

2ej
17



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE DISOLUCION EN FORMAS FARMACEUTICAS
SOLIDAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA EXISTENTES
EN EL MERCADO NACIONAL.**



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

Martha Eugenia Card Pérez

México, D. F.

1986



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.

I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
II. GENERALIDADES	3
III. PARTE EXPERIMENTAL	21
3.1 Control farmacéutico	21
3.2 Determinación cuantitativa de eritromicina en solución amortiguadora de fosfatos	27
3.3 Pruebas comparativas de disolución de productos comerciales conteniendo estolato de eritromicina	32
IV. RESULTADOS	35
4.1 Control de calidad	35
4.2 Determinación cuantitativa de eritromicina en solución amortiguadora de fosfatos	39
4.3 Perfil de disolución de los productos estudiados	47
V. ANALISIS DE RESULTADOS	52
5.1 Peso promedio y variación de peso	52
5.2 Contenido	53
5.3 Tiempo de desintegración	53

	Página
5.4 Dureza	56
5.5 Método analítico para cuantificar eritromicina	56
5.6 Cuantificación de eritromicina en estolato de eritromicina	57
5.7 Estudios de disolución	60
5.8 Cinética de disolución	61
5.9 Eficiencia de disolución	70
5.10 Relación entre la disolución y desintegración de los productos de estolato de eritromicina	72
VI. CONCLUSIONES	74
VII. BIBLIOGRAFIA	77

I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

En la actualidad las formas farmacéuticas sólidas deben cubrir una serie de requerimientos farmacopeicos para asegurar su calidad y eficacia terapéutica; entre los que se encuentran: variación de peso, uniformidad de contenido, contenido químico, tiempo de desintegración y un nuevo requerimiento debemos considerar: la prueba de disolución.

Hace algunos años la prueba de desintegración fué tomada como parámetro *in vitro* para predecir la absorción *in vivo* de formas farmacéuticas sólidas administradas oralmente, sin embargo Nelson⁽¹⁾ y otros investigadores demostraron que el proceso de absorción de fármacos a nivel del tracto gastrointestinal esta controlado por la velocidad con que estos se disuelven en los medios fisiológicos.

Por otra parte, cuando un fármaco es poco soluble en agua, la velocidad de disolución "*in vivo*" frecuentemente es el factor limitante en el proceso de absorción, y constituye una de las razones por las que la administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica (F.D.A.) ha adoptado la prueba de disolución. En la F.D.A.⁽²⁾ se asume que las pruebas *in vitro* pueden ser predictores válidos de bioequivalencia y que en un futuro las variaciones de bioequivalencia podrán ser determinadas por el de-

sarrollo de pruebas "in vitro" que sean sensibles y discriminantes. Tales pruebas pueden ser usadas no solamente para asegurar la bioequivalencia de productos medicinales genéricos sino también para asegurar la uniformidad de manufactura de lote a lote.

El estolato de eritromicina es un antibiótico de amplio espectro, prácticamente insoluble en agua, que al ser administrado oralmente es resistente a la hidrólisis ácida del jugo gástrico, es un fármaco de gran consumo nacional y no posee prueba oficial de disolución, por lo cual se decidió realizar el presente trabajo cuyos objetivos fueron los siguientes:

1. Evaluar la calidad farmacéutica de cápsulas y tabletas conteniendo estolato de eritromicina del mercado nacional.
2. Efectuar un estudio de disolución de estos medicamentos utilizando el equipo de disolución USP XX y dos métodos de agitación: canastilla rotatoria a 100 rpm y paletas a 75 rpm, siendo las demás condiciones de prueba similares.
3. Comparar los resultados de las dos pruebas de disolución efectuadas y determinar cual o cuales serían los medicamentos viables a seleccionar para un estudio posterior de biodisponibilidad.

II. GENERALIDADES.

La eritromicina es un antibiótico de amplio espectro producido por Streptomyces erythraeus, un actinomiceto aislado del suelo. Este fármaco pertenece al grupo de los macrólidos que también incluyen a la carbomicina, oleandomicina y espiramicina.

Los macrólidos se caracterizan químicamente por poseer un amplio anillo lactónico unido a 2 azúcares, uno de los cuales es un aminoazúcar.

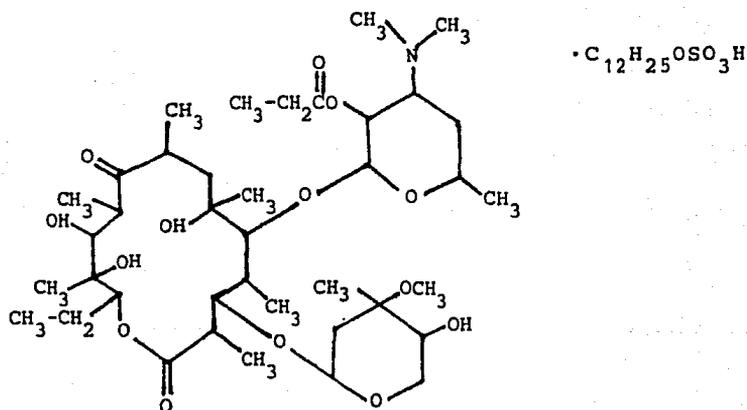
La eritromicina es una base poco soluble y de sabor muy amargo que puede ser utilizada en forma de base libre y como alguno de los siguientes derivados: Etilsuccinato, estearato, gluceptato (glucoheptonato) y lactobionato. Estos derivados preparados en formas farmacéuticas apropiadas pueden administrarse por diferentes vías: oral, intramuscular, intravenosa y tóptica. Cuando se administran oralmente, la eritromicina y sus derivados, exceptuando al estolato son inactivados en parte por el jugo gástrico, y consecuentemente su absorción puede disminuir. Este problema puede ser minimizado administrando el medicamento al menos una hora antes de las comidas (para evitar la secreción del jugo gástrico), o usando el éster estolato por ser sumamente estable a la hidrólisis ácida⁽³⁾

2.1 Monografía del estolato de eritromicina

Nombres químicos y sinónimos: Eritromicina propionato lauril sulfato; eritromicina propionato dodecyl sulfato; lauril sulfato del éster propiónico de eritromicina; y propionil eritromicina lauril sulfato.

Fórmula condensada: $C_{52}H_{97}NO_{18}S$

Formula desarrollada:



Peso molecular: 1056.43

El compuesto tiene una actividad teórica equivalente a 694.9 mcg/ml de eritromicina base.

Propiedades fisicoquímicas (4,5).

Descripción: Polvo blanco cristalino, inodoro e insípido.

Solubilidad: Soluble en alcohol, metanol, acetona y cloroformo. Prácticamente insoluble en agua, (0.024 mg/ml); insoluble en ácido clorhídrico diluido.

Punto de fusión: 135-140°C.

pKa: El pKa es de 6.9 en una solución al 66% de dimetilformamida y 34% de agua.

Estabilidad: El estolato de eritromicina difiere de los otros derivados de eritromicina en que es extremadamente estable a la hidrólisis ácida⁽⁶⁾. La eritromicina liberada del éster por medio de una hidrólisis básica se descompone rápidamente en soluciones fuertemente ácidas. Las soluciones preparadas con estolato de eritromicina en acetona no son estables. Los polvos y formulaciones secas son estables por no más de 5 años. Las preparaciones líquidas llegan a ser inaceptables después de 2 años debido a un sabor indeseable.

Propiedades farmacológicas:

La eritromicina y sus derivados poseen actividad bacteriostática o bactericida dependiendo de la concentración de eritromicina y el tipo de bacteria.

La eritromicina actúa inhibiendo la síntesis proteica, al penetrar a la pared celular de las bacterias y unirse a la subunidad ribosomal 50 s, impi-

diendo la acción del ácido ribonucleico mensajero⁽³⁾. En apoyo de esta aseveración se ha demostrado la inhibición competitiva del antibiótico in vitro a nivel de de los ribosomas⁽⁷⁾.

El espectro de acción de la eritromicina es parecido al de la penicilina. Presenta actividad contra la mayor parte de las bacterias Gram positivas y algunas Gram negativas⁽⁵⁾. Se puede utilizar en las siguientes enfermedades:

En la otitis media: para infecciones neumococcicas del oído medio.

La administración de eritromicina con sulfonamidas es una alternativa efectiva contra cadenas sensibles de Haemofilis influenza. La combinación también es efectiva contra los Haemofilis influenza resistentes a la ampicilina. En la neumonía es el medicamento de elección para Mycoplasma sp y Neonatal clamidia pneumonia y en la infección causada por Legionella pneumophila.

La eritromicina ha sido efectiva oralmente en la enfermedad del estado portador de difteria.

El eritrasma y otras infecciones diftéricas que se desarrollan en la piel y que a menudo son confundidas con epidermafittosis, responden a pequeñas dosis orales de eritromicina.

La eritromicina es usada en lugar de la penicilina en el tratamiento de endocarditis enterococcica y en otras infecciones enterococcicas, también en la terapia oral de las infecciones del tracto urinario. Por vía intravenosa ha sido utilizada para el tratamiento de la meningitis neumococcica, artritis estafilococcica, osteomielitis, así como para el tratamiento de abscesos en la piel y varios órganos.

Asimismo este fármaco ha sido utilizado solo o en combinación con sulfisoxazol en el tratamiento de la sinusitis bacteriana. La eritromicina es efectiva contra el impetigo de origen estreptococcico en pacientes que han tenido fiebre reumatoide.

Algunas bacterias particularmente los estafilococos desarrollan rápidamente resistencia a la eritromicina in vitro; sin embargo in vivo el desarrollo de cepas resistentes no es un problema clínico serio al ser utilizada durante períodos cortos.

Este fármaco se utiliza en casos de faringitis cuando los pacientes son alérgicos a la penicilina (tonsilofaringitis estreptococcica A) ⁽³⁾.

Reacciones adversas:

En pacientes tratados con estolato de eritromicina durante más de 10 días, se han presentado algunos signos de alteración hepática, consistentes en: dolor abdominal, fiebre, dilatación del hígado, eosio-

nofilia, elevación de la bilirrubina sérica y otros cambios en las funciones hepáticas, indicativos de colestosis e ictericia; todas estas alteraciones cesan al suspender el tratamiento. Puede presentarse sordera sensorineural bilateral; la pérdida de la audición es reversible y de rápida recuperación al suspenderse el tratamiento. Por último son raros los casos de urticaria y erupciones cutáneas alérgicas.

Las reacciones adversas usualmente aparecen entre los 10 a 21 días de terapia continua y se producen más rápidamente en las recaídas. Las dosis prolongadas ocasionalmente producen náuseas, vómito y diarrea⁽⁵⁾.

Toxicología:

La dosis letal media es de 6.45 g/Kg por vía oral en ratones o ratas. (Los efectos tóxicos están descritos en reacciones adversas).

Dosis usual:

El equivalente de 1-2 g de eritromicina base al día, divididos en 3 a 4 tomas, durante no más de 10 días.

Conservación:

En recipientes herméticos al abrigo de la humedad.

2.2 Disolución.

La disolución de un sólido puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización. Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase del disolvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución⁽⁸⁾.

Los parámetros relacionados con la determinación de la velocidad de disolución de una sustancia fueron primeramente formulados por Noyes y Whitney⁽⁸⁾ en la siguiente expresión:

$$\frac{da}{dt} = KS (C_s - C)$$

Donde:

da/dt = velocidad de disolución del sólido en el líquido.

S = Area de superficie del sólido disuelto.

K = Constante de velocidad de disolución.

C = Concentración del sólido en el disolvente a un tiempo determinado.

Cs es esencialmente la concentración de una solución saturada de la sustancia. La constante de velocidad de disolución K está en función de la velocidad de agitación en la solución y del coeficiente de difusión de la sustancia.

El significado literal de la ecuación anterior expresa que el incremento de la velocidad de disolución es directamente proporcional al área a partir de la cual se disuelve un sólido.

Los fármacos que se administran en solución no presentan grandes problemas para su absorción, sin embargo, en todas las demás formas farmacéuticas orales, el fármaco tiene que solubilizarse, a este proceso se le denomina "liberación". Si un fármaco es muy soluble en agua y no existe una barrera física en la forma farmacéutica, no habrá dificultad para que se lleve a cabo la disolución, pero cuando el fármaco tiene una baja solubilidad, la liberación puede llegar a ser un serio problema y dependerá grandemente de una formulación apropiada.

Generalmente, los fármacos que tienen baja solubilidad en agua muestran una mayor velocidad de disolución; la experiencia general es que si la solubilidad es cerca de 0.3% o menos, la velocidad de disolución "in vivo" puede ser el paso limitante en el proceso de absorción, si el área superficial es pequeña.

La prueba de disolución⁽⁹⁾ ha llegado a ser

necesaria por las siguientes razones:

1. Para investigar y descubrir los mecanismos involucrados en los procesos que ocurren cuando se administra una tableta o cápsula o cuando se exponen estas formas farmacéuticas a fluidos en condiciones *in vitro*, así como para determinar la importancia relativa de algunas de las variables involucradas en esos procesos, (ver figura # 1).
2. En el desarrollo de varias formulaciones de la misma forma farmacéutica y principio activo, para evaluarlas comparativamente y desechar las que no son adecuadas, probando *in vivo* sólo aquellas cuyo comportamiento "*in vitro*" sea óptimo.
3. En control de calidad, para asegurar la uniformidad de manufactura de lote a lote de un producto farmacéutico dado, al efectuarse un estudio comparativo contra un patrón de la formulación, la cual haya sido estudiada "*in vivo*". (El hacer esto asegura en parte la buena biodisponibilidad del fármaco).

