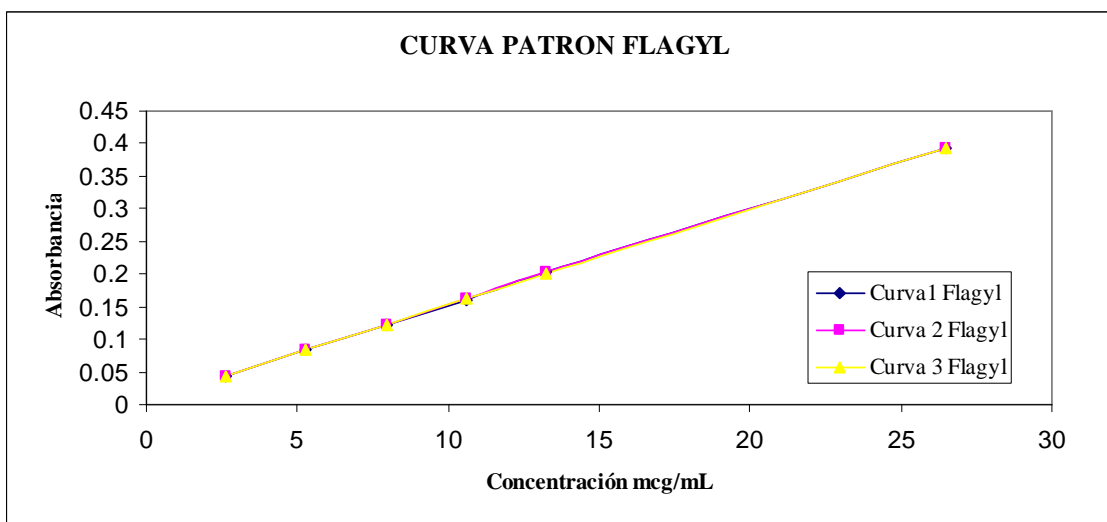


Figura 3. Representación grafica de las curvas de linealidad para el medicamento Flagyl (producto innovador).

### Linealidad para producto prueba Ameblin

Tabla 10. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Ameblin (producto prueba).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia $\lambda= 294\text{nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2.7	0.059	0.06	0.059
5.4	0.109	0.108	0.107
8.1	0.158	0.159	0.16
10.8	0.205	0.202	0.206
13.5	0.259	0.257	0.256
27	0.502	0.5	0.501
Intercepto A	0.0102	0.01043	0.01022
Pendiente B	0.01823	0.01812	0.01819
Correlación r	0.9999	0.9998	0.9999
% EER	0.83		

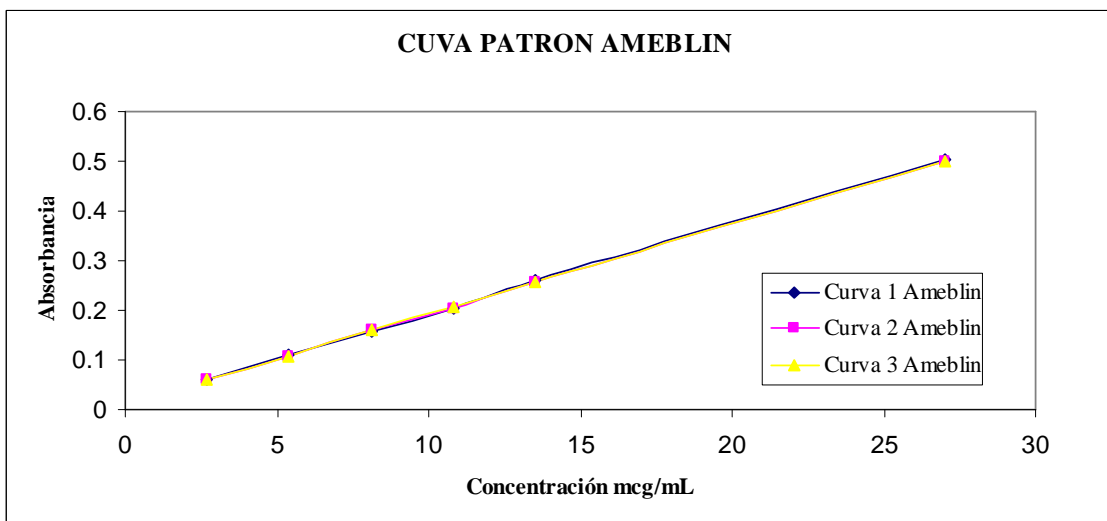


Figura 4. Representación grafica de las curvas de linealidad para el medicamento Ameblin (producto prueba).

### Linealidad para el producto prueba Flagenase

Tabla 11. Valores de absorbancia obtenidos para las tres curvas de linealidad del método para el medicamento Flagenase (producto prueba).

