

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE CAPSULAS A
BASE DE NIFEDIPINA, AGENTE ANTIANGINOSO Y
ANTIHIPERTENSIVO DISTRIBUIDO EN LA CIUDAD**



KARINA HAYDÉE CABALLEROS BARRILLAS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO

Guatemala, mayo de 1997

**PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central**

V
06
T

**JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
QUIMICAS Y FARMACIA**

Decano	— Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar.
Secretario	Lic. Oscar Federico Nave Herrera.
Vocal I	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez.
Vocal II	Lic. Gerardo Leonel Arrollo Catalán.
Vocal III	Lic. Rodrigo Herrera San José.
Vocal IV	Br. Ana María Rodas Cardona.
Vocal V	Br. Hayro Oswaldo García García.

— TESIS QUE DEDICO

A DIOS

**A MIS PADRES: CARLOS WILLY CABALLEROS AVILA
MARIA EUGENIA BARILLAS MENDEZ**

A MIS HERMANOS: CARLOS, NERY, CLAUDIA Y BARBARA.

**A MIS SOBRINOS: XIMENA, CLAUDIA LUCIA, CARLITOS,
DIEGO, NERY Y MEMITO.**

A MI NOVIO: OTONIEL RIVERA HERRERA.

AGRADECIMIENTO

A: Lic. Estuardo Serrano Vives.

Por su asesoría en este trabajo.

Licda. Ligia Maria Orozco Toralla.

Por su colaboración en la realización de este trabajo.

Lic. Daniel Rayo.

Por su ayuda y amistad incondicional.

Ing. Otoniel Rivera Herrera.

Por su apoyo y amor.

Lic. Hector Humberto López Estrada.

Por proporcionar sus instalaciones, equipo y reactivos, para la realización de la parte experimental de este trabajo de investigación.

I N D I C E

CONTENIDO	# PAGINA
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
4. Justificaciones	9
5. Objetivos	10
6. Hipótesis	11
7. Materiales y Métodos	12
8. Resultados	18
9. Discusión	23
10. Conclusiones	24
11. Recomendaciones	25
12. Referencias Bibliográficas	26
13. Anexos	
13.1 Manual de operación del aparato de disolución	28
13.2 Monografía de nifedipina cápsulas.	33
13.3 Farmacología de la nifedipina.	34

1. RESUMEN

La preocupación y responsabilidad de los fabricantes de los distintos productos farmacéuticos, es garantizar la calidad al consumidor final, por medio del cumplimiento de los requisitos y normas establecidas en las farmacopeas y literaturas vigentes. Con el presente trabajo de investigación, se evaluó la equivalencia farmacéutica de las cápsulas a base de nifedipina, registradas y distribuidas en la ciudad capital de Guatemala.

La equivalencia farmacéutica se determinó por medio de dos ensayos o requisitos descritos en la farmacopea de los Estados Unidos USP 23, los cuales son: " la Cuantificación y la Disolución" para la cápsulas de nifedipina.

Para el desarrollo de este tema se utilizaron tres marcas de cápsulas a base de nifedipina, de 10 miligramos y de cada marca se eligieron dos lotes diferentes, dentro de su tiempo de vida útil. Las tres muestras fueron analizadas literalmente, como lo indica la USP 23, para los ensayos de cuantificación y disolución.

Los resultados indican que las tres muestras analizadas cumplen con ambos ensayos, por lo tanto son equivalentes farmacéuticos.

2. INTRODUCCION

Es preocupación de los farmacéuticos, a nivel industrial, que la producción de las formas farmacéuticas sólidas, cuenten con un completo control de calidad para asegurar al paciente la obtención de la acción terapéutica buscada y la calidad de los medicamentos que adquiere.

En el presente trabajo de investigación se determinó la equivalencia farmacéutica de cápsulas a base de nifedipina con los ensayos de cuantificación y disolución.

Los ensayos de cuantificación y disolución, constituyen los requisitos más importantes que deben satisfacer todas las formas farmacéuticas sólidas del mismo grupo terapéutico, de una dosis nominal idéntica, del mismo principio activo, al mismo tiempo estos equivalentes farmacéuticos deben cumplir con las normas fisico-químicas establecidas en la farmacopea de los Estados Unidos, USP 23.

3. ANTECEDENTES

Equivalencia Farmacéutica:

Término que en la actualidad es empleado para definir lo que anteriormente era equivalencia química, este concepto corresponde a la incorporación, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. En general, la forma farmacéutica de estos medicamentos es parecida (cápsulas y comprimidos, por ejemplo) y cumplen las mismas normas físico-químicas oficiales (valoración del principio activo y tiempo de disgregación, por ejemplo).(6)

La equivalencia farmacéutica, debe satisfacer por otra parte, el conjunto de normas oficiales presentadas o susceptibles de ser establecidas a nivel de la farmacopea (cinética de liberación "in vitro" del principio activo). (6)

Administración enteral (oral):

A menudo, es posible elegir la vía de administración de un agente terapéutico, en consecuencia, el conocimiento de las ventajas y desventajas de las diferentes vías es de importancia. La ingestión oral es el método común y una de las vías más seguras, convenientes y económicas. Entre las desventajas de esta vía, incluye la incapacidad de absorber algunos compuestos debido a características físicas (ej. polaridad), emesis como resultado de la irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos compuestos por enzimas digestivas o el bajo pH gástrico, irregularidades en la absorción o propulsión en

presencia de alimentos o de otros agentes y necesidad de la cooperación del paciente. Además, los fármacos pueden ser metabolizados en el tracto gastrointestinal por las enzimas de la mucosa, la flora intestinal o el hígado antes de llegar a la circulación general.