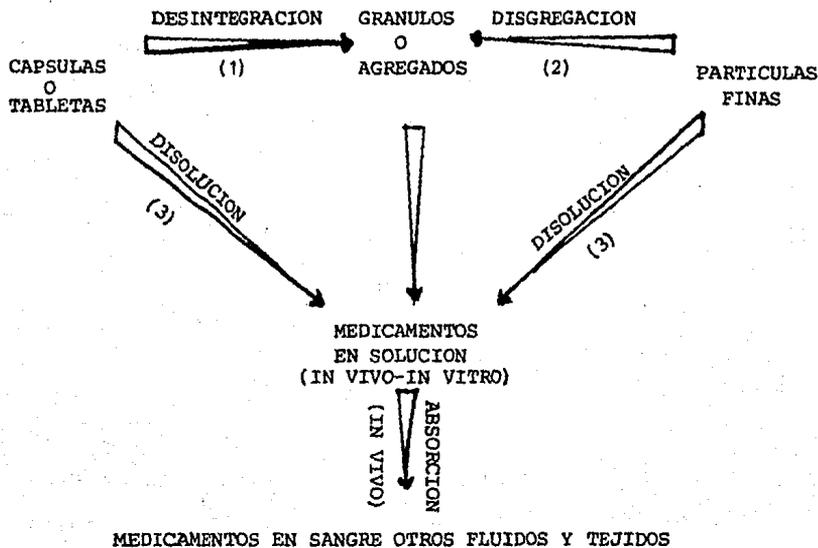


Figura # 1. Procesos que ocurren cuando una tableta o cápsula es expuesta a fluidos en condiciones in vivo o in vitro.

2.3 Estudios de disolución efectuados para esto- to de eritromicina.

Nelson y colaboradores⁽¹⁰⁾ estudiaron los factores fisicoquímicos que influyen en la absorción de eritromicina y de sus ésteres.

El trabajo que se describe a continuación consistió en determinar la velocidad de disolución de eritromicina y de sus ésteres utilizando para este fin como medio de disolución HCl 0.1 N y solución amortiguadora de boratos pH = 7.4, examinándose la correlación entre los resultados de los estudios in vitro y los realizados en pruebas clínicas.

Las pruebas de disolución se realizaron utilizando tabletas planas, preparadas de polvo comprimido de eritromicina o de alguno de los 5 ésteres estudiados, la velocidad de agitación rotacional utilizada fue de 500 rpm, la temperatura del medio se mantuvo entre 23 y 26°C. En los estudios realizados en pacientes se determinaron las áreas bajo la curva de niveles sanguíneos. Al correlacionarse los datos in vivo con las velocidades de disolución en HCl 0.1 N se encontró que existía una relación inversa. En el propionato eritromicina el éster estudiado más parecido al estolato de eritromicina se encontró la mas baja disolución en HCl 0.1 N y la mayor cantidad de fármaco absorbido; sin embargo, en el medio de diso-

lución de boratos con $\text{pH} = 7.4$ se observó una relación directa entre las cantidades absorbidas del fármaco con la disolución del mismo. Estos resultados permitieron la siguiente interpretación. Se encontró buena correlación entre la cantidad absorbida del propionato de eritromicina con la disolución en medio de boratos con $\text{pH} = 7.4$, y se observó su mas baja disolución en medio ácido comparada con los otros ésteres.

A. Garzón y F. Román⁽¹¹⁾ realizaron un estudio de correlación in vivo-in vitro, basándose en los resultados de un estudio de biodisponibilidad de 5 formulaciones de estolato de eritromicina en cápsulas existentes en el mercado nacional, para diseñar un método de disolución adecuado a estos productos.

La prueba de disolución se llevó a cabo en las 5 formulaciones comerciales, así como en una sexta formulación diseñada por los autores; el equipo de disolución utilizado fué el USP utilizando canastilla rotatoria a una velocidad de agitación de 200 rpm, el medio de disolución utilizado fue: HCl 0.1 N $\text{pH} = 1.2$, cambiando el pH del medio hasta 7.3, al agregar alícuotas sucesivas de solución de trietanolamina al 40%, la temperatura se mantuvo a 37°C .

En base a los resultados obtenidos se pudo concluir que el método de disolución diseñado permitió apreciar in vitro las diferencias encontradas in vivo,

ya que los coeficientes de correlación obtenidos fueron buenos.

Por último, actualmente no existe prueba oficial de disolución para medicamentos sólidos orales conteniendo estolato de eritromicina.

2.4 Farmacocinética.

Absorción:

Después de una dosis oral de 500 mg de la base o del estolato, las concentraciones plasmáticas máximas se encuentran en el rango de 0.9 a 1.4 y de 1.4 a 5.0 mcg/ml respectivamente entre 1 a 4 horas⁽¹²⁾.

El estolato de eritromicina se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal.

Distribución:

La eritromicina se distribuye por todos los órganos particularmente en el hígado, bazo y pulmones⁽⁷⁾ y entra al líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas; la eritromicina cruza la placenta y es excretada en la leche; también entra a los fluidos pleural, sinovial, peritoneal y humor acuoso y puede acumularse en casos de dosificación repetida. La eritromicina se encuentra unida a proteínas plasmáticas de un 20 a 70%.

Metabolismo:

Stephens⁽¹³⁾ y col., al realizar un estudio

en humanos encontraron que 2 horas después de la quinta dosis de 250 mg de estolato de eritromicina, se encontraba del 20-25% en forma de eritromicina y 75-80% como propionil eritromicina. Esta relación permanece relativamente constante durante el curso de la terapia. En estudios realizados en sujetos en no ayuno la concentración plasmática total de eritromicina es de 2-4 mcg/ml de la cual 0.7 -1.0 mcg/ml corresponde a eritromicina.

Excreción:

Murphy⁽¹⁴⁾ encontró que después de una dosis oral de 360 mg de estolato de eritromicina, del 51-59% de la dosis administrada se excreta por vía renal y de 0.1-2.0% por vía fecal.

Eliminación:

La vida media para la eritromicina es de 1.2 a 4 horas, y para el estolato cerca de 1.6 horas. En sujetos con oliguria la vida media es aproximadamente de 5 horas.

Biodisponibilidad:

P.G. Welling y colaboradores⁽¹⁵⁾ estudiaron la biodisponibilidad y farmacocinética de cápsulas de 250 mg de estolato de eritromicina, tanto en dosis única como en dosis repetidas en 10 voluntarios sanos.

Los tratamientos aplicados fueron: administración de estolato de eritromicina en presencia de alimentos con 250 ml de agua, sin alimentos y 250 ml de agua, y sin alimentos y 25 ml de agua, encontrándose valores aumentados de absorción cuando se administró el fármaco con alimentos, mientras que los volúmenes de agua tuvieron poca influencia sobre la absorción de estolato de eritromicina. Se encontró también que un proceso de absorción de orden cero describe mucho mejor los datos de dosis únicas, mientras que a dosis repetidas la absorción se ajusta a un proceso de primer orden.

Bessent y Bechtol⁽¹⁶⁾ estudiaron la absorción de cápsulas de 250 mg de estolato de eritromicina en un total de 37 pacientes, para determinar el efecto de un desayuno normal comparado con 12 horas de ayuno, encontrando la absorción del estolato de eritromicina aumentada en los pacientes a los que se administró el medicamento con alimentos.

Di Santo y col.⁽¹⁷⁾, realizaron un estudio de evaluación de la biodisponibilidad comparativa de eritromicina base, sus sales y ésteres. Las concentraciones plasmáticas de eritromicina fueron comparadas en 16 voluntarios sanos después de la administración oral de tabletas con cubierta entérica de eritromicina o de la administración de cápsulas de 250 mg de es

tolato de eritromicina. En los resultados no se encontraron diferencias significativas en los niveles circulantes de la eritromicina biológicamente activa después de la administración de cualquiera de las 2 formas farmacéuticas.

2.5 Importancia económica de eritromicina⁽¹⁸⁾.

En los últimos años, la eritromicina se ha convertido en un medicamento de gran popularidad y utilidad práctica, lo que ha hecho que se consuma en grandes cantidades, lo mismo que sus alternativas farmacéuticas como son el estolato de eritromicina (elegido para este estudio), por ello instituciones gubernamentales como el Instituto Mexicano del Seguro Social dedicada a atender la salud del Sector Público adquieren grandes cantidades de estos medicamentos.

En la siguiente tabla se presentan las adquisiciones de medicamentos de estolato de eritromicina realizados por el IMSS en el período de 1981-1985.

Formas farmacéuticas para administración oral conteniendo estolato de eritromicina, adquiridas por el IMSS en diferentes fechas.

	<u>1981</u>	
Forma farmacéutica adquirida por el IMSS	Cantidad de envases	Importe en pesos mexicanos
Cápsula con estolato de eritromicina 250 mg, envase con 12	5,680,487	228,071,553.10
	<u>1982</u>	
" " "	5,790,197	394,167,660.80
	<u>1983</u>	
" " "	5,899,908	566,391,168.00
	<u>1984</u>	
Envase con 20 cápsulas	6,109,828	1,981,111,729.00
	Valor estimado para <u>1985</u>	
Cápsulas con estolato de eritromicina 250 mg, envase con 20	4,175,738	207,492,421.20
	<u>1981</u>	
Suspensión de estolato de eritromicina, 1.5 g en 60 ml.	2,550,194	59,929,559.00
	<u>1982</u>	
" " "	3,056,810	145,962,677.50
	<u>1983</u>	
" " "	3,563,427	256,566,744.00

Continuación ...

Forma farmacéutica adquirida por el IMSS	Cantidad de envases	Importe en pesos mexicanos
	<u>1984</u>	
Suspensión de estolato de eritromicina, 1.5 g en 60 ml	3,189,265	469,651,163.90
	<u>Valor estimado en 1985</u>	
Suspensión de estolato de eritromicina, 1.5 g en 60 ml.	1,232,462	248,279,469.90

III. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 Control Farmacéutico.

Para el presente trabajo se emplearon cápsulas y tabletas conteniendo estolato de eritromicina equivalente a 250 mg y 500 mg de eritromicina respectivamente. Los productos fueron donados directamente de los laboratorios.

Se estudiaron muestras de 9 lotes (muestras de 100 unidades de dosificación) correspondientes a 5 laboratorios diferentes.

En la tabla I se presenta la lista de los productos estudiados con su respectiva clave.

Previo al estudio de disolución se analizó cada lote para observar si el producto cumplía con los parámetros de calidad básicos que permiten determinar la equivalencia química de los lotes.

Las pruebas a que se sometieron los medicamentos fueron:

- A) Variación de peso (USP XX) ⁽²⁰⁾.
- B) Contenido químico (Analytical Profiles of Drug Substances) ⁽⁴⁾.
- C) Tiempo de desintegración (cápsulas: FNEUM 1974, tabletas: USP XX) ^(19,20).

A las tabletas además de las pruebas anteriores se les determinó la dureza (Remington Pharmaceuti-

cal Sciences) (21).

Tabla I. Lista de productos estudiados.

Fabricante	Clave del producto	Forma farmacéutica	Contenido especificado en el marbete (mg)
A	1	cápsulas	250
B	2	cápsulas	250
B	3	cápsulas	250
C	4	cápsulas	250
D	5	cápsulas	250
E	6	cápsulas	250
E	7	cápsulas	250
E	8	tabletas	500
E	9	tabletas	500

3.1.1 Variación de peso.

Esta prueba nos da los límites de la variación permisible en el peso de las unidades de dosificación, expresada en términos de una desviación de peso promedio de la muestra.

3.1.1.1 Cápsulas.

Se pesan 20 cápsulas intactas individualmente y se calcula el peso promedio. La prueba satisface las especificaciones si cada uno de los pesos in-

dividuales se encuentra entre los límites del 90 y 110 por ciento del promedio. Si no todos los pesos de cápsulas quedan dentro de dichos límites, se vacía el contenido de cada una, con la ayuda de un pequeño cepillo o un pedazo de algodón teniendo cuidado de conservar la identidad de cada cápsula. Las cápsulas vacías se pesan individualmente y se calcula el peso neto contenido en cada una, substrayendo el peso de la cápsula vacía de su respectivo peso bruto. Se calcula el promedio del peso neto contenido y se determina la diferencia entre cada peso neto individual contenido y el promedio neto convenido: la prueba satisface las especificaciones, si no más de dos de las diferencias obtenidas son mayores del 10 por ciento del promedio del peso neto contenido. En ningún caso, la diferencia será mayor del 25 por ciento.

3.1.1.2 Tabletas.

Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso promedio. De acuerdo a lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XX) las tabletas de más de 324 mg satisfacen las especificaciones, si cada uno de los pesos individuales se encuentra entre los límites del 95 a 105% del peso promedio.

3.1.2 Contenido químico.

Pesar una cantidad de polvo, mezcla de 10 cáps

sulas o tabletas, equivalente a 30 mg de eritromicina base, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver en 40 ml de metanol y diluir hasta el aforo con solución amortiguadora de fosfatos de pH = 7.0 al 0.5%. Efectuar la hidrólisis de la solución dejándola reposar de 16 - 18 horas a temperatura ambiente, o bien calentar a 60°C en baño de agua durante 2 horas; filtrar la solución y transferir alícuotas de 5 ml a 4 matraces volumétricos de 25 ml. (El análisis se hace por duplicado).

Procedimiento para muestras blanco.

Tomar 2 de los matraces con alícuotas de 5 ml y añadir 1 ml de solución 0.5 N de ácido sulfúrico, agitar y dejar reposar a temperatura ambiente 1 hora, posteriormente añadir 1 ml de hidróxido de sodio 0.5 N.

