

DISOLUCION DE AMPICILINA
MATERIA PRIMA

TESIS CON
FALLA DE ORJEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

PATRICIA ROJAS LOPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

Agradecimientos

Contenido

Lista de figuras

Lista de tablas

Lista de apéndices

	Paga.
Capítulo I	1
1. Introducción	2
1.1 presentación y objetivo	3
CAPITULO II	5
2. Generalidades (monografía de la ampicilina)	6
2.1 Descripción	6
2.2 Propiedades físicas	7
2.3 Estabilidad	11
2.4 Métodos de manufactura	17
2.5 Métodos de análisis	18
2.6 Propiedades farmacológicas	20
2.7 Disolución	25
CAPITULO III	27
3. Parte experimental	28
3.1 Selección de productos	28

3.1.1 Pruebas de control farmacéutico	28
3.2 Estudio in vitro	29
3.2.1 Determinación cuantitativa de ampicilina en agua destilada	29
3.2.1.1 Instrumentos	29
3.2.1.2 Reactivos	30
3.2.1.3 Método	31
3.2.2 Validación del método	31
3.2.2.1 Linearidad y precisión	32
3.2.2.2 Repetibilidad	32
3.2.3 Método para realizar el estudio de disolución	33
CAPITULO IV	34
4. Resultados	35
4.1 Control farmacéutico	35
4.2 Estudio in vitro	35
4.2.1 Determinación cuantitativa de ampicilina th. en agua destilada	35
4.2.2.1 Linearidad y precisión	36
4.2.2.2 Repetibilidad	36
4.2.3 Prueba de disolución	37
4.2.3.1 Perfiles de disolución	47
4.2.3.2 Cinética de disolución	51
4.2.3.3 Análisis de varianza de una vía	58
4.2.3.4 Prueba de Tukey	59

CAPITULO V	61
5. Discusión	62
5.1 Pruebas de control farmacéutico	62
5.2 Estudio in vitro	63
5.2.1 Determinación cuantitativa de ampicilina th en agua destilada	63
5.2.2 Perfil de disolución	63
5.2.3 Cinética de disolución	63
5.2.4 Constantes de velocidad y t de disolución	64
5.2.5 Análisis de varianza	64
5.2.6 Prueba de Tukey	64
CAPITULO VI	66
6. Conclusiones	67
CAPITULO VII	68
7. Apéndices	69
CAPITULO VIII	73
8. Bibliografía	74

FIGURAS

1.-	Espectro de infrarrojo para la ampicilina anhidra	9
2.-	Espectro de infrarrojo de la ampicilina trihidratada	10
3.-	Degradación de la penicilina	12
4.-	Espectro de infrarrojo de uno de los lotes de ampicilina trihidratada materia prima	40
5.-	Calorimetría residual de un granulado de ampicilina trihidratada materia prima	41
6.-	Calorimetría residual de un polvo de ampicilina trihidratada materia prima	42
7.-	Curva patrón de la ampicilina trihidratada en agua destilada, método espectrofotométrico	43
8.-	Perfil de disolución de los 18 lotes de ampicilina trihidratada	48
9.-	Continuación del perfil de disolución	49
10.-	Continuación del perfil de disolución	50
11.-	Cinética de disolución de los 18 lotes de ampicilina trihidratada	52
12.-	Continuación de la cinética de disolución	53
13.-	Continuación de la cinética de disolución	54
14.-	Continuación de la cinética de disolución	55
15.-	Continuación de la cinética de disolución.	56

TABLAS

	Pags.
1.- Espectro de infrarrojo de Ampicilina Trihidratada (Bandas de absorción e interpretación)	7
2.- Solubilidad de la ampicilina en diferentes disolventes.	13
3.- Estabilidad de la ampicilina en función del pH	15
4.- Estabilidad de la ampicilina en función del pH y la temperatura	16
5.- Estabilidad de la ampicilina trihidratada en solución de acetato de sodio y solución reguladora tris en función del pH	17
6.- Resultados del análisis de control efectuados a los 18 lotes de ampicilina trihidratada materia prima.	38
7.- Continuación de los resultados del análisis de control efectuados a los 18 lotes de ampicilina trihidratada materia prima	39
8.- Precisión del método de validación de la ampicilina trihidratada materia prima	44
9.- Repetibilidad del método de validación de la ampicilina trihidratada materia prima	45
10.- Resultados promedio del estudio de disolución de los 18 lotes de ampicilina trihidratada	46
11.- Constante de velocidad de disolución y tiempo de vida media de los 18 lotes de ampicilina trihidratada	57
12.- Resultados del análisis de varianza (ANADEVA) para el % disuelto a los 45 minutos de los 18 lotes estudiados	58
13.- Viabilidad entre los medios	60

" CAPITULO I "

CAPITULO 1

1. Introducción.

1.1. Presentación y objetivo.

La ampicilina es un compuesto semisintético con actividad contra bacterias gram negativas y gram positivas, por ello se le considera como una penicilina de "espectro amplio" Esta es destruida por la betalactamasa. por lo tanto es ineficaz en la mayoría de las infecciones producidas por esta filococos.

Actualmente en México, la industria farmacéutica cuenta con aproximadamente 300 laboratorios farmacéuticos registrados ante la Secretaría de Salubridad, de los cuales el 26% utiliza ampicilina como principio activo para la fabricación de medicamentos. El uso terapéutico de la ampicilina en humanos es tan amplio, que este fármaco está catalogado como el antibiótico de mayor venta en México. Algunas de las razones que explican el empleo tan difundido y la preferencia de la ampicilina, son las siguientes:

- 1) La ampicilina puede administrarse por vía oral, intramuscular, intravenosa o tópica.
- 2) La ampicilina penetra con menor dificultad que las penicilinas naturales compartimentos o sistemas tan importantes como; el líquido cefalorraquídeo, la bilis, el humor acuoso, el líquido amniótico (vía placenta) y el oído medio.

En México es factible la presencia de problemas de bioequivalencia, debido en primer termino a la gran cantidad de marcas comerciales farmacéuticamente equivalentes que contienen ampicilina como principio activo, segundo: a que existe un gran número de reportes en la literatura en los que se ha encontrado bioinequivalencia entre diferentes marcas comerciales que contienen ampicilina ^(14,15) y tercero: a que por sus propiedades biofarmacéuticas la ampicilina esta catalogada como un fármaco con alto potencial para presentar problemas de bioinequivalencia.⁽¹⁶⁾

La bioequivalencia proporciona información relevante sobre la eficacia y/o toxicidad del medicamento.

Una de las pruebas in vitro de mayor utilidad es la prueba de disolución, la cual es una herramienta física en el desarrollo de medicamentos y su control de calidad. En esta prueba es muy importante que exista una correlación in vitro que describa indirectamente el comportamiento in vivo del fármaco y pueda predecir la biodisponibilidad e incluso la actividad terapéutica del fármaco.

Este trabajo se realizó, debido a que en estudios anteriores se observó que la ampicilina como producto terminado y ya a la venta, presentaba bioinequivalencia por esto se pensó que uno de los problemas pudiera ser a materia prima como tal la que influyera en estos resultados.

Por ello el objetivo de este trabajo fue:

- Verificar La prueba de disolución de diferentes Lotes de ampicilina th, materia prima.
- Como influye el tamaño de partícula en La disolución.

" CAPITULO II "

CAPITULO II

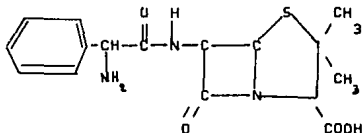
2. Generalidades: (Monografía de Ampicilina)

2.1 Descripción:

2.1.1 Nombre común: Ampicilina^(6,14)

2.1.2 Nombre Químico: D-(2amino-2phenil-acetamido)-3,3-dimethyl-oxo-4-thia-azabicyclo (3.2.0) heptane-2-carboxylic acid⁽¹⁾

2.1.3 Fórmula Desarrollada:



2.1.4 fórmula Condensada: C H N O S
16 19 3 4

2.1.5 Peso Molecular: 349.41

2.1.6 Isómeros: La presencia de un átomo de carbono asimétrico en la posición bencílica (carbono 8) produce un isómero óptico.

El isómero D(-)-α aminobencilpenicilina, es más activa que el isómero L (-) -α-aminobencilpenicilina.⁽²²⁾

2.1.7 Hidratos: Se ha reportado que la ampicilina puede existir en las formas: anhidra,⁽¹⁷⁾ monohidratada,⁽¹⁶⁾ ses

quihidratada y trihidratada⁽⁴⁴⁾.

2.1.8 Sales: Principalmente se usan las sales sódica y potásica de ampicilina.⁽⁴⁴⁾

2.1.9 Apariencia, color y olor: La ampicilina se presenta en forma de polvo cristalino blanco, con olor característico a penicilina.⁽⁴⁴⁾

2.2 Propiedades Físicas:

2.2.1 Espectro de Infrarrojo: En las figuras Nos. 1 y 2 se presentan los espectros de infrarrojo de la ampicilina anhidra y la ampicilina trihidratada y en la tabla No. 1 se presenta la interpretación del espectro de ampicilina.

Tabla No.1

El espectro de infrarrojo de la ampicilina muestra las siguientes bandas importantes:

(Bandas de absorción e interpretación)

Bandas de Absorción de IR, cm ⁻¹	Interpretación
3420	H O
3230	2 NH
Bandas débiles 2860-2165	NH 3

1770	B-lactama C=O
1695	Amida C=O
1615 y 1575	COO , NH
1492	Anillo aromático, amida LL, NH
690	Anillo aromático monosustituido

2.2.2 Punto de Fusión: La ampicilina monohidratada funde con descomposición a 202°C, La ampicilina sódica a 205°C,^(u) La sesquihidratada y La ampicilina anhidra descomponen a 199-202°C. El rango de fusión para la ampicilina trihidratada con descomposición es de 214.5-215.5°C,⁽ⁿ⁾ pero otros investigadores han reportado que es de 202 a 204° C.

2.2.3 Solubilidad: La solubilidad de la ampicilina anhidra, trihidratada y ampicilina sódica por 2 fabricantes en varios solventes fueron determinadas por Marsh y Weiss.^(u) Ellos observaron una variación en las solubilidades de ampicilina sódica entre los 2 fabricantes e indican que esto puede deberse a la estructura cristalina. Los resultados se representan en la tabla No. 2

2.2.4 Constante de Ionización, pK : Rapson y Bird reportan constantes de ionización para la ampicilina de :
 $pK = 2.53 + 0.004$ y $pK = 7.24 + 0.02$. Jacobson y Russo-Alesi calcularon que el pK para la ampicilina trihidratada es de 7.24 Han y Paole reportan valores de

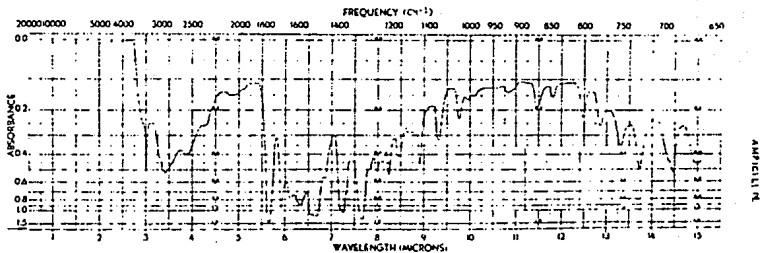
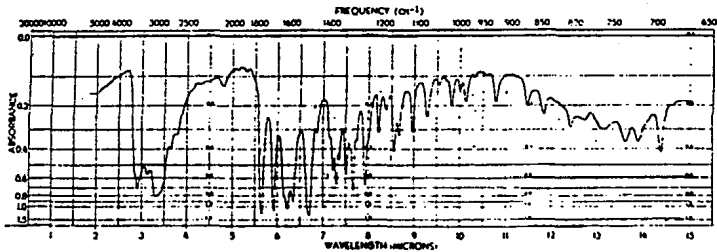


Figure 1. Infrared Spectrum of Anhydrous Ampicillin Squibb Reference Standard.