Concentración (µg/mL)	Absorbancia $\lambda= 294\text{nm}$		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2.35	0.055	0.055	0.055
4.7	0.11	0.110	0.110
7.05	0.162	0.161	0.162
9.4	0.216	0.216	0.215
11.75	0.269	0.268	0.268
23.5	0.533	0.534	0.533
Intercepto A	0.0032	0.00252	0.00292
Pendiente B	0.02257	0.02262	0.02256
Correlación r	0.9999	0.9999	0.9999
% EER	0.35		

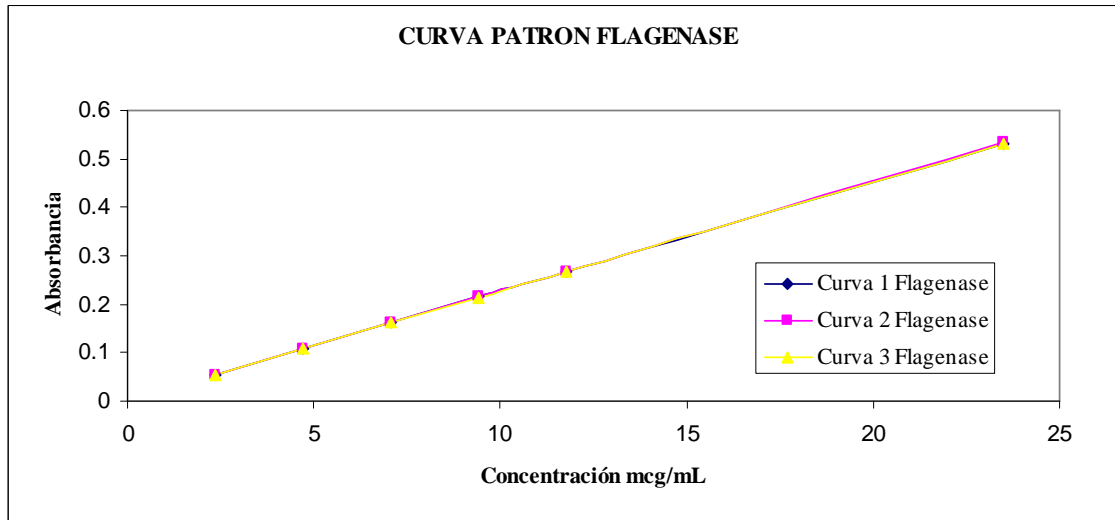


Figura 5. Representación gráfica de las curvas de linealidad para el medicamento Flagenase (producto prueba).

### 7.3.2 Exactitud

A partir de los datos de linealidad se obtuvieron los datos de exactitud los cuales se muestran en las tablas 12,13 y 14 donde se puede observar que los resultados de los productos estudiados (Flagyl, Ameblin y Flagenase) cumplieron con el criterio de aceptación, teniendo valores para el % DEA (% Desviación Estándar Absoluta) menores al 3%.

### Flagyl

Tabla 12. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión oral para determinar la exactitud.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2.65	2.62	2.60	2.54	2.58	2.46
5.30	5.28	5.26	5.34	5.29	0.12
7.95	7.95	7.92	7.93	7.93	0.20
10.60	10.54	10.65	10.67	10.62	0.19
13.25	13.41	13.39	13.33	13.38	0.94
26.50	26.45	26.43	26.44	26.44	0.22

## Ameblin

Tabla 13. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral para determinar la exactitud.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2.70	2.68	2.74	2.68	2.70	0.09
5.40	5.42	5.38	5.32	5.37	0.48
8.10	8.11	8.20	8.24	8.18	0.98
10.80	10.68	10.57	10.76	10.67	1.18
13.50	13.64	13.60	13.51	13.59	0.65
27.00	26.97	27.01	26.98	26.99	0.04

## Flagenase

Tabla 14. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral para determinar la exactitud.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2.35	2.30	2.32	2.31	2.31	1.79
4.70	4.73	4.75	4.75	4.74	0.93
7.05	7.04	7.01	7.05	7.03	0.26
9.40	9.43	9.44	9.41	9.43	0.27
11.75	11.78	11.74	11.75	11.75	0.04
23.50	23.48	23.50	23.49	23.49	0.04

### 7.3.3 Precisión

#### 7.3.3.1 Repetibilidad

Los resultados de repetibilidad que se muestran en las tablas 15, 16 y 17 cumplen con el criterio de aceptación ya que los valores de % CV son menores al 3%.

## Flagyl

Tabla 15. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2.65	2.62	2.60	2.54	2.58	0.04	1.59
5.30	5.28	5.26	5.34	5.29	0.04	0.78
7.95	7.95	7.92	7.93	7.93	0.01	0.15
10.60	10.54	10.65	10.67	10.62	0.07	0.65
13.25	13.41	13.39	13.33	13.38	0.04	0.31
26.50	26.45	26.43	26.44	26.44	0.01	0.04

## Ameblin

Tabla 16. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2.70	2.68	2.74	2.68	2.70	0.03	1.20
5.40	5.42	5.38	5.32	5.37	0.05	0.92
8.10	8.11	8.20	8.24	8.18	0.07	0.81
10.80	10.68	10.57	10.76	10.67	0.10	0.92
13.50	13.64	13.60	13.51	13.59	0.07	0.49
27.00	26.97	27.01	26.98	26.99	0.02	0.07

## Flagenase

Tabla 17. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )			Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2.35	2.30	2.32	2.31	2.31	0.01	0.53
4.70	4.73	4.75	4.75	4.74	0.01	0.21
7.05	7.04	7.01	7.05	7.03	0.02	0.32
9.40	9.43	9.44	9.41	9.43	0.01	0.16
11.75	11.78	11.74	11.75	11.75	0.02	0.18
23.50	23.48	23.50	23.49	23.49	0.01	0.05

### 7.3.3.2 Reproducibilidad

El método es reproducible y se puede observar en las Tablas 18, 19 y 20, ya que el %CV es menor al 3% para los productos en estudio.