Procedimiento general: Tanto a las muestras blanco como a los 2 matraces con alícuotas de 5 ml, añadir 2 ml de reactivo alcalino (16.8 g de fosfato de sodio tribásico y 1 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua) y calentar en baño de agua a 60°C durante 15 minutos, enfriar rápidamente en baño de hielo a temperatura ambiente, diluir a la marca con agua destilada. Proceder en igual forma con 30 mg de patrón de referencia de eritromicina. Determinar la absorbancia de las soluciones a 236 nm ajustando el aparato a cero con agua destilada.

Cálculos (basado en la cantidad de eritromicina patrón

pesada para 100 ml y la cantidad de muestra pesada para 100 ml.

$$\frac{A_m - A_{mb}}{A_s - A_{sb}} \times \frac{P_{me}}{p.m.} \times \frac{\text{potencia del estándar (mcg/mg)}}{1000} = \text{mg de eritromicina base en las cápsulas o tabletas}$$

A_m = Absorbancia de la muestra

A_{mb} = Absorbancia del blanco de la muestra

A_s = Absorbancia del patrón de referencia o estándar

A_{sb} = Absorbancia del blanco del estándar

P_{me} = Peso de muestra del estándar en mg

P.M.m (mg) = Peso promedio de cápsula o tabletas en mg

p.m. = Peso inicial de la muestra.

3.1.3 Desintegración.

El tiempo de desintegración se define como el tiempo necesario para que las muestras, tabletas o cápsulas, se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro. Para realizar las determinaciones se utilizó el equipo de desintegración Kinét.

Método

3.1.3.1 Cápsulas.

En cada uno de los seis tubos de la cesta gradilla se deposita una cápsula; el aparato se pone en movimiento usando como líquido de inmersión una solu-

ción al 0.6% v/v de ácido clorhídrico a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Se observan las cápsulas individualmente y se anota el tiempo cuando ocurre la desintegración, al haberse desintegrado la última se eleva la cesta gradilla. Los límites de desintegración según especificaciones de FNEUM IV ed. son 15 minutos.

3.1.3.2 Tabletas.

En cada uno de los seis tubos de la cesta gradilla se deposita una tableta, se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento usando agua como fluido de inmersión a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Se observan las tabletas dentro del término de 1 hora y se eleva la cesta gradilla. Todas las tabletas deberán haberse desintegrado completamente.

3.1.4 Prueba de dureza.

Las formas farmacéuticas que se sometieron a esta prueba fueron las tabletas. El equipo utilizado en esta prueba fué un probador de dureza; Shleuniger Mod. 2E/106.

La resistencia de las tabletas al despostillamiento, a la abrasión o al rompimiento bajo condiciones de almacenamiento, transportación y manejo antes de su uso depende de su dureza.

En la prueba se mide la fuerza requerida para romper la tableta diametralmente. Se requiere de un aparato que produce fuerza por medio de una bomba de

aire operada automáticamente. La tableta se pone sobre un yunque, se aplica presión que va aumentando sobre la tableta diametralmente hasta romperla. El punto final del rompimiento se indica sobre un dial y puede ser expresado en kiloponds o en unidades de fuerza Strong-Cobb.

3.2 Determinación de eritromicina en solución amortiguadora.

3.2.1 Aparatos.

Espectrofotómetro Varian modelo 634 s

Balanza analítica Sartorius tipo 2842 Serie 3101184

Potenciómetro Corning modelo 7

Cronómetro Park

Termómetro

Baño de temperatura controlada Thelco 186.

3.2.2 Reactivos.

Acido sulfúrico R.A. Química JVC

Solución 0.5 N: Diluir 7.34 ml de ácido sulfúrico en agua a 500 ml

Hidróxido de sodio R.A. Química JVC

Solución 0.5 N: Pesar 10 g de hidróxido de sodio, disolver en agua y aforar a 500 ml.

Fosfato de potasio monobásico R.A. Química JVC

Fosfato de potasio dibásico R.A. J.T. Baker

Solución amortiguadora de fosfatos al 0.5% pH = 7.0.

Disolver 2.71 g de fosfato monobásico de potasio y 5.4 g de fosfato dibásico de potasio en agua destilada, aforar a un litro.

Fosfato de sodio tribásico (dodecahidratado) R.A.

Química JVC.

Reactivo alcalino: a 42 g de fosfato tribásico de sodio 0.5 N y 100 ml de agua destilada y calentar en baño de agua agitando hasta que la solución sea transparente, enfriar y diluir a 250 ml con agua destilada, mezclar y filtrar.

Metanol anhidro R.A. Productos Químicos Monterrey.

Eritromicina base. Proveedor: Abott Tlaxcala, lote 26340 HD Potencia 940 mcg/mg.

Estomado de eritromicina. Proveedor: Fermic, lote: EP 692, Potencia: 632.11 mcg/mg.

Agua destilada.

3.2.3 Método.

El método utilizado para la cuantificación de estolato de eritromicina fué diseñado por Kuzel⁽²²⁾ y col, y está basado en la disolución del principio activo en metanol, la adición de la solución amortiguadora de fosfatos que da el medio básico necesario para la hidrólisis y conversión a eritromicina. El estándar tratado con ácido representa el estándar blanco. El

ácido sulfúrico es usado para escindir la molécula de eritromicina base, haciendo posible la medición de la absorbancia que pueda deberse a excipientes. Debido a que las soluciones de eritromicina base presentan absorbancia insignificante en el ultravioleta, se añade el reactivo alcalino el cual a una temperatura dada convierten a la eritromicina en una especie absorbente en el ultravioleta.

Dado a que la actividad farmacológica la ejerce la eritromicina base, se preparó la curva patrón partiendo de una solución conteniendo eritromicina base, previa comprobación de la equivalencia del comportamiento químico del estolato de eritromicina y la eritromicina base. El método en ambos casos fué el mismo, hidrolizando el estolato de eritromicina a eritromicina base, continuando con la secuencia normal del método.

Preparación de la curva patrón.

Solución de referencia de eritromicina base. Se transfieren exactamente 250 mg de eritromicina base a un matraz volumétrico de 200 ml, se disuelve en 80 ml de metanol y se lleva hasta el aforo con solución amortiguadora de fosfatos al 0.5% pH = 7.0 (solución de referencia).

A partir de la solución de referencia se prepara la siguiente serie de disoluciones:

Volumen de sol. de referencia	Volumen de sol. reguladora de fosfatos pH = 7.0	Concentración de eritromicina base
(ml)	c.b.p.	mcg/ml
1	100	12.5
1	50	25.0
2	50	50.0
10	100	125.0
10	50	250.0
15	50	375.0
20	50	500.0
25	50	625.0

De cada una de las soluciones anteriores se toman 2 alícuotas de 5 ml y se transfieren a matraces volumétricos de 25 ml.

Procedimiento para las muestras blanco.

Se toma uno de los matraces con alícuotas de 5 ml y se añade 1 ml de solución 0.5 N de ácido sulfúrico, se mezcla, se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade 1 ml de hidróxido de sodio 0.5 N.

Procedimiento general:

En este punto se añade tanto a las muestras blanco como a las muestras problema, 2 ml de reactivo

alcalino y se calienta en baño de agua a 60°C durante 15 minutos, se enfría rápidamente en baño de hielo a temperatura ambiente, se diluye a la marca con agua destilada. La lectura real de absorbancia le dará la diferencia entre las muestras problema y los blancos.

En la tabla II se describen las concentraciones finales obtenidas al tomar las alícuotas y llevar a cabo el procedimiento total.

Tabla II. Concentraciones finales en las soluciones de eritromicina en el método de valoración.

Solución patrón de eritromicina base (mcg/ml)	Concentración final después de las diluciones (mcg/ml)
12.5	2.5
25.0	5.0
50.0	10.0
125.0	25.0
250.0	50.0
375.0	75.0
500.0	100.0
625.0	125.0

3.2.4 Linearidad y precisión del método.

Con el objeto de conocer la variación del método utilizado se determinó la linealidad y repetibilidad (precisión) a partir de 5 cruvas patrón utilizando estolato de eritromicina como estándar de referencia y de 10 curvas patrón utilizando eritromicina base, en ambos casos la cuantificación se realizó en condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio. en diferentes días. Para conocer si la curva era lineal se relacionaron las absorbancias obtenidas con sus correspondientes concentraciones. Este estudio se efectuó en el intervalo de concentraciones finales de 2.5-125 mcg/ml.

3.3 Pruebas comparativas de disolución de productos comerciales conteniendo estolato de eritromicina.

3.3.1 Aparatos y materiales.

Aparato de disolución USP Hanson Research Corp.

Jeringa con equipo de filtración millipore

Tubos de vidrio de 50 ml

Gradillas metálicas

Cronómetro Park

Termómetro

Probeta graduada de 1000 ml

Papel whatman No. 42

3.3.2 Reactivos.

El medio de disolución utilizado fué una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos-metanol pH 7.69, el cual se preparó a partir de una solución amortiguadora de fosfatos al 0.5% pH 7.0 y metanol en proporción 60:40, se agitó y se enfrió a temperatura ambiente.

3.3.3 Estudio de disolución; método de canasta.

En cada uno de los 6 vasos se adicionan 900 ml de medio de disolución y se deja equilibrar la temperatura a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. En cada canastilla se coloca una forma farmacéutica sólida, la canastilla se sumerge en el medio de disolución, se acciona el motor regulando previamente la velocidad de agitación a 100 rpm; y se toman alícuotas filtradas de 10 ml a los siguientes tiempos: 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos, reponiendo en cada caso el volumen tomado con medio de disolución mantenido a la misma temperatura. Las alícuotas tomadas se valoran por el método descrito en la sección 3.2.3.

3.3.4 Estudio de disolución; método de propelas.

En cada uno de los seis vasos se depositan 900 ml de medio de disolución y se deja equilibrar la temperatura a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, se sumergen las paletas y se acciona el motor regulando la velocidad de agitación a 75 rpm. Se introduce la forma farmacéutica, la cual en

caso de ser una cápsula se inserta en una espiral de acero inoxidable y se sumerge en el medio; se toman alícuotas filtradas de 10 ml a los siguientes tiempos: 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos, reponiendo el volumen tomado con medio de disolución mantenido a la misma temperatura. Las alícuotas se valoran por el método espectrofotométrico descrito en la sección 3.2.3. Las absorbancias obtenidas se interpolaron en la curva patrón para obtener la cantidad disuelta a los diferentes tiempos.

IV. RESULTADOS.

4.1 Control de calidad.

A continuación se presentan los resultados de las pruebas de control químico a los que fueron sometidos los productos conteniendo estolato de eritromicina siguiendo los lineamientos descritos en la Sección 3.1.

4.1.1 Peso promedio y variación de peso.

En la tabla III se presentan los resultados de peso promedio y variación de peso de los productos comerciales de estolato de eritromicina estudiados.

TABLA III. Peso promedio y variación de peso en medicamentos conteniendo estolato de eritromicina.

Producto	Peso promedio	Variación de peso		Cantidad teórica de eritromicina
		%	%	
Cápsulas	(mg)	máxima	mínima	(mg)
1	400.2	3.36	5.51	250
2	503.8	3.33	2.78	250
3	482.6	4.00	4.29	250
4	408.2	8.03	6.60	250
5	427.5	11.23	11.23	250
6	497.6	2.25	2.86	250
7	501.6	2.09	1.79	250
Tabletas				
8	906.9	1.50	2.30	500
9	916.4	2.80	2.80	500

4.1.2 Tiempo de desintegración.

En la tabla IV se presentan los valores de tiempo de desintegración de cápsulas y tabletas conteniendo estolato de eritromicina, el promedio de estos valores y la desviación estándar.

Tabla IV. Tiempo de desintegración de formas farmacéuticas sólidas conteniendo estolato de eritromicina.

F.F. Sólida	Productos				
	Tiempo de desintegración (minutos)				
	1	2	3	4	5
1	14.0	4.0	5.0	7.0	5.0
2	18.0	5.0	5.5	8.0	5.0
3	21.0	6.0	6.0	9.0	6.0
4	25.0	5.0	4.6	12.0	6.0
5	28.0	4.0	5.8	14.0	6.0
6	28.0	6.0	6.9	8.0	8.0
Media	22.33	5.0	5.6	9.66	6.0
D. E.	5.68	0.89	0.82	2.73	1.09

Tabla IV. Continuación.

F.F sólida	Productos			
	Tiempo de desintegración (minutos)			
	6	7	8	9
1	8.0	23.0	4.5	3.0
2	12.0	26.0	5.0	3.0
3	13.0	27.0	5.0	4.0
4	14.0	28.0	5.0	4.0
5	12.0	28.0	5.0	4.0
6	16.0	31.0	7.0	4.0
Media	12.5	27.16	5.25	3.66
D. E.	2.66	2.64	0.88	0.52

Cápsulas. La prueba se realizó en HCl al 0.6% v/v.

Tabletas. La prueba se realizó en agua.

4.1.3 Contenido químico.

Especificaciones de la USP XX: Las cápsulas deberán contener el equivalente de no menos del 90% y no más del 115% de la cantidad de eritromicina anotada en el marbete.

En el caso de tabletas, éstas deberán contener el equivalente de no menos del 90 por ciento y no más del 120 por ciento de la cantidad de eritromicina especificada en el marbete.

Tabla V. Contenido de eritromicina en medicamentos comerciales de estolato de eritromicina.

Producto	mg de eritromicina/cápsula	% respecto al marbete
1	247.15	98.86
2	205.97	82.39
3	246.05	98.42
4	244.9	97.97
5	251.05	100.42
6	251.07	100.4
7	255.70	102.28
	mg de eritromicina/tableta	
8	496.75	99.35
9	506.60	101.32

4.1.4 Prueba de dureza.

La prueba de dureza se realizó únicamente para tabletas, las cuales corresponden a los productos 8 y 9; los resultados de esta prueba se presentan en la tabla VI.