EUGENE INANISHV

Figure 2. Infrared Spectrum of Ampicillin Trihydrate Squibb Reference Standard.

$p_k = 2.66 + 0.03$ y $p_k = 7.24 + 0.03$.

2.2.5 Rotación óptica:

Ampicilina monohidratada (C=1 en H ₂ O) 2	²¹ (α) D	+ 28124° (12)
Ampicilina sesquihidratada (C=1 en H ₂ O) 2	²⁰ (α) D	+ 283.1°
Ampicilina sódica (C= 0.2 en H ₂ O) 2	²⁰ (α) D	+ 209° (12)
Ampicilina anhidra (C= 1 en H ₂ O) 2	²⁰ (α) D	+ 278.9°

2.3 Estabilidad de la ampicilina:

Modo de degradación de penicilinas: La causa más importante de degradación de penicilinas es la hidrólisis. El curso de dicha hidrólisis se muestra en la figura No. 3.

2.3.1 Estabilidad de la Ampicilina en solución: La degradación de la ampicilina en solución depende de la concentración de dicha solución y del tipo de vehículo usado. La dextrosa y el manitol actúan como catalizadores en la hidrólisis de la ampicilina. La ampicilina en concentraciones del 1% es incompatible con dextrosa. Una solución salina isotónica es el vehículo más apropiado para la administración intravenosa de ampicilina.

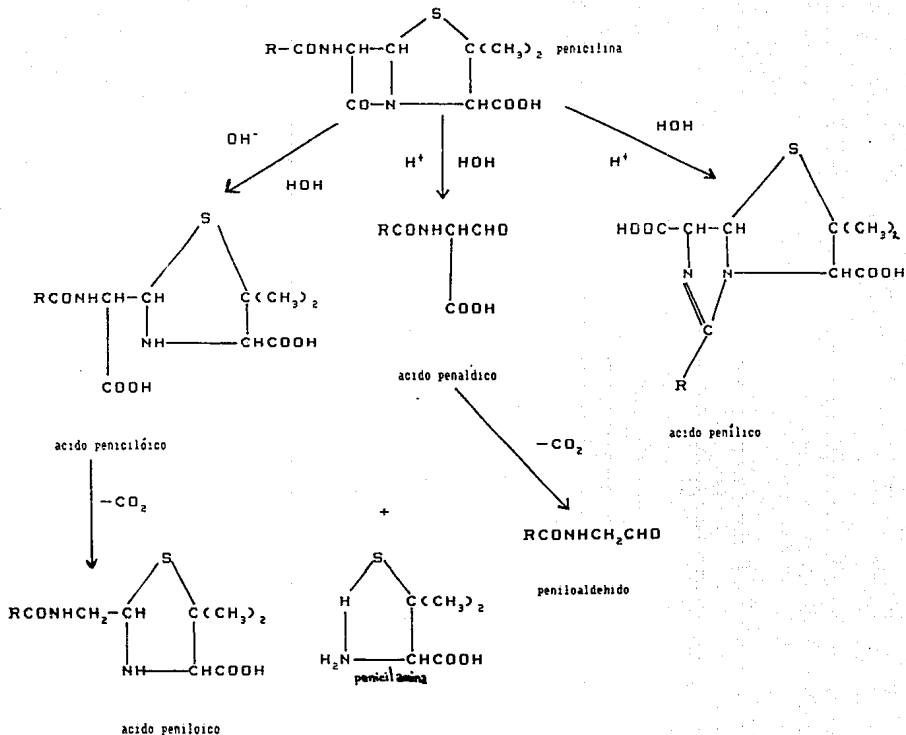


Figura No. 3 Degradacion de la penicilina

TABLA No.2

Solubilidad de la ampicilina en diferentes disolventes
(mg/ml)

Disolvente	AMPICILINA			Trihidratada
	Anhidra	Sal Na I	Sal Na II	
Agua	10.098	20	20	7.558
Metanol	2.968	20	20	6.649
Etanol	0.390	20	19.780	2.538
Isopropanol	0.055	1.13	6.405	----
Alcohol isoamilico	0.125	1.902	19.300	----
Ciclohexano	0.048	0.075	0.0	0.068
Benceno	0.002	0.022	0.0	0.032
Eter del petróleo	0.010	0.025	0.0	0.038
Iso-octano	0.0	0.022	0.0	0.022
Tetracloruro de C	0.008	0.032	0.0	0.025
Acetato de etilo	0.025	0.035	0.058	0.225
Acetato de isoamilo	0.030	0.105	0.048	0.078
Acetona	0.125	0.518	20	8.952
Metiletilcetona	0.052	0.178	20	2.790
Eter dietilico	0.022	0.022	0.0	0.03
Cloruro de etileno	0.032	0.060	0.032	0.068
1,4 Dioxano	0.595	1.375	1.845	2.772
Cloroformo	0.095	0.118	0.155	0.075
Disulfuro de carbono	0.015	0.010	0.0	0.022
Piridina	2.100	3.256	20	12.131
Formamida	20	20	20	20
Etilen Glicol	18.415	20	20	19.128
Propilen Glicol	2.230	20	20	4.138
Dimetilsulfóxido	20	20	20	20
Na OH 0.1N	20	20	20	20
HCL 0.1N	20	20	20	20

(24)
Gallelli establece que la ampicilina sódica es estable a 5°C y 25°C en soluciones de NaCl al 1% que también contengan 5% de dextrosa. Simberhoff⁽²⁵⁾ observó que la ampicilina era inactivada por soluciones de sacarosa, dextrosa, dextransa a valores de pH alcalino.

La velocidad de descomposición de la ampicilina fue estudiada por Scconi⁽²⁶⁾. El observa, que soluciones al 1% siguen una cinética de primer orden en presencia de iones H⁺, y una cinética de segundo orden en presencia de iones OH⁻. La degradación de ampicilina trihidratada en solución está grandemente influenciada no solo por el pH, sino también por el tipo de regulador usado. El regulador tris (2-amino-2(hidroxi)metil)-2,3 propano diol⁽²⁷⁾ a pH 7 deteriora rápidamente la estabilidad de la ampicilina, pero esto no sucede a pH 5.

En presencia de citratos la ampicilina es relativamente estable a pH 7, pero no a pH 5. Los fosfatos tienen una acción inmediata pero tienden a seguir el patrón de regulador tris.

Jacobson y Russo-alesi⁽²⁸⁾ prepararon soluciones de ampicilina trihidratada a una concentración de 5 mg/ml en solución reguladora de pH 5.0 y pH 7.0 (preparado con acetato de sodio 0.1N y ácido acético) y en soluciones reguladoras de pH 8.0 y pH 8.8 preparado con tris y ácido acético). Las soluciones fueron dejadas a temperatura ambiente y analizadas por titulación iodométrica.

Los datos de estabilidad a diferentes valores de pH y reguladores se muestran en la tabla No. 3.

Tabla No. 3

Estabilidad de La ampicilina en función del pH⁽³³⁾

Tiempo Horas	Porcentaje de ampicilina remanente			
	pH 5	pH 7	pH	pH 8.8
0.5	-----	-----	96.0	81.9
1	-----	-----	87.3	65.8
2	99.4	100.6	73.3	43.6
3	-----	-----	62.0	28.9
4	100.6	100.0	54.0	17.4
5	-----	-----	44.0	11.4
24	92.0	100.3	-----	-----
27	-----	-----	0	0
48	92.0	96.5	-----	-----
96	83.0	91.0	-----	-----

⁽³³⁾ George estudió la estabilidad de soluciones diluidas de ampicilina a pH 5.8 - 6.0 y almacenadas a 5°C.

La estabilidad de la ampicilina trihidratada en soluciones reguladoras preparadas con tris 0.1 N y ácido acético en función del pH y la temperatura fue estudiada por Sherman⁽³⁴⁾ y Col. Para esto se preparan soluciones conteniendo 5 mg/mL de ampicilina trihidratada, guardan dose a temperatura ambiente y a 5°C por 29 días. Las soluciones fueron analizadas por el método colorimétrico de hidroxilamina y los resultados encontrados se reportan en las tablas Nos. 4 y 5.

Tabla No.4

Estabilidad de la ampicilina en función del pH y la temperatura

tiempo días	Porcentaje de ampicilina remanente a tem. ambiente							
	pH 8.4	7.5	6.4	4.9	3.8	2.9	2.3	1.7
1	0	16.5	53.1	90.6	89.4	73.1	47.9	24.7
2	0	1.8	32.2	82.1	88.7	54.2	26.7	8.0
6	0	0	4.8	60.1	67.6	21.7	3.5	0
9	0	0	0	45.2	54.4	10.7	1.1	0
15	0	0	0	26.5	39.5	3.9	0	0
29	0	0	0	11.4	13.9	1	0	0

Porcentaje de ampicilina remanente a 5°C								
1	43.9	81.4	92.7	100	95.2	94.2	85.3	83.0
2	23.1	71.2	87.6	97.6	93.4	95.5	81.6	67.7
6	1	42.5	78.9	94.6	86.3	82.4	64.7	39.8
9	0	27.7	73.6	93.4	91.9	71.5	51.2	23.7
15	0	11.9	63.5	85.1	89.9	58.6	33.2	9.9
29	0	0	48.6	69.9	86.3	39.8	13.6	1.5

Tabla No. 5

Estabilidad de la ampicilina trihidratada en solución de acetato de sodio y solución reguladora tris en función del pH⁽⁵¹⁾

Ampicilina (2 mg/ml) Método de Hidroxilamina								
	pH in.	Porcentaje de actividad remanente						pH f
		5 hr.	24 hr.	48 hr.	120 hr.	216 hr.	312 hr.	
tris 0.1 M	4.9	98.1	93.9	92.4	73.4	57.4	40.8	4.8
NaOAc 0.1 M	4.9	98.3	94.3	94.7	78.9	65.0	49.9	4.8
tris 0.1 M	5.9	98.8	90.1	91.5	66.9	45.6	30.5	5.6
NaOAc 0.1 M	6.0	102.4	96.7	102.1	90.8	86.7	77.9	5.8
Tris 0.1 M	6.7	91.3	65.6	48.1	14.3	3.3	0	6.4
NaOAc 0.1 M	6.5	99.9	96.9	98.2	90.7	86.9	75.7	6.3

2.3.2 Estabilidad de la ampicilina en polvo: Weiss y Palmer⁽⁵⁴⁾

observaron que los polvos de ampicilina trihidratada son estables cuando se guardan en un sistema cerrado a 43% y 81% de humedad relativa a temperatura ambiente por 6 semanas. La ampicilina también es estable a 35°C en el mismo sistema cerrado por 9 semanas. La ampicilina sólo muestra pequeños cambios en su contenido de humedad o potencia después de este tipo de pruebas, lo cual indica que es bastante estable en forma de polvo.

