



Casa abierta al tiempo

**Universidad Autónoma Metropolitana**

**Unidad Xochimilco**



**División de Ciencias Biológicas y de la Salud Departamento de Sistemas  
Biológicos**

**Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

**Informe de actividades del Servicio Social:** Predicción del desempeño in-vivo de suspensiones con una mezcla binaria de fármacos antibióticos.

**Proyecto genérico correspondiente a:** Evaluación Biofarmacéutica de Medicamentos

**Alumno:**

Velázquez Sánchez César Enrique

**Matricula:** 2182029985

**Asesores:**

M. en C. José Raúl Medina López

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

**Lugar de realización:** Laboratorios de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102 y N-012 de UIDIS, Universidad Autónoma Metropolitana; Unidad Xochimilco.

**Fecha de inicio del proyecto:** 28 de agosto de 2022

**Fecha de término del proyecto:** 28 de febrero de 2023

**ABRIL 2024**

## ÍNDICE

Introducción.....	2
Marco teórico.....	4
Sulfametoxazol y Trimetoprima.....	4
Suspensiones orales.....	6
Perfil de disolución y Disolutores.....	7
Modelo Dependiente.....	7
Cinética de disolución.....	8
Orden Cero.....	8
Primer Orden.....	8
Weibull.....	8
Hixon-Crowell.....	8
Higuchi.....	9
Korsmeyer-Peppas.....	9
Makoid-Banakar.....	9
Modelo independiente.....	10
Porcentaje de eficiencia de disolución (%ED).....	10
Tiempo medio de disolución (TMD).....	10
Convolución.....	10
Correlación IVIV.....	10
Objetivos.....	12
General.....	12
Específico.....	12
Desarrollo experimental.....	13
Productos.....	13
Material, reactivos y equipos.....	13
Métodos.....	14
Resultados y análisis de resultados.....	17
Objetivos y metas alcanzadas.....	29
Conclusiones.....	30
Referencias.....	31
Resumen.....	35

## INTRODUCCIÓN

De manera rutinaria la identificación y cuantificación de compuestos farmacéuticos en mezclas binarias se lleva a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución, sin embargo, cuando en los laboratorios analíticos no es posible contar con un equipo de esta índole o se pretende evitar el uso de disolventes orgánicos, tóxicos y costosos, el análisis espectroscópico se vuelve una opción adecuada (Sánchez & Bosch, 2009). De manera general, en las regiones del espectro: ultravioleta, visible e infrarrojo, se utilizan solo para la identificación o cuantificación de un solo compuesto, pero cuando en una mezcla se presentan dos o más fármacos, es necesario considerar otras propiedades. La espectroscopia UV- VIS derivativa nos permite identificar y cuantificar iones metálicos, fármacos puros o mezclas de fármacos en formas farmacéuticas (Bosch & Sanchez, 2013). Tal como menciona el artículo de Pérez et al. (2013) la simplicidad operacional de la espectroscopia UV-VIS derivativa vuelve a este método idóneo para la realización de este trabajo.

Los antibióticos son la primera clase exitosa de medicamentos capaces de curar infecciones y han sido efectivos en su tratamiento (Fernandes & Martens, 2017). La mayoría de los antibióticos que se usan comúnmente hoy en día fueron descubiertos de la década de 1940 a la de 1960, es por ello que en su mayoría ya han perdido protección de patentes, y como ocurre con la mayoría de los medicamentos genéricos, tienen un precio bajo (Hutchings et al., 2019).

El sulfametoxazol (SMX) es un antibiótico que pertenece al grupo de las sulfonamidas, las cuales de forma general intervienen en la síntesis de folato, mediante la inhibición de dihidropteroato sintetasa, y han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas, como infecciones del tracto urinario, bronquitis y prostatitis para el ser humano. El SMX es efectivo contra ambos tipos de bacterias gram negativas y positivas, también se usa ampliamente en la industria de la cría de animales y la acuicultura para curar infecciones bacterianas (Wang & Wang, 2018).

En la mayoría de los países sugirieron usar Trimetoprima (TMP) en combinación con SMX, ya que actúan sinérgicamente inhibiendo dos pasos consecutivos de la síntesis de folato (Caron et al., 2017).

Las suspensiones son una forma farmacéutica líquida o semilíquida donde un principio activo que es poco soluble o insoluble se encuentra disperso en una fase líquida. Tales particularidades farmacotécnicas demandan el diseño y la ejecución de un perfil de disolución

de manera más compleja, metódica y estandarizada, con respecto a una forma farmacéutica convencional (Pérez, 2019). Sin embargo, la suspensión farmacéutica oral ha sido una de las formas de dosificación más favorables, en especial para pacientes pediátricos y geriátricos o pacientes incapaces de tolerar formas de dosificación sólidas. Comúnmente se prefiere la forma líquida debido a la facilidad de ingerir y la flexibilidad en la administración de dosis (Kathpalia & Currà, 2014).

La predicción del comportamiento del medicamento en humanos a través del cálculo de perfiles plasmáticos estimados por el método de convolución, a partir de datos in-vitro, es una herramienta adecuada para la evaluación biofarmacéutica de los medicamentos disponibles en México, ya que como menciona el estudio de Qureshi (2010) este método relaciona los parámetros farmacocinéticos del fármaco con la disolución del producto, lo cual es idóneo cuando ya hay información de concentración plasmática del medicamento por estudios in vivo.

## MARCO TEÓRICO

### Sulfametoxazol y Trimetoprima

Según la monografía de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (2012) este medicamento es la combinación de TMP y de SMX en una proporción de 1:5, la cual genera concentraciones plasmáticas en la proporción 1:20 que son las que generan una óptima actividad antibacteriana. Tanto el TMP como el SMX son, individualmente, fármacos antibacterianos eficaces de la familia de los antagonistas del folato. Inicialmente desarrollada para el tratamiento de las infecciones urinarias, la asociación TMP - SMX es muy versátil y se emplea en la prevención y tratamiento de numerosas infecciones. El mecanismo de acción de esta mezcla binaria consiste en inhibir enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano. El SMX es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación del ácido fólico a partir del PABA. Por su parte, el TMP se une a la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofólico (THF) a partir del dihidrofolato. El THF es la forma activa del ácido fólico sin el cual la bacteria no puede sintetizar timidina, lo que conduce a una interferencia en la síntesis de los ácidos nucleicos y de las proteínas. Al actuar mediante estos dos mecanismos diferentes, la combinación de TMP - SMX es sinérgica frente a un gran número de bacterias, tales como; *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*; *Streptococcus pneumoniae* y *S. viridans*; numerosas *Enterobacteriaceae*; *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, y *Stenotrophomonas maltophilia* (ANMAT, 2012).

La combinación TMP - SMX es rápida y extensamente absorbida por el tracto gastrointestinal. Después de una dosis única de 160 mg TMP + 800 mg SMX, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de 1-2 µg/ml y 40-60 µg/ml respectivamente al cabo de 1-4 horas. Después de dosis múltiples se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de equilibrio. Las concentraciones de ambos fármacos en el plasma se encuentran en la proporción de 1:20. El SMX se distribuye ampliamente en todos los tejidos y fluidos del organismo incluyendo los fluidos sinovial, pleural, peritoneal y ocular. También se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. De igual forma, el TMP es rápidamente distribuido en los tejidos y fluidos: se encuentran concentraciones elevadas de TMP en la bilis, humor acuoso, médula ósea, fluido prostático y vaginal. En el líquido cefalorraquídeo, las concentraciones suelen ser de un 30-50% en comparación a las de la sangre. Análogamente al SMX, el TMP se excreta en la leche materna y cruza la barrera placentaria. La unión a las proteínas del plasma es del 44% para el TMP y del 70% para el SMX (ANMAT, 2012).

Ambos fármacos se eliminan preferentemente por vía renal después de haber experimentado metabolismo en el hígado. Hasta el 80% del TMP y el 20% del SMX son eliminados en la orina sin alterar. Ambos productos se excretan por filtración glomerular con alguna secreción tubular. Parte del SMX se reabsorbe.

La vida media de eliminación del SMX oscila entre las 6-12 horas en los pacientes con la función renal normal y entre las 20-50 horas en los pacientes con insuficiencia renal. Por su parte, la vida media de eliminación del TMP es de unas 8-10 horas en los sujetos normales y de 20-50 horas en los pacientes con insuficiencia renal. Ambos fármacos son eliminados de forma significativa durante la diálisis (ANMAT, 2012).

En general las indicaciones terapéuticas para la dosificación oral corresponden a una dosis de 160 mg TMP + 800 mg de SMX cada 12 horas durante tres días en el caso de adultos. Este tratamiento se debe ampliar a 7 días en los pacientes con historia de infecciones urinarias recientes, diabéticos, mujeres que utilicen diafragma o embarazadas y personas de más de 65 años, y en el caso de niños mayores de 2 meses se recomiendan dosis de 7.5-8 mg/kg/día de TMP y 37.5-40 mg/kg/día de SMX divididas en dos administraciones diarias cada 12 horas durante 7 a 14 días (ANMAT, 2012).

La mezcla binaria de TMP-SMX está contraindicada en pacientes que muestren hipersensibilidad al TMP o a las sulfonamidas. Se han documentado algunos casos de fallecimiento secundario a un síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y necrosis hepáticas. De igual forma, la asociación TMP-SMX se debe usar con precaución en pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad a las sulfonamidas antidiabéticas orales, diuréticos tiazídicos o inhibidores de la anhidrasa carbónica, fármacos todos ellos con un parecido estructural al SMX. Por el contrario, no se han observado reacciones de hipersensibilidad cruzada entre las sulfonamidas y la furosemida (ANMAT, 2012).

Los pacientes con anemia megaloblástica no deben ser tratados con TMP-SMX dado que cada uno de los componentes podría empeorar su condición. Igualmente, esta asociación se debe utilizar con precaución en pacientes con deficiencia de folato y en los pacientes con supresión de la médula ósea. Puede producirse hemólisis y anemia hemolítica en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (ANMAT, 2012).