La absorción en el tracto gastrointestinal está gobernada por factores de aplicación general, como el área de la superficie de absorción, el flujo sanguíneo en el sitio de absorción, el estado físico del fármaco y su concentración en el sitio de absorción. Dado que la mayor parte de la absorción en el tracto gastrointestinal se produce mediante procesos pasivos, se ve favorecida cuando el agente se encuentra en forma no ionizada y más lipofílica. Así, es de esperar que la absorción de ácidos débiles sea óptima en el medio ácido del estómago, mientras que la absorción de bases resulta favorecida en el intestino delgado, relativamente alcalino. Sin embargo, la extrapolación del concepto de participación del pH, a una comparación de dos membranas biológicas tales como los epitelios del estómago y del intestino sería una simplificación exagerada. El primero está tapizado por una membrana gruesa cubierta de mucus, de superficie pequeña y resistencia eléctrica elevada. La función principal del estómago es la digestión. Por el contrario, el epitelio del intestino tiene una superficie extensa, es delgado, su resistencia eléctrica es baja y su función primordial es facilitar la absorción de los nutrientes. En consecuencia, cualquier factor que acelera el vaciamiento gástrico probablemente incrementará la velocidad de absorción de los fármacos, mientras que cualquier factor que retarde el vaciamiento gástrico probablemente tendrá el efecto opuesto, independientemente de las características de los agentes. Los datos experimentales presentados en el trabajo clásico de Brodie y en estudios más

velocidad de absorción en el intestino es mayor que en el estómago incluso si el agente se encuentra en forma predominante ionizado en el intestino y ampliamente no ionizado en el estómago. (5)

Disolución:

Su velocidad se halla definida por la ecuación general siguiente:

donde,

$$\frac{dw}{dt} = \frac{D}{L} S (C_s - C_t)$$

D = coeficiente de difusión del producto.

L = espesor de la capa de difusión que rodea a cada partícula sólida.

S = superficie de las partículas sólidas.

C_s = concentración de la solución saturada del producto en el ambiente.

C_t = concentración del producto disuelto en el medio a un tiempo *t*.

El coeficiente de difusión (*D*) depende de las características de la molécula (peso y volumen molecular y forma) y de las del medio (temperatura y viscosidad). El espesor de la capa de difusión (*L*) depende de la agitación; la superficie (*S*) del tamaño y forma de las partículas, la concentración de la solución saturada (*C_s*), de muchos factores entre los que cuentan especialmente el pH y la temperatura. Es evidente que mientras se estudia una fórmula pueden cambiar uno u otros o varios de los factores físicos que hacen a la disolución, lo que determina cambios en el producto, que deben considerarse como incompatibilidades si tienen repercusión sensible en la disponibilidad biológica del mismo. Por ejemplo se admite en principio

que la velocidad de disolución y, por ende la disponibilidad, aumentan en la medida que disminuye el tamaño de las partículas.

Esta regla general se ha confirmado especialmente con productos poco solubles del tipo de la griseofulvina o el que la velocidad de disolución y, por ende la disponibilidad, aumenta en la medida que disminuye el tamaño de las partículas. Esta regla se a confirmado especialmente con productos pocos solubles del tipo de la griseofulvina o el acetaminofeno. Sin embargo, hay que tener presente que las partículas en extremo finas, pueden generar incompatibilidades por varias razones, entre las cuales se mencionan las que siguen:

*Aumento de la reactividad.

El aumento de la superficie de las partículas, consecuencia de la disminución de su tamaño, favorece las reacciones de degradación como la oxidación y la hidrólisis, aumenta la higroscopicidad y acelera las El umento de la superficie de las partículas consecuencia, de la disminucion de su tamaño favorece las reacciones secundarias que se producen a partir de un cierto nivel de humedad.

- Dificultad de humectación, que con frecuencia produce una disminución paradójica de la velocidad de disolución.
- Fuerzas de adhesión, por debajo de un tamaño de 10 μm , las fuerzas de adhesión que se establecen entre las partículas, pueden alcanzar valores relativos considerables, a partir del momento en que esas fuerzas son superiores al peso unitario de las partículas, pueden llegar a anular el efecto disgregante de la pulverización contribuyendo a la formación de aglomeraciones

que se comportan como partículas grandes. Estos aglomerados difícilmente pueden deshacerse y se forman por fuerzas de van der Waals, electrostáticas o magnéticas y también por puentes líquidos, sólidos o viscosos.

* Fuerzas electrostáticas.

Según la naturaleza del producto y el procedimiento utilizado en la molienda, las partículas pequeñas presentan importantes cargas eléctricas superficiales, lo que dificulta la fabricación de la forma farmacéutica considerada, o modifica sus características esenciales. Existe por lo tanto, para cada tipo de partícula, una dimensión óptima que no resulta necesariamente la más pequeña. Al efectuar los ensayos de formulación, es importante definir esta granulometría y los medios de controlarla, cosa que no es fácil. Una técnica juiciosa debe evitar la evolución de esta granulometría por el proceso de fabricación o por envejecimiento, pues la misma compresión y calentamiento que se producen en una eventual molienda ulterior pueden provocar la reaglomeración; también es bueno tener en cuenta, que algunos materiales de bajo punto de fusión dan partículas que aumentan lentamente de tamaño durante el almacenaje. Además del tamaño de la partícula, juega su rol también la forma cristalina. Las diferencias en las propiedades de las distintas formas cristalinas de un mismo agente terapéutico pueden ser causa de un cambio apreciable no sólo en su actividad como tal, sino en la propia estabilidad del medicamento.

En la disolución, la solvatación. Algunos principios activos existen bajo forma "solvatada" y "no solvatada", que se caracterizan por

diferentes velocidades de disolución. Aun al estado seco una forma puede transformarse en la otra, ya sea, durante elaboración del medicamento o el almacenaje. (5) 8

En la USP XVIII el ensayo de disolución se define como la medida del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida libere el ingrediente activo en el medio utilizado en el ensayo (agua, jugo gástrico artificial, jugo entérico artificial). Debido a las diferentes características de las formas farmacéuticas el ensayo de disolución es realizada para las siguientes categorías:

* Categoría A: capsulas, tabletas. * Categoría B: granulos. (1)

En 1970, en la farmacopea de los Estados Unidos y el formulario nacional se incluyó la prueba de disolución en 6 monografías. En los subsiguientes cinco años fueron agregadas en las publicaciones de la USP XIX y NF XIV, en monografías más estrictas. (2)

Un trabajo relacionado con este tema se reportó en 1995 cuya autora es Química farmacéutica, en el que realizó una evaluación in vitro de la disolución de analgésicos comercializados en Guatemala, concluyendo que el 100% de las tabletas analizadas cumplen con los criterios de aceptación indicados en la USP 23 para el ensayo de disolución y a la vez recomienda que la prueba de disolución se realice en la mayor parte de las formas sólidas de dosificación y en especial a las que contienen principios activos poco solubles y las tabletas de liberación controlada durante la fase de diseño de la formulación y efectuando dicho ensayo como obligatorio previo a la aprobación del producto. (10)

4. JUSTIFICACION

La producción a nivel industrial es difícil y delicada y por ello es indispensable evaluar los productos farmacéuticos que se fabrican y cumplir con los requisitos de control de calidad, para asegurar al paciente la obtención de la acción terapéutica buscada y la calidad en los medicamentos que adquiere. Por esta razón, es necesario realizar estudios "in vitro" de aquellas formas farmacéuticas a base de nifedipina, cuya acción está directamente relacionada con la salud de los enfermos de alto riesgo.