2.4 Métodos de Manufactura:

2.4.1 Microbiológico: La ampicilina se prepara microbiológicamente por incubación de microorganismos. Por ejemplo :

Pseudomonas, de las especies Kluinercitrophilia, Rhodo pseudomonas spheriodes o Micrococcus urea con ácido 6-aminopenicilánico y α -fenil glicina⁽¹⁰⁾, vía acilación enzimática del ácido 6-aminopenicilánico.

2.4.2 Químico: La ampicilina se sintetiza por condensación del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) con una α -fenil glicina protegida^(13,14).

Posteriormente la ampicilina se regenera al remover los grupos protectores. La ampicilina también puede ser obtenida por tratamiento del 6-APA con bromuro de α -bromofenilacetilo, vía azida penicilina e hidrogenación catalítica⁽⁴⁰⁾.

2.5 Métodos de Análisis:

2.5.1 Prueba de Identificación: La ampicilina se identifica por espectroscopia de infrarrojo⁽¹⁾. El ácido cromatográfico, ácido sulfúrico, ninhidrina y tartrato cúprico potásico se usan como reactivos en diferentes pruebas para identificación de ampicilina.

Thomas y Broadbridge⁽⁴²⁾ describen un método para la rápida separación y detección de mezclas de penicilinas por electroforesis a bajo voltaje, las penicilinas se identifican posteriormente por métodos microbiológicos. La cromatografía en papel es usada para la separación e identificación de diferentes penicilinas.^(1,15,21,38,41)

2.5.2 Métodos Cuantitativos: Existen una gran variedad de mé

todos para la determinación cuantitativa de ampicilina; entre estos se encuentran métodos espectrofotométricos, de U.V y Visible, fluorométricos, polarográficos, de cromatografía en capa fina, cromatografía en papel, cromatografía gas-líquido, cromatografía de líquidos a alta presión, titulaciones iodométricas, titulaciones amperométricas, métodos microbiológicos.

La selección del método más adecuado dependerá de la naturaleza de la muestra a analizar (ejemplo: tabletas, cápsulas, soluciones, fluidos biológicos, etc.) de la sensibilidad y especificidad requeridas y de los medios con que se cuenta para trabajar (reactivos, aparatos, laboratorio, personal capacitado, recursos económicos, etc.).

2.6 Propiedades farmacológicas:

Es una penicilina semisintética producida por acetilación del ácido 6-aminopenicilánico con ácido D(-)alfa fenilacético. Su espectro antibacteriano es más amplio que el de las penicilinas naturales, es destruida por la beta lactamasa producida por grampositivos y gram negativos y, por lo tanto, es inefectiva en la mayoría de las infecciones producidas por estafilococos. In vivo es altamente efectiva contra M. influenzae, E. coli, M. mirabilis, N. gonorrhoeae, S. pneumoniae, S. pyogenes, N. meningitidis y S. typhi.

Tiene efecto bactericida e interfiere con la síntesis de la pared bacteriana y facilita su destrucción; esta acción es producto de inhibir la síntesis del peptido glicano, componente heteropolímero de la pared celular que provee su estabilidad mecánica y rigidez. La ampicilina no debe administrarse conjuntamente con agentes bacteriostáticos (cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina o sulfonamidas) ya que estos inhiben su acción bactericida.

2.6.1 Absorción:

La ampicilina es un ácido resistente, que se absorbe parcialmente cuando se administra oralmente, con una dosis oral se recupera 30% en la orina, y con una dosis intramuscular un 70%⁽²⁾. Por esta razón se prefiere la ruta parenteral para lograr efectos máximos.

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y después de una dosis oral de 500 mg las concentraciones plasmáticas máximas (3 mcg/ml) se detectan a las 2 hrs. y persisten en el plasma por 4 hrs. Por vía intramuscular (0.5 - 1g) las concentraciones alcanzan de 7 a 10mcg/ml y tienen una vida media de aproximadamente 90 min. Se distribuye por todo el organismo y se une en un 20% a las proteínas plasmáticas.

Los alimentos interfieren con la absorción de la ampicilina, produciéndose niveles plasmáticos más bajos, por lo que este antibiótico debe administrarse de 30 min a 1 hora antes de las comidas.

2.6.2 Distribución:

Después de la absorción, la ampicilina se distribuye ampliamente en los líquidos y tejidos corporales, debido a que penetra con menor dificultad que las penicilinas naturales en los compartimentos o sistemas tan importantes como: el líquido amniótico (vía placenta), el líquido cefalorraquídeo, la bilis, el humor acuoso y el oído medio.

2.6.3 Metabolismo:

Los principales metabolitos de la ampicilina son el ácido penicilánico y el ácido 6-aminopenicilánico, se ha encontrado que después de la administración oral de 250 mg de ampicilina, se excreta en la orina $6.7 \pm 5.9\%$

de ácido penicilínico y trazas del ácido 6-amino penicilínico.⁽⁴⁾

2.6.4 Excreción:

Después de una toma por vía oral el 25% se elimina por la orina en 6 horas lo que conduce a repetir las tomas cada 6 horas. Igualmente ocurre en la vía intramuscular donde las inyecciones se repiten cada 6 horas.

La ampicilina se excreta principalmente por el riñón y también se elimina en forma activa por la bilis y las heces. En la bilis, los niveles son superiores a los séricos, salvo en caso de obstrucción biliar.

La ampicilina también es excretada en la leche de madres lactantes⁽⁵⁾ y en el esputo de los pacientes con lesiones inflamatorias del árbol bronquial.⁽⁶⁾

2.6.5 Tiempo de vida media $t_{1/2}$:

La vida media biológica de la ampicilina es más prolongada que la correspondiente a la de la penicilina G y permite espaciar la administración con las consiguientes ventajas de comodidad para el enfermo. El tiempo de vida media es de aproximadamente 90 minutos.

2.6.6 Indicaciones:

Se le considera el antibiótico de elección en las infecciones producidas por gonococos, en las infecciones de vías respiratorias altas (H. influenzae, S. pneumoniae,

S. pyogenes) y en las del tracto urinario (Enterobacteriaceae, E. coli). También es muy útil en el caso de meningitis (H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis) y en infecciones por salmonela, aunque en este caso el cloranfenicol continúa como medicamento de primera elección. Finalmente, se puede utilizar en cualquier infección producida por gérmenes susceptibles.

2.6.7 Contraindicaciones y precauciones:

La ampicilina está contraindicada en pacientes alérgicos a las penicilinas o a las cefalosporinas y con otros tipos de alergias; así como por infecciones por gérmenes productores de penicilinas (estafilococo). En caso de presentarse las manifestaciones alérgicas debe suspenderse su administración e iniciar el tratamiento específico (aminas presoras, antihistamínicos, y corticoesteroides). En tratamientos crónicos se deben evaluar periódicamente los sistemas renal, hepático y hematopoyético. Se recomiendan precauciones especiales en el recién nacido y en prematuros, ya que su eliminación es muy lenta.

2.6.8 Reacciones adversas:

La ampicilina generalmente es bien tolerada, cuando aparecen las reacciones adversas son moderadas; la más frecuente a las dosis usuales es diarrea (11% en adultos y 20% en niños). Su administración crónica se

asocia a superinfecciones, especialmente gastrointestinales, por enterobacter, pseudomonas, cándida y más rápidamente por C. difficile. Al igual que otras penicilinas, las reacciones de hipersensibilidad constituyen un riesgo importante con el uso de este antibiótico, cuya incidencia estimada varía del 1 al 5%. Las erupciones cutáneas son más frecuentes que en el caso de la penicilina G, especialmente en pacientes con mononucleosis y determinan la suspensión del tratamiento. Otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyen: Prurito urticaria, eosinofilia, fiebre y angioderma. Por otro lado, se puede presentar flebitis después de infusión endovenosa y dolor en el sitio de inyección intramuscular. En niños produce elevación moderada de la transaminasa glutámico oxalacética. Se han reportado algunos casos de nefropatía y otros de agudización de enfermedades renales previas. La mayoría de los efectos adversos disminuyen y llegan a desaparecer al suspender la ampicilina.

Las superinfecciones requieren tratamiento específico.

2.6.9 Dosis y vía de administración:

Cápsulas con 250 y 500mg., polvo para suspensión con 125 y 250 mg/5ml. Frasco ampula con 500 mg y 1.0gm para aplicaciones intramuscular o intravenosa.

La ampicilina resiste la acidez gástrica, después de

500mg por vía oral alcanza el máximo entre 1 y 2 horas en concentraciones de 1 a 3 mcg/ml, las que se sostienen 4 a 6 horas más.

La administración parenteral (intramuscular/intravenosa) de 50-100mg/K por vía parenteral, alcanza un máximo de concentración entre 15 a 30 minutos (50-150mcg/ml), para declinar rápidamente, a las 2-4 horas. Se ha eliminado de la circulación el 60 al 70% y a las 6 horas prácticamente no hay actividad (menos de 1 mcg/ml).

En neonatos por vía parenteral permite niveles máximos a dosis de 50 a 100 mg (más de 200 mcg/ml en 10-20 min) y permanecen niveles elevados más allá de 12 horas (3-7mcg/ml).

En infecciones severas se pueden emplear 2g cada 6 hrs.

2.7 Disolución:

La prueba de disolución es básicamente una herramienta física en medicamentos, en el desarrollo y control de calidad.

Cuando se trata de formas farmacéuticas sólidas para administración oral, uno de los ensayos "in vitro" de mayor utilidad es sin lugar a dudas la prueba de disolución ya que, si se ha correlacionado con pruebas "in vivo", puede emplearse para predecir la biodisponibilidad e incluso la actividad terapéutica del fármaco. La propiedad más importante de una forma farmacéutica es la habilidad para liberar el ingrediente activo en el

sitio de acción en la cantidad suficiente, de un modo completo, homogéneo y reproducible para obtener la respuesta farmacológica deseada.

Esta propiedad se le conoce con el nombre de biodisponibilidad de un medicamento la cual es considerada como un parámetro que puede ser utilizado para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento.

Considerando que los estudios de biodisponibilidad son largos y costosos y además implican personal y equipo especializado, en la actualidad se ha tratado de establecer correlaciones entre parámetros "in vitro" y parámetros "in vivo".

Los datos de disolución también pueden ser útiles desde las primeras etapas del desarrollo de un fármaco, en donde dependiendo de los resultados obtenidos, se pueden tomar ciertas decisiones para optimizar las características que de alguna manera influenciarían la biodisponibilidad del fármaco.

La bioequivalencia es una comparación de la biodisponibilidad de dos o más productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, por lo tanto las pruebas de bioequivalencia proporcionan información relevante sobre la eficacia y/o toxicidad del medicamento.

La B.P y La USP XXII reglamentan que es necesaria la prueba de disolución (prueba in vitro) para la ampicilina, ya que si se correlaciona con pruebas "in vivo" puede emplearse para predecir la biodisponibilidad.

" CAPITULO III "

Capítulo III

3. Parte Experimental:

3.1 Selección de Productos:

Se estudiaron 18 lotes de ampicilina trihidratada materia prima, los cuales fueron amablemente donados por los diferentes laboratorios.

3.1.1 Pruebas de control de calidad:

A los 18 lotes de ampicilina trihidratada materia prima, se les efectuaron las siguientes pruebas de control fisicoquímico en el laboratorio de Biofarmacia de la División de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, con el objeto de conocer la pureza de la materia prima de ampicilina antes de empezar el estudio de disolución.