Como la mayor parte del SMX es metabolizado por el hígado, en los pacientes con insuficiencia hepática puede producirse un retraso en su metabolización con acumulación del producto y

el consiguiente aumento de reacciones adversas. Como todas las sulfonamidas, el SMX puede producir un ataque de porfiria aguda (ANMAT, 2012).

El TMP- SMX está clasificado dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Aunque no se han realizado estudios controlados durante el embarazo, debido a que puede interferir con el metabolismo del ácido fólico su uso se debe evitar siempre que sea posible. Sin embargo, a pesar de esto, se recomienda esta asociación para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en las mujeres embarazadas infectadas con el virus de VIH (ANMAT, 2012).

El uso de TMP - SMX está contraindicado durante la lactancia: ambos fármacos se excretan en la leche materna en cantidades significativas y pueden producir kernícterus en los lactantes (ANMAT, 2012).

Se han descrito casos de muertes secundarias al desarrollo de un síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con TMP - SMX. También se han descrito discrasias sanguíneas que se manifiestan como agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica, pancitopenia, y anemia hemolítica (en casos de deficiencia de G6PD). En caso de desarrollarse cualquiera de estos síndromes, el tratamiento con TMP - SMX se debe interrumpir inmediatamente. El desarrollo de una hipersensibilidad al TMP - SMX se manifiesta como fiebre y prurito y es más frecuente con los pacientes con SIDA, al igual que las discrasias sanguíneas causadas por este medicamento. Este experimento está basado en la presentación de suspensión oral de 40 mg/200 mg/5 ml (ANMAT, 2012).

### **Suspensiones orales**

Las suspensiones de fármacos se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica para la producción de formas farmacéuticas para diferentes vías de administración; por ejemplo, oral, parenteral e inhalación. Las suspensiones farmacéuticas pueden parecer formulaciones simples, pero pueden presentar muchos problemas técnicos tanto para la industria manufacturera como para el farmacéutico individual.

Las sustancias pueden ser químicamente inestables, insolubles en agua, desagradables, etc. A menudo se utilizan suspensiones como forma de dosificación cuando el fármaco es insoluble en agua y cuando no se recomienda el uso de agentes solubilizantes. Según el método de preparación, las suspensiones se pueden dividir en dos categorías, floculadas y sistemas defloculados (Edman, 1993).

En el artículo de Edman (1993) menciona que el tamaño de partícula de la fase sólida en las suspensiones es un asunto crítico ya que de no contar con el tamaño de partícula óptimo se puede cristalizar en determinadas circunstancias, además de que los demás excipientes pueden influir de igual manera.

### **Perfil de disolución y disolutores**

Los perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas es un proceso de prueba de laboratorio que intenta replicar in vitro el complejo proceso in vivo asociado con la tableta, tales como la desintegración y disolución en el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, este es un medio de prueba que las compañías farmacéuticas suelen realizar en formulaciones de dosificación oral para determinar el cumplimiento y liberar productos para su distribución y venta. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) enumera varias pruebas de disolución estandarizadas con métodos y aparatos, y el más utilizado de estos dispositivos es el aparato de prueba de disolución de paletas USP 2, generalmente denominado USP 2 (Wang et al., 2018).

En todos aquellos casos en los que las pruebas de disolución están limitadas por baja disponibilidad de fármaco, nuevos compuestos de alta potencia y dosis baja, baja capacidad analítica, sensibilidad, y la falta de medios o materiales de disolución bio-relevantes, los dispositivos de disolución como el USP 2 pueden no ser completamente apropiados para la tarea. En tales casos, se necesita un aparato de pequeño volumen, y varios tipos de paletas miniaturizados insertados en sistemas de mini recipientes que han sido desarrollados para este fin. El sistema de mini USP 2 más común incluye un recipiente de volumen reducido típicamente de 100 mL, hasta un máximo de 200 mL, un mini impulsor de paletas y una pequeña tapa (Wang et al., 2018).

En el estudio de Wang et al. (2018) se comprueba que las características hidrodinámicas de un mini recipiente y un sistema de prueba de disolución USP 2 no difieren y se pueden obtener perfiles de disolución similares.

### **Modelo dependiente**

Los métodos dependientes del modelo se basan en un procedimiento de ajuste de curvas adecuado para determinar el tipo de cinética de disolución que le corresponde (Simionato et al., 2018).



## **Cinética de disolución**

Existen modelos cinéticos que nos permiten determinar y analizar rápidamente la velocidad de liberación de un fármaco a partir de diferentes formas farmacéuticas. Estos modelos pueden prever la velocidad de liberación, el comportamiento de difusión del fármaco y las tasas de liberación (Kapoor et al., 2019). En los siguientes apartados se describen brevemente algunos de estos modelos matemáticos.

### **Orden cero**

El modelo de orden cero utiliza una ecuación se puede utilizar para describir la disolución del fármaco de varias formulaciones farmacéuticas de liberación de tipo modificado, por ejemplo; sistema transdérmico, tableta de matriz con formas de fármacos recubiertas de baja solubilidad, y sistema osmótico (Kapoor et al., 2019).

### **Primer orden**

Este modelo define la absorción o eliminación de fármacos incluso en una condición donde su mecanismo no es fácil de entender, teóricamente. Esta ecuación se utiliza para describir la disolución de los fármacos en forma de dosificación farmacéutica y se ha probado como modelado matemático de la liberación de un fármaco poco soluble en agua utilizando vehículos solubles en agua (Kapoor et al., 2019).

### **Weibull**

El modelo de Weibull se puede considerar como muy versátil ya que se configura con todo tipo de curvas de disolución, principalmente puede ser muy útil para comprender el sistema de administración de fármacos de tipo matriz y comparar sus perfiles de liberación (Kapoor et al., 2019).

En el estudio de Costa y Sousa Lobo (2001) se informó que este modelo puede acceder directamente y cuantificar la liberación de fármacos en relación con los datos de tiempo y ayuda a predecir el tiempo saturado.

### **Hixson-Crowell**

Este modelo explica el efecto de un cambio en el diámetro y el área superficial de las partículas sobre la velocidad de liberación del fármaco del sistema. Posiblemente se podría derivar una ecuación para un caso en el que se tenga un tamaño de partícula uniforme y que

podría afirmar que la velocidad de disolución depende de la raíz cúbica de las partículas (Kapoor et al., 2019).

### **Higuchi**

Higuchi desarrolló un modelo matemático en 1961 que podría explicar la liberación de un fármaco de su sistema matriz. Varias hipótesis forman parte de este modelo, como que la concentración del fármaco es máxima en la matriz, el ancho del sistema es mayor que el de las partículas del fármaco, la difusión del fármaco se produce en un solo medio, la disolución o el hinchamiento de la matriz es insignificante, el entorno de liberación siempre es en condiciones de sumidero, y la difusividad del fármaco es constante (Kapoor et al., 2019).

En el artículo de Siepmann y Peppas (2011) se menciona que la ecuación de Higuchi permite un cálculo muy fácil de liberación de fármacos a partir de un tipo de sistema complejo y facilita el entendimiento de sistemas de liberación controlada de fármacos.

### **Korsmeyer-Peppas**

El modelo de Korsmeyer-Peppas también es conocido como ley de potencia, y deriva de una ecuación que expresa de manera simple la liberación de un fármaco de un sistema polimérico. Esta ecuación se ha aplicado en la linealización de microesferas o microcápsulas para evaluar los datos de liberación (Kapoor et al., 2019).

### **Makoid-Banakar**

El modelo Makoid-Banakar abarca una combinación de cinéticas de liberación y disolución de fármacos de orden cero y de primer orden. Desde el momento en que la unidad de dosificación se coloca en el medio de disolución, hasta que todo el fármaco se disuelve o libera en el medio, el proceso de disolución se adhiere a una función continua (Banakar, 2021).

Es importante tener en cuenta que para que el modelo funcione de manera efectiva, debe haber una gran cantidad de puntos de datos para caracterizar adecuadamente cada porción, es decir, varias constantes de tasa integradas en el perfil. Además, la variabilidad de los datos debe ser mínima, ya que los datos muy variables pueden dar lugar a constantes de velocidad engañosas que no reflejan realmente el rendimiento funcional del producto (Banakar, 2021).

## **Modelo independiente**

Los métodos independientes del modelo generan un valor único a partir de un perfil de disolución, lo que permite comparar los datos directamente (Simionato et al., 2018).

## **Porcentaje de eficiencia de disolución (%ED)**

Es el porcentaje de la eficiencia de disolución se calcula como la relación porcentual del área bajo la curva de disolución hasta el momento del área del rectángulo descrito por 100% de disolución en el mismo punto de tiempo (Simionato et al., 2018).

## **Tiempo medio de disolución (TMD)**

El tiempo medio de disolución se determina a partir de las curvas acumulativas de principio activo disuelto en función del tiempo (Simionato et al., 2018).

## **Convolución**

El proceso de convolución implica la obtención de un perfil plasmático mediante los resultados de disolución de un fármaco, según Qureshi (2010) es un método viable para predecir el desempeño in vivo de un fármaco ya que la farmacocinética depende de las propiedades del fármaco, mientras que la disolución depende de las propiedades del producto farmacéutico, lo cual permite establecer una correlación IVIV.

## **Correlación IVIV**

La FDA define la correlación in vivo-in vitro (CIVIV) como mostrar una relación entre 2 parámetros, típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de entrada in vivo (Carrión et al., 1999).

La CIVIV se suele utilizar para predecir la absorción humana in vivo y perfiles de concentración plasmática basados en datos in vitro, para optimizar formas de dosificación, para establecer criterios de aceptación de disolución, y para establecer bioequivalencia basada en datos in vitro (Gomeni et al., 2019).

Existen distintos niveles de CIVIV, sin embargo, en este estudio es de mayor interés el nivel C que relaciona un punto de tiempo de disolución y un parámetro farmacocinético como ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  (Carrión et al., 1999).

Para establecer la correlación de nivel C se requiere el uso del método de convolución para determinar de manera proporcional la similitud entre los valores de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  ya que tal como menciona Qureshi (2010) este método relaciona los parámetros farmacocinéticos del fármaco con la disolución del producto, lo cual es adecuado cuando ya hay información de concentración plasmática del medicamento por estudios in vivo.