La nifedipina es un agente antihipertensivo y antianginoso, (anexo # 4) de uso delicado; por lo que mediante este trabajo de investigación, se pretendió evidenciar si las cápsulas de nifedipina distribuidas y comercializadas en la ciudad capital, cumplen con los ensayos de cuantificación y disolución, requisitos que pueden evidenciar la calidad y la equivalencia farmacéutica, de estas presentaciones.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la equivalencia farmacéutica de las cápsulas a base de nifedipina, distribuidas y comercializadas en la ciudad capital.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar si las cápsulas a base de nifedipina, comercializadas en la ciudad de Guatemala, cumplen con los ensayos de cuantificación y disolución indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23.

6. HIPOTESIS

Las cápsulas a base de nifedipina, registradas y distribuidas en la ciudad capital, cumplen con los requerimientos indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 23 para los ensayos de cuantificación y disolución.

7. MATERIALES Y METODOS

UNIVERSO —

Cápsulas de agentes antihipertensivos y antianginosos, registradas y distribuidas en la ciudad capital.

MUESTRA

Cápsulas a base de nifedipina, agente antihipertensivo y antianginoso, distribuidas en la ciudad capital.

RECURSOS

* Humanos

Autora: Br. Karina Caballeros B.

Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives.

Co-Asesora: Lic. Ligia Orozco.

* Materiales

Equipo:

- Aparato de Disolución. SR II-6, Hanson Research.
- Espectrofotómetro UV/VIS. Lambda II, Perquin Elmer.
- HPLC (Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución). L-4250, Merck Hitachi.
- Ultrasonido.
- Potenciómetro. 420-A, ORION.
- Balanza analítica Metler AB 204.
- Cristalería.
- Equipo de oficina.

Reactivos:

- Nifedipina RS (estandar USP 23).
- Agua para HPLC.
- Acetonitrilo.
- Metanol.
- NaCl.
- Agua desmineralizada.
- HCl.

* Procedimiento:

ENSAYO DE CUANTIFICACION:**OBSERVACIONES:**

- * Proteger las preparaciones de la luz directa. (anexo #2).
- * Hacer el estándar inmediatamente después de preparar la muestra.

- Fase móvil:

Preparar una mezcla de agua, acetonitrilo y metanol (50:25:25) y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

- Preparación del estándar:

Disolver una cantidad exactamente pesada de nifedipina RS en metanol (aproximadamente 1ml/ml) y diluir cuantitativamente con la fase móvil para obtener una solución de concentración conocida de aproximadamente 0.1mg/ml. Desgasificar y filtrar.



- Preparación de la muestra:

Transferir el contenido de 5 capsulas de nifedipina con la adición de una pequeña cantidad de metanol a un balón aforado, diluir cuantitativamente con la fase móvil para obtener un volumen total, en mililitros de la solución que contiene una concentración aproximada de 0.1 mg/ml de nifedipina. Filtrar a través de un filtro resistente al solvente.

- Sistema cromatográfico:

Inyectar en forma separada cantidades iguales de estándar y de muestra en el cromatógrafo. Equipar el cromatógrafo líquido con un detector a 265 nm y una columna de 25 cm X 4.6 mm de 5 μ m L1. La velocidad de flujo es de 1 ml/min.

Calcular la cantidad, en miligramos, de nifedipina en cada cápsula con base a la siguiente fórmula:

$$(V/5) C (rU/rS),$$

En donde: V es el volumen, en ml de la muestra, C es la concentración, en mg/ml de nifedipina RS, USP; en el estandar de preparación. rU y rS son los picos obtenidos de la muestra y el estandar respectivamente.

(3)

ENSAYO DE DISOLUCION.

- Medio: Fluido gástrico simulado TS (sin pepsina), cantidad 900 ml.
- Fluido gástrico: disolver 2 g de NaCl, 7 ml de HCl y aforar con agua a 1000 ml, pH+/- de 1.2.

- Aparato: 2, a 50 rpm.

- Tiempo: 20 minutos.

Determinar la cantidad de nifedipina disuelta a partir de una longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente 340 nm de porciones filtradas de la solución muestra, diluida con el medio de disolución y comparar con una solución estandar de concentración conocida de nifedipina RS, USP en el mismo medio.

- Preparación de la muestra:

Colocar una cápsula en cada canasta del aparato de disolución, las cuales deben tener 900 ml de medio. Operar el aparato según el tiempo indicado (20 minutos), medir una cantidad de la solución obtenida.

- Tolerancia:

No menos del 80% de la cantidad indicada de nifedipina se disuelve en 20 minutos. La aceptación final está basada en los siguientes criterios:

S1 = 6 unidades de nifedipina. Cada unidad no es menor que $(Q + 5\%)$.

S2 = 6 unidades de nifedipina. El promedio de 12 unidades $(S1 + S2)$ es igual o mayor que "Q" y ninguna unidad es menor que $(Q - 15\%)$.

S3 = 12 unidades de nifedipina. El promedio de 24 unidades $(S1 + S2 + S3)$ es igual o mayor que "Q", no más de dos unidades son menores de $(Q - 15\%)$, y una unidad no es menor que $(Q - 25\%)$. (3)

Diseño de la Investigación:

1. Selección de la muestra:

Se analizaron tres productos de nifedipina en cápsulas distribuidas en Guatemala.

2. Tamaño de la muestra:

ENSAYO DE CUANTIFICACION:

Se utilizaron 20 cápsulas de cada lote por cada producto.

ENSAYO DE DISOLUCION:

Dos muestras (lotes diferentes) por cada producto. Y de cada lote 6 cápsulas.

3. Análisis de resultados:

I. Cuantificación:

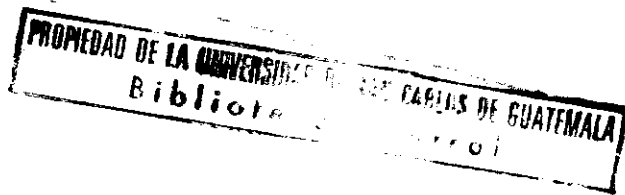
Por cromatografía líquida (HPLC), la que expresa la concentración, en mg/cápsula de nifedipina. Que para la nifedipina es de 90% a 110%.