Identificación	B.P.
Color	B.P.
Olor	B.P.
pH	B.P.
Solubilidad	B.P.
Humedad	USP XXI
Tamaño de partícula	
Densidad del Polvo	
Calorimetría residual	

3.2 Estudio in vitro:

Para el estudio de Disolución se tomó la cantidad necesaria para llenar 6 cápsulas con 250 mg de ampicilina trihidratada.

La prueba se realizó en agua destilada libre de CO_2 a 37°C y 100 rpm utilizando el equipo oficial No. 1 de la USP. A cada lote se le asignó una letra del alfabeto para poder identificarlo.

3.2.1 Determinación cuantitativa de ampicilina en agua destilada.

El método utilizado para la cuantificación de la ampicilina trihidratada materia prima en el medio de disolución de agua destilada libre de CO_2 fue el método espectrofotométrico de la British Pharmacopeia y la USP XXII

3.2.1.1 Instrumentos:

- Espectrofotómetro Bekman, modelo DU-50 Spectrophotometer
- Balanza analítica Mettler, modelo H54AR
- Balanza granataria OHAUS, modelo HARVARD TRIP
- Potenciometro CORNING, modelo 7
- Baño de temperatura controlada SYBRON, modelo thermiline type 2200
- Aparato de disolución de canasta rotatoria de 6 vasos USP-NF, modelo 72 5L (Hanson Research Corporation).

3.2.1.2 Reactivos:

- Estandar secundario de ampicilina trihidratada, potencia microbiológica 886 mcg/ml
- Solución de referencia de ampicilina:
Pesar 100 mg activos de ampicilina y aforar a 250 ml con agua destilada para preparar la curva patrón.
- Solución reguladora de sulfato cúprico de pH 5.2
Procedimiento para la preparación de la solución reguladora de sulfato cúprico de pH 5.2.
Solución A: Disolver 15.2 g de fosfato dibásico de sodio anhidro grado reactivo (J.T Baker) en 536 ml de agua destilada.
Solución B: Disolver 10.5 g de ácido cítrico, grado reactivo (J.T Baker) en 500 ml de agua destilada.
Solución C: Disolver 0.393 g de sulfato cúprico grado reactivo (J.T Baker) en 100 ml de agua destilada.
Añadir la solución B lentamente a la solución A hasta tener un pH 5.2, tomar 985 ml de esta solución y añadir 15 ml de la solución C, agitar hasta homogeneizar la solución.

Nota: La solución reguladora de sulfato cúprico pH 5.2 debe de prepararse cada día de trabajo antes de su uso.

3.2.1.3 Método:

Curva Patrón de ampicilina:

De la solución de referencia de ampicilina (400 mcg/mL) se transfieren alícuotas de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 y 3.5 mL a matraces volumétricos de 50 mL aforando con la solución reguladora de sulfato cúprico pH 5.2 para obtener concentraciones de 4,8,16,24 y 28 mcg/mL respectivamente.

Valoración:

En tubos con tapón de rosca de 50 mL de capacidad, se depositan 25 mL de la solución de la curva patrón, los tubos se colocan en un baño a temperatura controlada a $75 \pm 0.5^\circ\text{C}$ por 30 minutos. Una vez transcurrido el tiempo de calentamiento llevar los tubos a temperatura ambiente y leer en el espectrofotómetro a 320 nm, utilizando como blanco solución reguladora de sulfato cúprico pH 5.2 tratado en las mismas condiciones que la curva patrón, pero libre de ampicilina.

3.2.2 Validación del método:

Para validar el método se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

1) Linealidad y precisión:

Con el fin de determinar si la relación entre las concentraciones de ampicilina y la absorbancia correspondiente era lineal, se efectuó un estudio determinando las absorbancias de concentraciones conocidas de ampicilina en agua destilada en un intervalo de concentraciones de 4 a 28 mcg/ml. Se obtuvo el promedio de 4 curvas de referencia realizadas al mismo tiempo, utilizando las siguientes concentraciones 4,8,16,24 y 28 mcg/ml. Con el objeto de determinar la precisión del método espectrofotométrico de la B.P., para la determinación de ampicilina en agua destilada, se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones utilizadas en las 4 curvas patrón mencionadas.

2) Repetibilidad:

Con el objeto de determinar la repetibilidad del método en diferentes días, bajo condiciones idénticas de operador, aparato espectrofotométrico, laboratorio, etc., se hicieron determinaciones de ampicilina trihidratada materia prima en un intervalo de concentraciones de 4 a 28 mcg/ml en 2 días diferentes en agua destilada.

3.2.3 Método para realizar el estudio de disolución:

El estudio de disolución se realizó en 6 cápsulas de 250 mg por cada lote estudiado, para esto, en cada vaso del aparato de disolución, se depositaron 900 ml del medio de disolución (agua destilada libre de CO_2), estabilizando la temperatura del baño a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y calibrando el aparato a 100 rpm. Se coloca una cápsula en cada una de las canastillas, las cuales se introdujeron al seno del líquido de disolución, e inmediatamente se acciona el motor de agitación del aparato, anotando el tiempo de inicio del estudio como tiempo cero.

Se tomaron alícuotas filtradas de 5 ml del medio de disolución a los siguientes tiempos: 5, 15, 20, 45 y 60 minutos. Las alícuotas se aforaron a 50 ml con solución reguladora pH 5.2 y se determina cuantitativamente la ampicilina en las muestras, al mismo tiempo que una curva patrón utilizando el método espectrofotométrico de la B.P y la USP XXII descrito en la sección 3.2.1.3.

" CAPITULO IV "

Capítulo IV

4. Resultados

4.1 Control de Calidad:

En las tablas No. 6 y 7 se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control efectuadas a los 18 lotes de ampicilina materia prima. Siguiendo los lineamientos especificados en la sección 3.1.1

El espectro de infrarrojo de la ampicilina trihidratada se determinó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21 de doble haz. Estos espectros se corrieron en pastillas de KBr. En la figura No. 4 se presenta el espectro de infrarrojo de uno de los lotes de ampicilina trihidratada materia prima. Y en las figuras Nos, 5 y 6 se presentan los espectros de calorimetría residual de dos de los lotes de ampicilina.

4.2 Estudio in vitro:

4.2.1 Determinación cuantitativa de la ampicilina materia prima en agua destilada.

La ampicilina fue cuantificada en base al método espectrofotométrico de la B.P y USP XXII, descrito en la sección 3.2.1.

El método fue validado y los resultados obtenidos se presentan a continuación.

Linealidad y Precisión:

Para determinar la linealidad del método de validación de la B.P y USP XXII, se siguieron los lineamientos descritos en la determinación cuantitativa de ampicilina materia prima en agua destilada.

En la figura No. 7 se presenta la gráfica promedio de 4 curvas patrón de ampicilina trihidratada en un intervalo de concentración de 4 a 28 mcg/ml en agua destilada. En esta se observa una relación lineal entre la concentración y la absorbancia.

Mediante un análisis de regresión lineal del promedio de las absorbancias, por el método de mínimos cuadrados se obtiene la ecuación de una línea recta en base a la cual se calcula la pendiente, intercepto y coeficiente de correlación de la curva patrón de ampicilina trihidratada materia prima.

Los resultados obtenidos de la ecuación de la línea recta fueron los siguientes: pendiente de 0.0354, intercepto de 0.0465 y coeficiente de correlación de 0.998. En la tabla No. 8 se presentan los resultados del análisis estadístico efectuado en la determinación de la precisión del método de validación de ampicilina trihidratada materia prima en agua destilada.

Repetibilidad:

En la tabla No. 9 se presentan los resultados de repeti

bilidad obtenidos., apartir de estos datos se calcula el coeficiente de variación diario, en porciento para el método de valoración de ampicilina trihidratada materia prima en agua destilada.

Mediante un análisis de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados de los valores experimentales de concentración y el promedio de las absorbancias en los diferentes días, se obtiene la ecuación de una línea recta con pendiente de 0.034, intercepto de 0.05 y coeficiente de correlación de 0.999.

En la tabla No. 9 se presentan los parámetros: M, B y R obtenidos del análisis para las curvas patrón realizadas en diferentes días.

4.2.3 Prueba de Disolución:

Se determino la cantidad disuelta a los diferentes tiempos de muestreo, para cada producto estudiado. Para esto, las absorbancias de las muestras en estudio se interpolaron en su respectiva curva patrón obteniéndose los datos de concentración.

Cada concentración fue corregida por el factor de dilución, calculándose así la cantidad disuelta individual. Los resultados obtenidos para los datos promedio (n=6) de cantidad disuelta en porciento contra tiempo en el medio de disolución se presentan en la tabla No. 10.

Tabla No. 6

Resultados del analisis de control efectuados
a los 18 lotes de ampicilina th. materia prima

Clave	Identificaci	Color	Olor	pH	Humedad	Solubilidad
A	Positiva	blanco	caracteristico	4.6	12.9%	positiva
B	Positiva	blanco	caracteristico	4.3	13.5%	positiva
C	Positiva	blanco	caracteristico	4.4	13.9%	positiva
D	Positiva	blanco	caracteristico	4.6	12.6%	positiva
E	Positiva	blanco	caracteristico	4.4	13.5%	positiva
F	Positiva	blanco	caracteristico	4.4	12.7%	positiva
G	Positiva	blanco	caracteristico	4.3	13.9%	positiva
H	Positiva	blanco	caracteristico	4.8	12.8%	positiva
I	Positiva	blanco	caracteristico	4.8	13.3%	positiva
J	Positiva	blanco	caracteristico	4.5	12.5%	positiva
K	Positiva	blanco	caracteristico	4.7	13.5%	positiva
L	Positiva	blanco	caracteristico	4.4	12.7%	positiva
M	Positiva	blanco	caracteristico	4.3	12.9%	positiva
N	Positiva	blanco	caracteristico	4.6	13.9%	positiva
N	Positiva	blanco	caracteristico	4.3	12.8%	positiva
O	Positiva	blanco	caracteristico	4.7	12.5%	positiva
P	Positiva	blanco	caracteristico	4.3	13.2%	positiva
Q	Positiva	blanco	caracteristico	4.6	12.7%	positiva

TABLA NO. 7

Continuacion:

Clave	Polvo	Granulo	Densidad		Factor de com- presibilidad	tamano de particula (mallas)	fluidez del polvo
			Aparente mg/cm ³	Compactada mg/cm ³			
A	X		10	.393	25.44	200 a 60	+
B		X	10	.675	14.8	200 a 80	+
C	X		10	.440	22.72	200 a 60	+
D	X		10	.348	28.73	200 a 60	+
E	X		10	.400	25.00	200 a 60	+
F	X		10	.392	25.5	200 a 60	+
G	X		10	.358	27.9	200 a 60	+
H	X		10	.352	28.4	200 a 60	+
I	X		10	.372	26.8	200 a 60	+
J		X	10	.645	15.5	200 a 80	+
K		X	10	.682	14.6	200 a 80	+
L	X		10	.375	26.6	200 a 60	+
M	X		10	.396	25.2	200 a 60	+
N		X	10	.682	14.6	200 a 80	+
N		X	10	.657	15.2	200 a 80	+
O	X		10	.362	27.6	200 a 60	+
P		X	10	.725	13.7	200 a 80	+
Q		X	10	.667	14.9	200 a 80	+