## **OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

### *Objetivo general*

Predecir el desempeño in-vivo de suspensiones con una mezcla binaria de fármacos antibióticos.

### *Objetivos específicos*

- Realizar pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de SMX y TMP en HCl 0.1 N y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8.
- Determinar el proceso de liberación de ambos fármacos en suspensión a partir del medicamento de referencia y un producto genérico con el Aparato 2 USP (minipaletas) en HCl 0.1 N a diferentes velocidades de agitación (50, 75 y 100 rpm).
- Estimar los perfiles plasmáticos de SMX y TMP por el método de convolución a partir de los datos in-vitro obtenidos.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### Productos

Para la presente comparación se utilizaron los medicamentos expresados en la tabla 1.

**Tabla 1. Productos comerciales**

Producto	Laboratorio	Clave	Lote	Caducidad
Bactrim®	Weser Pharma	(R)	R0400R01	ENE-2024
Bactropin®	Laboratorios Química	(G)	22010107	ENE-2024
	Son's		22020636	FEB-2024

### Material, reactivos y equipos

- Matracas volumétricos de 5, 10, 25, 50, 100 y 1000 ml.
- Micropipetas Eppendorf 100-1000 µL y 1-10 ml.
- Vasos de precipitados 10, 50, 100, 250, 1000 y 2000 ml.
- Pipetas Pasteur.
- Probetas de 10, 50 y 1000 ml.
- Pizetas con agua destilada.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Tubos de ensaye.
- Gradillas
- Jeringas de 10 ml
- Metanol grado reactivo, J.T. Baker.
- Ácido fosfórico grado reactivo, J.T. Baker.
- Ácido clorhídrico grado reactivo, J.T. Baker.
- Fosfato monobásico de potasio grado reactivo, J.T. Baker.
- Hidróxido de sodio grado reactivo, J.T. Baker.
- Agua destilada.
- Estándar de SMX Sigma-Aldrich.
- Estándar de TMP Sigma-Aldrich.
- Balanza analítica Mettler AE 163.
- Balanza granataria Harvard Trip Ohaus.
- Parrilla de agitación.

- Membranas de nitrocelulosa Millipore® de 0.45 µm.
- Papel filtro Whatman® No.3.
- Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 35.
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro de 1 mm.
- Disolutor automatizado USP 2 Sotax AT-7 Smart.
- Vasos para disolutor de 200 mL
- Minipaletas para disolutor
- Medidor de pH edge blu (HI2202-01) HANNA®.

## MÉTODOS

### Curvas de calibración

Se prepararon curvas de calibración para establecer la linealidad, precisión y selectividad del método, de la siguiente manera.

Para realizar la curva de calibración se preparó una solución estándar para cada fármaco, para el TMP se pesaron 10 mg y se vertieron en un matraz volumétrico de 50 mL junto con 1 mL de metanol RA hasta el aforo con solución de HCl 0.1 N, y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8. Para preparar la solución estándar de SMX se pesaron 25 mg y se vertieron en un matraz volumétrico de 25 mL junto con 1 mL de metanol RA hasta el aforo con solución de HCl 0.1 N y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8 respectivamente. Antes del aforo de cada solución estándar se colocaron los matraces con cada principio activo y el metanol RA en el baño de ultrasonido durante 5 minutos.

De la solución estándar de TMP se toman alícuotas de 0.25, 0.50, 0.75, 1 y 1.25 mL y se vierten cada una en matraces volumétricos de 5 mL y se aforan con solución de HCl 0.1 N, y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8.

De la solución estándar de SMX se toman alícuotas de 1.225, 1.375, 1.5, 1.625 y 1.75 mL y se vertieron cada una en matraces volumétricos de 5 mL y se aforaron con solución de HCl 0.1 N y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8 respectivamente.

Se determinó la respuesta en derivada 1 ( $D^1$ ) entre 246-248 nm para TMP y 257-258 nm para SMX utilizando solución de HCl 0.1 N, y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8 respectivamente como blanco de ajuste para ambos, con una celda de cuarzo de 1 mm.

## Perfiles de disolución

Se colocaron 1600 mL de solución de HCl 0.1 N en el baño de ultrasonido durante 10 minutos con la función de desgasificado antes de llenar los 6 vasos de 200 mL del disolutor.

De cada vaso fueron sustituidos 2 mL de solución de HCl 0.1 N con 2 mL de suspensión (Bactropin o Bactrim respectivamente) y se ajustó el disolutor a (75/50/100) rpm respectivamente.

Durante 1 hora fueron tomadas muestras de 7 mL de cada vaso de manera manual y posteriormente a cada toma de muestra se hacía la reposición de medio nuevo en cada vaso. Las muestras fueron tomadas a los 15, 20, 30, 45 y 60 minutos y se efectuaba la filtración para obtener mejores lecturas desde el momento del muestreo.

Para las muestras de SMX se tomaron 4 mL de los 7 mL de cada vaso y se aforaron a 5 mL con solución de HCl 0.1 N en matraces volumétricos para posteriormente determinar la respuesta en  $D^1$ .

Para las muestras de TMP se tomaron 2 mL de los 7 mL de cada vaso y se aforaron a 5 mL con solución de HCl 0.1 N en matraces volumétricos para posteriormente determinar la respuesta en  $D^1$ .

Se determinó la respuesta en  $D^1$  entre 246-248 nm para TMP y 257-258 nm para SMX utilizando solución de HCl 0.1 N como blanco de ajuste para ambos, con una celda de cuarzo de 1 mm.

## Predicción de niveles plasmáticos (convolución)

Se utilizaron los datos de concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos ( $K_e$ ,  $T_{1/2}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{0-\infty}$ ) de Bactrim® reportados por Campero et al. (2007) especificados en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de referencia.

Bactrim®	SMX	TMP
$K_e$	0.079	0.099
$T_{1/2}$ (h)	9.12	7.15
$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	33.13	0.98
$ABC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}^{-1}$ )	414.15	10.38

Se realizó el ajuste con la ecuación de hipérbola de los datos del porcentaje de disolución promedio calculado a partir del perfil de disolución, utilizando el programa estadístico de Sigmaplot y se aplicó el proceso de convolución descrito por Qureshi (2010) con el fin de



predecir las concentraciones plasmáticas (la predicción de los datos se realizó hasta las 48 h). Los datos de concentración plasmática obtenidos con el complemento de Excel PKSolver. Se compararon los resultados del medicamento de referencia (R) y el genérico (G) mediante gráficas.

#### **Cálculo de porcentaje de predicción de error (%PE).**

A partir del valor  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_{0-\infty}$  de los datos estimados obtenidos de PKSolver y observados del estudio de Campero et al. (2007), se aplicó la siguiente ecuación:

$$\% PE = \frac{C_{m\acute{a}x} (obs) - C_{m\acute{a}x} (estimada)}{C_{m\acute{a}x} (obs)} \times 100$$

$$\% PE = \frac{ABC_{0-\infty} (obs) - ABC_{0-\infty} (estimada)}{ABC_{0-\infty} (obs)} \times 100$$

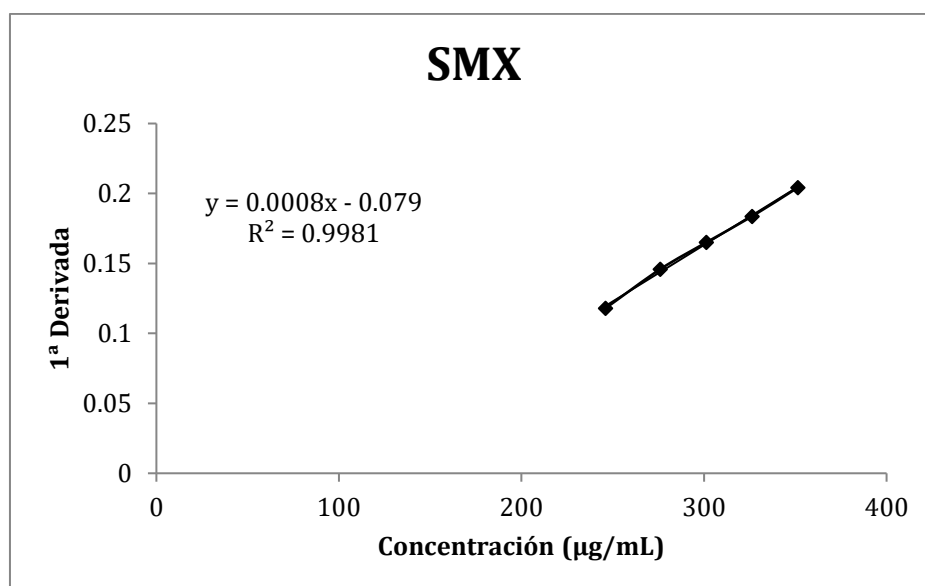
## RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

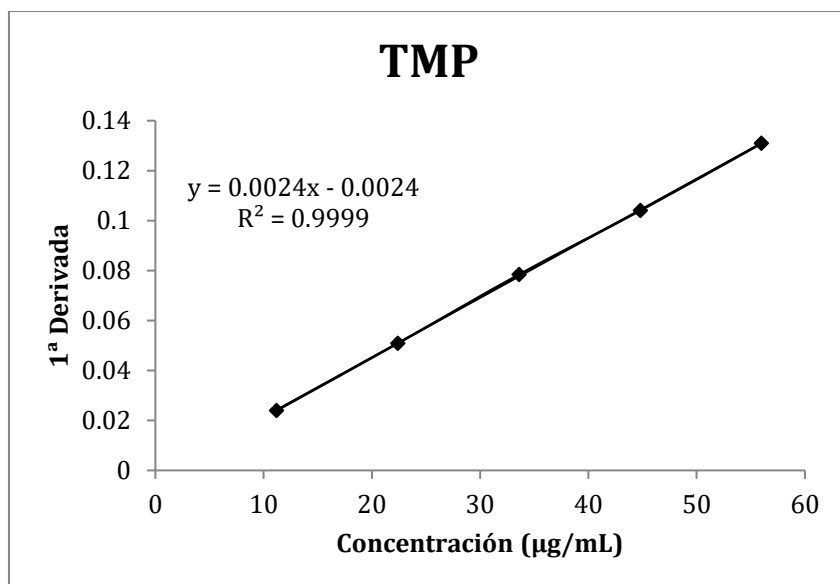
### Curvas de Calibración

Tabla 3. Resultados de Desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (%CV) de las curvas de calibración de SMX y TMP estándar a pH 1.2, pH 4.5, y pH 6.8. n=4.