Tabla VI. Prueba de dureza para medicamentos de estolato de eritromicina.

Productos	Dureza Promedio (Kg)	Cantidad de eritromicina anotada en el marbete (mg)
8	13.74	500
9	13.99	500

4.2 Determinación cuantitativa de eritromicina en solución amortiguadora de fosfatos.

Como quedó especificado en la Sección 3.5.3 el método de cuantificación de eritromicina se realizó tanto en estolato de eritromicina como en eritromicina base.

4.2.1 Linearidad.

En las figuras 2 y 3 se muestra la relación lineal que presenta la eritromicina al ser analizada en solución amortiguadora de fosfatos, utilizando como patrones de referencia estolato de eritromicina y eritromicina base.

Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados se obtuvo la ecuación de una línea recta con pendiente de 0.0089, intercepto de -0.0159 y coeficiente de correlación de 0.9991 para la curva patrón de estolato de eritromicina; mien-

tras que para la curva patrón de eritromicina se obtuvo una pendiente de 0.0089, un intercepto de -0.0149 y coeficiente de correlación de 0.9990.

4.2.2 Repetibilidad.

Con el fin de determinar la repetibilidad del método se elaboraron curvas patrón de estolato de eritromicina y eritromicina base en el intervalo de concentraciones de 2.5 a 125 mcg/ml, siguiendo los lineamientos explicados en las secciones 3.2.3 y 3.2.4.

En la tabla VII se presentan las absorbancias de 5 curvas patrón al cuantificar eritromicina en estolato de eritromicina, el valor promedio, la desviación estándar y su coeficiente de variación en por ciento.

En la tabla VIII se presentan las absorbancias de 10 curvas patrón de eritromicina, el valor promedio, la desviación estándar y coeficiente de variación en por ciento.

En la tabla IX se encuentran los parámetros de regresión lineal obtenidos al ajustar por el método de mínimos cuadrados las curvas de cuantificación de eritromicina en estolato de eritromicina.

En la tabla X se encuentran los parámetros de regresión lineal obtenidos al ajustar por el método de mínimos cuadrados las curvas de cuantificación de eritromicina en eritromicina base.

Tabla VII. Repetibilidad de la determinación de eritromicina en estolato de eritromicina.

Concentración mcg/ml	Absorbancias Curvas estándar			
	1	2	3	4
2.5	0.014	0.016	0.015	0.014
5.0	0.032	0.032	0.039	0.039
10.0	0.086	0.074	0.086	0.077
25.0	0.203	0.189	0.202	0.195
50.0	0.407	0.420	0.404	0.410
75.0	0.691	0.696	0.679	0.654
100.0	0.862	0.868	0.856	0.870
125.0	1.128	1.134	1.098	1.109

Tabla VII (Continuación)

Concentración mcg/ml	s	\bar{X}	D.E.	C.V. %
2.5	0.016	0.015	0.001	6.666
5.0	0.037	0.036	0.0035	9.954
10.0	0.075	0.080	0.0059	7.464
25.0	0.205	0.199	0.0066	3.344
50.0	0.399	0.408	0.0078	1.922
75.0	0.666	0.676	0.0185	2.741
100.0	0.865	0.864	0.0054	0.636
125.0	1.118	1.1174	0.0144	1.293

Tabla VIII. Repetibilidad de la determinación de eritromicina en eritromicina base.

Concen- tración mcg/ml	Absorbancias Curvas estándar									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.5	0.017	0.015	0.016	0.017	0.015	0.014	0.017	0.014	0.016	0.015
5.0	0.037	0.034	0.037	0.032	0.033	0.032	0.032	0.039	0.039	0.039
10.0	0.075	0.080	0.078	0.075	0.080	0.086	0.078	0.077	0.086	0.086
25.0	0.195	0.212	0.213	0.213	0.198	0.203	0.189	0.205	0.189	0.211
50.0	0.399	0.412	0.418	0.419	0.410	0.407	0.420	0.403	0.425	0.404
75.0	0.666	0.654	0.657	0.663	0.670	0.691	0.696	0.642	0.700	0.679
100.0	0.856	0.863	0.866	0.856	0.876	0.862	0.868	0.870	0.868	0.860
125.0	1.136	1.100	1.084	1.129	1.136	1.098	1.129	1.109	1.156	1.128

Concen- tración mcg/ml	\bar{X}	Desviación estándar	Coefficiente de variación %
2.0	0.016	0.0011	7.524
5.0	0.035	0.0030	8.75
10.0	0.080	0.0044	5.503
25.0	0.203	0.0096	4.73
50.0	0.412	0.0085	2.080
75.0	0.672	0.0192	2.867
100.0	0.864	0.0063	0.734
125.0	1.120	0.0219	1.958

Tabla IX. Linearidad del método de cuantificación de eritromicina en estolato de eritromicina.

	Curvas estándar					\bar{x}
	1	2	3	4	5	
m	0.0090	0.0091	0.0088	0.0089	0.0089	0.0089
b	-0.0147	-0.0191	-0.0098	-0.0159	-0.0161	-0.0151
r	0.9988	0.9989	0.9991	0.9996	0.9996	0.9991

m = pendiente

b = intercepto

r = coeficiente de correlación.

Tabla X. Linearidad del método de cuantificación de eritromicina base.

	Curvas estándar										\bar{x}
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
m	0.0090	0.0088	0.0087	0.0089	0.0091	0.0089	0.0092	0.0088	0.0091	0.0089	0.0090
b	-0.0196	-0.0112	-0.0112	-0.0077	-0.0187	-0.0117	-0.0172	-0.0152	-0.0161	0.0174	0.0149
r	0.9987	0.9997	0.9997	0.9999	0.9993	0.9986	0.9989	0.9995	0.9985	0.9989	0.9990

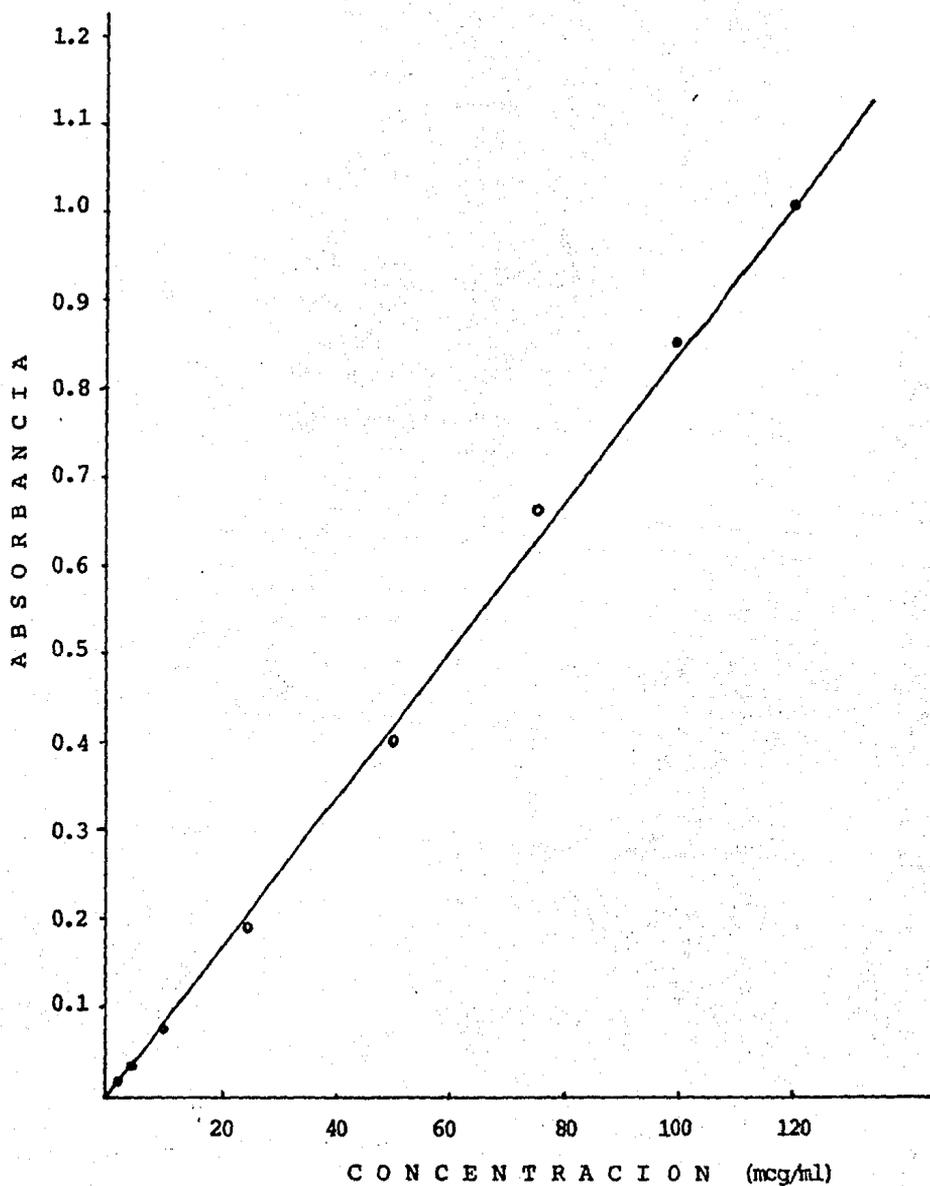


FIGURA 2. CURVA PATRON DE ESTOLATO DE ERITROMICINA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS-METANOL

$$m = -0.0089, \quad b = 0.0151, \quad r = 0.9991.$$

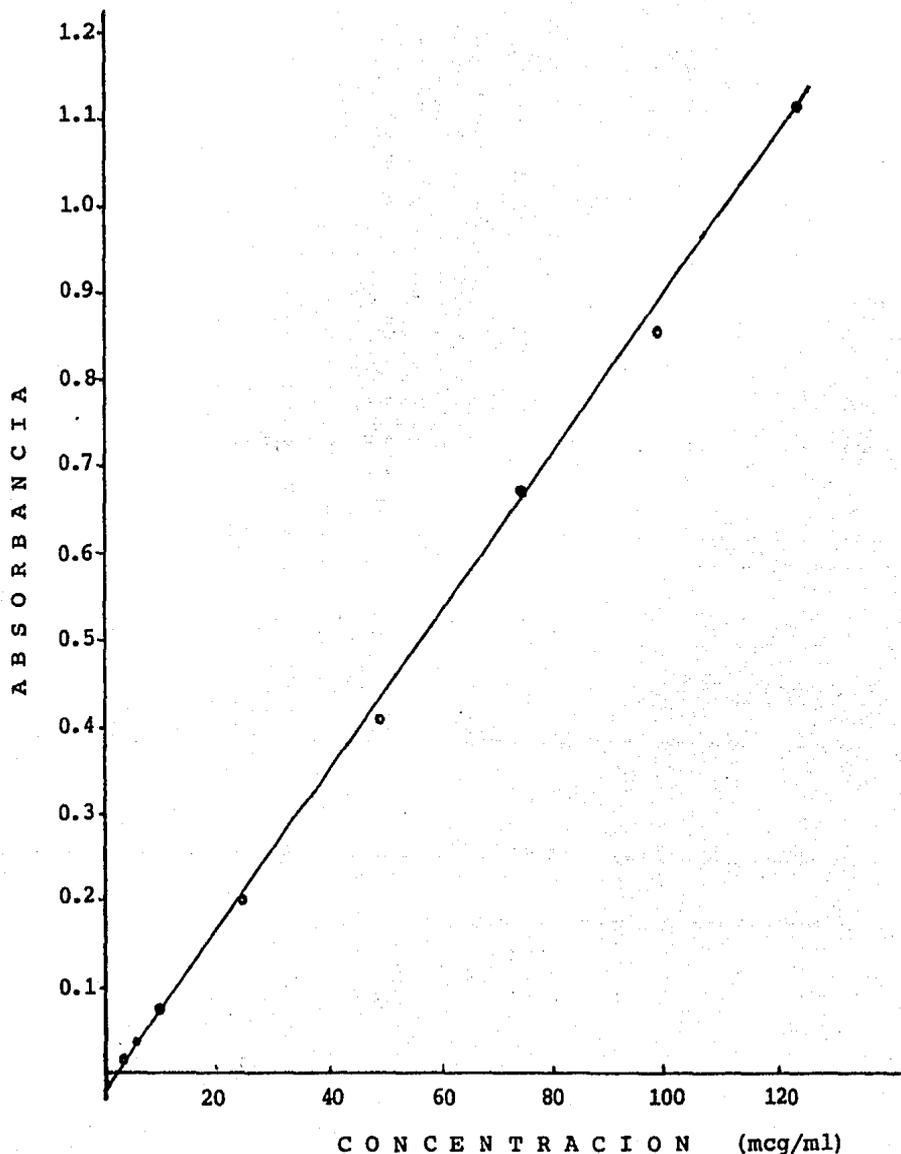


FIGURA 3. CURVA PATRON DE ERITROMICINA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS-METANOL.

$$m = 0.0090, \quad b = 0.0149, \quad r = 0.9990$$

4.3 Perfil de disolución de los productos estudiados.

Los estudios de disolución se efectuaron de acuerdo a los lineamientos especificados en la Sección 3.7. Los datos de absorbancia del productos en estudio se interpolaron en la gráfica de la curva patrón, para cada tiempo de muestreo. A su vez cada concentración fué corregida por el factor de dilución.

En la tabla XI se presentan los resultados del porcentaje promedio disuelto, así como sus respectivas desviaciones estándar para cada tiempo (15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos) al utilizar canasta como método de agitación. La representación gráfica se encuentra en la figura 4.

En la tabla XII se presentan los resultados promedio del porcentaje disuelto así como sus respectivas desviaciones estándar para cada tiempo de muestreo (15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos), al utilizar propelas como método de agitación. La representación gráfica se encuentra en la figura 5.