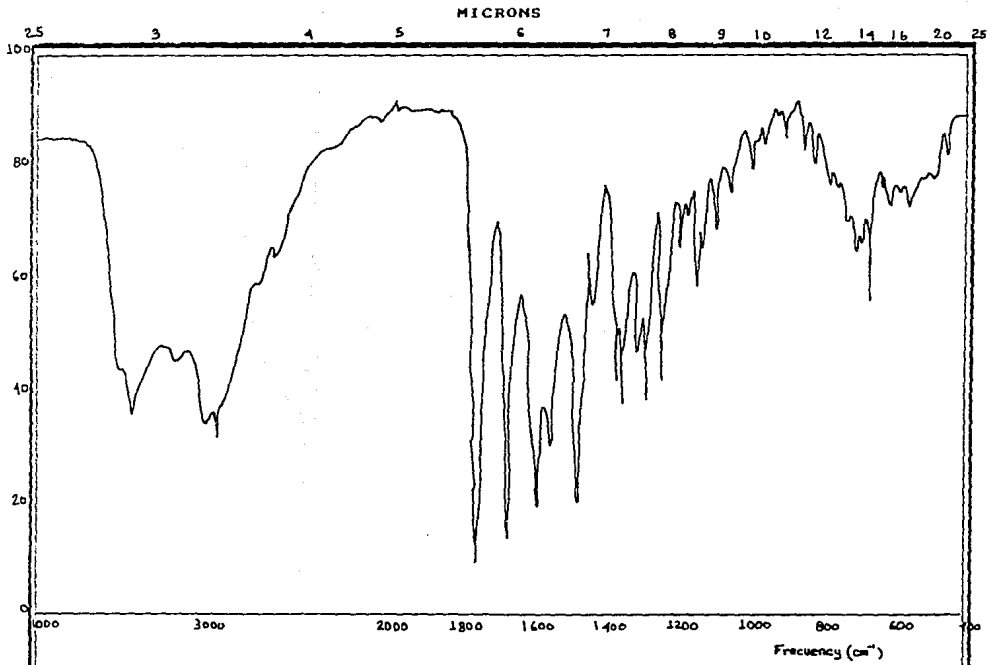
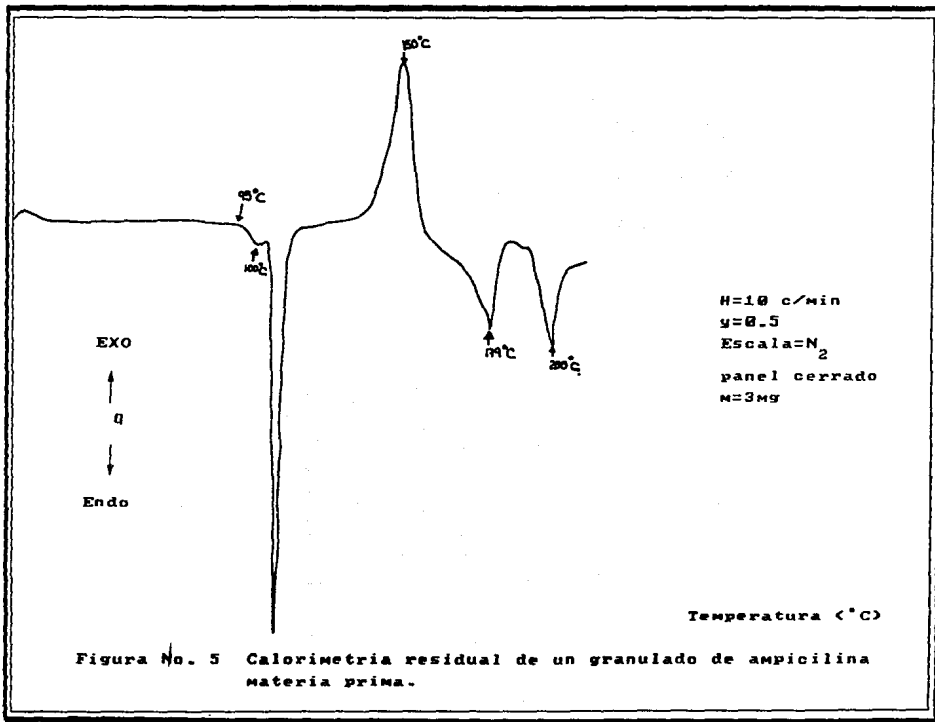


Figura No. 4 Espectro de infrarrojo de uno de los lotes.



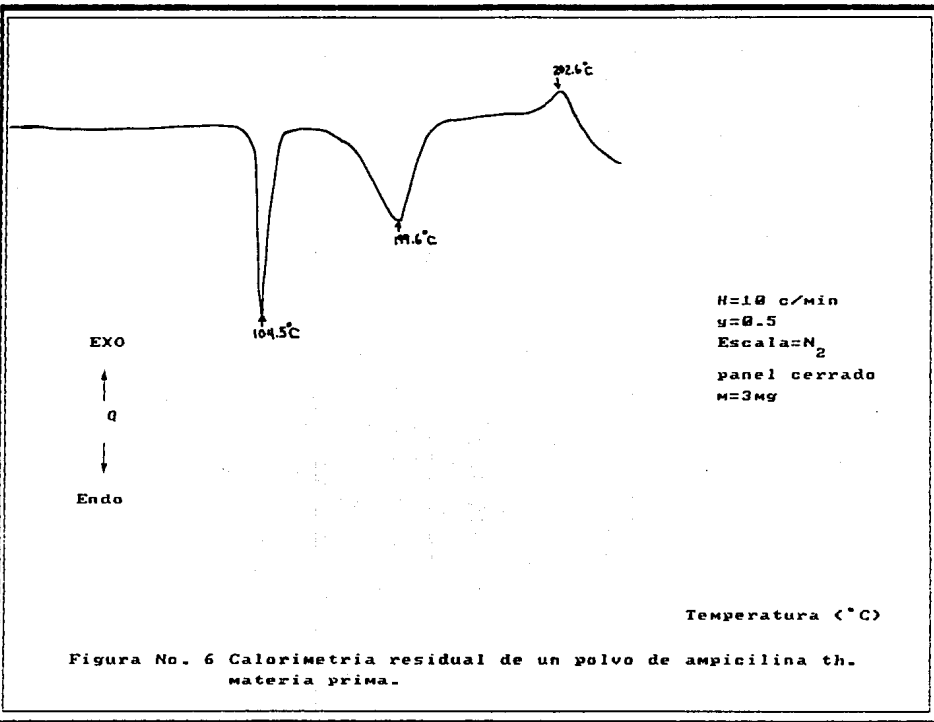


Figura No. 6 Calorimetria residual de un polvo de ampicilina th. materia prima.

Resultados:

Linealidad:

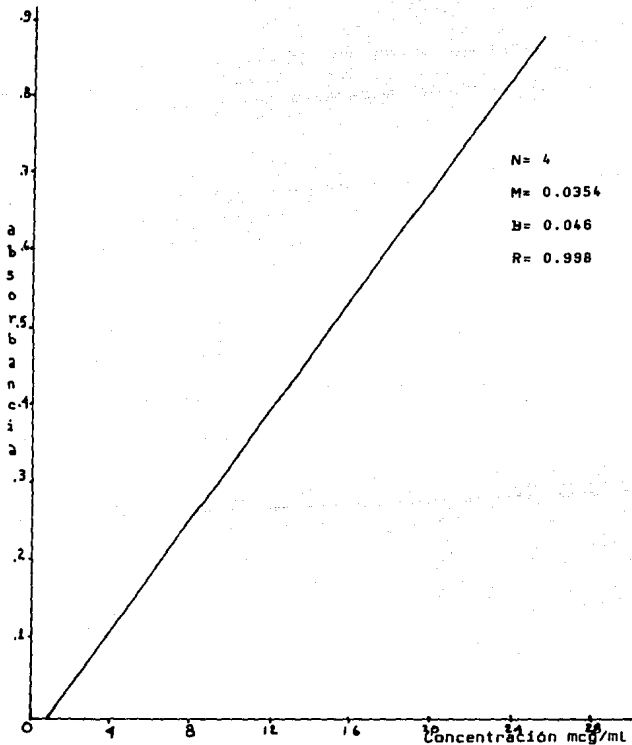


Figura No.7 Curva patrón de ampicilina trihidratada en agua destilada. Método espectrofotométrico.

Tabla No. 8

Precisión del método de validación de ampicilina trihidratada
materia prima

Conc. mcg/ml	x(n=4)	DE	CV%
4	0.10475	4.08×10^{-3}	3.8
8	0.23125	2.58×10^{-3}	1.1
16	0.51572	0.01192	2.3
24	0.80725	3.12×10^{-3}	0.3
28	0.94975	0.01245	1.3

Tabla No. 9

Repetibilidad del método de validación de ampicilina trihidra
tada materia prima

Conc. mcg/ml	Días			DE	CV%
	1	2	X		
4	.101	.104	.102	1.5×10^{-3}	1.4
8	.221	.231	.226	5.0×10^{-3}	2.2
16	.486	.515	.500	0.0145	2.8
24	.772	.807	.798	0.0175	2.2
28	1.00	.949	.974	0.0255	2.6
R=	0.996	0.999	0.998		
M=	0.035	0.034	0.035		
B=	0.05	0.04	0.05		

R= coeficiente de correlación
M= pendiente
B= intercepto

Tabla No. 10

Resultados promedio del estudio de disolución de Los 18 lotes de ampicilina trihidratada

Clave	Porcentaje Disuelto (n=6)				
	Tiempo min	5'	15'	20'	45'
A	72.76	83.29	86.12	89.50	90.89
B	56.28	81.7	98.28	92.12	92.54
C	65.22	84.23	88.23	88.35	88.9
D	68.9	80.7	86.22	86.32	87.00
E	70.29	85.81	90.09	91.11	91.60
F	72.14	86.16	89.29	90.7	91.18
G	86.76	92.74	95.25	96.02	96.71
H	67.36	86.53	92.88	93.8	96.0
I	79.86	91.72	94.57	94.9	95.7
J	67.75	87.23	91.64	94.03	95.78
K	71.11	87.4	91.75	93.4	94.16
L	64.3	81.2	86.77	91.0	92.4
M	85.35	91.9	92.6	93.2	93.37
N	69.85	89.1	93.1	94.9	96.3
N	68.9	89.32	87.06	91.15	91.6
O	83.4	90.36	91.97	92.44	92.8
P	67.5	83.3	90.28	94.1	95.11
Q	77.1	89.4	95.7	96.2	96.5

4.2.3.1 Perfil de Disolución:

En Las figuras Nos. 8,9 y 10 se presentan Los perfiles de disolución obtenidos de los 18 lotes estudiados utilizando el método de La B.P Y USP XXII. En La cual se enmarcan Las especificaciones de disolución de la ampicilina (No menos del 70% a los 45 minutos).