SMX	Desviación estándar (DE)	%CV	TMP	Desviación estándar (DE)	%CV
<b>pH 1.2</b>					
Pendiente	1.06E-05	1.53	Pendiente	2.11E-05	0.89
R <sup>2</sup>	1.81E-03	0.18	R <sup>2</sup>	1.47E-04	0.01
<b>pH 4.5</b>					
Pendiente	7.1E-05	2.90	Pendiente	1.0E-04	2.55
R <sup>2</sup>	1.4E-03	0.14	R <sup>2</sup>	7.4E-05	0.01
<b>pH 6.8</b>					
Pendiente	7.5E-05	32.95	Pendiente	2.6E-05	1.13
R <sup>2</sup>	1.9E-03	0.19	R <sup>2</sup>	1.4E-04	0.01

La curva de calibración es utilizada como referencia debido a que representa la precisión y linealidad de una concentración conocida, el criterio de aceptación que debe cumplir es tener una R<sup>2</sup> >0.99, y un %CV menor a 3%. La Tabla 3 muestra que para pH 1.2 y 4.5 se cumplen los principios de linealidad y precisión para ambos fármacos, sin embargo, a pH 6.8 el SMX no cumple con la precisión.



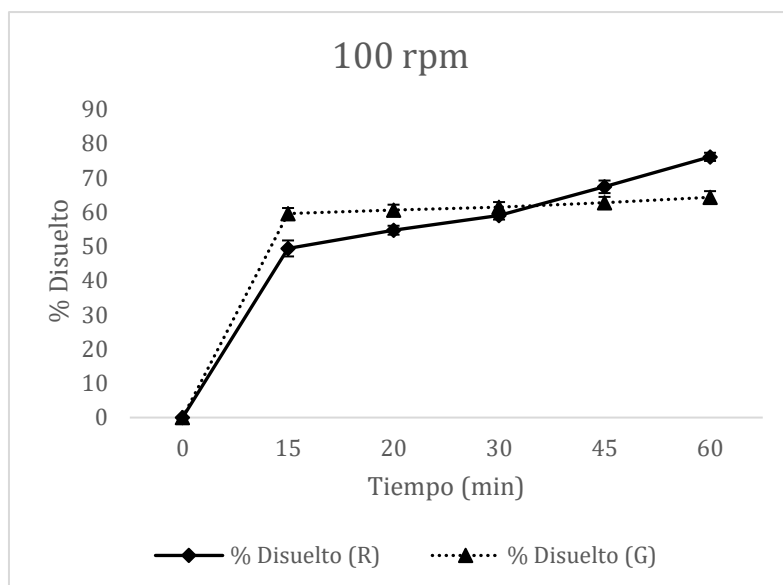
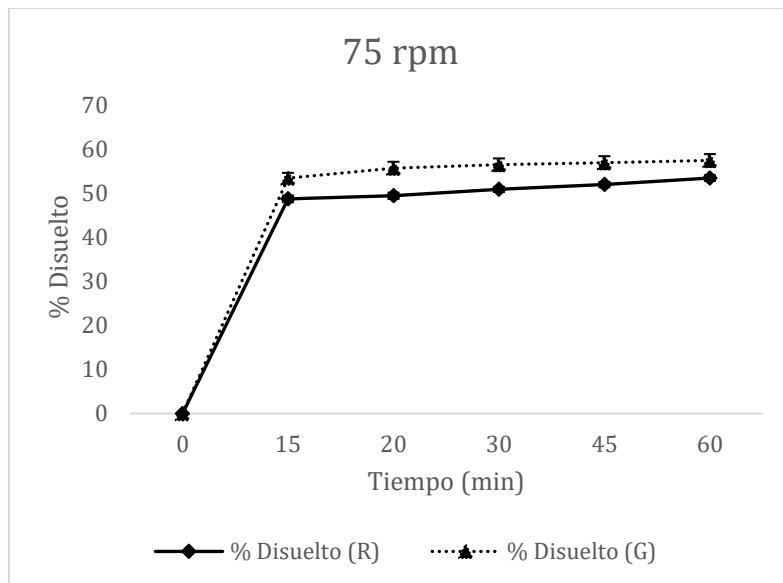
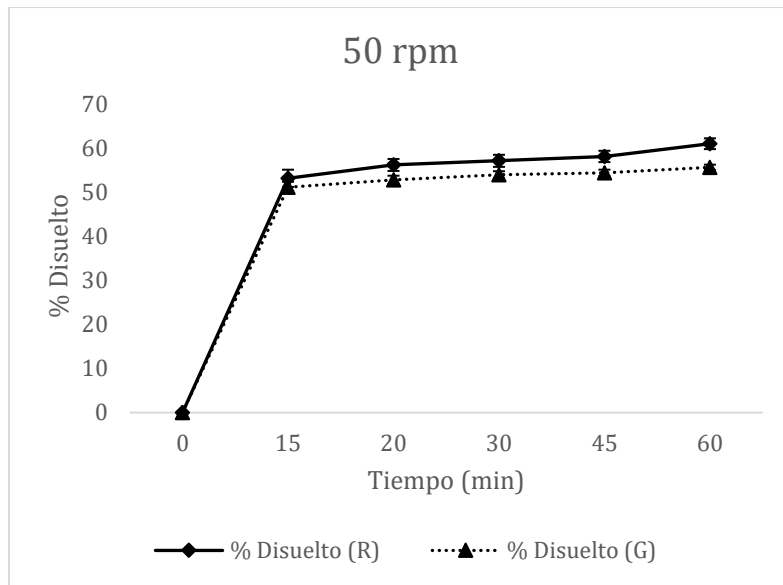


**Figura 1. Curvas de calibración de SMX y TMP estándar a pH 1.2**

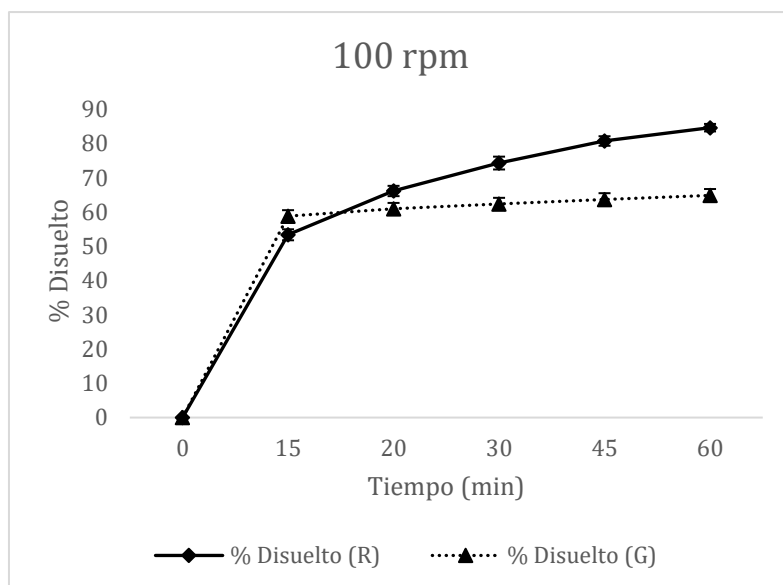
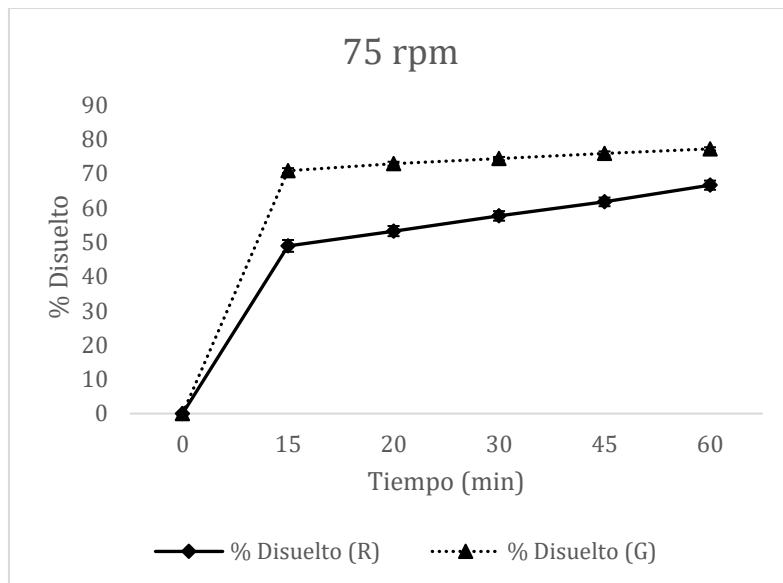
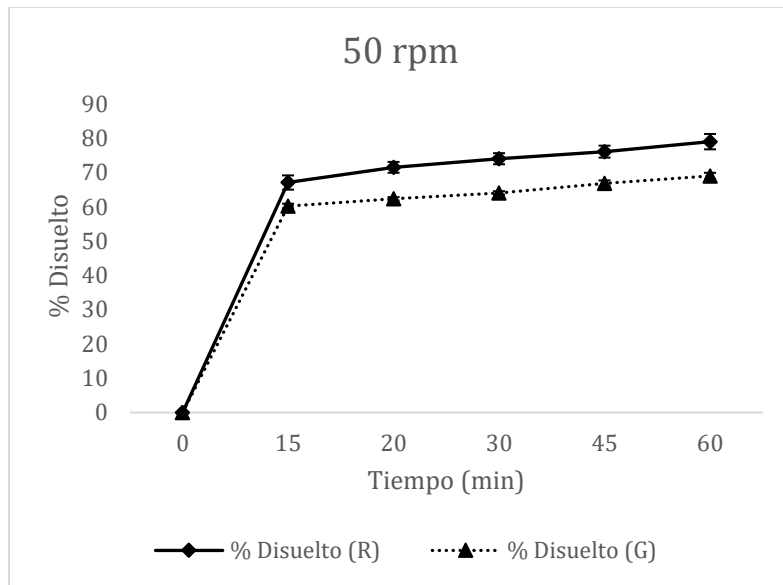
En la Figura 1 se muestra la linealidad de ambos fármacos en el pH establecido para este experimento.