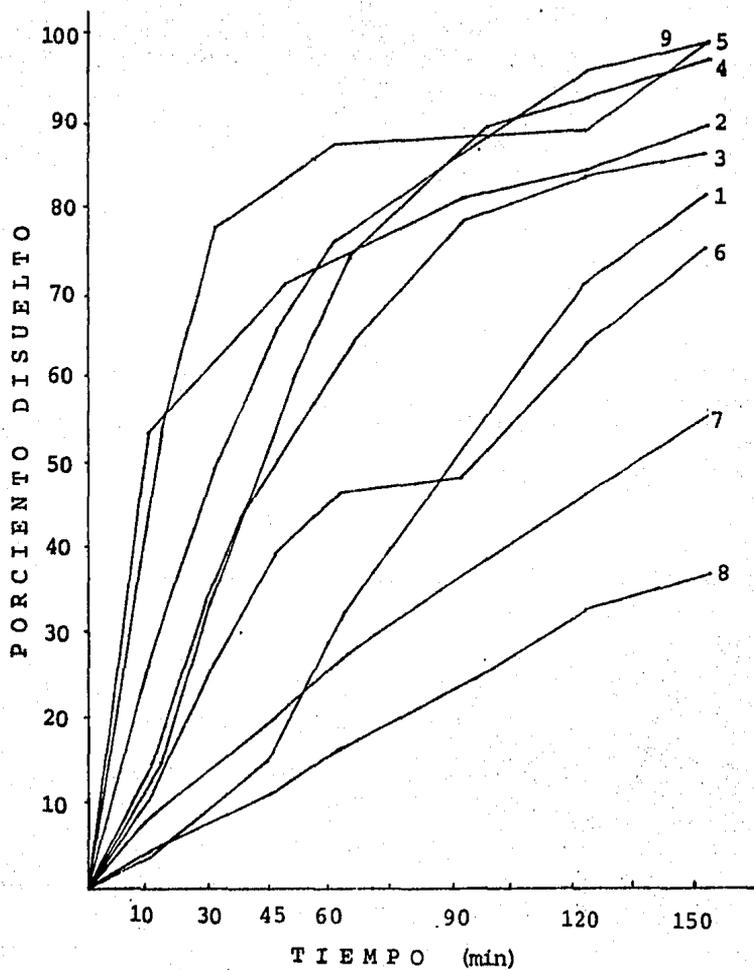


FIGURA 4. PERFIL DE DISOLUCION DE 9 PRODUCTOS COMERCIALES DE ESTOLATO DE ERITROMICINA METODO DE CANASTA A 100 R.P.M. EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS-METANOL PH 7.69.

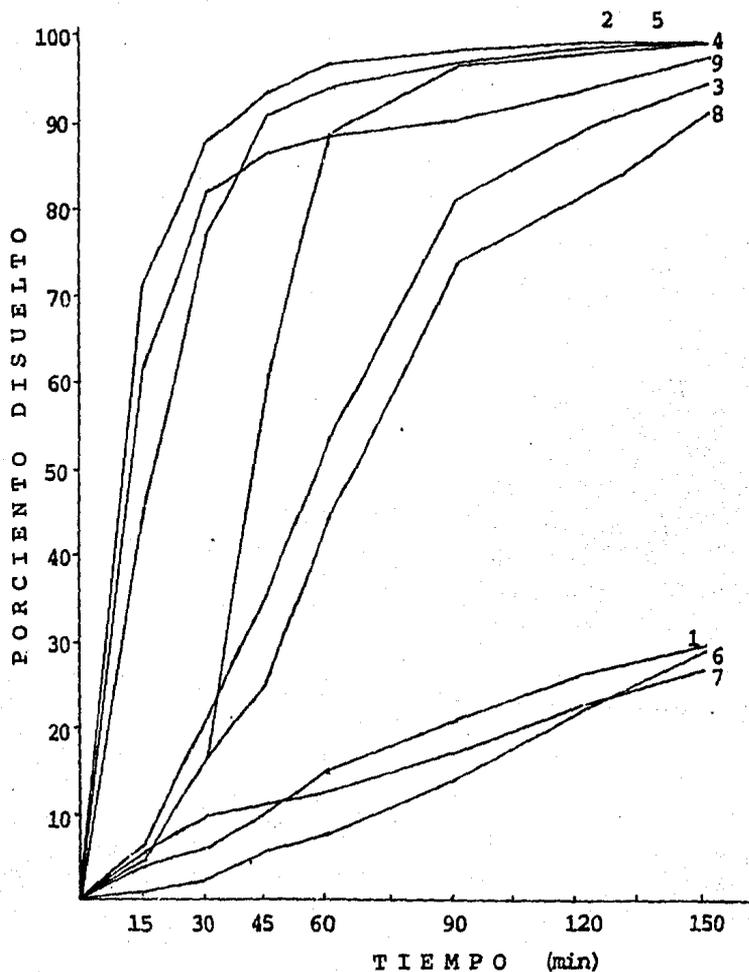


FIGURA 5. PERFIL DE DISOLUCION DE 9 PRODUCTOS COMERCIALES DE ESTOLATO DE ERITROMICINA METODO DE PROPELAS a 75 R.P.M. EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS-METANOL pH 7.69.

Tabla XI. Porcentaje disuelto promedio (+D.E) en productos comerciales conteniendo estolato de eritromicina (n = 6).

Método de agitación: Canasta			
Velocidad: 100 rpm			
Tiempo (min.)	Producto (% disuelto + D.E.)		
	1	2	3
15	3.86 (1.84)	53.11 (2.38)	13.18 (8.24)
30	9.37 (4.30)	62.43 (3.27)	34.14 (8.99)
45	15.62 (3.53)	70.08 (4.55)	50.15 (16.76)
60	30.85 (6.63)	73.57 (5.35)	64.78 (13.15)
90	52.36 (7.26)	81.23 (3.38)	78.51 (5.79)
120	72.09 (13.16)	84.92 (5.44)	84.03 (6.73)
150	81.65 (9.69)	90.01 (6.79)	87.00 —
	4	5	6
15	8.28 (2.68)	47.86 (17.30)	10.69 (10.80)
30	33.81 (23.64)	77.89 (8.29)	26.22 (22.72)
45	53.42 (23.43)	92.83 (5.96)	39.51 (30.85)
60	72.60 (17.49)	87.61 (4.38)	46.58 (29.70)
90	88.08 (12.99)	88.82 (4.35)	48.84 (20.57)
120	93.23 (8.89)	89.60 (4.44)	64.11 (21.00)
150	98.44 (4.94)	100.00 (5.77)	75.82 (11.85)
	7	8	9
15	8.23 (6.99)	4.45 (2.27)	26.34 (11.15)
30	13.53 (12.38)	8.14 (6.70)	49.08 (15.45)
45	20.51 (14.48)	11.98 (11.83)	65.88 (16.05)
60	27.32 (17.45)	16.61 (15.02)	76.45 (10.79)
90	37.10 (19.72)	24.40 (17.71)	88.24 (5.67)
120	46.82 (18.06)	33.12 (21.40)	96.75 (5.68)
150	55.69 (17.67)	37.59 (23.30)	100.00 (29.76)

Tabla XI. Porcentaje disuelto promedio (+D.E.) en productos comerciales conteniendo estolato de eritromicina (n = 6).

Método de agitación: Propelas			
Velocidad: 75 rpm			
Tiempo (min.)	Producto (% disuelto +D.E.)		
	1	2	3
15	4.46 (0.48)	71.48 (12.17)	6.92 (4.66)
30	6.93 (1.17)	88.54 (6.54)	21.11 (4.93)
45	10.23 (0.49)	94.41 (3.65)	35.72 (6.36)
60	15.38 (1.72)	97.80 (2.10)	54.53 (5.73)
90	21.14 (4.36)	99.27 (2.97)	81.82 (5.99)
120	26.49 (2.67)	99.81 (2.82)	92.06 (1.79)
150	29.83 (2.84)	100.00 (2.80)	92.22 (2.49)
	4	5	6
15	5.16 (1.72)	45.55 (12.86)	1.15 (0.63)
30	16.32 (10.45)	77.35 (19.61)	2.46 (1.74)
45	61.23 (20.23)	91.56 (8.84)	6.39 (2.49)
60	89.91 (7.91)	94.80 (5.84)	7.55 (2.87)
90	97.35 (6.60)	97.50 (6.08)	14.37 (1.64)
120	98.66 (6.77)	99.62 (5.69)	22.41 (9.25)
150	100.00 (7.31)	100.00 (5.50)	29.32 (15.57)
	7	8	9
15	6.14 (3.06)	1.92 (1.81)	61.87 (6.21)
30	10.08 (3.91)	8.04 (8.82)	82.03 (1.40)
45	11.14 (5.20)	25.50 (21.70)	86.39 (3.62)
60	12.60 (3.76)	44.92 (29.07)	89.41 (3.99)
90	17.25 (5.18)	74.59 (18.36)	91.03 (3.36)
120	22.60 (11.18)	84.83 (12.99)	94.47 (3.15)
150	27.37	91.65 (10.22)	98.45 (3.48)

V. ANALISIS DE RESULTADOS Y DISCUSION.

5.1 Peso promedio y variación de peso.

5.1.1 Cápsulas.

En la tabla III, Sección 4.1.1, se puede observar que los 7 lotes de productos estudiados cumplen con las especificaciones para variación de peso que marca la USP XX, siendo el producto 5 el que exhibe mayor variación de peso.

En esta tabla se encuentran también los valores de peso promedio de los 7 lotes de cápsulas, en la cual se pueden observar las grandes diferencias entre los productos, debidas a que son productos pertenecientes a laboratorios diferentes utilizando manufactura y formulaciones diferentes.

5.1.2 Tabletas.

En la misma tabla se puede observar que los productos 8 y 9 pasan la prueba de variación de peso y el peso promedio entre lotes es uniforme.

5.2 Contenido.

5.2.1 Cápsulas.

De los resultados obtenidos al cuantificar eritromicina en los 7 lotes de productos estudiados,

se encontró que solamente el producto 2 del fabricante B no cumple con las especificaciones de la USP XX, ya que con un contenido de 82.39% se encuentra por abajo del límite inferior establecido (90% de eritromicina para cápsulas).

5.2.2 Tabletas.

Los productos 8 y 9 del fabricante B cumplen con las especificaciones de Farmacopea.

5.3 Tiempo de desintegración.

5.3.1 Cápsulas.

De los 7 lotes de productos sometidos a la prueba de desintegración, los productos 1 y 7 no pasan esta prueba según especificaciones de la FNEUM 1974.

Con el fin de conocer la equivalencia de las propiedades fisicoquímicas entre los productos, se realizó una prueba "t" student⁽²³⁾ para las medias en los tiempos de desintegración entre lotes del mismo fabricante. Los resultados de esta prueba se encuentran en la tabla XIII en la cual se puede observar que los productos 2 y 3 del fabricante B no presentaron diferencias significativas en sus tiempos de desintegración a diferencia de los del fabricante E en el cual se encontraron diferencias significativas.

Al comparar el tiempo de desintegración entre lotes de diferentes fabricantes (Tabla XIV) se observa que no existen diferencias significativas en el tiempo de desintegración entre los productos 1 y 7, 2 y 5, 3 y 5; sin embargo, al comparar los productos 1 y 6 se presentaron diferencias significativas.

Tabla XIII. Análisis estadístico del tiempo de desintegración entre lotes de 2 fabricantes de productos de estolato de eritromicina.

Fabricante	Producto	g.l.	t calc.	Nivel de Significancia
B	2 y 3	10	-1.11	$p < 0.05$
E	6 y 7	10	8.75	$p > 0.05$

g.l. = Grados de libertad.

t calc. = Valor crítico de t calculado en la prueba.

Tabla XIV. Análisis estadístico del tiempo de desintegración entre lotes de diferentes fabricantes de productos de estolato de eritromicina.

Fabricante	Productos	g.l.	t calc.	Nivel de significancia
A y E	1 y 7	10	1.72	$p < 0.05$
A y E	1 y 6	10	3.55	$p > 0.05$
B y D	2 y 5	10	-1.59	$p < 0.05$
B y D	3 y 5	10	-0.656	$p < 0.05$

5.3.2 Tabletas.

Al efectuar la prueba de "t" para el tiempo de desintegración de tabletas, se observaron diferencias significativas entre los productos 8 y 9 del fabricante E.

Tabla XV. Análisis estadístico del tiempo de desintegración entre lotes del mismo fabricante de productos de estolato de eritromicina.

Fabricante	Productos	g.l.	t calc.	Nivel de significancia
E	8 y 9	10	3.48	$p > 0.05$

Las diferencias encontradas en los tiempos de desintegración de productos de estolato de eritromicina tanto para productos del mismo fabricante o diferente fabricante, pueden atribuirse a las diferentes formulaciones utilizadas en las formas farmacéuticas estudiadas, cantidad y propiedades fisicoquímicas de los excipientes empleados en la formulación así como diferentes procesos de manufactura empleados, factores que pueden ocasionar variaciones en la biodisponibilidad de los medicamentos.

5.4 Dureza.

Los resultados obtenidos en la determinación de dureza a los lotes 8 y 9 de tabletas son satisfactorios y hay uniformidad entre los lotes.

5.5 Método analítico para cuantificar eritromicina.

5.5.1 Linealidad.

La determinación de eritromicina base en solución amortiguadora de fosfatos-metanol (pH = 7.69) mostró linealidad en el rango de concentraciones de 2.5 a 125 mcg/ml, como se puede observar en la figura No. 2.

5.5.2 Precisión.

En la tabla VIII se pueden observar los valores de absorbancia obtenidos en diferentes días.