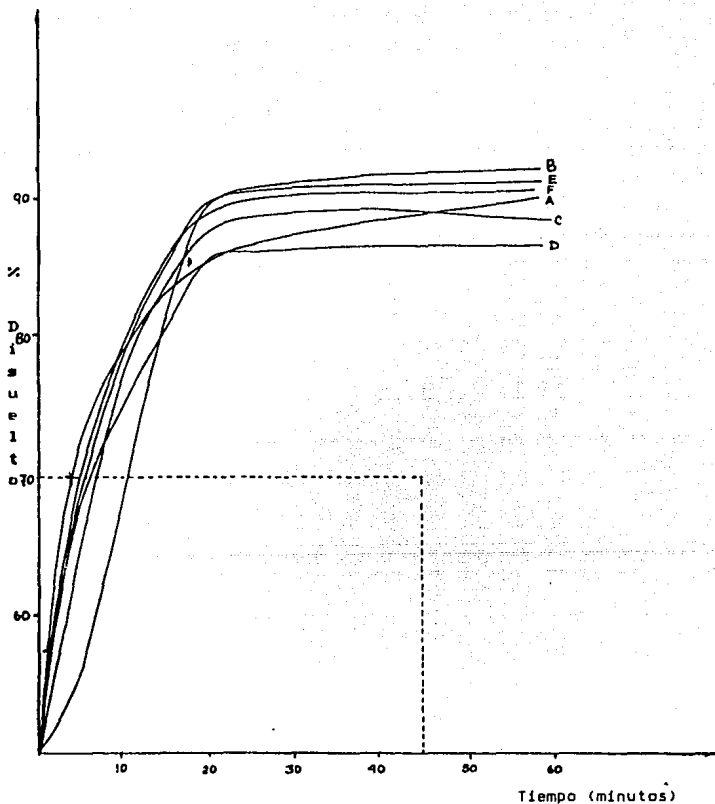


Figura No. 8. Perfil de disolución de ampicilina trihidratada (agua: t_s 37°C; 100 rpm).

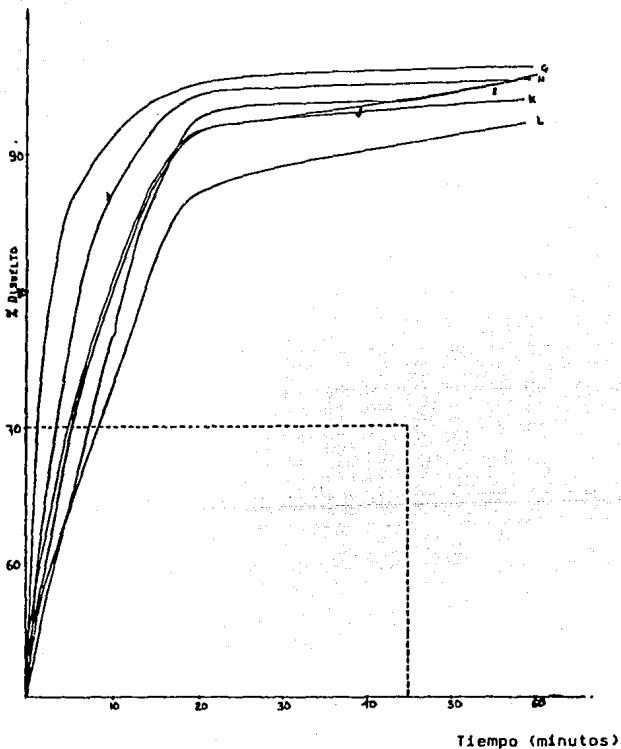


Figura No. 9 Perfil de disolución de ampicilina trihidratada (agua: $t \pm 37^{\circ}\text{C}$; 100rpm).

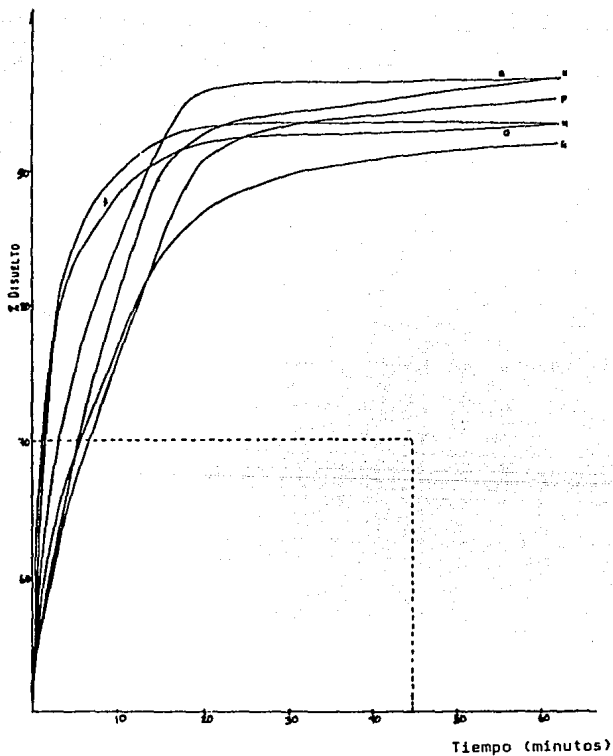


Figura No. 10 Perfil de disolución de ampicilina trihidratada (agua: \pm 37°C; 100 rpm).

4.2.3.2 Cinética de Disolución:

Con el fin de determinar la cinética de disolución de los productos estudiados se elaboraron gráficas de Logaritmo natural de la cantidad remanente por disolver en función del tiempo, las cuales se presentan en la figuras Nos. 11, 12, 13, 14 y 15.

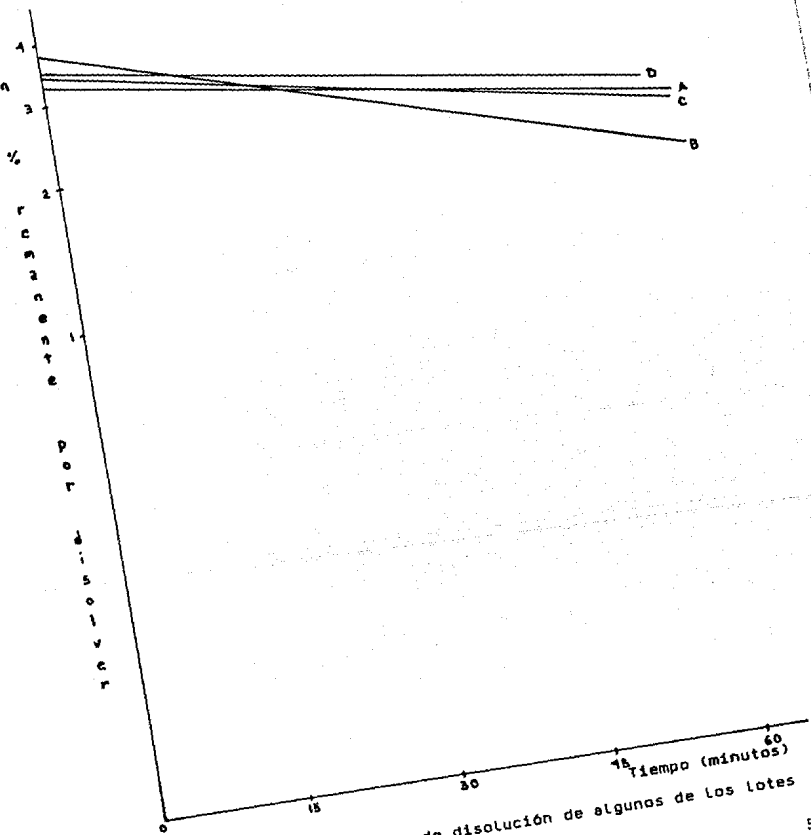


Figura No. 11 Cinética de disolución de algunos de los lotes de ampicilina th.

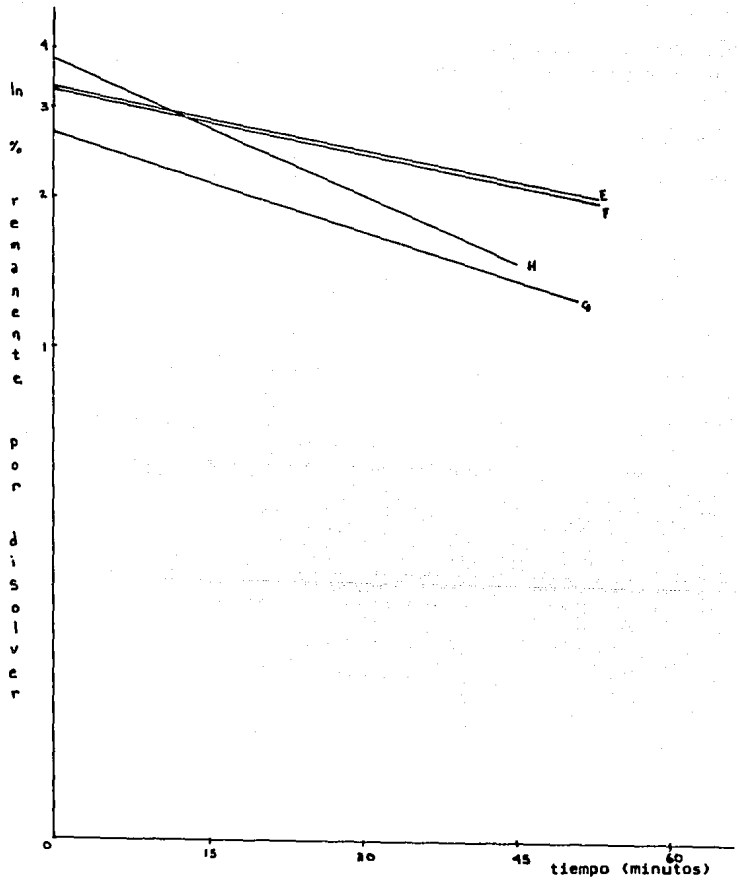


Figura No. 12 Cinética de disolución de algunos de los lotes de ampicilina th.

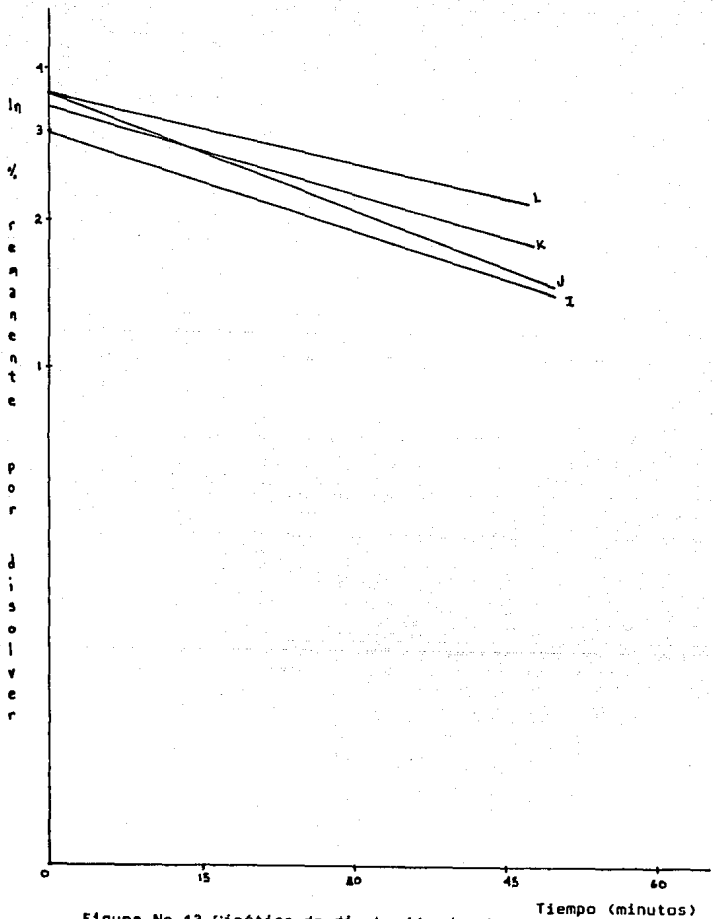


Figura No.13 Cinética de disolución de algunos de los lotes de ampicilina th.