### **Perfiles de disolución**

En la figura 2 se muestran los perfiles de disolución del SMX a distintas velocidades de agitación mientras que en la figura 3 se observan los perfiles de disolución del TMP. En ambos casos se compara el medicamento de referencia y el genérico, representando ambos principios activos a las mismas velocidades de agitación.



**Figura 2. Perfiles de disolución de SMX a distintas velocidades de agitación.**



**Figura 3. Perfiles de disolución de TMP a distintas velocidades de agitación.**

En el escrito de Bottini (2022) se describe que tanto SMX como TMP son fármacos de baja solubilidad y permeabilidad, lo cual coincide con los resultados mostrados en las Figuras 2 y 3, y la Tabla 3.

### Modelo independiente

**Tabla 4. Parámetros del modelo independiente (Eficiencia de disolución, Tiempo medio de disolución, y porcentaje disuelto a los 60 minutos) de ambos fármacos a distintos rpm de ambos medicamentos (R y G). Media  $\pm$  EE, n=12. \*p<0.05.**

	SMX		TMP	
	R	G	R	G
<b>50 rpm</b>				
ED (%)	49.95 $\pm$ 1.20*	46.93 $\pm$ 0.7*	64.49 $\pm$ 1.49*	56.55 $\pm$ 0.46*
TMD (min)	10.89 $\pm$ 0.64	9.41 $\pm$ 0.4	11.06 $\pm$ 0.43	10.86 $\pm$ 0.37
%Disuelto(60 min)	61.03 $\pm$ 1.22*	55.67 $\pm$ 0.6*	79.06 $\pm$ 2.24*	69.06 $\pm$ 0.91*
<b>75 rpm</b>				
ED (%)	44.58 $\pm$ 0.55*	49.07 $\pm$ 1.2*	50.6 $\pm$ 1.18*	65.06 $\pm$ 0.44*
TMD (min)	9.97 $\pm$ 0.3	8.75 $\pm$ 0.14	14.45 $\pm$ 0.38	9.46 $\pm$ 0.21
%Disuelto(60 min)	53.46 $\pm$ 0.66*	57.45 $\pm$ 1.45*	66.65 $\pm$ 1.34*	77.25 $\pm$ 0.47*
<b>100 rpm</b>				
ED (%)	53.69 $\pm$ 1.35	53.94 $\pm$ 1.42	63.38 $\pm$ 1.23	54.43 $\pm$ 1.55
TMD (min)	17.71 $\pm$ 0.55	9.38 $\pm$ 0.47	15.05 $\pm$ 0.43	9.64 $\pm$ 0.18
%Disuelto(60 min)	76.09 $\pm$ 1.19	64.28 $\pm$ 1.8	84.6 $\pm$ 1.09	64.84 $\pm$ 1.86

En la Tabla 4 se muestra que a 100 rpm se disuelve un mayor porcentaje se obtiene la eficiencia de disolución más alta, exceptuando el TMP de la formulación genérica, que se disuelve más a 75 rpm.

## Modelo dependiente

Tabla 5. Valores de  $r^2$  ajustada y el criterio de información de Akaike (AIC) de las cinéticas de disolución de SMX a distintas velocidades de agitación.

SMX	Orden cero	Primer orden	Weibull	Hixon-Crowell	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Makoid-Banakar	Logistic
<b>50 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-78.8343	-33.3765	0.8502	-45.3474	-19.4867	0.8915	0.8379	0.8919
G	-205.3212	-101.2873	0.9549	-130.2643	-55.8146	0.9218	0.9102	0.9260
<b>AIC</b>								
R	41.34	37.12	10.48	38.62	34.53	8.89	10.87	8.88
G	41.04	37.53	-0.57	38.77	34.59	2.21	2.87	1.93
<b>75 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-146.6430	-76.4856	0.9887	-96.4215	-38.5817	0.9867	0.9904	0.9842
G	-281.8653	-131.7156	0.9964	-172.6121	-78.7921	0.7863	0.8595	0.7948
<b>AIC</b>								
R	40.38	37.15	-6.49	38.30	33.79	-5.63	-7.30	-4.77
G	41.60	37.82	-14.26	39.16	35.28	6.22	4.10	6.02
<b>100 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-2.7749	0.2104	0.9828	-0.3863	0.6130	0.9792	0.9892	0.9464
G	-232.3272	-89.5009	0.9789	-124.9611	-63.5442	0.9693	0.9824	0.9644
<b>AIC</b>								
R	39.16	31.33	12.74	34.15	27.77	13.72	10.39	18.45
G	42.44	37.70	-3.59	39.36	36.01	-1.68	-4.50	-0.95

Tabla 6. Valores de  $r^2$  ajustada y AIC de las cinéticas de disolución de TMP a distintas velocidades de agitación.

TMP	Orden cero	Primer orden	Weibull	Hixon-Crowell	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Makoid-Banakar	Logistic
<b>50 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-49.2265	-7.6804	0.9675	-13.0481	-11.1441	0.9457	0.9366	0.9592
G	-65.1741	-19.8917	0.9892	-30.0052	-15.4468	0.9918	0.9909	0.9873
<b>AIC</b>								
R	43.64	34.87	7.46	37.27	36.54	10.06	10.80	8.63
G	42.42	36.66	-0.63	38.63	35.46	-1.97	-1.51	0.19
<b>75 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-9.0918	-2.2828	0.9858	-3.9067	-0.6853	0.9903	0.9856	0.9894
G	-187.6109	-35.5062	0.9896	-54.1563	-50.4568	0.9814	0.9809	0.9866
<b>AIC</b>								
R	39.89	34.27	7.60	36.28	30.94	5.72	7.65	6.16
G	44.25	36.04	-4.23	38.10	37.76	-1.30	-1.20	-2.97
<b>100 rpm</b>								
<b><math>r^2</math> ajustada</b>								
R	-3.1050	0.7189	0.9982	0.3090	0.4864	0.8979	0.9556	0.9680
G	-142.6600	-52.1391	0.9908	-74.1418	-37.5024	0.9627	0.9695	0.9690
<b>AIC</b>								
R	41.23	27.82	3.19	32.32	30.84	23.32	19.13	17.52
G	42.39	37.42	-5.35	39.15	35.81	1.66	0.64	0.74

En el estudio de Lin y Kawashima (1987) se evaluaron formulaciones de SMX en tabletas con ftalato acetato de celulosa (CAP) como recubrimiento entérico y se sugieren como modelos cinéticos probables Primer orden, Hixon-Crowell y Weibul debido a la naturaleza de la forma farmacéutica en cuestión, sin embargo, para este estudio se esperaría que ninguno de esos modelos ajuste para SMX ya que se trata de una suspensión, y tal como se muestra en la Tabla 5 el SMX ajusta mejor en el modelo de Makoid-Banakar, ya que en este caso no hubo mucha variabilidad de los datos de los perfiles de disolución tal como se muestra en la Figura 2. De igual forma para entender la discrepancia en el ajuste de modelo de parte del TMP es necesario retomar la idea que se presenta en el escrito de Bottini (2022) que indica que a pesar de que ambos fármacos naturalmente tienen baja solubilidad y permeabilidad, la viscosidad de la suspensión es un factor muy relevante en el comportamiento que puede tener la suspensión durante la disolución, y el agente suspensor que es el elemento de la formulación que determina la viscosidad interactúa de manera distinta con cada fármaco.



## Convolución

En los siguientes gráficos se muestran los comparativos entre ambos medicamentos de los perfiles plasmáticos estimados de cada fármaco a diferentes velocidades de agitación.

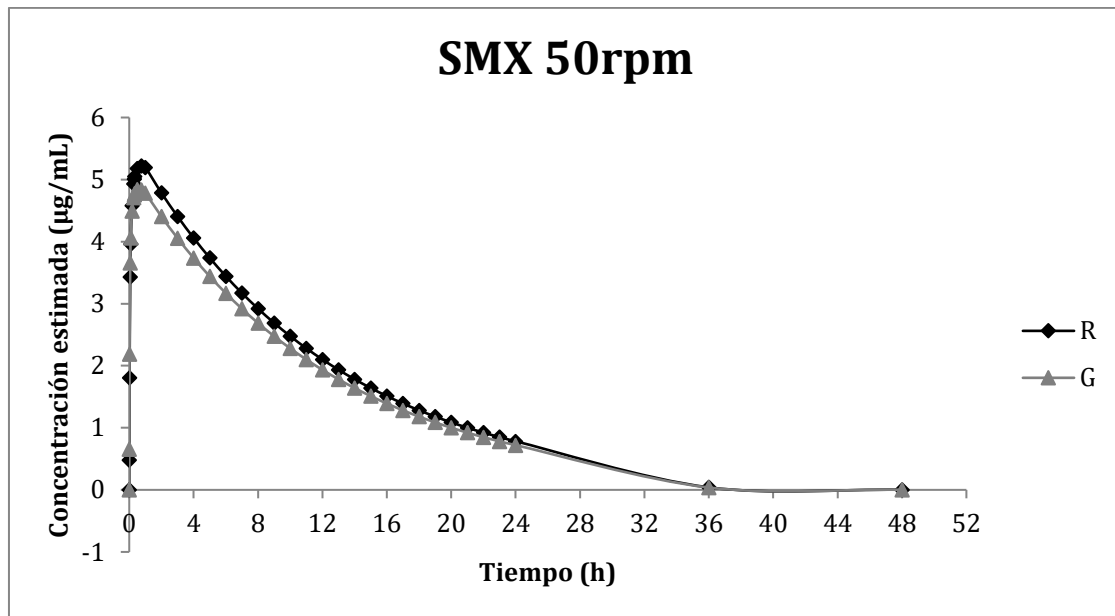


Figura 4. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de SMX del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 50 rpm.