#### Flagyl

Tabla 18. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagyl en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )						Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6			
2.60	2.62	2.60	2.54	2.50	2.52	2.53	2.55	0.05	1.85
5.20	5.28	5.26	5.34	5.24	5.21	5.20	5.26	0.05	0.97
7.80	7.95	7.92	7.93	7.81	7.83	7.82	7.88	0.06	0.80
10.40	10.54	10.65	10.67	10.44	10.46	10.44	10.53	0.11	1.02
13.00	13.41	13.39	13.33	13.06	13.02	13.05	13.21	0.18	1.39
26.00	26.45	26.43	26.44	25.95	25.96	25.96	26.20	0.26	1.01

#### Ameblin

Tabla 19. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Ameblin en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )						Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6			
2.61	2.68	2.74	2.68	2.62	2.65	2.67	2.67	0.04	1.47
5.22	5.42	5.38	5.32	5.19	5.23	5.19	5.29	0.10	1.89
7.83	8.11	8.20	8.24	7.79	7.76	7.77	7.98	0.23	2.84
10.44	10.68	10.57	10.76	10.38	10.34	10.35	10.51	0.18	1.75
13.05	13.64	13.60	13.51	13.18	13.18	13.19	13.39	0.22	1.68
26.10	26.97	27.01	26.98	26.07	26.09	26.08	26.54	0.50	1.87



## Flagenase

Tabla 20. Valores de concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ ) para el producto Flagenase en suspensión oral determinados a partir de la ecuación de la recta obtenida de graficar Abs vs Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) para dos días diferentes (curvas 1-3 primer día y curvas 4-6 segundo día).

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración experimental ( $\mu\text{g/mL}$ )						Promedio	DE	%CV
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6			
2.30	2.30	2.32	2.31	2.29	2.26	2.25	2.29	0.03	1.18
4.60	4.73	4.75	4.75	4.60	4.61	4.65	4.68	0.07	1.48
6.90	7.04	7.01	7.05	6.83	6.92	6.91	6.96	0.09	1.22
9.20	9.43	9.44	9.41	9.23	9.23	9.18	9.32	0.12	1.28
11.50	11.78	11.74	11.75	11.45	11.49	11.53	11.62	0.15	1.27
23.00	23.48	23.50	23.49	23.01	22.99	22.99	23.24	0.27	1.17

### 7.3.4 Estabilidad

Se determinó la estabilidad de cada uno de los productos prueba conteniendo benzoilmetronidazol (Flagyl, Ameblin, Flagelase) y el estándar observándose que nuestro compuesto es estable a temperatura ambiente y a temperatura de 37 °C durante un periodo de tiempo de 3 horas.

### 7.3.5 Especificidad

Los barridos obtenidos para cada uno de los medicamentos se muestran en las figuras 6, 7, 8 y 9 donde se observa un solo pico el cual corresponde a la longitud de onda de máxima absorción de metronidazol.

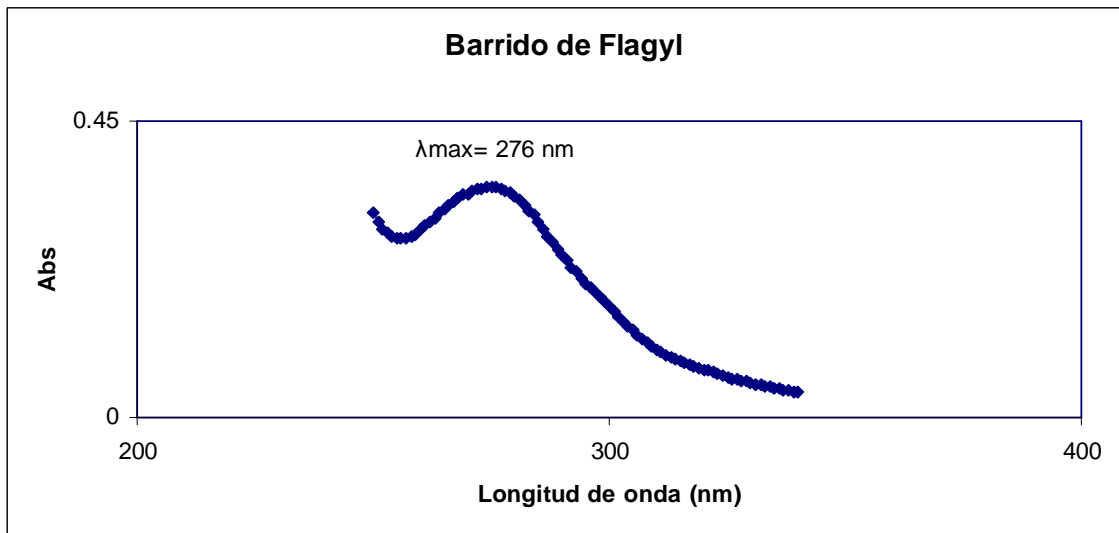


Figura 6. Barrido de Flagyl en HCl 0.1 N (pH 1.2)