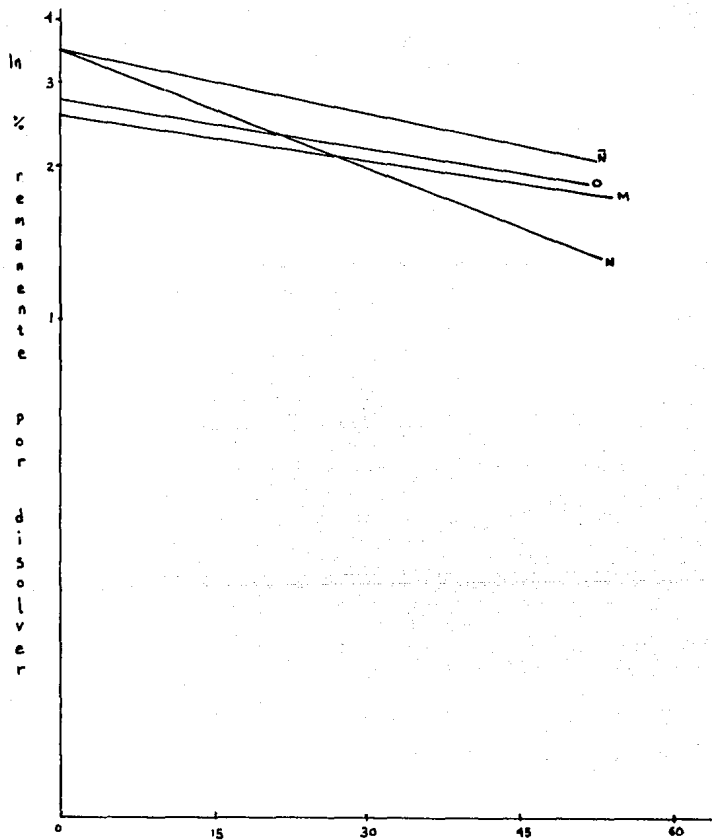


Figura No. 14 Cinética de disolución de algunos de los lotes de ampicilina th.

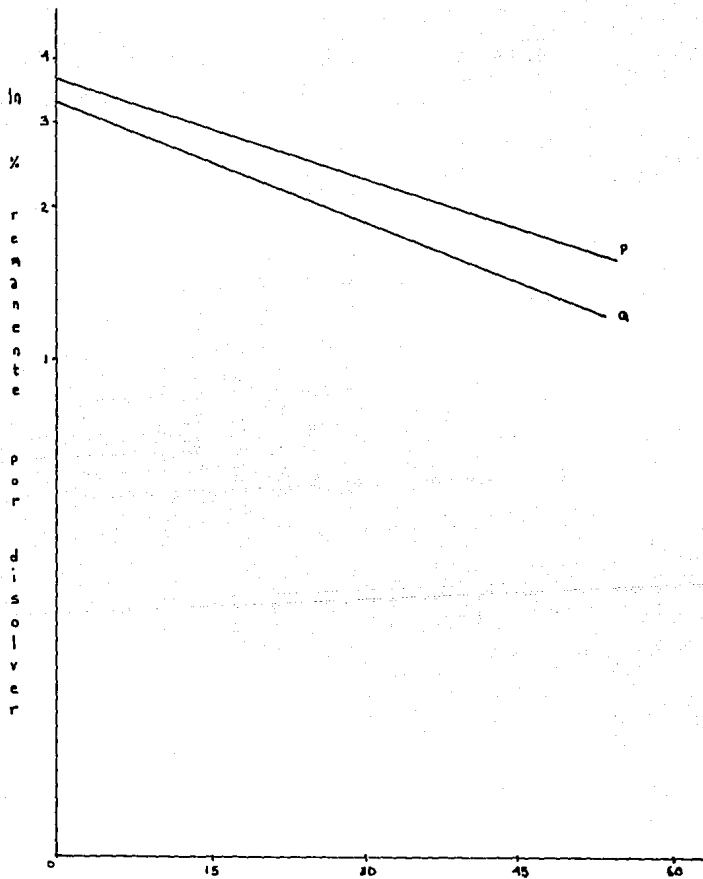


Figura No. 15 Cinética de disolución de algunos de los lotes de ampicilina th.

Tabla No. 11

Constante de velocidad de disolución y tiempo de vida media
de los 18 lotes de ampicilina trihidratada

Producto	K (min ⁻¹)	T 1/2 min
A	0.05	13.86
B	0.106	6.5
C	0.076	9.11
D	0.054	12.83
E	0.078	8.88
F	0.070	9.9
G	0.070	9.9
H	0.11	6.3
I	0.092	7.5
J	0.10	6.93
K	0.093	7.45
L	0.082	8.45
M	0.05	13.86
N	0.114	6.0
O	0.073	9.4
P	0.052	13.3
Q	0.098	7.07
R	0.112	6.18

4.2.3.3 Análisis de Varianza:

Con el fin de determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los 18 Lotes de ampicilina trihidratada materia prima, se realizó un análisis de varianza de una vía (ANADEVA) utilizando como variable de respuesta el porcentaje disuelto a los 45 minutos.

En la tabla No. 12 se muestran los resultados de la ANADEVVA para la disolución entre los Lotes utilizados.

Tabla No. 12

Resultados de la ANADEVVA para el % disuelto a los 45' de los 18 lotes estudiados

Fuente de variación	GL	SC	CM	Fcal.
Lote	17	676.007	39.765	8.78
Error	90	407.25	4.52	

$p < 0.05$

F de tablas = 1.66

Fcal. > Ftablas

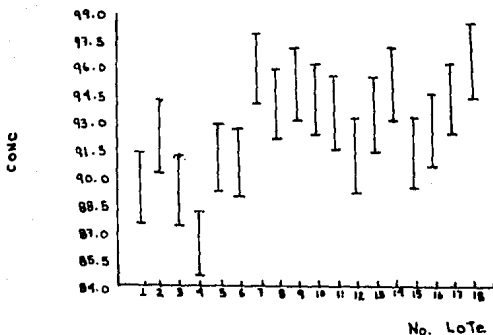
4.2.3.4 Prueba de Tukey:

Como se observó que con la ANADEVRA existían diferencias estadísticamente significativas, se procedió a realizar la prueba de Tukey para observar la variabilidad entre las medias.

En la figura No.16 se observa la variabilidad entre las medias.

Figura No. 16

Variabilidad entre las medias



valor de tablas: 4.69
valor calculado: 4.07.

Tabla No. 13

Variabilidad entre Las medias

Clave	Media	Separación
4	86.328	a
3	89.357	ab
1	89.518	ab
6	90.708	bc
12	91.033	bcd
5	91.110	bcd
15	91.150	bcd
2	92.123	bcde
16	92.440	bcdef
13	93.278	bcdef
11	93.400	bcdef
8	93.887	cdef
10	94.037	cdef
17	94.125	cdef
14	94.933	def
9	94.965	def
7	96.022	ef
18	96.217	f

" CAPITULO V "

Capítulo V

5. Discusión:

A continuación se discutirán los resultados obtenidos en cada una de las secciones anteriormente presentadas.

5.1 Pruebas de control farmacéutico:

Las pruebas de control farmacéutico realizadas en los 18 lotes de ampicilina trihidratada materia prima., pre vias al estudio de disolución fueron para establecer la pureza y calidad, al cumplir con las especificaciones de las pruebas de control establecidas por la B.P. y USP XXI.

En cuanto al tamaño de partícula, fluidez y densidad del polvo; en la que se puede observar que el polvo mostró una gran variación en el tamaño de partícula 60 a 200 mallas y su densidad estuvo entre 0.3 y 0.4 mg/cm lo que originó que el factor de compresibilidad se encontrara arriba de 25. El granulo tuvo un tamaño de partícula entre 80 y 200 mallas y mostró una densidad entre 0.6 y 0.7 mg/cm y su factor de compresibilidad estuvo entre 14 y 15. Todos ellos mostraron buena fluidez.

Con respecto a la calorimetría residual para el polvo y el granulo se encontraron diferencias entre ellos, ya que el granulo exhibió una energía exotérmica a la temperatura de 150°C y el polvo mostró una energía endotér

mica a la temperatura de 199.6°C.

5.2 Estudio in vitro:

5.2.1 Determinación cuantitativa de ampicilina th. en agua destilada.

La determinación cuantitativa de ampicilina th en agua destilada por el método espectrofotométrico de la B.P y USP XXII mostró una linealidad satisfactoria entre las concentraciones de 4 a 28 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.998 y un coeficiente de variación entre 3.8 a 1.3%. Como se puede observar el coeficiente de variación para la concentración más pequeña (4 mcg / ml) fue alto, pero esta concentración no es crítica para las concentraciones encontradas dentro del perfil de disolución.

5.2.2 Perfil de disolución de los 18 lotes de ampicilina trihidratada.

Los 18 lotes de ampicilina th pasaron la prueba de disolución, la cual especifica que a los 45 minutos debe de haberse disuelto por lo menos el 75%. Los resultados fueron entre 86 y 97 %. Observándose que la disolución se efectuó casi inmediatamente y no influyó la característica de polvo y granulo.

5.2.3 Cinética de disolución:

Se encontró que los 18 lotes de ampicilina trihidratada

se ajustaron a una cinética de disolución de 1er orden.

5.2.4 Constantes de velocidad y T1/2 de disolución de Los 18 Lotes de ampicilina th.

La constante de velocidad de disolución para el polvo generalmente resultó entre 0.5 y 0.8 y La del granulado entre 0.07 y 0.11, en Lo cual no observamos diferencias. Los tiempos de vida media se presentaron un poco altos, debido probablemente a que La disolución fue casi instantanea.

5.2.5 Análisis de varianza:

El análisis de varianza en Los 18 lotes de ampicilina trihidratada mostró diferencias significativas en La cantidad disuelta a Los 45 minutos en agua destilada, Lo cual se puede explicar por La variación en el tamaño de partícula. Pero habiendose rebasado el 70% especificado en La B.P. Mostrando que cumple con Lo requerido.

5.2.6 Prueba de Tukey:

Como se observó que con La ANADEVIA existían diferencias estadísticamente significativas, se procedió a realizar La prueba de Tukey para poder observar La variabilidad entre Las medias.

En esta prueba se observo que Las mayores diferencias se encontraron entre Los Lotes 4,7y 18, pero no fue estadísticamente significativa La diferencia, ya que el va

Lor de tablas (4.69) fue mayor que el calculado (4.073), con un nivel de significancia del 95%.

" CAPITULO VI "

Capítulo VI

6. Conclusiones:

Los 18 lotes de ampicilina materia prima, cumplieron con las pruebas de control fisicoquímico y especificaciones farmacopéicas.

Todos los lotes pasaron la prueba de disolución especificada en la B.P y USP XXII, observándose que la disolución se efectuó casi inmediatamente y no influyó la característica de polvo y granulo.

El tamaño de partícula no es determinante para la prueba de disolución de la ampicilina.

La materia prima de ampicilina th no es causante del problema de bioinequivalencia que presenta este producto, sino tal vez se deba a los excipientes y procesos que se utilizan en la elaboración del fármaco.