II. Disolución:

Expresada como la cantidad de una droga necesaria para ejercer su acción en un tiempo determinado.

Criterio "Q":

No menos del 80% de la cantidad indicada de nifedipina se disuelve en 20 minutos.



OBSERVACIONES:

De la disolución, la aceptación final se basa bajo los siguientes criterios:

S1 = 6 unidades de nifedipina. Cada unidad no es menor que $(Q+5\%)$.

S2 = 6 unidades de nifedipina. El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que "Q" y ninguna unidad es menor que $(Q - 15\%)$.

S3 = 12 unidades de nifedipina. El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que "Q", no más de dos unidades son menores que $(Q - 15\%)$, y una unidad no es menor que $(Q - 25\%)$. (3)

8. Resultados de la equivalencia farmacéutica¹⁸

**Cápsulas a base de nifedipina 10mg
Cuantificación y Disolución**

Cápsulas a base de nifedipina
Cápsulas de 10 miligramos

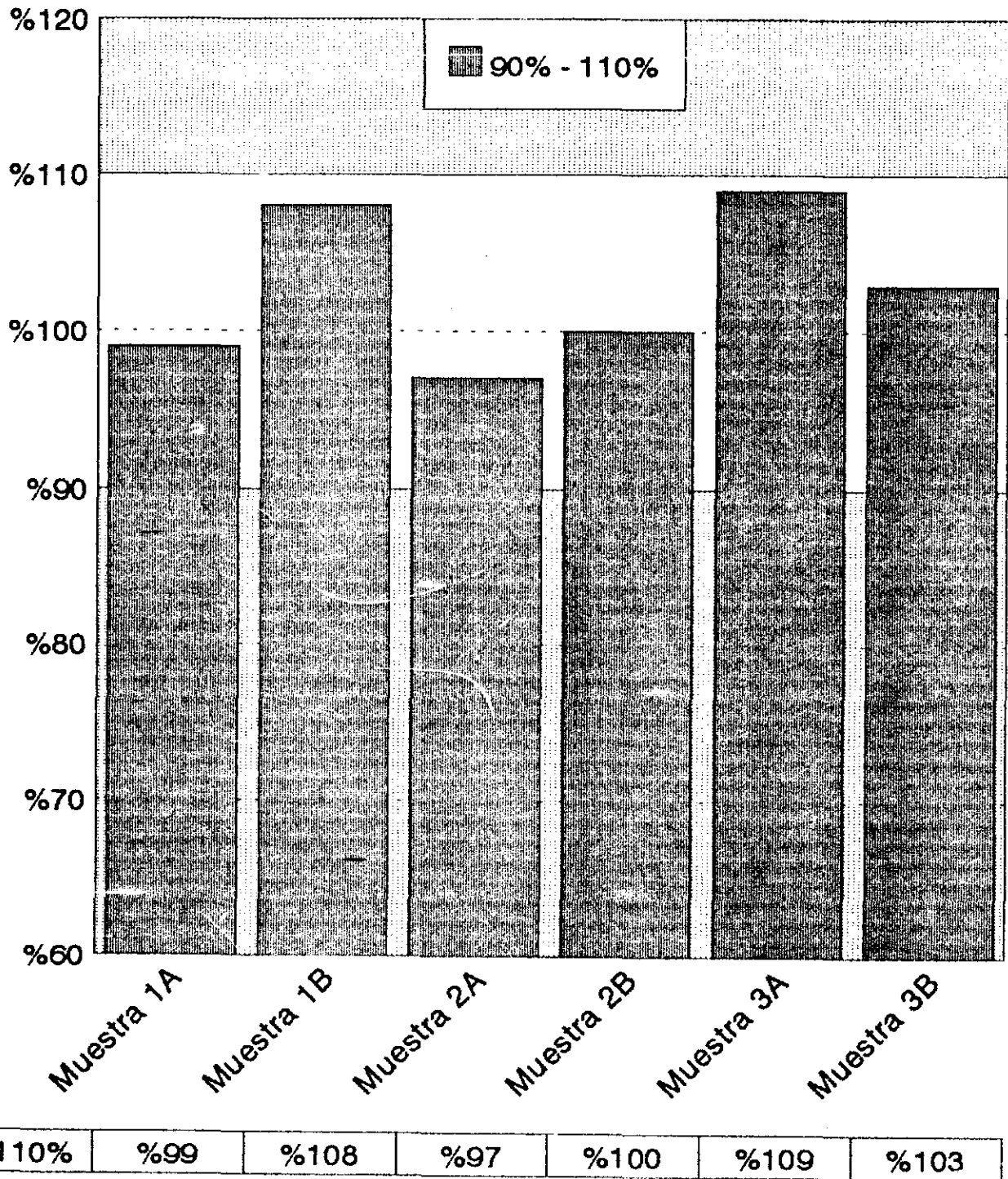
19

	Disolución S1 > 85%	Ds	Cuantificación 90% - 110%	Cumple + N/cumple -
Muestra 1A	103%	+/- 5%	99%	+
Muestra 1B	110%	+/- 5%	108%	+
Muestra 2A	104%	+/- 1%	97%	+
Muestra 2B	105%	+/- 3%	100%	+
Muestra 3A	102%	+/- 2%	109%	+
Muestra 3B	98%	+/- 1%	103%	+