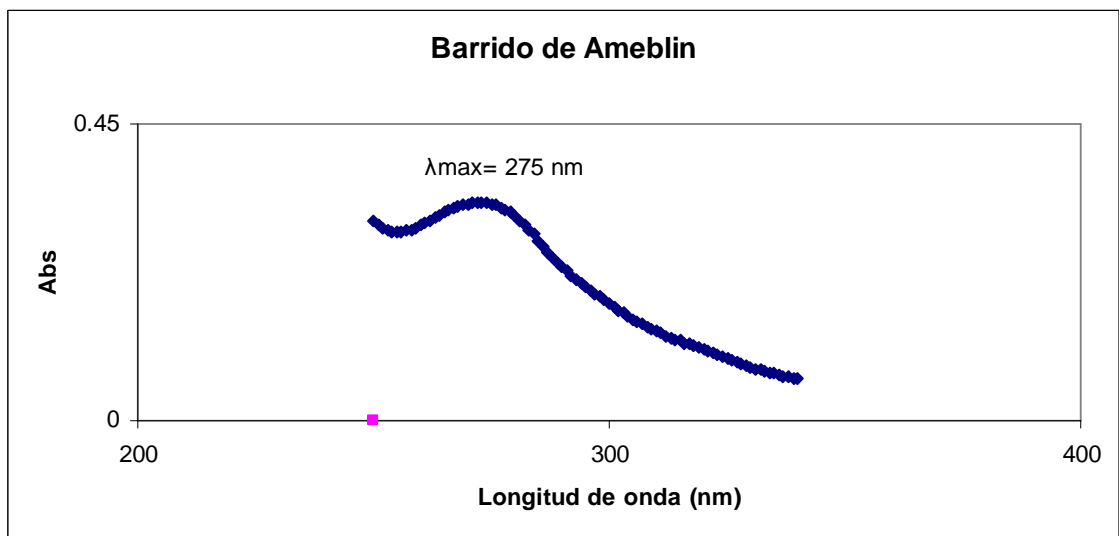


Figura 7. Barrido de Ameblin en HCl 0.1 N (pH 1.2)

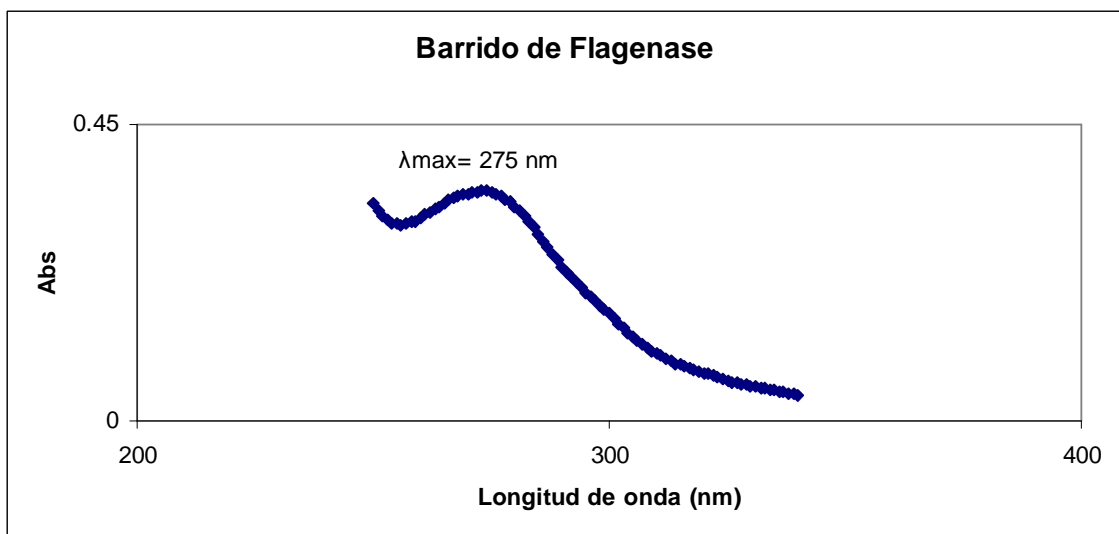


Figura 8. Barrido de Flagenase en HCl 0.1 N (pH 1.2)