" CAPITULO VII "

CAPITULO VII

7. Apéndices.

7.1. Apéndice I.

DESCRIPCION DEL APARATO No. 1 DE DISOLUCION

Consta de un vaso cilíndrico, de fondo esférico, de 16 a 17.5 cm de alto, 10 a 10.5 cm de diámetro interno, con capacidad para 1000 ml. Con una tapa que debe de estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe de estar sumergido en un baño con agua, firmemente sujeto, con un ligero movimiento constante sin que sea afectado por movimiento o agitación de alguna otra parte del equipo o de la base, y manteniendo la temperatura del baño a 310°K (37°C) ± 0.5 . Es conveniente, que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide 6 a 10.5 mm de diámetro y generalmente es de acero inoxidable tipo 316 y gira suavemente sin bambolear. Debe de estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 0.2 cm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

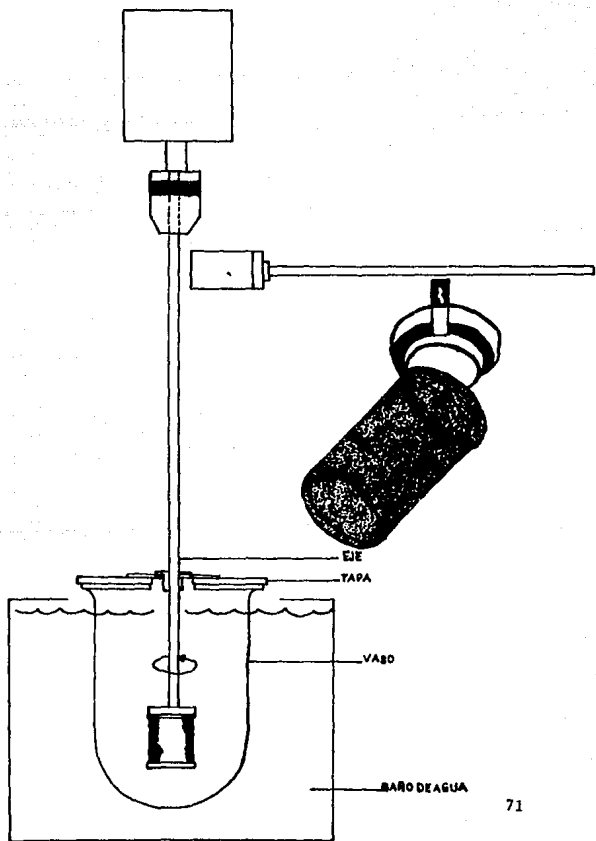
El regulador de la velocidad de rotación, debe de mantener la velocidad constante, de acuerdo a lo indicado para cada producto dentro de $\pm 4\%$.

La canasta consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor de movimiento y es de metal sólido, con una abertura de 2mm. Se ajusta a la parte inferior por medio de

tres grapas para permitir que se coloque la muestra de prueba en el interior de la canasta y sostenga firmemente la parte inferior de ésta para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. Es generalmente de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 3.66 cm de alto por 2.5 cm de diámetro, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de malla No. 40.

La distancia entre el fondo del vaso y la canasta, se debe de mantener constante a 2.5 ± 0.2 cm durante la prueba.

Diagrama del aparato No. 1 de Disolución



7.2. Apéndice II

MEDICION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

Malla	Abertura en mm	Abertura en pulgadas
200	0.74	.0029
150	0.105	.0047
80	0.177	.0070
60	0.250	.0098
40	0.42	.0165

" CAPITULO VIII "

CAPITULO VIII

8.- Bibliografía

- 1 .- Alicino, J., Anal. Chem. 18, p. 619, (1946).
- 2 .- AngeLucci, L. and Baldieri, M., J. Pharm Pharmacol. 23, p. 471, (1971).
- 3 .-Biagi, G.L., Barbara, A.M., Gamboa. M. Fand Guerra M.C. J. Chromatogr. 41 p. 371, (1969).
- 4 .- Boxer. G. and Everett, P., Anal. Chem. 21 p. 670, (1949)
- 5 .- Bray, R.E., Bal, R.W. and Jhonson, W.L. Am. J. Obstet. Gynec., 96 p. 938, (1966).
- 6 .- British Pharmacopeia, Vol 1, London, P. 40, 1988.
- 7 .- Bundgaard, H., J. Pharm. Sci., 60. 1274, (1969)
- 8.- Chemical Abstracts, Formula Index vol. 92 jan/jun 1980.
- 9 .- Coclers, L., Delahant, K. and Versalato, A., J. Pharm. Belg. 24, p. 475 (1969)
- 10.- Codo D.J., DiSanto, A.R., "Basics of Bioavailability Published by the Upjhon Company", Kalamazoo, Michigan, 1974.
- 11.- Cole, M., Kening, M.D. and Hewitt, V.A., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 3:463-468, (1973).
- 12.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM) 35A. Edición Mexicana, 1989, Ediciones PLM., S.A. de C.V.
- 13.- Doyle, F.P. Fosker, G.R., et al., J. Chem. Soc. p. 1440, (1962)
- 14.- Drug Information Bulletin, Jan/jun 1969, "Simposium on Formulation factors affecting Therapeutic Performance of Drug Products", Drug Information Association, 1969.
- 15.- Dursh, f; The Squibb Institute for Medical Research, Private Communication, (1965).
- 16.- Doyle, F.P., Fosker, G.R. Nayler, J.H.C. and Smith. H., J.Chem.Soc; p.1440. (1962).

- 17.- Ekstrom, B., Gromez-Revilla, et al., Acta Chem. Scand 19 p. 281, (1965).
- 18.- Ekstrom, B. and Sjaberg, B., Acta Chem. Scand 19 p. 1245 1962).
- 19.- Fed Register 33 (165) 11999-7, August 23, (1968).
- 20.- Fed Register 33 p. 4099 Marck (1968)
- 21.- Gairad, L., Lambert, H.P., O'Grady, F., Antibiotic and Chemotherapy, Fourth Edition p. 78-80, (1973).
- 22.- Gaurenitch, A., walfe, S., and Leiu, J., Antimicrob. Agents Chemother. p. 576-80, (1961).
- 23.- George, M.J., Squibb Institute for Medical Research, private Research, Private Communication, (1969).
- 24.- Gallelli, J.F., Am. J. Hosp. Pharm. 24 p. 425, (1967)
- 25.- Goadall, R.R. and Leni, R.A., Analyst 72 p. 227, (1974).
- 26.- Goodman, L.Y. y Gilman, A. "Bases farmacológicas de la Terapéutica", a Edición, Macmillan Publishing Co., Inc New York (19).
- 27.- Grant, N.H. and Alburn, H.E., U.S. 3,144,145, August 1664; C.A 61 950c (1961)
- 28.- Grimshaw, J.J. and Jones, A., Analyst 95, p. 466, (1970).
- 29.- Hellberg, H., J. Assoc. of Anal. Chem., 51 p. 552 (1968)
- 30.- Hishta C., Mays, D.L. and Garafalc, M. Anal. Chem. Vol 43, No. 11, p. 1530, (1971).
- 31.- Hou, J. and Poole, J.W., J. Pharm. Sci. 58 p. 447, (1969)
- 32.- Hsin-Lung Wu, Mikio Masada and Toyozo Uno, J. of Chroma tography, 137 p. 127, (1977).
- 33.- Jacobson, H. and Russo-Alesi, F., The Squibb Institute for Medical Research, private Communication, (1964).
- 34.- Jhonson, D.A. and Hardcstle, G.A., U.S. 3, 157, 640, Nov 1964; C.A. 62 1666f (1965).
- 35.- Jones, A. and Palmer, G., Analyst 95, p. 463, (1970).
- 36.- Jusko, W.J., J Pharm . Sci., 60 p. 728, (1971).

- 37.- Marsch, J.R. and Weiss, P.J., J. Assoc. of Anal. Chem. 50, p. 457, (1967).
- 38.- Mc Gilveray, I.J. and Streckland, R.R., J. Pharm. Sci. 56, p. 77. (1967).
- 39.- Meesschaert, B., Adriaens, P., Lysen, H. J. of Chromatography, 137 p. 162, (1977).
- 40.- Mestre, J.R. Span. 291, 104, September 1963.
- 41.- Miyazaki, K., Ogino, D. and Hrita, T. Chem Pharm. Bull, 22(8) p. 1910, (1974).
- 42.- Mili Gibaldi., Biopharmaceutics and Clinical pharmacokinetics, third Edition, LEA & FEBIGER, (1984).
- 43.- Nara Takashi, Misawa Masauanu, and Kadu Ryo Gen Offen 1 p. 945, 607, August (1970).
- 44.- Niedremayer, A.O., Rizzo-Alini, F.M. and Leudziani, C.A. Anal. Chem. 32, p. 665, (1960).
- 45.- Pirr, R. and Schatzmann, H.J., Experientia 31.
- 46.- Princeton Applied Research, Application Note, AN-111.
- 47.- Rapson, H.D.C. and Bird, A.E., J. Pharm. Pharmacol, Suppl. 15, p. 222, (1963).
- 48.- Rasmussen, C.E. and Higuchi, T., J. Pharm Sci. 60, p. 1608, (1971).
- 49.- Report of the "Ad Hoc Committee on Drug product Selection of the Academy of General Practice of Pharmacy and the Academy of the Pharmaceutical Sciences". J. Am. Pharm. Assoc., 513, 1973.
- 50.- Roberts, H. R. and Vahidi, A., The Squibb Institute for Medical Research, private Communication, (1961).
- 51.- Rodolfo Rodriguez Carranza. Vademecum académico de medicamentos, tomo 1, Programa del Libro de Texto Universitario.
- 52.- Sacconi. F., Boll, Chem. Pharm., 106, p. 625. (1967).
- 53.- Sacconi, F. and Pangera, F., Boll Chem. Pharm. 107 p.640 (1969).
- 54.- Schneller, G.H., J. Am. Pharm. Assoc., No. 59, p 445, (1969)

- 55.- Shargel, L. and Yu, A.B.C., Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Appleton-Century-Crafts, New York (1980).
- 56.- Shaw, W.H.C. and Duncombe, R.E., Analyst 88 p. 649. (1963).
- 57.- Sherman, C. and Russo-Alesi, F., The Squibb Institute for Medical Research, Private Communication, (1969).
- 58.- Simberhaff, M.S., Thomas, L., et al., N. Engl. J. Med., 283. p. 116, (1970).
- 59.- Sinsheimer, J. E., et. al, J. Pharm. Sci. 58. p.104, (1969).
- 60.- Smith, J.T. and Hamilton Miller, J.M.T., Chemotherapy 15 p. 368, (1970).
- 61.- Stephens, I. and Grainer, A., J. Pharm Pharmacol 7 p. 702, (1955).
- 62.- Thomas, H.H. and Broadbridge, R.H., Analyst 95 p. 459, (1979).
- 63.- Tsuji, K., Robertson, J.H., J. Pharm. Sci. 64 (9) p.1542 (1975).
- 64.- U.S.P. XXII. P 60, 1990.
- 65.- Vree, T.R., Hekster, V.A., Baars, A.M., Van Der Kleijn, E.J. of Chromatograph, 145 p. 496, (1978).
- 66.- Weiss, P.J. and Palmer, R.V., Antimicrob. Agents Chemother, 1964, 355-9, (1965).
- 67.- William A. Hanson. Handbook of Dissolution Testing, Pharmaceutical Technology publications., Springfield, Oregon.
- 68.- Wilsson, O. Gisual and R.F. Doerge, "Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry", 5th. Ed., (1970).
- 69.- Yakovlev, U.P. and Skala, L.Z., Antibiotiki, 11 p. 723. (1966).