Los coeficientes de variación se encuentran en el intervalo de 0.73 a 8.75% lo que indica que el método es repetible.

Debido a las aparentes diferencias entre los interceptos de las curvas estándar de eritromicina se realizó un análisis de covarianza utilizando los datos de la tabla VIII. Los resultados de este análisis se presentan en la tabla XVI en la cual se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos de las curvas patrón de eritromicina, considerándose por lo tanto aceptable el método de valoración de eritromicina empleado en este estudio.

5.6 Cuantificación de eritromicina en estolato de eritromicina.

5.6.1 Linearidad.

La determinación de eritromicina en estolato de eritromicina por el método espectrofotométrico mostró linearidad en el intervalo de concentraciones de 2.5 a 125 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9993.

Tabla XVI. Análisis de covarianza de interceptos del método de valoración de eritromicina base.

	g.l.	Suma de cuadrados de x	Suma de productos	Suma de cuadrados de y
Entre medias	gl ₁ 9	2.0 X 10 ⁻⁴	1 X 10 ⁻⁶	1.47 X 10 ⁻³
Dentro de los grupos	gl ₂ 70	15492.19	1366.17	0.02
Total		15492.19	1366.17	0.02
Residuos				
	gl ₃	Suma de cuadrados	Cuadrado medio residual	F. calculada
Entre medias	9	1.47 X 10 ⁻³	1.63 X 10 ⁻⁴	0.51
Dentro de los grupos	gl ₄	0.02	3.17 X 10 ⁻⁴	p<0.05
Total		0.02	3.180 X 10 ⁻⁴	

5.6.2 Precisión.

En la tabla IX se pueden observar los valores de absorbancia obtenidos en diferentes días. Los coeficientes de variación se encuentran en el intervalo de 0.63 a 9.95% al utilizar estolato de eritromicina como patrón de referencia, lo que demuestra que el método es repetible.

Con el fin de determinar si había diferencias significativas entre los interceptos de las curvas, se realizó un análisis de covarianza cuyos resultados se muestran en la tabla XVII en la cual se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas, lo cual valida el método empleado.

Tabla XVII. Análisis estadístico de interceptos de las curvas estándar de estolato de eritromicina.

	g.l.	Suma de cuadrados de x	Suma de productos	Suma de cuadrados de y
Entre medias	g ₁ ₁ 4	0.0	0.00	5.41 X 10 ⁻⁴
Dentro de grupos	g ₁ ₂ 35	76246.09	687.96	0.02
Total	39	76246.09	687.96	0.02
Residuos				
	g ₁ ₃	Suma de cuadrados	Cuadrado medio residual	F calculada
Entre medias	4	5.41 X 10 ⁻⁴	1.35 X 10 ⁻⁴	0.29
Dentro de grupos	g ₁ ₄ 34	0.02	4.64 X 10 ⁻⁴	p < 0.05
Total	38	0.02	5.99 X 10 ⁻⁴	

5.7 Estudios de disolución.

5.7.1 Disolución utilizando canastilla.

En la figura No. 3 se presenta el perfil de disolución de los productos estudiados en la cual se observa una gran diferencia en el perfil de disolución. En base a ello los productos se clasificaron: de alta disolución 4, 5 y 9, disolución intermedia 1, 2, 3 y 6, de baja disolución 7 y 8.

Con el fin de determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de eritromicina disuelto se efectuaron pruebas de "t" para los 30, 60, 90 y 120 minutos del estudio, cuyos resultados se presentan en la tabla XVII en la cual se puede observar que para los productos 2 y 3 provenientes del fabricante B, no se encuentran diferencias significativas a partir de los 60 minutos. En el fabricante E; los productos 6 y 7 no presentaron diferencias significativas y los productos 8 y 9 presentaron diferencias significativas las cuales van aumentando conforme aumenta el tiempo de disolución. Respecto a productos de diferentes fabricantes; (Tabla XVIII) no se encontraron diferencias en el porcentaje disuelto entre los productos: 1 y 6, 1 y 7, 2 y 4, 3 y 4. Sin embargo, otros productos que mostraron perfil de disolución semejante, como son: 2 y 5, 4 y 5, si se encontraron diferencias significativas.

5.7.2 Disolución utilizando propelas.

En la figura 4 se presenta el perfil de disolución de los productos al utilizar propelas como método de agitación donde también se observan grandes diferencias entre los productos estudiados. Los productos se clasificaron en: baja disolución: 1, 6 y 7, disolución intermedia: 3 y 8, y alta disolución: 2, 4, 5 y 9.

De la misma forma se realizó un análisis estadístico del porcentaje de eritromicina disuelto a los 30, 60, 90 y 120 minutos del estudio, los resultados de este análisis se muestra en la tabla XVII.

Al comparar el porcentaje disuelto entre productos elaborados por un mismo fabricante (tabla XVII) se encontraron diferencias significativas entre los productos: 6 y 7, 8 y 9 del fabricante E a los 90 y 120 minutos, entre los productos 2 y 3 del fabricante B se encontraron diferencias a todos los tiempos del estudio. Respecto a productos de diferente fabricante (tabla XVIII): no se encontraron diferencias significativas en su porcentaje disuelto entre los productos 2 y 5, 4 y 5; en cambio entre los productos 1 y 6, 2 y 4 se encontraron diferencias significativas a los 30 y 60 minutos, y en el caso de los productos 1 y 7, 3 y 4 se encontraron diferencias a partir de los 60 minutos.

Tabla XVII. Comparación del análisis estadístico del porcentaje de eritromicina disuelto de un mismo fabricante, al utilizar los métodos de canastilla y propelas.

Fabricante	Productos	Tiempo (min)	Método de canastilla		Método de propelas	
			g.l.	t. calculada	g.l.	t. calculada
B	2 y 3	30	10	7.52*	10	18.46*
		60	10	1.38	10	14.52*
		90	9	0.84	10	5.85*
		120	10	0.23	8	4.64*
E	6 y 7	30	10	1.10	10	-3.68*
		60	10	1.25	10	2.38*
		90	9	0.87	10	1.19
		120	10	1.39	10	-0.029
E	8 y 9	30	10	-5.44*	10	-18.54*
		60	10	7.24*	9	3.07*
		90	10	24.36*	10	1.97*
		120	10	30.10*	9	1.46

Nivel de significancia = 0.05

* $p > 0.05$, hay diferencias significativas.

Tabla XVIII. Comparación del análisis estadístico del porcentaje de eritromicina disuelto en productos de diferentes fabricantes, al utilizar los métodos de canastilla y propelas.

Fabricante	Productos	Tiempo (min)	Método de canastilla		Método de propelas	
			g.l.	t. calculada	g.l.	t. calculada
A y B	1 y 6	30	10	1.63	10	4.78*
		60	10	1.15	10	5.82*
A y E	1 y 7	30	10	0.71	10	1.73
		60	10	1.34	10	3.33*
B y C	2 y 4	30	10	-1.75	10	11.00*
		60	10	1.33	9	1.98*
B y C	3 y 4	30	10	0.03	10	0.929
		60	10	0.77	10	8.11*
B y D	2 y 5	30	10	-3.88*	10	1.21
		60	10	4.52*	9	0.98
B y D	4 y 5	30	10	-9.04*	10	-6.21*
		60	10	-2.50*		-1.55

Nivel de significancia

* $p > 0.05$, hay diferencias significativas.

5.7.3 Comparación entre métodos de disolución.

Al comparar los resultados del estudio de disolución efectuado a los productos (figuras 3 y 4) se puede observar que productos que muestran disolución intermedia en el método utilizando canastilla presentan baja disolución en el método utilizando propelas, de este comportamiento se excluye al producto 8 con baja disolución al utilizar canastilla y disolución intermedia en el método utilizando propelas.

Al comparar los análisis estadísticos del porcentaje de eritromicina disuelto con los 2 métodos utilizados, se encontraron más y mayores diferencias en el método utilizando propelas que en el método utilizando canasta. Mientras que para el método de propelas no se encontraron diferencias entre los productos 2 y 5, 4 y 5 en el método de canastilla solamente se encontraron diferencias entre los productos 8 y 9, 2 y 5, 4 y 5, y no se encontraron en los demás productos estudiados.

5.8 Cinética de disolución.

Con el fin de determinar la cinética de disolución de los productos estudiados se determinó la cantidad remanente por disolver a los diferentes tiempos de muestreo con los dos métodos de agitación utilizados (Tablas XIX y XX).

Tabla XIX. % remanente de eritromicina por disolver de cada producto al utilizar como agitación canastilla, a los diferentes tipos de muestreo.

Tiempo (min)	Porcentaje remanente de eritromicina por disolver				
	Productos				
	1	2	3	4	5
15	96.14	46.89	86.82	91.72	52.14
30	90.63	37.58	65.86	66.19	22.12
45	84.38	29.92	49.86	46.58	17.17
60	69.15	26.44	35.23	27.40	12.39
90	47.64	18.78	21.50	11.91	11.18
120	27.91	15.09	15.97	6.77	10.40
150	18.35	10.00	13.00	1.56	0.00

Tiempo (min)	Porcentaje remanente de eritromicina por disolver			
	Productos			
	6	7	8	9
15	89.31	91.77	95.55	73.66
30	73.78	86.47	91.86	50.92
45	60.49	79.49	88.03	34.12
60	52.88	72.68	83.39	23.55
90	44.28	62.90	75.60	11.76
120	35.89	53.18	66.89	3.25
150	24.19	44.31	62.41	0.00

Tabla XX. % remanente de eritromicina por disolver de cada producto al utilizar como agitación propelas, a diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min)	Porciento remanente de eritromicina por disolver				
	Productos				
	1	2	3	4	5
15	95.48	28.52	93.08	94.84	54.45
30	92.99	11.46	78.89	83.64	22.65
45	89.65	5.59	64.28	38.77	8.44
60	84.44	2.20	45.44	10.09	5.20
90	78.61	0.73	18.18	2.65	2.50
120	73.20	0.19	7.94	1.34	0.38
150	69.78	0.00	4.78	0.00	0.00

Tiempo (min)	Porciento remanente de eritromicina por disolver			
	6	7	8	9
15	98.84	93.86	98.08	38.12
30	97.54	89.91	91.96	17.97
45	93.61	88.86	74.50	13.61
60	92.75	87.40	55.08	10.59
90	85.63	82.74	25.41	8.96
120	77.59	77.40	15.17	5.52
150	70.68	72.62	8.34	1.54

Con los datos de las tablas XIX y XX se elaboraron las figuras 6 y 7, en las cuales se puede observar que los productos siguen una cinética de primer orden en ambos métodos de agitación.

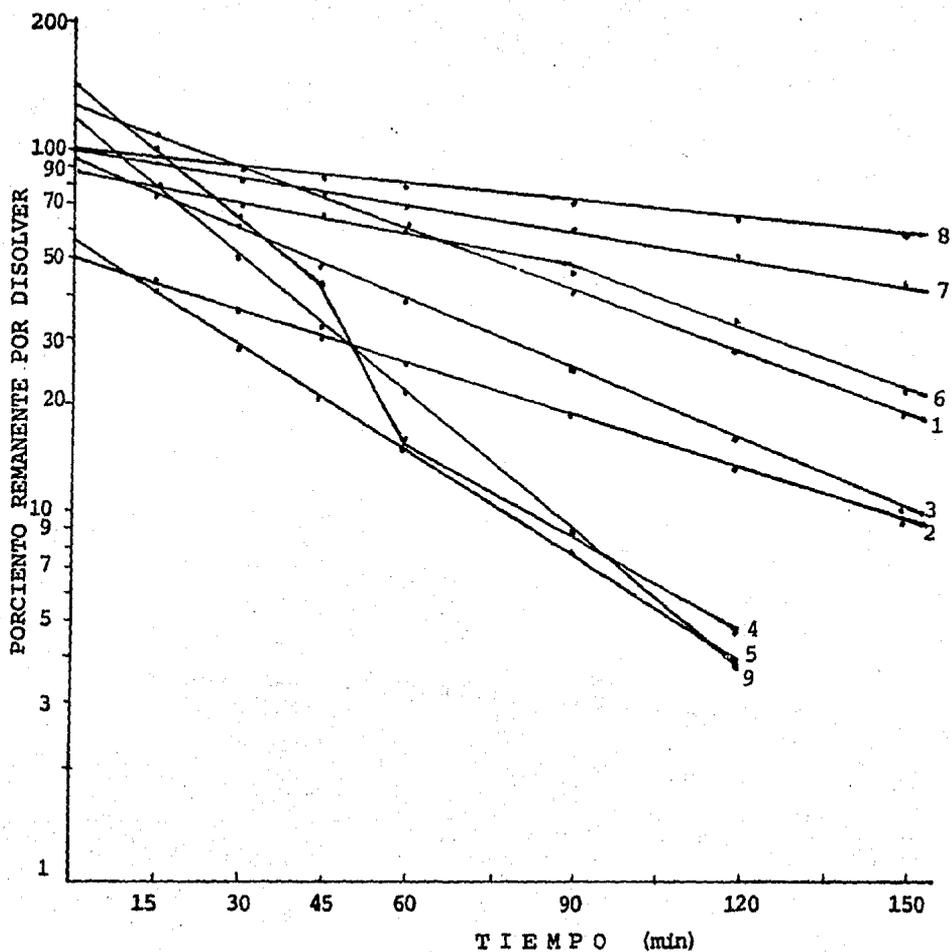


FIGURA 6. CINETICA DE DISOLUCION DE LOS 9 PRODUCTOS COMERCIALES DE ESTOLATO DE ERITROMICINA (TIPO DE AGITACION: CANASTILLA 100 rpm)