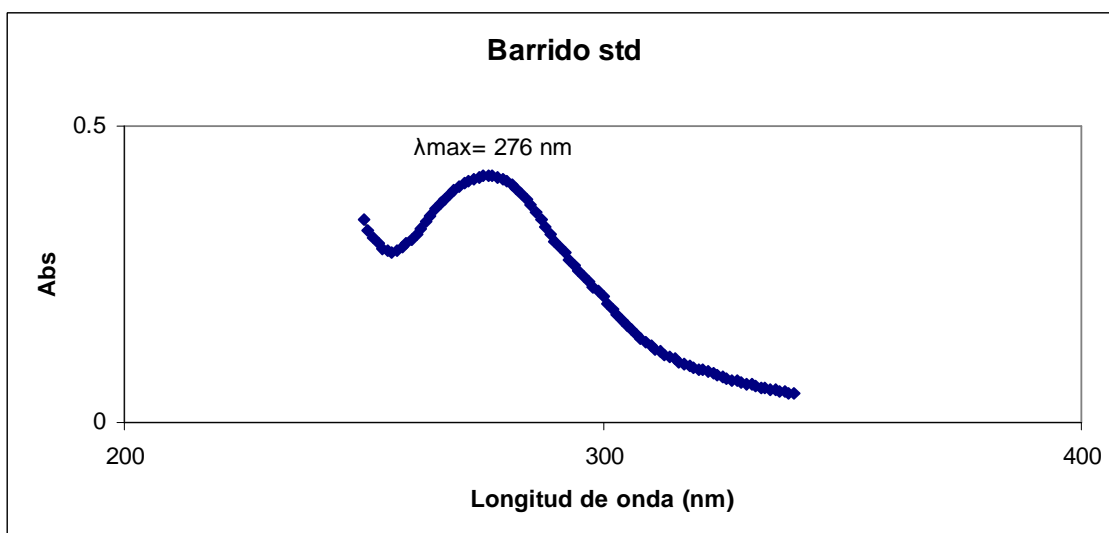


Figura 9. Barrido del std en HCl 0.1 N (pH 1.2)

### 7.3.6 Influencia del filtro

Con respecto a este estudio los resultados de la tabla 21 muestran que el filtro que cumple con el criterio de aceptación es el filtro de teflón con una interferencia menor al 2%, por lo cual la evaluación de los perfiles de disolución se llevó a cabo con filtro de teflón.

Tabla 21. Valores de % de Adsorción del fármaco al filtro.

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	% Adsorción del fármaco	
	Filtro de membrana	Filtro de teflón
2.5	4.29	0.00
2.5	2.82	1.39
2.5	1.39	0.00
2.5	2.82	0.00
2.5	2.82	1.39
2.5	2.82	0.00
20	0.95	1.14
20	1.14	0.76
20	1.33	1.33
20	0.76	1.72
20	1.52	0.57
20	1.72	1.14

## 7.4 Perfiles de disolución

En las tablas 22, 23 y 24 y en las figuras 10, 11 y 12 se muestran los perfiles de disolución para los dos lotes de cada producto, observando que se obtienen % disueltos mayores al 85% en 15 minutos.

### Perfil de disolución para producto innovador Flagyl

Tabla 22. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto innovador Flagyl.

Perfil de disolución en medio HCl0.1 N (pH 1.2) Producto Flagyl				
Tiempo	Lote B7CO71		Lote B7E776	
(min)	% Disuelto	% CV	% Disuelto	% CV
5	82.80	6.18	67.70	5.36
15	101.60	3.87	86.90	5.49
30	107.80	3.38	96.00	5.32
60	113.20	3.48	100.40	5.05
90	115.70	2.74	102.90	4.80

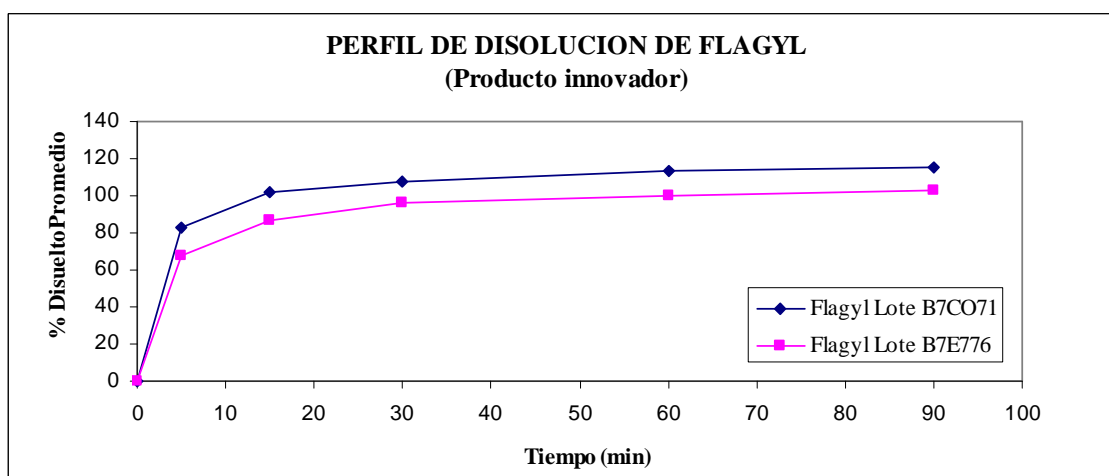


Figura 10. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Flagyl (producto innovador).