Cuadro No. 1

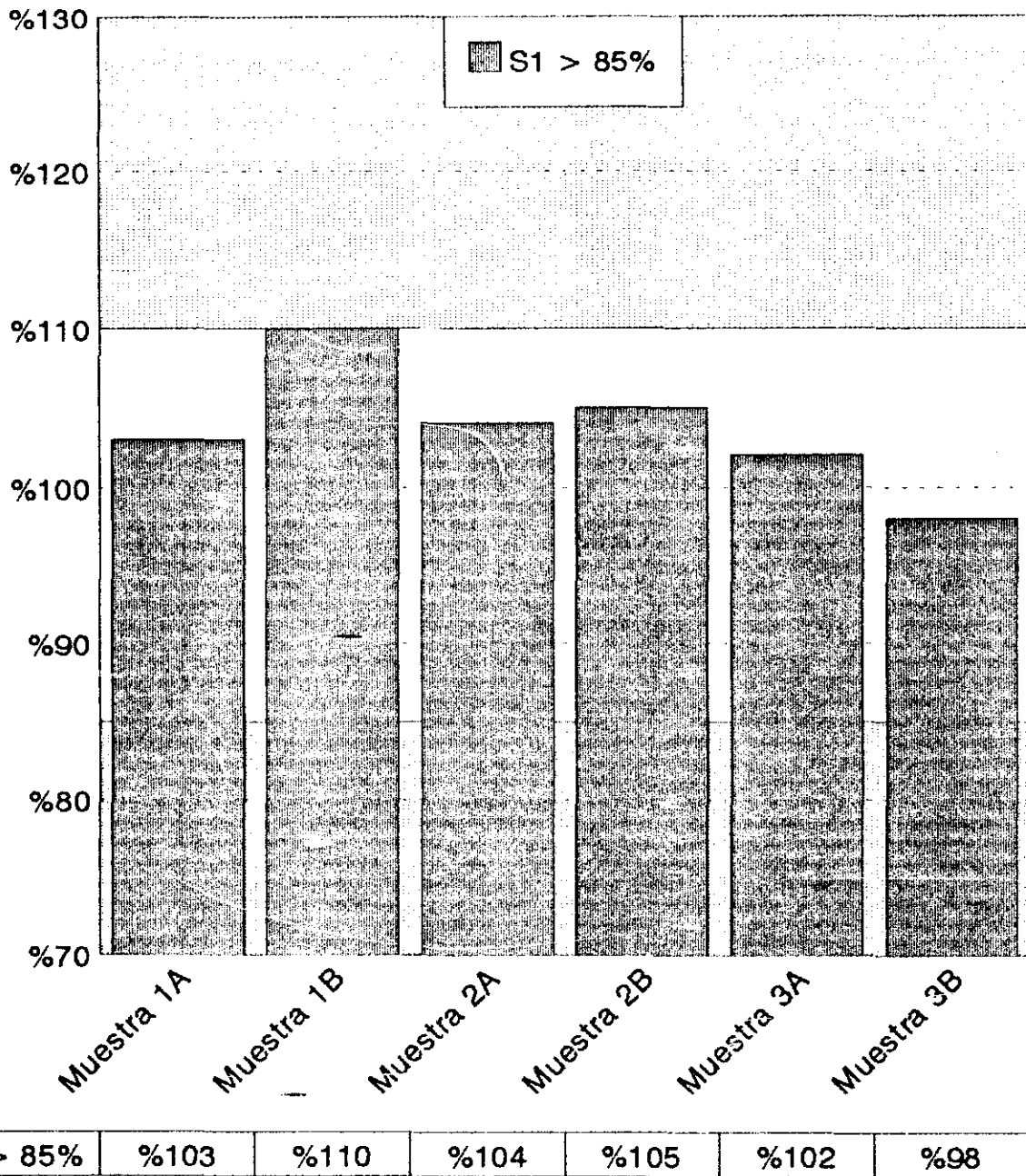
Cápsulas a base de nifedipina₂₀

Cuantificación



Cápsulas a base de nifedipina ²¹

Disolución

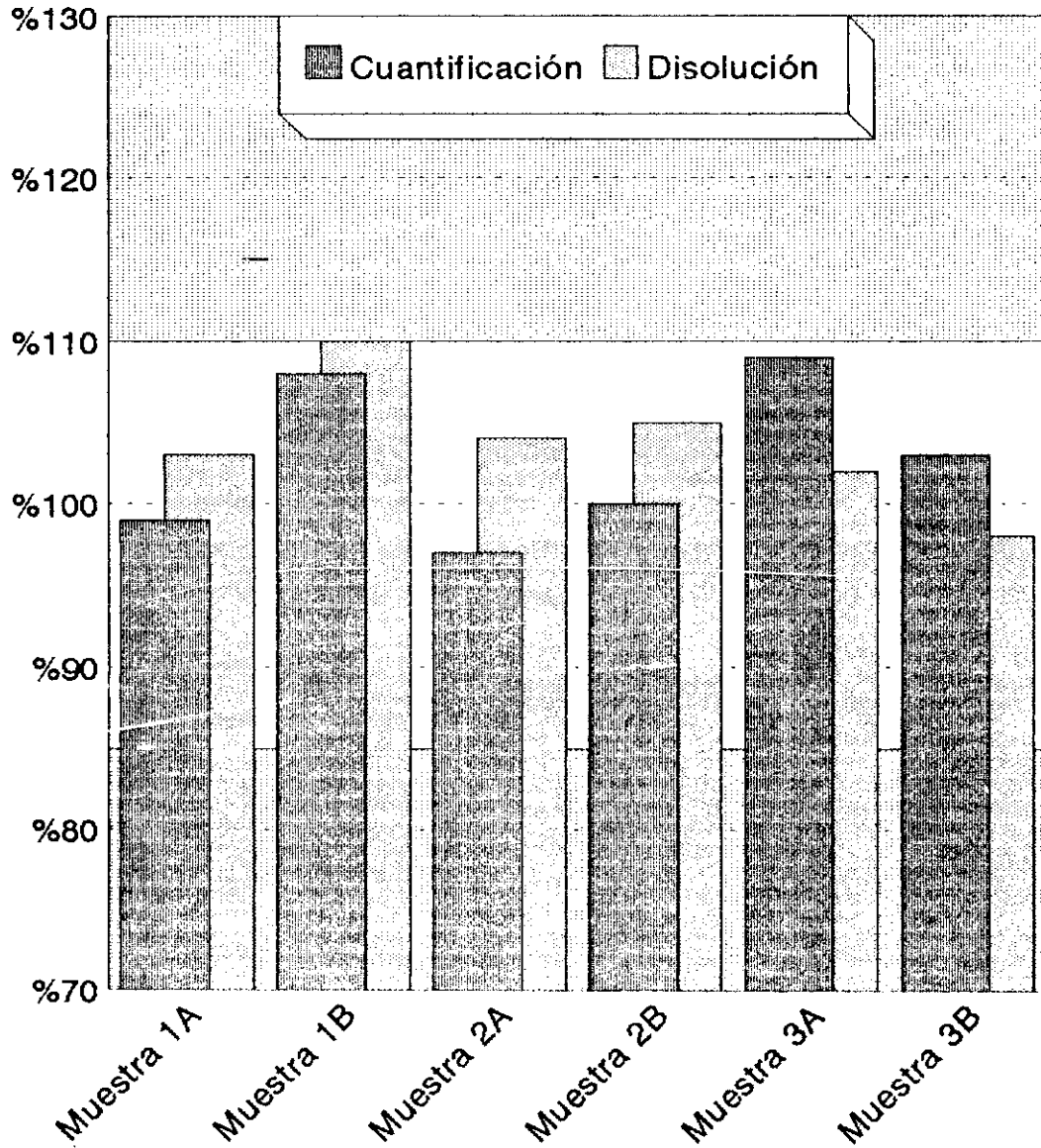


Cápsulas de 10mg

Grafica No.2

Cápsulas a base de nifedipina ²²

Equivalencia farmacéutica



Cuantificación	%99	%108	%97	%100	%109	%103
Disolución	%103	%110	%104	%105	%102	%98