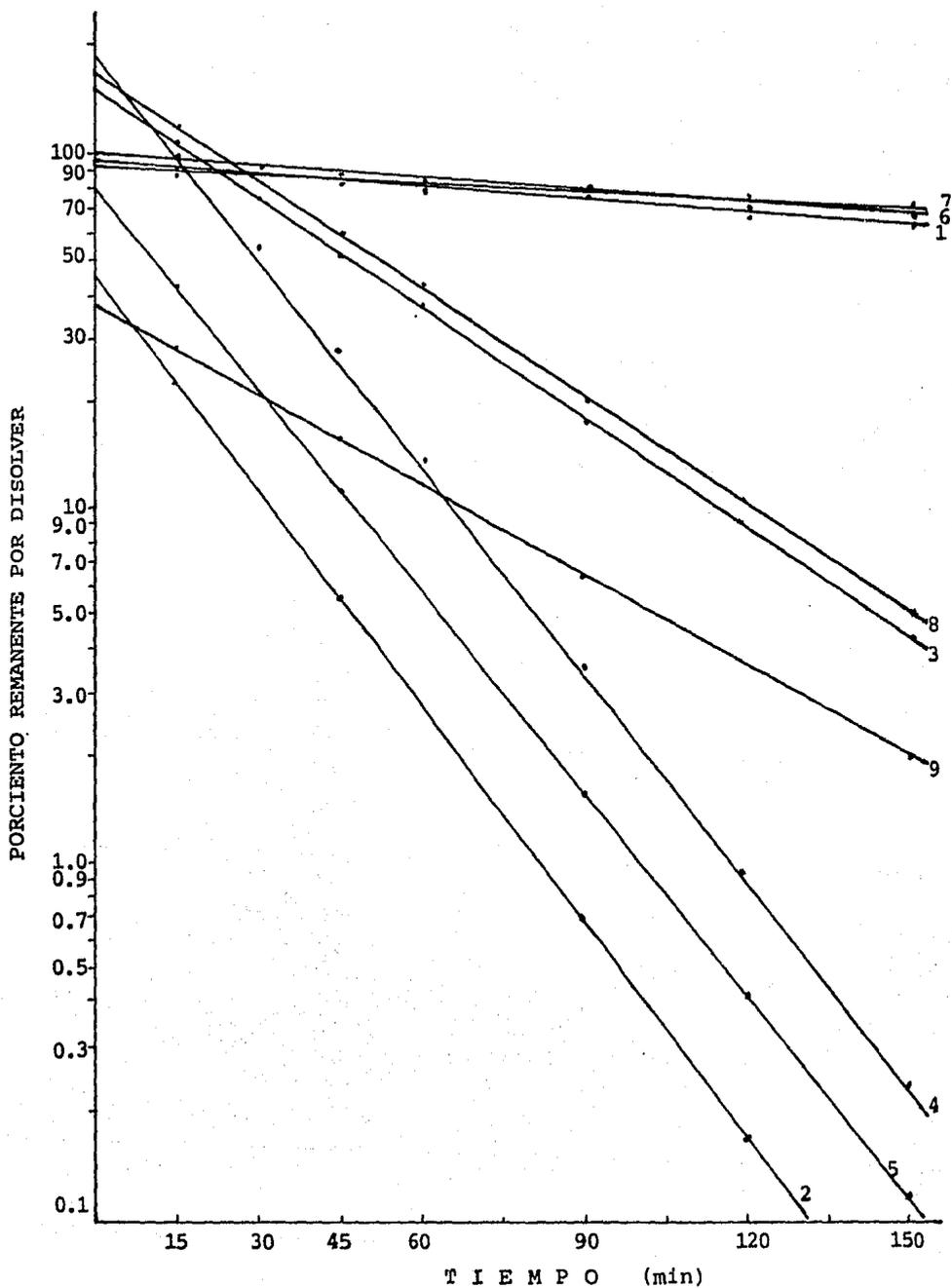


FIGURA 7. CINETICA DE DISOLUCION DE LOS 9 PRODUCTOS COMERCIALES DE ESTOLATO DE ERITROMICINA (TIPO DE AGITACION: PALETAS 75 rpm).

Las tablas XXI y XXII muestran las constantes de disolución y los tiempos de vida media de los productos estudiados al utilizar canasta y propelas respectivamente. Al comparar las constantes de disolución y los tiempos de vida media de los productos (cápsulas) en los 2 métodos se observa que al utilizar propelas, estos valores son más marcados tanto para los productos de baja como de alta disolución.

Tabla XXI. Valores de las constantes de velocidad y vida media de los productos conteniendo estolato de eritromicina (Método de disolución de canasta).

Producto	Constante de velocidad de disolución (min^{-1})	Tiempo de vida media (min)
1	0.0126	55.0000
2	0.0108	64.1666
3	0.0142	48.8028
4	0.0290	23.8965
5	0.0131	52.9007
6	0.0087	79.6551
7	0.0052	133.2692
8	0.0032	216.5625
9	0.0301	23.0232

Tabla XXII. Valores de las constantes de velocidad y vida media de los productos conteniendo estolato de eritromicina.

(Método de disolución: propelas)

Producto	Constante de velocidad de disolución (min^{-1})	Tiempo de vida media (min)
1	0.0024	288.7500
2	0.0465	14.9032
3	0.0237	29.2405
4	0.0451	15.3386
5	0.0437	15.8581
6	0.0023	301.3043
7	0.0018	385.0000
8	0.0230	30.1304
9	0.0195	35.5384

5.9 Eficiencia de disolución.

La eficiencia de disolución, que es una medida de la velocidad de disolución y de la cantidad disuelta; se obtiene determinando el área bajo la curva del porcentaje disuelto contra tiempo y el área del rectángulo formado en el 100% del tiempo cero al tiempo t predeterminado.

$$ED = \frac{ABC}{ADR} \times 100$$

ED = Eficiencia de disolución

ABC = Area bajo la curva

ADR = Area del rectángulo

A partir de los porcentajes disueltos se determinó el área bajo la curva y la eficiencia de disolución de los productos al utilizar tanto el método de canasta como de propelas, estos resultados se encuentran en la tabla XXIII, en la cual se observa una correspondencia entre los valores de eficiencia de disolución en los dos métodos empleados.

Tabla XXIII. Eficiencia de disolución de los productos comerciales de estolato de eritromicina en los 2 métodos de disolución utilizados.

Productos	Eficiencia de disolución en el método de canasta (porcentaje/min)	Eficiencia de disolución en el método de propelas (porcentaje/min)
Cápsulas		
1	40.65	19.24
2	71.82	89.94
3	60.67	58.84
4	66.55	70.95
5	79.67	85.09
6	43.60	12.42
7	30.68	15.35
Tabletas		
8	20.20	51.33
9	72.59	83.38

En esta tabla también se puede observar que los productos que presentaron baja eficiencia de disolución en el método de canasta como son el 1 y 7, presentan aún más baja eficiencia de disolución en el método de propelas y los productos 2, 5 con alta eficiencia de disolución en el método de canastilla mostraron más alta eficiencia de disolución en el método de propelas exceptuando de este comportamiento al producto 8.

5.10 Relación entre la disolución y desintegración de los productos de estolato de eritromicina.

Durante años, la prueba de desintegración fué un parámetro in-vitro utilizado como control de disponibilidad para formas farmacéuticas sólidas orales, sin embargo, actualmente se sabe que en la mayoría de los casos la disolución es el paso limitante en la absorción de medicamentos, por lo cual es interesante observar en este estudio la relación existente entre la disolución-desintegración de productos comerciales de estolato de eritromicina.

En la tabla XXIV se presentan los resultados del porcentaje disuelto a los 120 minutos y del tiempo de desintegración de cápsulas de estolato de eritromicina en HCl al 0.6% v/v.

En los resultados de disolución-desintegración se observa que los productos que presentan baja disolución en los métodos utilizados: productos 1, 6 y 7 son también

los que no cumplen con las especificaciones de la prueba de desintegración según la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos FNEUM a excepción del producto 7 que con un tiempo de desintegración de 12.51 minutos queda aún dentro de los límites especificados por lo que de suponer que alguna de las dos pruebas de disolución fueran oficiales, el producto 7 sería rechazado, aunque cumpla con la prueba de desintegración.

Tabla XXIV. Comparación de los resultados de disolución y desintegración de productos comerciales de estolato de eritromicina.

Producto (Cápsulas)	% disuelto a los 120 minutos		Tiempo de desintegración en HCl al 0.5% v/v. (minutos)
	Método de disolución Canastilla	Propelas	
1	72.09	26.79	22.33
2	84.91	99.80	5.00
3	84.06	92.06	5.60
4	93.22	99.65	9.85
5	89.60	99.62	6.00
6	64.11	22.41	12.51
7	46.82	22.60	27.16

VI. CONCLUSIONES.

Los resultados de las pruebas oficiales de control químico realizadas a los productos comerciales de estolato de eritromicina se pueden resumir de la siguiente manera.

- A) Todos los productos satisficieron las especificaciones de la prueba de peso promedio y variación de peso de acuerdo a las normas de la USP XX.
- B) En la prueba de contenido realizada por el método espectrofotométrico, únicamente el producto 2 no cumple con las especificaciones de la USP XX.
- C) En la prueba de tiempo de desintegración los productos 1 y 7 no cumplen con las especificaciones de la FNEUM IV edición. Las tablas satisfacen las especificaciones de la prueba de desintegración según la USP XX.
- D) Los productos 8 y 9 (tabletas) presentan una dureza adecuada.

En referencia a las pruebas de disolución realizadas a los productos utilizando los dos tipos de agitación: canastilla y propelas, se encontró que ambos mé

todos diferencian el perfil de disolución de los productos, y en ambos métodos los productos 4, 5 y 9 presentan un alto perfil de disolución, el producto 3 disolución intermedia y el producto 7 presenta baja disolución. Las diferencias de velocidad de disolución ponen en evidencia los efectos de diferentes formulaciones empleadas así como de la fabricación de los productos.

En el método de disolución utilizando propelas se encontraron mayores diferencias en la velocidad de disolución que al utilizar canastilla como método de agitación, lo que nota el efecto tanto del tipo de agitación como de la intensidad de agitación.

En todos los casos la cinética de disolución encontrada para los productos de estolato de eritromicina fue de primer orden.

A diferencia de los demás productos estudiados, el producto 8 no presenta un comportamiento similar en su disolución en los métodos de canastilla y propelas, pero este estudio se considera insuficiente para especificar la razón de este diferente comportamiento.

Al relacionar la disolución-desintegración de cápsulas, se encontró que el producto 6 que pasa la prueba de desintegración, presenta una baja velocidad de disolución mostrando que estos procesos pueden ser independientes.

Asimismo, haciendo una selección de productos con diferente perfil de disolución, se sugiere realizar un estudio de bioequivalencia utilizando los productos 5, por su alta disolución 6 y 7 de baja disolución y 8 por su disímil disolución en los 2 métodos, en el que se utilice como patrón de referencia el producto innovador, con el fin de poder realizar una correlación entre los estudios in vitro-in vivo y así dar mayor validez a los resultados encontrados en el presente trabajo.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Nelson, E.
"Solution Rate of Theophylline Salts and Effects from Oral Administration"
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 46: 607, (1957).
2. Jerome P. Skelly
"Bioavailability and Bioequivalence"
The Journal of Clinical Pharmacology 16/1011,
539-545, (1976).
3. Richard H. Meade III
"Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of erythromycin"
Am. J. Hosp. Pharm. 36(9), 1185-1189, (1979).
4. Klaus Florey
Analytical Profiles of Drug Substance (Volume 1)
Academic Press 1972.
5. Fármacos 1973
Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químicos Farmacéuticos, 1a. Edición.
6. V.C. Stephens, J.W. Conine and H.W. Murphy.
"Esters of Erythromycin IV; Alkyl Sulfate Salts"
J. Am. Pharm., 48: 620-622, (1959).
7. Litter Manuel
Farmacología
Editorial Ateneo, Argentina, (1975).

8. Edison Cid Cárcamo
Cinética de disolución de medicamentos
Secretaría General de la Organización de los Estados
Americanos, (1981).
9. Wagner G.J.
"Biopharmaceuticas and Relevant Pharmaceutics"
1st. Edition. Drug Intelligence Publication, (1971).
10. Eino Nelson
"Physicochemical Factors Influencing the absorption
of Erythromycin and its esters"
Chem. Pharm. Bull. 10: 1099-1011, (1962).
11. Garzón A. y Román F.
"Disolución comparativa de cápsulas de estolato de
eritromicina y correlación con niveles sanguíneos"
Rev. Soc. Quím. Mex. 24: (2) págs. 82-86 marzo-
abril, (1980).
12. Martindale
"The Extra Pharmacopoeia"
27th. Edition, The Pharmaceutical Press.
13. V.C. Stephens, C.T. Pugh, N.E. Davis, M.M. Hoehn,
S. Ralston, M.C. Sparks and L. Thompkins
J. Antibiot., 12: 551-557, (1969).
14. Patrick J. Murphy, Terry Williams, Robert E. Mc. Mahon,
Ross F. and Anthony S.
"Metabolism of propionylerythromycin lauryl sulfate:
Fate of the lauryl sulfate moiety in rat and man"
Drug Metabolism and Disposition: 3(3): 164-170, (1975).