## Perfil de disolución para producto prueba Ameblin.

Tabla 23. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto prueba Ameblin.

Perfil de disolución en medio HCl0.1 N (pH 1.2) Producto Ameblin				
Tiempo	Lote 103		Lote 104	
(min)	% Disuelto	% CV	% Disuelto	% CV
5	96.70	2.96	100.60	0.78
15	117.50	9.66	118.40	4.30
30	126.60	10.04	128.70	4.96
60	132.70	9.54	133.70	4.74
90	135.50	9.67	141.82	3.41

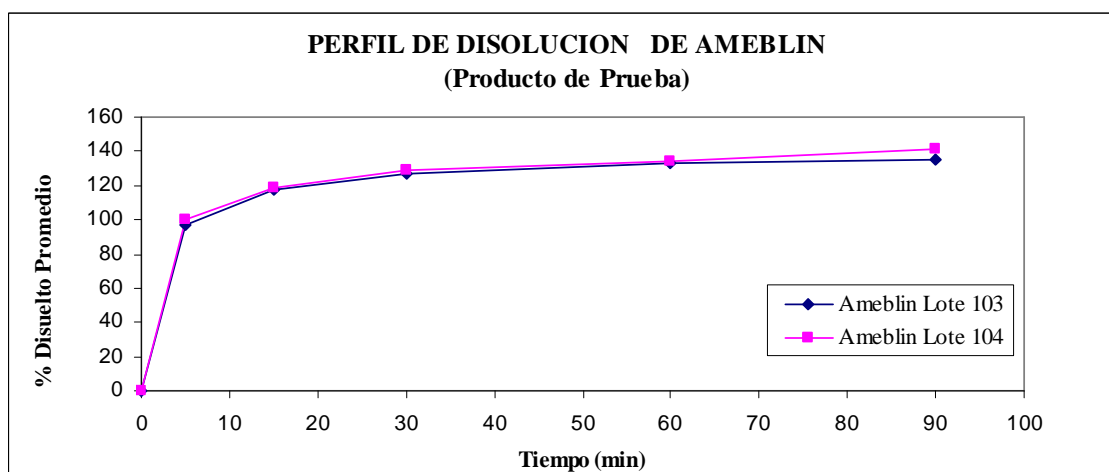


Figura11. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Ameblin (producto prueba).

## Perfil de disolución para producto prueba flagenase.

Tabla 24. Valores de % Disuelto y %CV para los dos lotes del producto prueba Flagenase.

Perfil de disolución en medio HCl0.1 N (pH 1.2) Producto Flagenase				
Tiempo	Lote M10114		Lote PO3137	
(min)	% Disuelto	% CV	% Disuelto	% CV
5	64.00	8.37	86.90	2.73
15	79.40	7.65	96.50	3.03
30	90.40	8.25	100.40	3.80
60	100.60	9.21	105.70	5.55
90	106.10	10.56	108.70	4.81

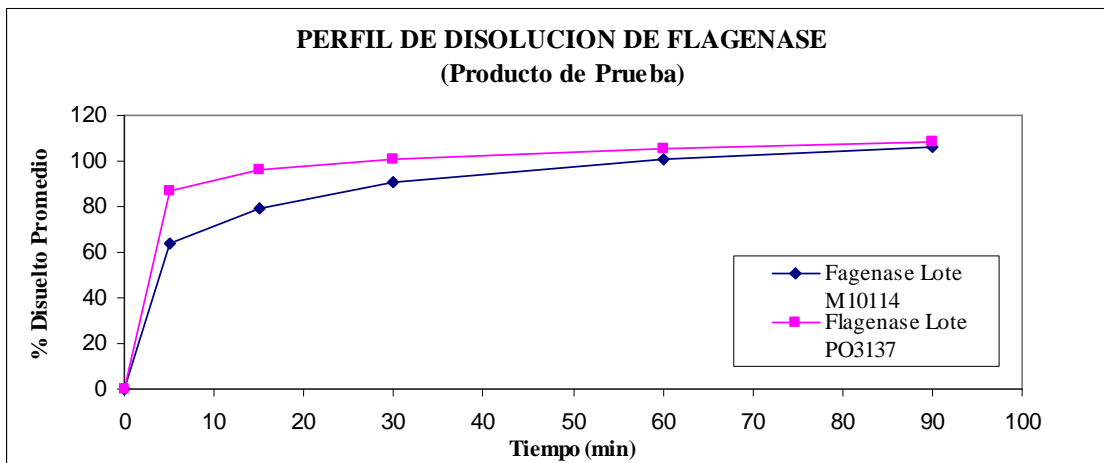


Figura 12. Representación grafica de los perfiles de disolución de los dos lotes de Flagenase (producto prueba).

### 7.5 Factor similitud ( $f_2$ )

El factor similitud para cada uno de los dos lotes de los medicamentos prueba estudiados no se pudo calcular debido a que % disueltos fueron mayores al 85% en menos de 15 minutos.

En la Figura 13 se muestran los perfiles de disolución para cada uno de los lotes estudiados de nuestros productos de prueba y referencia.