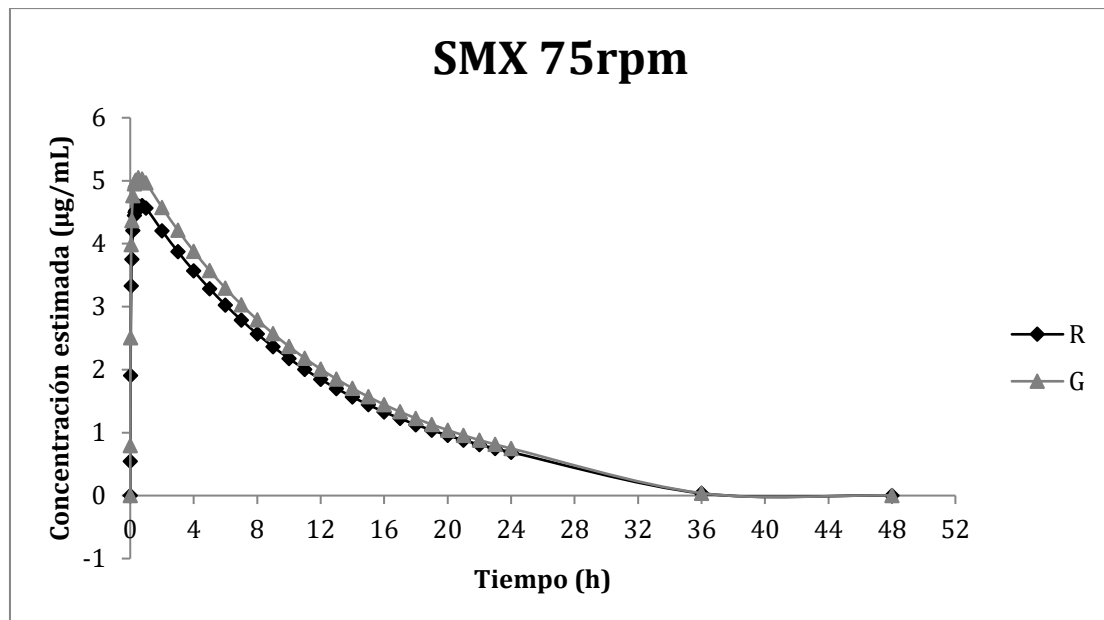


Figura 5. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de SMX del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 75 rpm.

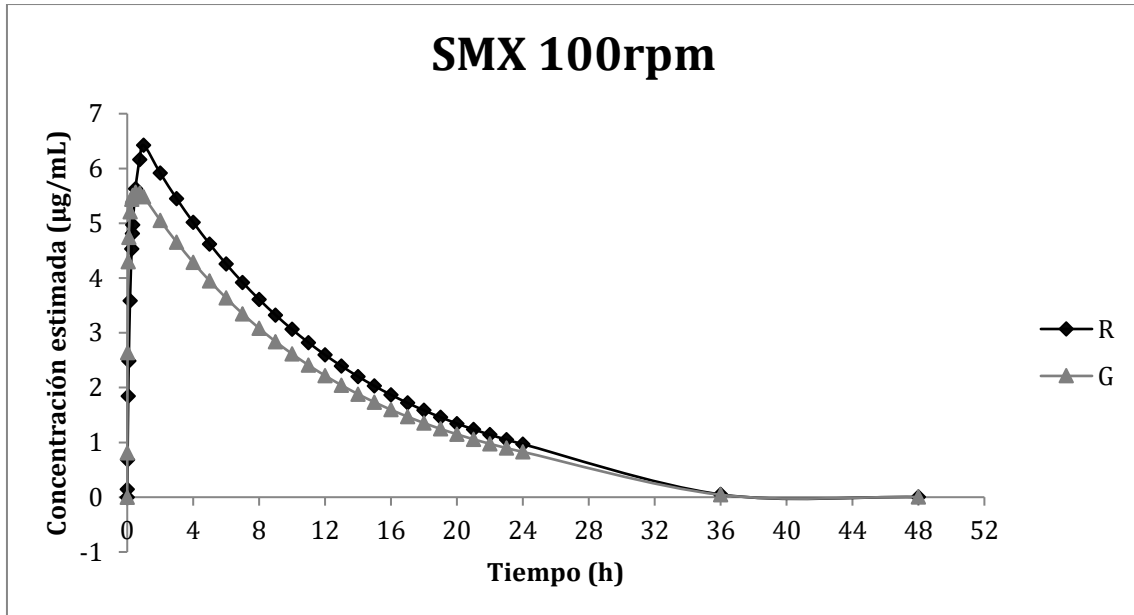


Figura 6. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de SMX del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 100 rpm.

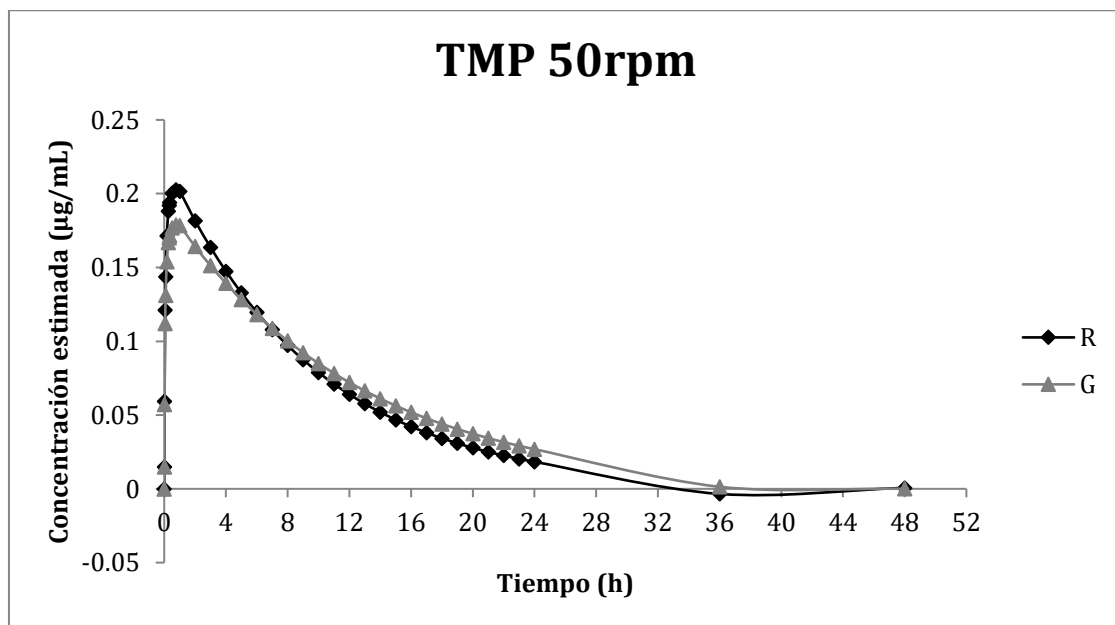


Figura 7. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de TMP del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 50 rpm.

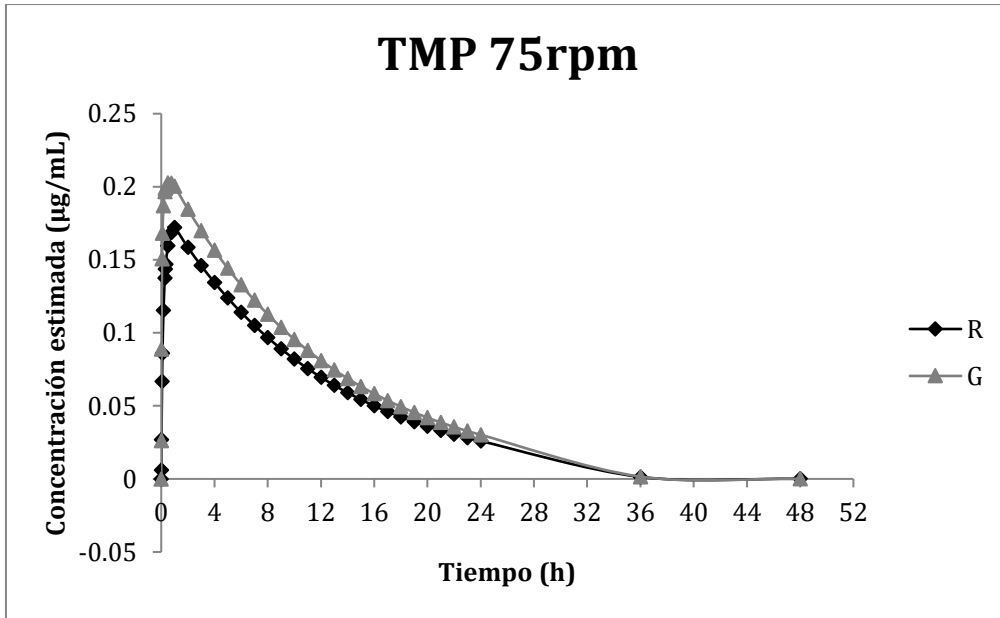


Figura 8. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de TMP del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 75 rpm.

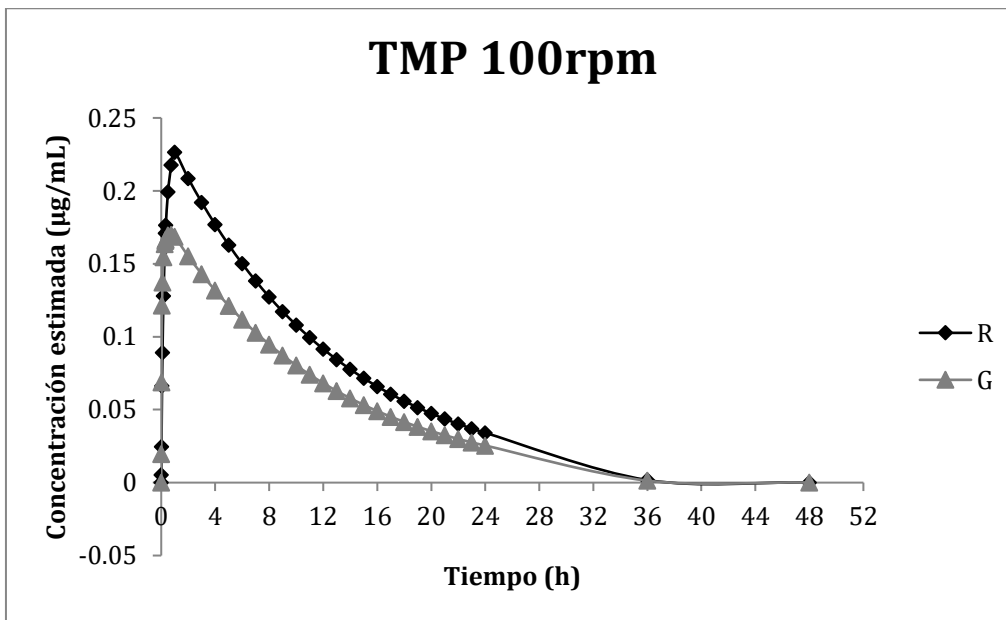


Figura 9. Comparación de perfiles plasmáticos estimados de TMP del medicamento de referencia (R) y genérico (G) a 100 rpm.