Capsulas de 10mg

Grafica No.3

9. DISCUSION

9.1 Atendiendo a que los resultados obtenidos en el ensayo de cuantificación de las cápsulas de nifedipina de las tres marcas analizadas, están dentro de los límites de aceptación indicados en la USP 23, se puede afirmar que las cápsulas contienen la concentración necesaria de principio activo, indicada en la etiqueta, para alcanzar los niveles plasmáticos y ejercer su efecto terapéutico. Ver cuadro No.1 y gráfica No. 1.

9.2 En los resultados obtenidos del ensayo de disolución, se observa que la disponibilidad del principio activo es muy buena (más del cien por ciento), y que el tiempo necesario para que se libere la nifedipina y ejerza su acción es corto (20 minutos), por vía oral. Lo anterior se observa en el cuadro No. 1 y la gráfica No. 2.

9.3 Con los resultados obtenidos en ambos ensayos, se puede asegurar que independientemente de la marca y el precio de la nifedipina, que adquieran los pacientes, los medicamentos son equivalentes entre sí.

9.4 En la gráfica No. 3, se aprecia la equivalencia farmacéutica de las tres marcas a base de nifedipina; ambos ensayo están dentro de los límites y criterios de aceptación, que para la cuantificación, es de 90% a 110% y para la disolución "S1" es mayor de 85%.

10. CONCLUSIONES

10.1 En base a los resultados obtenidos en los ensayos de cuantificación y disolución se afirma que: las muestras evaluadas son farmacéuticamente equivalentes, ya que las tres marcas de cápsulas a base de nifedipina investigadas, destinadas a una misma vía de administración, de una misma dosis de nifedipina y de una misma forma farmacéutica, no difieren en forma significativa en concentración, velocidad y disponibilidad del componente activo, en condiciones de prueba adecuadas.

10.2 El cien por ciento (100%) de las muestras, cumplen con el ensayo de cuantificación.

10.3 El cien por ciento (100%) de las muestras, cumplen con el ensayo de disolución.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

11 . RECOMENDACIONES

11.1 Para el análisis de cápsulas de gelatina blanda, asegurarse que se cuantifique todo el contenido pues esto podría dar lugar a resultados erróneos o realizar modificaciones metodológicas que requieren validación.

11.2 El proceso de análisis de cápsulas blandas de nifedipina es complejo y delicado pues el principio activo es semisólido y posee las características de ser sensible a la luz y humedad por lo que se sugiere tomar en cuenta las observaciones descritas en la monografía de este principio activo.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(1) Colombo Bruno. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Organizzazione MedicoFarmaceutico. Milano Italia. 1820.

Sección 5, apendice 13, pp 167-169.

(2) Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP XIX NF. Estados Unidos 1980. pp 24-29.

(3) Farmacopea de los Estados Unidos de America, USP 23 NF, Estados Unidos 1995. pp 1083-1085.

(4) Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava edición. Médica Panamericana. 1991. Capítulos: #1, pp 25; #32 y 33.

(5) Helman José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VIII. Compañía editorial Continental. México 1982. pp 2434-2436.

(6) J.M. Aiache. et al. Biofarmacia. Capítulo #3, Evaluación de la Biodisponibilidad de los Medicamentos. Editorial el Manual Moderno, México D.F. 1983. pp 88-89.

(7) Lachman León, et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Segunda edición. Lea & Febiger Philadelphia, 1976. pp 15-19.

- (8) Litter Manuel. Farmacopea Experimental y clínica. Septima Edición, Reimpresión. Librería "El Ateneo". Mexico, 1988. pp 763-766.
- (9) Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, Organización Panamericana de la Salud OPS y Organización Mundial de la Salud OMS. Glosario de Términos Farmacéuticos. Octubre 1990. pp 46-47.
- (10) Reynosa Gonzáles Ma. Eugenia. Evaluación IN VITRO de la Disolución de Analgésicos, que se comercializan en Guatemala. Tesis de Graduación de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos De Guatemala, Guatemala, 1995.

13. ANEXO # 1

MANUAL DE OPERACIONES DEL APARATO DE DISOLUCION MARCA HANSON RESEARCH MODELO SR6

13.1. Chequeo Preliminar

- 13.1.1. Encender la unidad de control Validata, por medio del botón de encendido y apagado que se encuentra en la parte posterior de esta.
- 13.1.2. Dejar el tiempo necesario para que el aparato realice el chequeo de memoria interna. Cuando la prueba halla terminado aparecerá en la pantalla la palabra STATUS.
- 13.1.3. Presione la recla DISPLAY MODE varias veces para observar en la pantalla: SET POINTS, HEADER y STATUS. Permanezca es STATUS.

13.2. Chequeo de la Instalación del Control de Velocidad

- 13.2.1. Confirmar que el motor de la unidad de disolución rote suave y uniforme.
- 13.2.2. Chequear que la velocidad reportada en la pantalla STATUS, sea estable.
- 13.2.3. Presione la tecla DISPLAY MODE hasta legar a SET PONTTS, en esta posición presionar la tecla CLEAR tres veces para borrar el dato de velocidad que aparece en la pantalla.

- 13.2.4. Presionar 0250 y ENTER. Observar como el motor disminuye su velocidad a 25 RPM. Presione la tecla CLEAR hasta borrar el dato anterior. Presione 1000 y ENT Observar como aumenta la velocidad del motor a 100 RPM.