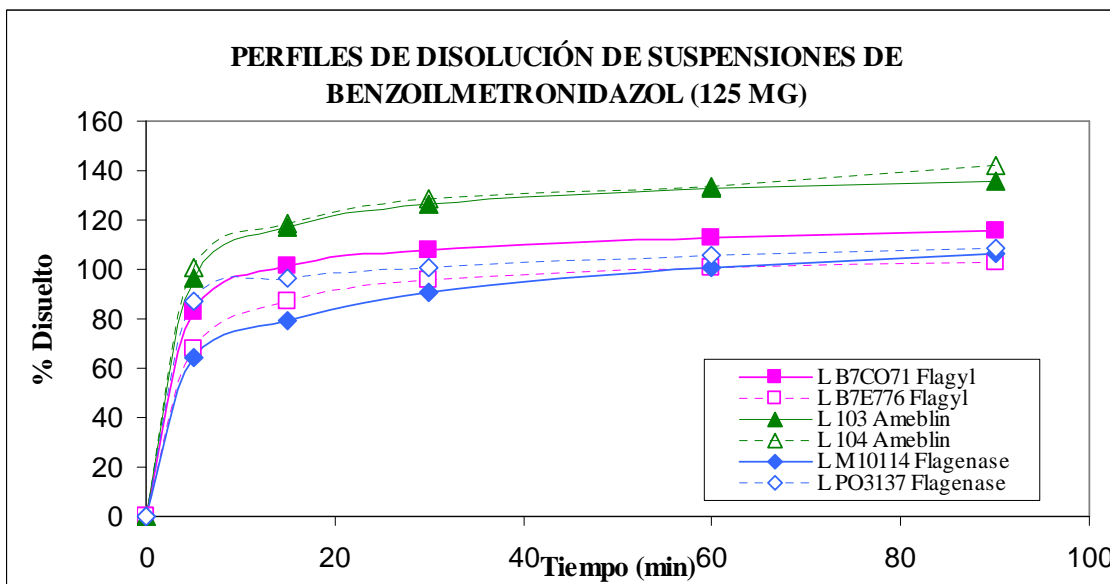


Figura 13. Se representan en el siguiente grafico los perfiles de disolución de cada uno de los dos lotes de los productos estudiados (Flagyl, Ameblin y Flagenase) a pH 1.2.

## 8. CONCLUSIONES

En cuanto a los objetivos planteados para este trabajo concluimos lo siguiente:

- El método analítico empleado para la cuantificación metronidazol fue lineal, exacto y preciso en HCl 0.1 N (pH 1.2).
- Los dos lotes de los productos estudiados tanto Flagyl, como Flagenase cumplieron con la especificación para valoración, no sucediendo lo mismo para Ameblin.
- La densidad para los lotes estudiados no presentó diferencias significativas.
- Los perfiles de disolución para Ameblin fueron muy semejantes, pero los % disueltos fueron muy altos lo mismo que la valoración.
- Existen diferencias entre los lotes de cada producto en los perfiles de disolución excepto para Ameblin.
- Los lotes evaluados de los producto prueba (Ameblin y Flagenase) no pueden compararse con el innovador (Flagyl) por no cumplir ambos con los requisitos necesarios de  $f_2$ .
- Lo anterior nos indica que hay diferencia entre fabricantes, así como entre lotes del mismo fabricante. Lo que hace importante la aplicación de esta prueba como control entre lotes.
- Las suspensiones de benzoilmetronidazol presentan una rápida disolución en medio de HCl 0.1N (pH de 1.2).
- Este tipo de medicamentos, deben brindar una mejor calidad para lo cual es conveniente realizar perfiles de disolución como una prueba rutinaria de control de calidad de las suspensiones.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- Abdou, H. M. 1989, Dissolution, bioavailability and bioequivalence, Mack Printing Company. Easton. Pennsylvania. USA. 53-166 pp.
- Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, y J. R. Crisol. 1995. A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. Una base teórica para una clasificación de drogas biofarmacéuticas: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad in vivo. *Pharm. Res.* 12: 413-420.
- Amidon, G., H. Lennernäs, V. P. Shah, y J. R. Crison. 1995, "Theoretical Basis for Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in vitro Drug Product Dissolution and in vivo Bioavailability". *Pharm. Res.*, 12 (3): 413-420.
- Banakar, 1991. Test dissolution. Edit. Marcel Dekker INC. 285-289 pp.
- Bates, T. R., D. Lambert y W. Johns. 1969. "Correlation between the rate of dissolution and absorption of salicylamide from tablets and suspensions dosage forms" *J. Pharm. Sci.* 58: 1468-1470 pp.
- Cárdenas, R. y A. Cortes. 1996. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. UAM. México. 90-97 pp.
- Cohen, J. L., B. B. Hubert, L. J. Leeson, C. T. Rhodes, J. R. Robinson, T. J. Roseman, y E. Shefter. 1990, "The development of USP Dissolution and Drug Release Standards", *Res.*, 7 (10): 983-987.
- Ching-Ling, C., L. Yu, L. Hwei-Ling, Y. Chyun-Yu, L. Chang-Sha, y C. Chen-His. 2004. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bringing evidence for metformin immediate-release tablet. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22: 297-304 pp.
- Dressman, J. B., L. Jennifer, C. Amidon-Gordon, V. P. Reppas, y Shah. 1998, "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms *Pharm. Res.*, 15: 11-22.
- Ezzedeen F. W., S. Majeed, F. Shihab, M. Mahmoud, Y. Robinson, Y. Tahseen y S. Stohs. 1993, "In vitro in vivo evaluation of four cotrimoxazole oral suspensions", *Int. J. Pharm.*, 10 (11): 1627- 1631 pp.



- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. 8 va edición. Secretaría de Salud. México. Tomo I y II.
- Food and Drug Administration (FDA). 1993. Guidance for Industry. Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology
- Food and Drug Administration (FDA). 2000. Guidance For Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.
- Food and Drug Administration (FDA). 2000 Guidance for Industry. Analytical Procedures and Methods Validation.
- Food and Drug Administration (FDA) 2000. Guidance for Industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release solid Oral dosage forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), USA.
- Federico G. G. I. 2005. Influencia del pH en el perfil de disolución de ciprofloxacino en tabletas. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 79 pp.
- García, Ma., A. Soberón, E., Cortés, M., Rodríguez, R., Herrera, J., L., Alcántara, A. 2002. Guía de validación. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C. 123 pp.
- Garza, G. M. C. 2006. Evaluación del perfil de disolución de productos conteniendo propanolol, metronidazol y captopril de acuerdo a Sistema de Clasificación Biofarmaceutica. Tesis de Maestría. Facultad de Química. UNAM. 70 pp.
- Goodman y Gilman. 1996. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 edición, editor, Laurence L. Brunton; Vol. 1 y 2. Mc. Graw-Hill Interamericana
- Goodman y Gilman, 1990, The Pharmacological basis of therapeutic, 8 ed., ed., editor, Laurence L. Brunton; Pergamon Press, Mc. Graw-Hill Interamericana, 1058-1060 pp.
- Hernández, R. M. C. 2001. Influencia del método de disolución y factores de la formulación sobre la velocidad de disolución de suspensiones de benzoilmetronidazol. Tesis de maestría. Facultad de Química

- Jiménez Díaz, L. M. 2004. Estudio comparativo de la influencia del pH en la Disolución de productos conteniendo Sulidínaco. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 92 pp.
- Kasim, N. A., M. Whitehouse, C. Ramachandran, H. B. Lennernas, A. S. Hussain, H. E. Junginger, K. K. Midha, V. P. Shah. 2004 "Provisional Biopharmaceutical Classification", *Molecular Pharmaceutics*, 1 (1): 85-96. Mc. Graw Hill Interamericana editores.
- Lau, A. H., N. P. Lam, S. C. Piscitelli, L. Wilkes y L. H. Danziger. 1992. "Clinical Pharmacokinetics of metronidazol and other nitoimidazole anti infectives" *Clin. Pharmacokinetics*, 23 : 328-264.
- NOM-EM-003-SSA-1-1998 Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. Diario Oficial. 25-Mayo-1998.
- Norma oficial mexicana NOM-059-SSA-1-1993. Buenas Practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- PROY-NOM-059-SSA-1-2003. Buenas Practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- PROY-NOM-177-SSA-2004. "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- PLM, 2005, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 51 edición, México.
- Rojas, R. L. 2006. Estudio in vitro de disolución de productos conteniendo metronidazol. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 54 pp.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) 1996. Serie de Informes Técnicos. No. 863. 131-132 pp.
- Shah, N. y B. Sheth. 1976. Effect of polymers on dissolution from drug suspensions, *J Pharm Sci.*, 65(11): 1619-1623.

Shah, V. P., Gurbarg, M., Noory, A., D. Shrikant y J. P. Skelly.1992, "Influence of Higher Rate of Agitation on Release Patterns of Immediate Release Drug Products" ["Influencia de una mayor velocidad de agitación en los patrones de liberación de productos medicinales de liberación inmediata"], J. Pharm. Sci. 81:500-503.

Skoug, J., G. W. Halstead, D. L. Theirs, J. E. Freeman, D. T. Fagam, y B. R. Rohs. 1996. "Strategy for the development and validation of dissolution tests for solid oral dosage forms", Pharm Tech. 58-72 pp.

Strum, J. D., J. Colaissi, T. Goehl, J. M. Jaffe, W. Pitlick, V. Shah y R. Poust. 1978. Bioavailability of sulfonamide suspensions I: Dissolution profiles of sulfamethizole using paddle method. J. Pharm Sci 67(10): 1399-1402 pp.

The Pharmaceutical Codex, 1979, 11<sup>a</sup> ed. Edit. The Pharmaceutical Press, pp. 567.

The Merck Index, 1996. Twelfth edition, white house station, New Jersey.

United States Pharmacopeial (USP). 2007. Volume I, II y III. E. U. A.

United States Pharmacopeial (USP). 1990. Volume I, II y III. E. U. A.

[www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp\\_SearchResults\\_Dissolutions.cfm?PrintAll=1](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm?PrintAll=1)