## Parámetros ajustados mediante PKSolver

**Tabla 7. Valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC  $0-\infty$  de SMX ajustados mediante PKSolver.**

SMX	50 rpm	75 rpm	100 rpm
<b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b>			
R	5.21	4.62	6.28
G	4.86	5.07	5.59
<b>ABC <math>0-\infty</math></b>			
R	68.48	60.25	82.92
G	63.11	65.60	72.42

**Tabla 8. Valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC  $0-\infty$  de TMP ajustados mediante PKSolver.**

TMP	50 rpm	75 rpm	100 rpm
<b><math>C_{m\acute{a}x}</math></b>			
R	0.20	0.17	0.22
G	0.18	0.20	0.17
<b>ABC <math>0-\infty</math></b>			
R	2.70	2.24	2.92
G	2.35	2.64	2.22

## Cálculo de %PE

**Tabla 9. Valores de %PE de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC  $0-\infty$  de SMX.**

SMX	50 rpm	75 rpm	100 rpm
<b>%PE <math>C_{m\acute{a}x}</math></b>			
R	21.39	30.28	5.16
G	26.68	23.48	15.69
<b>%PE ABC <math>0-\infty</math></b>			
R	17.33	27.26	0.11
G	23.81	20.80	12.57

**Tabla 10. Valores de %PE de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC  $0-\infty$  de TMP.**

TMP	50 rpm	75 rpm	100 rpm
<b>%PE <math>C_{m\acute{a}x}</math></b>			
R	4.12	13.64	13.07
G	9.12	3.72	13.13
<b>%PE ABC <math>0-\infty</math></b>			
R	30.04	7.93	40.89
G	13.15	27.38	7.07

De acuerdo con la Tabla 9 es a 100 rpm que la predicción es más acertada para SMX, sin embargo, debido a las diferencias en la formulación, y en la tabla 10 se observa que el

medicamento de referencia tiene la predicción de ABC 0-∞ de TMP más acertada a 75 rpm mientras que el genérico a 100 rpm. Sin embargo, el menor %PE de C<sub>máx</sub> para cada medicamento varía dependiendo la velocidad de agitación, aunque a 100 rpm tienen una predicción muy similar ambas formulaciones.

## **OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS**

Se logró predecir el comportamiento *in vivo* de la mezcla binaria de SMX-TMP planteado en la presente investigación mediante el método de convolución tal como muestran los resultados.

Los objetivos específicos también fueron alcanzados de manera consecutiva, ya que las pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea en los distintos medios de disolución resultaron ser precisas y exactas, de igual modo se determinó el proceso de liberación de ambos fármacos en suspensión ya que el modelo resultante parece estar sustentado de acuerdo a las referencias y el método de convolución obtuvo un nivel de predicción aceptable de acuerdo al estudio de bioequivalencia consultado, ya que bajo ciertas condiciones el %PE es menor a 15.

## **CONCLUSIONES**

El método de convolución permite determinar de manera proporcional la similitud entre los valores de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  ya que este método relaciona los parámetros farmacocinéticos del fármaco con la disolución del producto, lo cual es idóneo cuando ya hay información de concentración plasmática del medicamento por estudios *in vivo*. Por tal motivo es necesario que el producto coincida con la forma farmacéutica, en este caso se trató de suspensión oral, y fue posible obtener buenos niveles de predicción.

A pesar de que el medicamento analizado es una mezcla binaria, el método de convolución permite predicciones establecidas dentro del rango de aceptación ya que el método de cuantificación y determinación son válidos.

## REFERENCIAS

- ANMAT. (2012). *TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL EN VADEMECUM*. iqb. Recuperado 18 de febrero de 2023, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t074.htm>
- Banakar, U. (2021). *Pharmaceutical Dissolution Testing, Bioavailability, and Bioequivalence: Science, Applications, and Beyond*. John Wiley & Sons, pp, 93. <https://doi.org/10.1002/9781119634645.ch4>
- Bosch, C., & Sanchez, F. (2013). Recent applications in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2009–2011. *Microchemical Journal*, 106, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.05.012>
- Bottini, J. (2022). *Ficha 9-22: Biofarmacia y el sistema de clasificación biofarmacéutica*. Colegio de farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Recuperado 2 de septiembre de 2023, de <https://www.colfarma.info/colfarma/wp-content/uploads/2022/01/BIOFARMACIA.pdf>
- Campero, R. A., Escudero, R. B., Del Cisne Valle Alvarez, D., De La Parra, M. G., Montalvo, S. N., Fraga, V. B., Hernandez, R. S., & De Lago Acosta, A. (2007). Bioequivalence of two commercial preparations of trimethoprim/sulfamethoxazole: a randomized, single-dose, single-blind, crossover trial. *Clinical Therapeutics*, 29(2), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.02.018>
- Caron, F., Wehrle, V., & Etienne, M. (2017). The comeback of trimethoprim in France. *Medicine Et Maladies Infectieuses*, 47(4), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.12.001>
- Carrión, D., González, C., Olivera, L., & Correa, A. (1999). BIOEQUIVALENCIA. INTRODUCCIÓN A LA CORRELACIÓN IN VIVO-IN VITRO. PARTE I. *Rev Cubana Farm*, 33(2), 137–142. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151999000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151999000200010)
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123-133. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(01)00095-1)
- Edman, P. (1993). Pharmaceutical Formulations— Suspensions and Solutions. *Journal of aerosol medicine*, 7(s1), S-6. <https://doi.org/10.1089/jam.1994.7.suppl.1.s-3>
- Fernandes, P., & Martens, E. (2017). Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology*, 133, 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>
- Gomeni, R., Fang, L. L., Bressolle-Gomeni, F., Spencer, T. J., Faraone, S. V., & Babiskin, A. (2019). A General Framework for Assessing *In vitro/In vivo* Correlation as



- a Tool for Maximizing the Benefit-Risk Ratio of a Treatment Using a Convolution-Based Modeling Approach. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(2), 97–106. <https://doi.org/10.1002/psp4.12378>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
  - Kapoor, D., Jain, S., Verma, K. G., Sharma, S., Pethe, A. M., & Tekade, R. K. (2019). Fundamentals of diffusion and dissolution: dissolution testing of pharmaceuticals. *Elsevier eBooks*, 1-45. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814487-9.00001-6>
  - Kathpalia, H., & Currà, A. (2014). Novel Oral Suspensions: A Review. *Current Drug Delivery*, 11(3), 338-358. <https://doi.org/10.2174/1567201811666140113114926>
  - Lin, S., & Kawashima, Y. (1987). Drug Release from Tablets Containing Cellulose Acetate Phthalate As an Additive or Enteric-Coating Material. *Pharmaceutical Research*, 04(1), 70-74. <https://doi.org/10.1023/a:1016442330193>
  - Pérez, V., (2019). 4 puntos importantes para considerar en los Perfiles de Disolución de Suspensiones. <https://farmazine.mx/articulos/4-puntos-importantes-a-considerar-en-los-perfiles-de-disolucion-de-suspensiones>
  - Pérez, I., Aguilera, I., Casals, M., Ábalos, A., Pérez, R. (2013). Evaluation by means of derivative UV-VIS spectrophotometry of the degradation 2- chlorophenol. *Revista Cubana de Química*, 25(3). <https://cubanaquimica.uo.edu.cu/index.php/cq/article/view/633/606>
  - Qureshi, S., (2010). In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC) and Determining Drug Concentrations in Blood from Dissolution Testing A Simple and Practical Approach. *The Open drug delivery journal*, 4(2), 38-47. <https://doi.org/10.2174/1874126601004020038>
  - Sánchez Rojas, F., & Bosch Ojeda, C. (2009). Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2004–2008. *Analytica Chimica Acta*, 635(1), 22-44. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.039>
  - Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, 418(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>
  - Simionato, L. D., Petrone, L., Baldut, M., Bonafede, S. L., & Segall, A. I. (2018). Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Journal of The Saudi Pharmaceutical Society*, 26(4), 578-584. <https://doi.org/10.1016/j.isps.2018.01.015>

- Wang, B., Bredael, G., & Armenante, P. M. (2018). Computational hydrodynamic comparison of a mini vessel and a USP 2 dissolution testing system to predict the dynamic operating conditions for similarity of dissolution performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1-2), 112-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.002>
- Wang, J., & Wang, S. (2018). Microbial degradation of sulfamethoxazole in the environment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(8), 3573-3582. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8845-4>

**Vo. Bo. de los asesores respecto a los contenidos académicos**



---

M. en C. José Raúl Medina López



---

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura



Casa abierta al tiempo

**Universidad Autónoma Metropolitana**

**Unidad Xochimilco**



**División de Ciencias Biológicas y de la Salud Departamento de Sistemas Biológicos**

**Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

**Informe de actividades del Servicio Social:** Predicción del desempeño in-vivo de suspensiones con una mezcla binaria de fármacos antibióticos.