15. P.G. Welling, R.L. Elliot, M.E. Pitterle
"Plasma levels following Single and Repeated Doses of Erythromycin Estolate and Erythromycin Stearate"
J. Pharm. Sci. 68(2): 150-154, (1979).
16. Bechtol, L.D.; Bessent, C.T., Parkal M.B.
"Influence of food on the absorption of erythromycin esters and enteric coated erythromycin in single dose studies"
Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 25: 618-625, (1979).
17. A. DiSanto, K. Tserng, D. Chodos.
"Comparative bioavailability evaluation of erythromycin base and its salts and esters. Erythromycin estolate capsules vs enteric-coated erythromycin base tablets"
The Journal of Clinical Pharmacology: 20 (7): 433-443, (1980).
18. Estadísticas de adquisiciones del Seguro Social
IMSS 1981 - 1985.
19. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos
Cuarta Edición.
México, (1974).
20. The United States Pharmacopoeia XX, U.S.A., (1980).
21. Remington's
Pharmaceutical Sciences
15 Edition, (1975).
22. Norbert R. Kuzel, John M. Woodside, Jack P. Comer
"Spectrophotometric Determination of Erythromycin

in Pharmaceutical Products"
Antibiotics and Chemoterapy 4: 12, 1234-1241, (1954).

23. H.T. Hayslett, J.R. M.S.
Estadística Simplificada
Cía. Gral. de Ediciones, Octava edición, (1982).

APENDICE 1

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica sólida. (n = 6) Equipo 1 USP (CANASTA)

		Producto 1						
		Tiempo (minutos)						
Cápsulas		15	30	45	60	90	120	150
1		8.1	10.6	25.8	65.3	114.4	144.3	177.7
2		8.6	29.8	35.9	68.8	115.4	192.4	230.3
3		8.1	32.4	34.9	70.3	134.1	135.7	168.1
4		18.7	28.8	43.5	100.2	137.7	215.7	217.2
5		7.6	8.6	39.9	59.7	115.4	176.2	208.1
6		6.3	28.8	51.6	93.1	159.5	205.0	209.6
Media		9.5	23.2	38.6	76.2	129.4	178.2	201.8
D.S.		4.5	10.6	8.7	16.4	17.9	32.5	23.9

		Producto 2						
		Tiempo (minutos)						
Cápsulas		15	30	45	60	90	120	150
1		116.7	131.0	135.1	140.7	165.8	183.2	199.6
2		108.0	133.0	150.9	161.7	178.6	190.4	206.2
3		103.9	127.4	151.5	154.0	—	161.2	179.1
4		106.4	130.5	132.0	135.1	161.2	166.3	175.5
5		114.1	134.1	154.5	157.6	168.9	179.6	180.1
6		107.4	115.6	142.2	160.2	162.2	168.9	171.9
Media		109.4	128.6	144.4	151.5	167.3	174.9	185.4
D.S.		4.9	6.7	9.4	11.0	7.0	11.2	14.0

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 1 USP (CANASTA)

		Producto 3					
		Tiempo (minutos)					
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	
1	20.7	62.8	116.1	160.1	196.7	211.5	
2	9.4	33.6	78.1	129.5	192.3	221.9	
3	14.3	35.6	76.1	117.1	184.8	198.7	
4	55.8	143.3	172.0	189.3	204.1	214.5	
5	53.4	123.6	164.6	200.2	210.5	217.0	
6	41.0	105.8	133.4	160.1	170.5	176.9	
Media	32.4	84.0	123.4	159.4	193.2	206.8	
D.S.	20.3	46.7	41.2	32.3	14.3	16.6	

		Producto 4						
		Tiempo (minutos)						
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150	
1	26.9	170.7	204.7	211.9	216.3	217.1	221.3	
2	37.4	104.7	167.6	212.4	255.2	255.2	255.2	
3	13.0	37.7	95.4	157.8	198.5	218.7	239.3	
4	12.5	30.0	73.3	128.4	196.5	201.1	235.3	
5	22.8	120.2	171.7	222.7	251.6	254.2	253.2	
6	19.2	33.6	72.3	133.6	176.3	223.8	241.3	
Media	20.3	82.8	130.8	177.8	215.7	228.3	241.1	
D.S.	6.6	58.0	57.4	42.8	31.8	21.8	12.1	

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 1 USP (CANASTA)

Producto 5
Tiempo (minutos)

Cápsulas	15	30	45	60	90	120	150
1	69.8	185.9	206.2	220.8	233.8	237.5	257.3
2	92.7	229.1	231.2	237.5	239.0	—	249.5
3	91.7	193.2	219.8	237.0	238.0	243.2	244.8
4	150.5	173.4	190.6	207.8	208.3	213.0	214.0
5	162.0	220.9	230.2	232.3	232.3	233.3	233.8
6	178.6	210.4	212.0	229.1	231.8	235.9	238.0
Media	124.3	202.2	215.0	227.4	230.5	232.6	259.6
D.S.	44.9	21.5	15.5	11.4	11.3	11.5	15.0

Producto 6
Tiempo (minutos)

Cápsulas	15	30	45	60	90	120	150
1	7.0	44.2	66.1	88.9	114.8	137.1	159.5
2	7.4	16.4	19.4	25.8	69.1	108.8	171.9
3	14.4	21.9	40.8	64.6	87.9	97.9	160.0
4	78.5	169.4	194.3	196.7	201.7	204.2	209.2
5	20.4	89.4	197.2	214.8	—	218.1	221.6
6	33.3	53.7	77.5	110.8	139.6	199.7	220.1
Media	26.8	65.8	99.2	116.9	122.6	161.0	190.4
D.S.	27.1	57.0	77.4	74.4	51.7	52.7	29.8

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 1 USP (CANASTA)

Producto 7
Tiempo (minutos)

Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150
1	14.7	16.1	26.3	47.6	61.6	98.9	125.1
2	---	16.6	42.7	48.6	60.7	79.5	84.9
3	11.3	32.6	37.4	50.0	77.1	101.8	116.3
4	52.9	97.5	125.1	159.4	193.3	208.8	217.0
5	11.8	29.2	52.9	67.9	101.3	102.3	155.1
6	14.7	15.6	27.2	45.6	75.2	127.0	156.0
Media	21.0	34.6	52.4	69.9	94.9	119.7	142.4
D.S.	17.9	31.6	37.0	44.6	50.4	46.2	45.2

Producto 8
Tiempo (minutos)

Table tas	15	30	45	60	90	120	150
1	12.9	24.5	31.3	42.9	76.9	128.7	144.7
2	11.9	20.2	26.0	32.3	46.3	61.4	79.8
3	22.6	23.6	24.5	38.6	50.2	62.4	77.4
4	42.9	107.4	176.7	224.2	272.2	331.8	369.6
5	18.7	35.2	58.9	107.9	176.2	243.1	277.1
6	23.6	31.8	39.6	49.2	105.5	159.7	171.9
Media	22.1	40.4	59.5	82.5	121.2	164.5	186.7
D.S.	11.3	33.3	58.8	74.6	88.0	106.3	115.7

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica sólida. (n = 6) Equipo 1 USP (CANASTA)

		Producto 9						
		Tiempo (minutos)						
Tabletas	15	30	45	60	90	120	150	
1	43.9	119.7	221.2	323.6	425.6	513.2	520.4	
2	211.9	325.7	426.1	439.4	448.6	521.4	532.2	
3	118.7	208.3	259.6	331.3	413.3	441.5	487.6	
4	175.0	330.8	408.2	458.9	479.9	497.8	512.2	
5	144.3	275.0	377.4	408.7	476.3	495.5	509.6	
6	118.	254.5	340.0	395.4	478.4	515.1	522.9	
Media	135.4	252.4	338.7	393.0	453.7	497.4	514.1	
D.S.	57.3	79.5	82.5	55.5	29.2	29.2	15.30	

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica sólida. (n = 6) Equipo 2 (PROPELAS)

		Producto 1						
		Tiempo (minutos)						
Cápsulas	15	30	45	60	90	120	150	
1	10.2	19.3	26.9	39.5	41.0	74.9	86.0	
2	—	12.3	24.9	33.5	37.5	—	72.9	
3	11.8	19.3	24.9	38.5	63.8	70.9	78.0	
4	11.3	19.3	26.9	40.1	60.8	64.8	67.3	
5	9.7	15.3	23.9	45.1	58.2	58.2	67.3	
6	12.8	18.3	25.9	34.0	55.7	62.3	75.9	
Media	11.2	17.3	25.6	38.4	52.8	66.2	74.6	
D.S.	1.2	2.9	1.2	4.3	10.9	6.7	7.1	

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 2 USP (PROPELAS)

		Producto 2						
		Tiempo (minutos)						
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150	
1	115.6	156.5	183.5	198.8	210.9	211.8	211.8	
2	158.4	189.7	194.1	198.9	202.2	203.5	204.5	
3	136.3	189.2	198.4	198.9	199.4	201.4	202.0	
4	132.0	181.1	193.6	206.1	209.9	210.2	211.0	
5	155.5	184.4	193.1	---	196.9	197.9	197.9	
6	187.3	195.0	206.6	207.1	209.9	211.1	211.1	
Media	147.5	182.7	194.9	201.8	204.9	206.0	206.4	
D.S.	25.1	13.5	7.5	4.3	6.1	5.8	5.8	

		Producto 3						
		Tiempo (minutos)						
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150	
1	22.7	60.8	102.6	149.9	189.5	228.0	236.8	
2	3.4	45.6	65.4	109.7	187.5	229.7	234.3	
3	28.3	69.0	106.6	143.8	216.0	220.1	225.1	
4	3.4	41.5	89.3	139.7	208.9	230.7	243.4	
5	28.3	56.8	87.8	129.5	187.5	224.1	230.7	
6	16.1	38.0	75.6	132.6	218.5	---	235.3	
Media	17.0	51.9	87.9	134.2	201.3	226.5	234.3	
D.S.	11.5	12.1	15.6	14.1	14.7	4.4	6.1	

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 2 USP (PROPELAS)

Producto 4
Tiempo (minutos)

Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150
1	15.0	91.7	242.3	251.6	257.9	258.4	258.4
2	8.3	28.1	151.6	214.1	243.8	249.0	251.6
3	10.3	36.9	105.2	204.3	235.5	241.7	257.9
4	17.1	24.9	163.0	200.6	210.0	210.5	210.5
5	8.3	24.9	121.9	235.5	247.5	248.0	249.0
6	17.1	34.3	119.8	220.9	242.3	248.5	248.5
Media	12.7	40.1	150.6	221.2	239.5	242.7	246.0
D.S.	4.2	25.7	49.8	19.4	16.2	16.3	18.0

Producto 5
Tiempo (minutos)

Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150
1	130.0	231.7	250.5	257.1	262.7	265.3	265.8
2	73.1	205.9	232.7	236.3	237.3	239.9	242.4
3	110.2	252.6	251.0	252.1	252.6	254.1	255.1
4	123.4	157.0	221.6	222.1	223.1	237.8	237.8
5	163.1	199.7	232.2	238.3	257.7	267.8	267.8
6	86.3	118.3	191.0	222.1	235.3	235.8	237.3
Media	114.4	194.2	229.9	238.0	244.8	250.1	251.0
D.S.	32.3	49.2	22.2	14.7	15.3	14.3	13.8

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 2 USP (PROPELAS)

		Producto 6						
		Tiempo (minutos)						
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150	
1	381.1	4.9	19.6	20.1	33.0	41.9	41.9	
2	—	7.1	22.9	28.3	39.6	94.2	111.6	
3	1.1	4.9	5.4	6.5	37.1	75.1	132.3	
4	—	4.9	20.1	20.7	33.0	37.6	41.9	
5	3.8	14.1	14.1	16.3	31.9	38.7	47.4	
6	—	1.1	14.1	21.8	42.0	50.1	66.4	
Media	2.9	6.2	16.0	19.0	36.1	56.3	73.6	
D.S.	1.6	4.4	6.2	7.2	4.1	23.2	39.1	

		Producto 7						
		Tiempo (minutos)						
Cápsu las	15	30	45	60	90	120	150	
1	21.5	23.5	25.0	26.5	39.7	54.4	72.7	
2	9.3	42.3	48.9	49.9	67.1	111.8	115.8	
3	9.8	25.5	27.6	30.6	46.3	58.5	66.1	
4	11.3	11.8	12.3	21.5	26.5	27.6	44.8	
5	—	22.0	25.5	32.1	40.2	43.3	52.9	
6	26.5	29.6	31.6	32.6	44.8	51.4	67.6	
Media	15.5	25.8	28.5	32.2	44.1	57.8	70.0	
D.S.	8.1	10.0	13.5	9.6	13.2	28.6	24.7	

Cantidad disuelta en mg de cada forma farmacéutica
sólida. (n = 6) Equipo 2 USP (PROPELAS)

		Producto 8						
		Tiempo (minutos)						
Tabletas	15	30	45	60	90	120	150	
1	20.8	44.0	152.1	294.0	434.9	—	502.2	
2	2.5	13.3	106.8	256.4	436.0	436.6	436.0	
3	17.6	124.6	329.5	423.1	471.5	521.0	535.0	
4	—	33.7	68.7	144.5	319.3	419.4	428.0	
5	1.5	4.7	26.2	58.5	234.8	356.4	410.8	
6	5.2	19.2	76.8	163.4	323.6	373.7	419.9	
Media	9.5	39.9	126.7	223.1	370.5	421.4	455.3	
D.S.	9.0	43.8	107.8	144.4	91.2	64.5	50.8	

		Producto 9						
		Tiempo (minutos)						
Tabletas	15	30	45	60	90	120	150	
1	343.2	411.2	462.2	463.6	472.0	492.2	529.7	
2	295.2	420.1	—	480.8	482.7	496.9	498.9	
3	344.6	425.4	440.1	443.6	464.6	466.6	495.5	
4	267.8	408.3	447.0	449.4	448.9	459.7	498.9	
5	333.4	419.6	420.5	—	434.7	477.8	474.9	
6	296.7	408.8	418.6	427.4	464.1	—	495.0	
Media	313.5	415.6	437.7	453.0	461.2	478.6	498.8	
D.S.	31.5	7.1	18.4	20.2	17.0	16.0	17.6	