13.3. Chequeo de la Instalación del Control de Temperatura

- 13.3.1. Llenar el baño de agua hasta una altura en la que puedan observarse burbujas de aire.
- 13.3.2. La luz del calor en el papel frontal de la unidad de control Validata debe estar encendida continuamente o encendiéndose o apagándose, si la temperatura del agua está cercana a la temperatura indicada en SET POINTS.
- 13.3.3. Presionar la tecla DISPLAY MODE hasta llegar a STATUS. La temperatura reportada debe ser la temperatura del agua si el termostato se encuentra sumergido en el baño.

13.4. Instrucciones para el Cambio de Parámetros

- 13.4.1. **Tiempo cero:**
El tiempo cero se coloca cuando la pantalla se encuentra en STATUS. Presionar CLEAR para llevar a cero el tiempo transcurrido y parar el movimiento del motor. Presionar ENTER para encender el motor e iniciar a contar el tiempo transcurrido.
- 13.4.2. **Selección de la velocidad:**

13.4.2. Selección de la velocidad:

La velocidad es seleccionada cuando la pantalla se encuentra en SET POINTS. Presionar CLEAR varias veces hasta borrar el dato de velocidad anterior.

Introducir el nuevo dato y presionar ENTER. Para 100 RPM introducir: 1,0,0,0., Para 25 RPM introducir: 0,2,5,0.

13.4.3. Ajuste de la velocidad:

Presione la tecla DISPLAY MODE hasta llegar a STATUS. Primero borrar cualquier ajuste de velocidad anterior: presionar 2,B (Null Clear). Notará que en el modo STATUS aparece rpm con letras minúsculas. Esperar varios segundos hasta que la velocidad se estabilice. Presionar 2,A (Null). La pantalla le indicará que presione nuevamente A. La velocidad del motor tendrá una variación de $\pm 4\%$ durante el tiempo del ensayo, de acuerdo a las especificaciones de la USP. Notará que en el modo STATUS aparece RPM con letras mayúsculas esto indica que el ajuste de velocidad ha sido realizado.

13.4.4. Selección de temperatura:

La temperatura se selecciona cuando la pantalla se encuentra en SET POINTS. Presionar CLEAR varias veces hasta borrar el dato de temperatura anterior. Introducir el nuevo dato y presionar ENTER.

13.4.5. Ajuste de la temperatura:

Presione la tecla DISPLAY MODE hasta llegar a STATUS. Primero debe borrar cualquier ajuste de temperatura anterior: Presione I,B (Null Clear). La pantalla indicará que debe presione nuevamente B (Null Clear). Notará que en el modo STATUS grado centigrado (°c) aparece en letras minúsculas. Esperar hasta que el baño se estabilice, en un tiempo de 45 a 60 minutos. Cuando se halla estabilizado la luz de temperatura permanecerá encendida no más de 5 segundos por minuto de operación. Presione I,A (Null), la pantalla le indicará que debe presionar nuevamente A (Null). Si el sistema se encuentra por debajo de la temperatura señalada, la luz de la temperatura se encenderá y la temperatura será ajustada. Si la temperatura del sistema es mayor, la luz se apagará permitiendo que la temperatura disminuya.

Notar que en el modo STATUS, °C aparece en letras mayúsculas, esto indica que el ajuste de temperatura ha sido realizado. La temperatura permanecerá de acuerdo a las especificaciones de la USP durante la realización del ensayo.

13.4.6. Inicio del ensayo:

Chequear todos los parámetros anteriores.

Chequear el modo STATUS.

13.4.6.1. En el modo STATUS presionar CLEAR. El motor se detendrá. Deje caer las tabletas o las canastas.

13.4.6.2. Presionar ENTER. El motor se encenderá y e iniciará el ensayo. el tiempo transcurrido indicará 00:00

- 13.4.6.3. El ensayo será realizado de acuerdo a las especificaciones de la USP.
- 13.4.6.4. Al terminar el tiempo de ensayo, presione la tecla CLEAR para detener el movimiento del motor.
- 13.4.6.5. Sumergir en cada cubeta las manguera de muestreo. Succione a través de una jeringa la muestra necesaria para el ensayo de cuantificación.
- 13.4.6.6. Apague el aparato.

13.5. Sistema de Drenaje del Baño de Agua

Lo más importante antes de drenar el agua del baño es asegurarse que el calentador está apagado. Si el calentador permanece encendido cuando el baño está vacío puede dañarse ambas partes del sistema. Utilizar el tapón rojo de plástico como un indicador. Cuando el baño esté vacío no coloque el tapón en su lugar. Nunca encienda el calentador cuando el tapón rojo no se encuentre en su lugar. Para usar el sistema de drenaje del baño de agua coloque la manguera, hacer presión en el agujero de salida y el agua comenzará a drenar inmediatamente. Para detener el flujo de agua retirar la manguera presionar la parte superior e inferior de la llave de salida. Una pequeña cantidad de agua no será eliminada por el sistema de drenaje, eliminar con una toalla o material adsorbente. No llenar el baño de agua por medio de la manguera de drenaje.

13. ANEXO # 2

MONOGRAFIA DE CAPSULAS DE NIFEDIPINA

Las cápsulas de nifedipina no contienen menos del 90% y no más del 110% de lo indicado en la etiqueta.

Empaque y Almacenamiento:

Preservar herméticamente en envases resistentes a la luz y a la temperatura entre 15' y 25'.

Referencias de Estándares USP: <11>

Nifedipina RS, USP; Nifedipina Nitrofenilpiridina analoga RS, USP;

Nifedipina Nitrosofenilpiridina analoga RS, USP.

Nifedipina RS, USP. Una porción seca colocarla en silica gel por 4 horas para ser usada después, almacenarla en un frasco que la protega de la luz.

Observaciones:

La nifedipina cuando es expuesta a la luz del día y a ciertas longitudes de onda de una luz artificial, fácilmente se convierte en el derivado Nitrosofenilpiridina. La exposición de niveles de luz UV forma el derivado Nitrofenilpiridina. Al hacer ensayos y pruebas en la oscuridad o con luz indirecta utilizar cristaleria adecuada.

(3)

13. ANEXO # 3

NIFEDIPINA

Farmacocinética

La farmacocinética de la nifedipina ha sido estudiada mediante el uso de la droga marcada con carbono 14 radioactivo y por métodos cromatográficos.

13.1 Absorción y distribución:

La nifedipina se absorbe bien por vía sublingual, bucal (por Ingestión) y por las vías parenterales, dicha absorción alcanza en los primeros dos casos al 90%, pero la droga sufre un extenso primer paso hepático cuando se administra por vía bucal.

Una vez absorbida, la droga pasa a la sangre y alcanza el pico de concentración plasmática entre 1 y 2 horas desde la ingestión, para descender luego y mantenerse baja hasta 10 días después de la administración; el nivel plasmático terapéutico es de 25 a 100 ng/ml, y la droga está combinada con las proteínas plasmáticas en un 90%. Se distribuye por todos los órganos, especialmente hígado, riñon y pulmón.

13.2 Biotransformación y excreción:

La nifedipina se metaboliza extensamente en el organismo, sobre todo en el hígado, por oxidación y demetilación dando lo que se denomina "ácido libre" metabolito principal, la lactona correspondiente, pequeña cantidad, ambos metabolitos son prácticamente inactivos. La excreción de la droga muy -pequeña cantidad- y los metabolitos se realiza principalmente por el

riñón, alrededor del 80%, el resto en las heces, y dicha excreción es lenta. La cinética de la nifedipina corresponde a un modelo de dos compartimientos, la vida media inicial es de unas 2.5 horas y la vida media de eliminación de 3.5 días.

Farmacodinamia

1. Corazón.

La nifedipina aumenta discretamente la frecuencia cardíaca.

2. Acción vascular.

La nifedipina posee una acción vasodilatadora, produce un discreto descenso tensional, -presión sistólica, diastólica y media-, con disminución de la resistencia periférica, cuando se emplea la vía bucal, con disminución de la post-carga cardíaca.

3. Circulación coronaria.

La nifedipina es capaz de aumentar el caudal sanguíneo coronario por vasodilatación, como lo demuestra la arteriografía coronaria, que también revela efectos espasmolíticos de la nifedipina.

La nifedipina es capaz de prevenir la aparición del dolor por el esfuerzo y las alteraciones electrocardiográficas de isquemia producidas en las pruebas ergométricas, en que disminuye el desnivel negativo del segmento ST producido por el ejercicio, a veces con normalización del mismo. Todos estos efectos se observan con la nifedipina administrada por vía bucal en tratamiento continuo y por vía sublingual antes del ejercicio.

La nifedipina es activa en la insuficiencia coronaria en la angina estable de esfuerzo, en que se produce una disminución y aun desaparición de los ataques anginosos y disminución o supresión de la necesidad del empleo de trinitrina.

Pero dicha droga es beneficiosa principalmente en la angina variante de Prinzmetal por espasmo coronario, en que los ataques anginosos disminuyen en frecuencia e intensidad, aun con desaparición de los mismos y disminución evidente del número de tabletas de trinitrina consumidas.

Modo de Acción Antianginosa:

- a) Vasodilatación coronaria, importante especialmente en la angina variante de Prinzmetal, por espasmo coronario.
- b) En los demás casos, interviene además una disminución del consumo de oxígeno por el miocardio que produce la nifedipina, evidenciado por la disminución del doble producto, frecuencia cardíaca por presión arterial sistólica, índice de dicho consumo, y dicha disminución puede obedecer a una reducción de la poscarga o resistencia periférica y también a una disminución del volumen cardíaco.

Mecanismo de Acción Vasodilatadora Coronaria.

La nifedipina tiene la propiedad de inhibir la corriente lenta de flujo de calcio, sobre todo a nivel de las arterias coronarias, pero también a nivel de otros vasos arteriales y en el miocardio, por lo que se le denomina antagonista de calcio o bien bloqueantes del canal lento de calcio. Como es sabido, el ión calcio desempeña un papel fundamental

en el acoplamiento excitación contracción del músculo cardiaco y el músculo arterial. La nifedipina, su acción antagonista del calcio se observa preferentemente en las arterias coronarias, mejor dicho en el tono del músculo liso vascular y cuya acción es antagonizada por la nifedipina, es decir por los denominados antagonistas del calcio, que reducen su influjo al músculo liso vascular coronario.

Toxicidad

La nifedipina es una droga poco tóxica, pero puede dar lugar a trastornos digestivos, cardiovasculares, nerviosos, alérgicos y aparición de edema.

- 1) Las manifestaciones digestivas son las náuseas vómitos, diarrea o constipación.
- 2) Los trastornos cardiovasculares consisten en enrojecimiento cutánea (vasodilatación periférica), cefalea, algunas veces hipotensión arterial, y otras palpitaciones.
- 3) Las manifestaciones nerviosas son los mareos, debilidad y otras manifestaciones asociadas con hipotensión postural.
- 4) Los trastornos alérgicos consisten en erupciones cutáneas urticarianas -alergia tipo I- principalmente.
- 5) El edema es generalmente maleolar, no se debe a insuficiencia cardiaca y su naturaleza no se conoce bien, puede tratarse de una vasodilatación arteriolar sin venodilatación.

No son manifestaciones importantes y desaparecen al interrumpirse el tratamiento.

Preparados, Vías de Administración y Dosis:

- * Nifedipina (Adalat, NR; Nifelat, NR; Tricol, NR).

 - * Biodisponibilidad: es bastante baja por el fenómeno del primer paso, es el 10% para la nifedipina.
 - * La nifedipina se administra por vía sublingual (masticando la cápsula) y bucal.
 - * La nifedipina se presenta en cápsulas de 10 y 20 mg. La dosificación inicial es de 10 mg tres veces al día; esta dosificación debe ser medida durante un período de 7 a 14 días para controlar los síntomas de angina. La dosificación efectiva usual es de 10 a 20 mg tres veces diarias, pero pueden ser necesarios 20 a 30 mg tres o cuatro veces diarias. La dosis diaria total no debe exceder los 180 mg.
- (4 y 8)

Usos Terapéuticos:

- * Angina variante.
 - * Angina inducida por esfuerzo.
 - * Angina inestable.
 - * Agente antiarrítmico
 - * Para retardar el progreso de la insuficiencia renal.
 - * Para reducir las lesiones por isquemia- reperfusión en el miocardio.
 - * Antihipertensivo .
- (4)

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

República

Dr. Karine Harrold Ceballos Barillas

Autora

Hosbet Gumb

Lic. Catelano Serrano Vives

Asesor

Imonegal

Licda. Lilia María Ordoñez Torallo

Co-asesora

Rojas

Licda. Beatriz Patrón de Jiménez

Directora

Rodolfo

Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

Decano