**Proyecto genérico correspondiente a:** Evaluación Biofarmacéutica de Medicamentos

**Alumno:**

Velázquez Sánchez César Enrique

**Domicilio:** Rtno 407 de oriente 178 A, # 2D Col. Unidad Modelo Iztapalapa, CDMX

**Teléfono:** 5540693405

**Matricula:** 2182029985

**Asesores:**

M. en C. José Raúl Medina López

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

**Lugar de realización:** Laboratorios de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102 y N-012 de UIDIS, Universidad Autónoma Metropolitana; Unidad Xochimilco.

**Fecha de inicio del proyecto:** 28 de agosto de 2022

**Fecha de término del proyecto:** 28 de febrero de 2023

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

De manera rutinaria la identificación y cuantificación de compuestos farmacéuticos en mezclas binarias se lleva a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución, sin embargo, cuando en los laboratorios analíticos no es posible contar con un equipo de esta índole o se pretende evitar el uso de disolventes orgánicos, tóxicos y costosos, el análisis espectroscópico se vuelve una opción adecuada (Sánchez & Bosch, 2009). De manera general, en las regiones del espectro: ultravioleta, visible e infrarrojo, se utilizan solo para la identificación o cuantificación de un solo compuesto, pero cuando en una mezcla se presentan dos o más fármacos, es necesario considerar otras propiedades. La espectroscopia UV- VIS derivativa nos permite identificar y cuantificar iones metálicos, fármacos puros o mezclas de fármacos en formas farmacéuticas (Bosch & Sanchez, 2013). Tal como menciona el artículo de Pérez et al. (2013) la simplicidad operacional de la espectroscopia UV-VIS derivativa vuelve a este método idóneo para la realización de este trabajo.

Los antibióticos son la primera clase exitosa de medicamentos capaces de curar infecciones y han sido efectivos en su tratamiento (Fernandes & Martens, 2017). La mayoría de los antibióticos que se usan comúnmente hoy en día fueron descubiertos de la década de 1940 a la de 1960, es por ello que en su mayoría ya han perdido protección de patentes, y como ocurre con la mayoría de los medicamentos genéricos, tienen un precio bajo (Hutchings et al., 2019).

El sulfametoxazol (SMX) es un antibiótico que pertenece al grupo de las sulfonamidas, las cuales de forma general intervienen en la síntesis de folato, mediante la inhibición de dihidropteroato sintetasa, y han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas, como infecciones del tracto urinario, bronquitis y prostatitis para el ser humano. El SMX es efectivo contra ambos tipos de bacterias gram negativas y positivas, también se usa ampliamente en la industria de la cría de animales y la acuicultura para curar infecciones bacterianas (Wang & Wang, 2018).

En la mayoría de los países sugirieron usar Trimetoprima (TMP) en combinación con SMX, ya que actúan sinérgicamente inhibiendo dos pasos consecutivos de la síntesis de folato (Caron et al., 2017).

Las suspensiones son una forma farmacéutica líquida o semilíquida donde un principio activo que es poco soluble o insoluble se encuentra disperso en una fase líquida. Tales

particularidades farmacotécnicas demandan el diseño y la ejecución de un perfil de disolución de manera más compleja, metódica y estandarizada, con respecto a una forma farmacéutica convencional (Pérez, 2019). Sin embargo, la suspensión farmacéutica oral ha sido una de las formas de dosificación más favorables, en especial para pacientes pediátricos y geriátricos o pacientes incapaces de tolerar formas de dosificación sólidas. Comúnmente se prefiere la forma líquida debido a la facilidad de ingerir y la flexibilidad en la administración de dosis (Kathpalia & Currà, 2014).

La predicción del comportamiento del medicamento en humanos a través del cálculo de perfiles plasmáticos estimados por el método de convolución, a partir de datos in-vitro, es una herramienta adecuada para la evaluación biofarmacéutica de los medicamentos disponibles en México, ya que como menciona el estudio de Qureshi (2010) este método relaciona los parámetros farmacocinéticos del fármaco con la disolución del producto, lo cual es idóneo cuando ya hay información de concentración plasmática del medicamento por estudios in vivo.

## **OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

### *Objetivo general*

Predecir el desempeño in-vivo de suspensiones con una mezcla binaria de fármacos antibióticos.

### *Objetivos específicos*

- Realizar pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de SMX y TMP en HCl 0.1 N y soluciones amortiguadoras de pH 4.5 y 6.8.
- Determinar el proceso de liberación de ambos fármacos en suspensión a partir del medicamento de referencia y un producto genérico con el Aparato 2 USP (minipaletas) en HCl 0.1 N a diferentes velocidades de agitación (50, 75 y 100 rpm).

Estimar los perfiles plasmáticos de SMX y TMP por el método de convolución a partir de los datos in-vitro obtenidos.

## **CONCLUSIONES**

El método de convolución permite determinar de manera proporcional la similitud entre los valores de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  ya que este método relaciona los parámetros farmacocinéticos del fármaco con la disolución del producto, lo cual es idóneo cuando ya hay información de concentración plasmática del medicamento por estudios *in vivo*. Por tal motivo es necesario que el producto coincida con la forma farmacéutica, en este caso se trató de suspensión oral, y fue posible obtener buenos niveles de predicción.

A pesar de que el medicamento analizado es una mezcla binaria, el método de convolución permite predicciones establecidas dentro del rango de aceptación ya que el método de cuantificación y determinación son válidos.



## REFERENCIAS

- ANMAT. (2012). *TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL EN VADEMECUM*. iqb. Recuperado 18 de febrero de 2023, de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t074.htm>
- Banakar, U. (2021). *Pharmaceutical Dissolution Testing, Bioavailability, and Bioequivalence: Science, Applications, and Beyond*. John Wiley & Sons, pp, 93. <https://doi.org/10.1002/9781119634645.ch4>
- Bosch, C., & Sanchez, F. (2013). Recent applications in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2009–2011. *Microchemical Journal*, 106, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.05.012>
- Bottini, J. (2022). *Ficha 9-22: Biofarmacia y el sistema de clasificación biofarmacéutica*. Colegio de farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Recuperado 2 de septiembre de 2023, de <https://www.colfarma.info/colfarma/wp-content/uploads/2022/01/BIOFARMACIA.pdf>
- Campero, R. A., Escudero, R. B., Del Cisne Valle Alvarez, D., De La Parra, M. G., Montalvo, S. N., Fraga, V. B., Hernandez, R. S., & De Lago Acosta, A. (2007). Bioequivalence of two commercial preparations of trimethoprim/sulfamethoxazole: a randomized, single-dose, single-blind, crossover trial. *Clinical Therapeutics*, 29(2), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.02.018>
- Caron, F., Wehrle, V., & Etienne, M. (2017). The comeback of trimethoprim in France. *Medicine Et Maladies Infectieuses*, 47(4), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.12.001>
- Carrión, D., González, C., Olivera, L., & Correa, A. (1999). BIOEQUIVALENCIA. INTRODUCCIÓN A LA CORRELACIÓN IN VIVO-IN VITRO. PARTE I. *Rev Cubana Farm*, 33(2), 137–142. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151999000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151999000200010)
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123-133. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(01)00095-1)
- Edman, P. (1993). Pharmaceutical Formulations— Suspensions and Solutions. *Journal of aerosol medicine*, 7(s1), S-6. <https://doi.org/10.1089/jam.1994.7.suppl.1.s-3>
- Fernandes, P., & Martens, E. (2017). Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology*, 133, 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.025>
- Gomeni, R., Fang, L. L., Bressolle-Gomeni, F., Spencer, T. J., Faraone, S. V., & Babiskin, A. (2019). A General Framework for Assessing *In vitro/In vivo* Correlation as

- a Tool for Maximizing the Benefit-Risk Ratio of a Treatment Using a Convolution-Based Modeling Approach. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(2), 97–106. <https://doi.org/10.1002/psp4.12378>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
  - Kapoor, D., Jain, S., Verma, K. G., Sharma, S., Pethe, A. M., & Tekade, R. K. (2019). Fundamentals of diffusion and dissolution: dissolution testing of pharmaceuticals. *Elsevier eBooks*, 1-45. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814487-9.00001-6>
  - Kathpalia, H., & Currà, A. (2014). Novel Oral Suspensions: A Review. *Current Drug Delivery*, 11(3), 338-358. <https://doi.org/10.2174/1567201811666140113114926>
  - Lin, S., & Kawashima, Y. (1987). Drug Release from Tablets Containing Cellulose Acetate Phthalate As an Additive or Enteric-Coating Material. *Pharmaceutical Research*, 04(1), 70-74. <https://doi.org/10.1023/a:1016442330193>
  - Pérez, V., (2019). 4 puntos importantes para considerar en los Perfiles de Disolución de Suspensiones. <https://farmazine.mx/articulos/4-puntos-importantes-a-considerar-en-los-perfiles-de-disolucion-de-suspensiones>
  - Pérez, I., Aguilera, I., Casals, M., Ábalos, A., Pérez, R. (2013). Evaluation by means of derivative UV-VIS spectrophotometry of the degradation 2- chlorophenol. *Revista Cubana de Química*, 25(3). <https://cubanaquimica.uo.edu.cu/index.php/cq/article/view/633/606>
  - Qureshi, S., (2010). In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC) and Determining Drug Concentrations in Blood from Dissolution Testing A Simple and Practical Approach. *The Open drug delivery journal*, 4(2), 38-47. <https://doi.org/10.2174/1874126601004020038>
  - Sánchez Rojas, F., & Bosch Ojeda, C. (2009). Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2004–2008. *Analytica Chimica Acta*, 635(1), 22-44. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.12.039>
  - Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, 418(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>
  - Simionato, L. D., Petrone, L., Baldut, M., Bonafede, S. L., & Segall, A. I. (2018). Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Journal of The Saudi Pharmaceutical Society*, 26(4), 578-584. <https://doi.org/10.1016/j.isps.2018.01.015>

- Wang, B., Bredael, G., & Armenante, P. M. (2018). Computational hydrodynamic comparison of a mini vessel and a USP 2 dissolution testing system to predict the dynamic operating conditions for similarity of dissolution performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1-2), 112-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.002>
- Wang, J., & Wang, S. (2018). Microbial degradation of sulfamethoxazole in the environment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(8), 3573-3582. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8845-4>

**Vo. Bo. de los asesores respecto a los contenidos académicos**



---

M. en C. José Raúl Medina López



---

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura