



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
« ZARAGOZA »**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE PRUEBAS DE
DISOLUCION DE TABLETAS DE UN ANTI-
BACTERIANO EN LOS DISOLUTORES DE
CANASTILLA Y PALETA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MINERVA MALDONADO BERNY**

México, D. F.



1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

| | | |
|------|----------------------------|----|
| I | Introducción | 1 |
| II | Objetivos | 5 |
| III | Hipótesis | 6 |
| IV | Planteamiento del problema | 7 |
| V | Fundamentación del tema | 8 |
| VI | Descripción del equipo | 26 |
| VII | Metodología | 29 |
| VIII | Desarrollo experimental | 37 |
| IX | Resultados | 42 |
| X | Análisis de resultados | 58 |
| XI | Conclusiones | 61 |
| XII | Propuestas | 63 |
| XIII | Bibliografía | 65 |

I N T R O D U C C I O N

Cuando se administra dos o más medicamentos considerados "idénticos" por tener la misma forma farmacéutica, los mismos principios activos, pero que provienen de fabricantes diferentes o bien de un mismo fabricante, pero de lotes de fabricación distintos, es de esperarse que ya que se trata de un producto que deber ser equivalente, farmacéuticamente hablando, ejercera necesariamente los mismos efectos terapéuticos; sin embargo, a través de los años, mediante observaciones realizadas, se ha encontrado que esto no siempre ocurre, observándose así, que existen algunos factores tales como propiedades fisicoquímicas de los principios activos y excipientes, proceso de manufactura, formulación, etc. que influyen marcadamente sobre la solubilidad de los principios activos y que alteran la disgregación del medicamento, la liberación de los principios activos y la disolución y absorción de los mismos no lográndose así los efectos terapéuticos deseados (1).

Como consecuencia de lo ya mencionado y del amplio desarrollo de nuevos medicamentos administrados en forma sólida, se han desarrollado pruebas de control de calidad que ayuden a garantizar, tanto la buena producción como la eficiencia terapéutica de los mismos, siendo la prueba de disolución una de las más recientes e importantes, ya que cuando un fármaco

maco es administrado en forma sólida existen dos factores fisicoquímicos que gobiernan la velocidad de absorción del mismo; la desintegración y la velocidad de disolución, puesto que es necesario que el medicamento se desintegre para que posteriormente pueda disolverse y absorberse (3). Así, si el medicamento no se desintegra éste sera el factor determinante en el proceso de absorción, pero si el medicamento se desintegra, entonces el factor determinante en el proceso de absorción sera la velocidad de disolución de los principios activos, sobre todo si éstos son poco solubles, ya que en tales casos, cualquier alteración en la solubilidad de los mismos será crítica y puesto que en la medida en que éstos se disuelvan podrán ser absorbidos y pasarán al torrente sanguíneo, podrían por la situación antes mencionada no tenerse las concentraciones adecuadas de los principios activos, para lograr el efecto terapéutico deseado.

Los modelos "in vitro" empleados para llevar acabo las pruebas de disolución pueden utilizarse:

1.- En pruebas de control de calidad de medicamentos terminados para determinar si la producción de los mismos es o no homogénea.

2.- Para poner de manifiesto la posible falta de equivalencia terapéutica en aquellos medicamentos que debieran ser equivalentes.

3.- Para determinar el comportamiento fisicoquímico de los medicamentos, conociendo así la influencia de la formulación de los mismos sobre la solubilidad del fármaco.

4.- Para predecir con cierta certeza la forma farmacéutica sólida óptima para lograr el efecto deseado.

5.- Para entender con mayor claridad el proceso que ocurre "in vivo".

En la medida en que se logre establecer un modelo "in vitro" que se ajuste a las condiciones "in vivo" o establecer una correlación entre ambos, los estudios realizados en dichos modelos serán de mayor utilidad (2).

La Farmacopea de los Estados Unidos Americanos XX, ha designado dos modelos "in vitro" para realizar la prueba de disolución: Los disolutores de canastilla y paleta. Puesto que el diseño del aditamento empleado para efectuar la agitación es diferente en cada uno de los disolutores, se pensó que se podría tener marcadas diferencias en los resultados obtenidos al efectuar la prueba de disolución en uno u otro disolutor, es por esto que se pretendió establecer una correlación entre los dos disolutores, empleando medicamentos equivalentes. Por las características de los medicamentos empleados, através del mismo estudio, se intentó determinar también la equivalencia de los productos así como la homogeneidad en la-

producción de los mismos. En la realización del estudio se emplearon tres lotes de cada uno de los productos farmacéuticos equivalentes de un antibacteriano constituido por dos principios activos, el sulfametoxazol y el trimetoprim. Este antibacteriano se encuentra actualmente en el mercado nacional y puesto que es uno de los antibacterianos mas potentes, se emplea ampliamente en el tratamiento de infecciones urinarias y respiratorias, en el tratamiento de tifoidea, gonorrea, amigdalitis, faringitis y sinusitis (9, 10).

II O B J E T I V O S

1. Establecer una correlación entre los disolutores de canastilla y paleta.

2. Determinar si la formulación de los medicamentos estudiados está influyendo de alguna manera sobre la disolución de los fármacos.

3. Determinar si en un medicamento constituido por dos fármacos la velocidad de disolución de ambos se ve afectada - de igual manera por la formulación.

4. Determinar si los medicamentos estudiados son realmente equivalentes desde el punto de vista fisicoquímico.

5. Determinar la uniformidad en la producción de los medicamentos en relación a su disolución .

III H I P O T E S I S

Se sabe que los procesos de elaboración de los medicamentos afectan de manera importante la solubilidad de los fármacos, también es bien conocido el hecho de que para que un fármaco que se administra por vía oral pase al torrente sanguíneo, es necesario que esté soluble y que por último hay medicamentos que son utilizados como equivalentes terapéuticos - los cuales se esperaría diesen el mismo efecto terapéutico - (productos que se manejan mediante un mismo número de clave - en el cuadro básico nacional). Por lo tanto, si se afecta - la solubilidad de dichos medicamentos, podría afectarse la bio - disponibilidad de los mismos lo cual sería aún más importante en el tipo de medicamentos ya mencionados.

Por otro lado existen diferentes modelos "in vitro" empleados para medir la solubilidad de los medicamentos. En este estudio se pretende establecer una correlación entre dos - de estos modelos mencionados por la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos XX, el disolutor de canastilla y el de paleta.

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que en la Farmacopea de Estados Unidos se describen dos aparatos oficiales para realizar la prueba de disolución in vitro (2,4 y 6), el disolutor de Canastilla y el de paleta, se pretende hacer un estudio comparativo entre ambos aparatos empleando para ello la forma farmacéutica tableta de un medicamento que tiene propiedades antibacterianas (sulfa - metoxasol - trimetroprim) el cual se encuentra actualmente en el mercado nacional, con el fin de establecer una correlación entre ambos aparatos determinando simultáneamente si el medicamento empleado libera poco o mucho sus principios activos y deduciendo de los resultados si la formulación es o no adecuada.

V FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. Relación cronológica.

La velocidad de disolución de un fármaco es la velocidad a la cual se disuelve un sólido al encontrarse en presencia de un líquido.

En 1897 Noyes y Whitney fueron los primeros en establecer una relación general que describiese el proceso de disolución; esta relación establece que $\frac{dC}{dt} = KS (C_b - C)$.

En donde $\frac{dC}{dt}$ = la velocidad de disolución.

K = la constante de proporcionalidad

C_b = la solubilidad del medicamento en el disolvente.

C = la concentración del medicamento en el disolvente a un tiempo t.

S = la superficie del sólido en disolución.

Se ha demostrado que $K = \frac{D}{h}$, en donde D = es el coeficiente de difusión del producto disuelto y h = grosor de la capa de difusión.

Ellos explican el proceso de disolución asumiendo que una capa muy delgada de solución saturada se forma en la superficie del sólido y que la velocidad a la cual el sólido se di -

suelve está gobernada por la velocidad de difusión de dicha -
capa saturada dentro del cuerpo de la solución.

Brunner y Tolloscko de 1900 - 1903, mostraron que la constante de proporcionalidad que relaciona la velocidad de cambio de concentración a la diferencia de concentración en la ecuación de Noyes - Whitney depende del área de superficie del sólido expuesto, la intensidad de agitación, la temperatura, la estructura de la superficie y el diseño de los aparatos - empleados en el experimento.

En 1904 Nernst y Brunner desarrollaron una generalización teórica de la ley de Noyes - Whitney para introducir toda clase de reacciones heterogeneas.

En 1931 Hixon y Crowl realizaron una revisión teórica de la disolución de los sólidos y derivaron la llamada ley del cubo en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido es expresada como una función del área de superficie y de la concentración.

En 1932 Klein determinó por primera vez la velocidad de disolución de una tableta.

En 1933 Eliot, publicó gráficas de cantidad de fármaco disuelto contra tiempo llevando a cabo las pruebas en tabletas de cinco diferentes fármacos, mostró también la influencia que tiene la temperatura y el área de superficie efectiva

va sobre la velocidad de disolución.

En 1938 Marshall, al realizar un estudio farmacocinético en perros, mostró claramente la dependencia de la dosis sobre los niveles presentes de un fármaco en sangre.

En 1945 Oyer, Melnick y Hochberg mediante datos de excreción urinaria proponen el concepto de biodisponibilidad o disponibilidad fisiológica. Establecen que existe una relación directa entre la excreción urinaria de un fármaco y la cantidad ingerida del mismo.

En 1951 Danckwerts introduce otro modelo para explicar el proceso de la disolución, en el cual propone la presencia de paquetes microscopicos de disolvente enriqueciéndose en la interfase sólido-líquido. Así durante su estancia en la interfase, dichos paquetes son capaces de absorber soluto de acuerdo a las leyes usuales de la difusión, posteriormente, estos elementos de superficie son reemplazados por nuevos paquetes de disolvente. Este proceso de superficie removible está entonces relacionado con la velocidad de transporte del soluto.

En 1958 W. I. Higuchi y sus colaboradores estudiaron el problema de la velocidad de disolución de sólidos en soluciones reactivas por reacción química simultanea y el método de difusión. Este fué un estudio teorico y experimental de la influencia de las bases y de los amortiguadores sobre la ve

locidad de disolución de sólidos con caracter ácido.

En 1959 Shenoy, Chapman y Campbell publicaron un trabajo sobre la velocidad de excreción urinaria, la medida de la disponibilidad fisiológica en el hombre y la velocidad de liberación "in vitro" par ocho diferentes productos de anfetaminas- de liberación controlada.

En 1961 Levy correlacionó la velocidad de disolución y de absorción de diferentes tabletas comerciales de aspirina.

En 1961 T. Higuchi analizó el papel que desempeña la estructura del cristal sobre la disponibilidad fisiológica y - estabilidad de algunos productos farmacéuticos.

En 1962 Hamlin, Nelson, Ballard y Wagner mostraron la influencia que tiene la intensidad de agitación sobre las formas polimórficas de la metil prednisolona este estudio enfatizó la necesidad del empleo de baja intensidad de agitación - al realizar las pruebas de disolución "in vitro".

En 1964 Levy y Procknall estudiaron las formas polimórficas de la metilprednisolona, para realizar estudios utilizaron el metodo del disco rotatorio y confirmaron que las observaciones mencionadas anteriormente por Hamlin eran debidas a las propiedades intrinsecas del fármaco y no al aparato empleado en particular.

En 1965 Leonards desarrollo un metodo para correlacionar datos de absorción estimados por excreción urinaria del salicilato, siguiendo la administración oral de aspirina en hombre con datos de velocidad de disolución "in vitro" obtenidos para la misma forma farmacéutica de aspirina.

En 1968 Finholt y Solvang compararon la cinetica de disolución "in vitro" de la fenacetina y el fenobarbital en forma de polvo en jugo gastrico y con ácido clorhidrico en aquellos medicamentos que contenian una cantidad variada de polisorbato 80, encontrando que la tensión superficial del medio de disolución tiene un efecto apreciable sobre la cinetica de disolución de los fármacos estudiados.

En 1969 Riegelman describio un aparato de flujo continuo para determinar la velocidad de disolución (5).

La información publicada de trabajos relacionados con el tema es muy amplia estudiandose así los diferentes factores - que afectan la velocidad de disolución de un fármaco y las - diferentes maneras de controlarlos.

Actualmente la prueba de disolución es una prueba oficial para algunos medicamentos como prednisona, tolbutoamida, ácido acetil salicico, fenilbutazona y difenilhidantoina, es ademas mencionada por la Federal Drug Administration como una prueba útil para poner de manifiesto la falta de equivalencia de aquellos medicamentos que se consideran ser equivalentes - farmacéuticos y que no lo son (8).

En la medida en que los resultados obtenidos con pruebas "in vitro" son correlacionadas con datos de pruebas "in vivo" efectuadas en humanos, podra predecirse con mayor certeza lo que ocurrira con dicho medicamento cuando éste se encuentre en condiciones "in vivo" con solo efectuar pruebas "in vitro" en las condiciones encontradas através del estudio correlacionado "in vitro" - "in vivo".

B. Consideraciones Teóricas.

A continuación se describe brevemente tanto los factores fisicoquímicos del fármaco como los factores relacionados con la producción del mismo que influyen en los resultados obtenidos en la prueba de disolución.

1.- Factores Fisicoquímicos.

-Tamaño de partícula de los principios activos. Este influye en los resultados obtenidos, ya que en función al diámetro y densidad de las partículas, habrá una mayor o menor superficie efectiva que entre en contacto con el medio de disolución y como consecuencia podrá retardarse o bien acelerarse según sea el caso, la velocidad de disolución.

-Polimorfismo. La presencia de diferentes formas cristalinas de un mismo fármaco ocasiona diferencias en la solubilidad así como el área de superficie efectiva que provocan que la agitación aplicada influya de distinta manera sobre cada una de las formas cristalinas. Por lo tanto, la velocidad de disolución se ve modificada.

- pH . Este factor es importante de regular, ya que influye mucho en la solubilidad de los fármacos, principalmente cuando estos presentan propiedades ácido - básica. Así, seguramente los resultados obtenidos en las pruebas de disolución pueden verse modificados por este factor, a menos que este se controle adecuadamente.

-Solubilidad. Los principales factores que influyen sobre ella son: Temperatura. Es de suma importancia que ésta se controle empleando para ello un baño de agua al realizar la prueba. Agitación. Esta debe ser tal que haya una agitación homogénea de los fármacos en el medio de disolución, sino es así, la velocidad de disolución se verá fuertemente influenciada por este factor, ya que considerando el modelo de capa de difusión, el grosor de esta es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Medio y volumen de disolución - el volumen debe ser por lo menos cuatro veces mayor que el requerido para disolver la cantidad de principio activo presente. El medir adecuadamente el volumen empleado es de suma importancia ya que la precisión en las medidas determina en parte la precisión en la prueba misma, puesto que se tendrá una concentración dada de los principios activos en función del volumen empleado.

2.- Factores relacionados con la producción de los medicamentos.

Dentro de estos factores se encuentra la formulación del medicamento así como el proceso de fabricación del mismo.

a).- Formulación .

-Diluentes. Si el principio activo es hidrofóbico, un diluyente hidrofílico tiende a alterar la velocidad de disolución, especialmente si ese diluyente actúa también como desintegrante. Si el fármaco no es hidrofóbico sino hidrofílico

co favoreciera aun mas su disolución.

-Aglutinantes. El tipo de aglutinante empleado - durante la fabricación, así como la manera en que este es introducido durante la misma influyen sobre la velocidad de disolución. Si se desea tener una velocidad de disolución mejor de un fármaco hidrofóbico el aglutinante empleado debe ser capa de lograr que la superficie del fármaco sea hidrofílica. Si el aglutinante forma una capa en torno a la partícula o a los granulos, es importante que esta capa sea fácilmente redisoluble, ya que si es muy gruesa por haber empleado una concentración elevada de aglutinante, la velocidad de disolución disminuira.

-Lubricantes y antiadherentes. El efecto de dichos factores sobre la velocidad de disolución de los fármacos depende de las propiedades de los mismos y del tipo y cantidad del lubricante y antiadherente empleados. Así, si las partículas son hidrofílicas y se desintegran con rapidez, el lubricante y antiadherente tendran un efecto muy pequeño sobre la velocidad de disolución, pero si las partículas de los principios activos son poco hidrofílicas y no se desintegran rapidamente, un lubricante antiadherente hidrofóbico puede disminuir su solubilidad.

-Surfactantes. Las propiedades de la interfase - del principio activo sólido con el líquido son determinantes en la velocidad de disolución, ya que a mayor tensión inter -

facial entre el fármaco y el medio de disolución se tendrá una velocidad de disolución menor. La adición de un surfactante puede aumentar el grado de disolución, ya que tiende a humedecer la superficie del compuesto y aumentar su grado de dispersión, disminuyendo la tensión interfacial y aumentando su velocidad de disolución.

b).- Proceso de Fabricación.

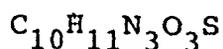
Durante el proceso de manufactura existen factores, tales como la fuerza y velocidad de compresión, método de incorporación del aglutinante y del desintegrante, tamaño y distribución del granulo, que pueden afectar la velocidad de disolución de los fármacos. Así, una fuerza de compresión elevada ocasionará una velocidad de disolución baja; el adicionar el aglutinante disuelto o en polvo hace que el efecto aglutinante del mismo sea mayor o menor, afectando según sea el caso la velocidad de disolución; el tamaño y distribución del granulo pueden ocasionar que al desintegrarse la tableta se tenga un área de superficie efectiva mayor o menor y por lo tanto la velocidad de disolución se verá modificada en función a dicho efecto (2,5 y 12).

CARACTERISTICAS DE LOS FARMACOS

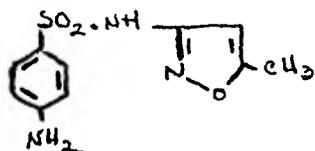
SULFAMETOXASOL

N'-(5-metil-1-3, isoxasolil)
sulfonamida.

Formula condensada



Formula desarrollada



Polvo cristalino blanco, -
icoloro e inodoro

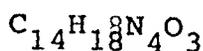
Solubilidad mg/ml

| | |
|--------------------|------|
| Agua | 0.5 |
| Etanol | 37.8 |
| Cloroformo | 2.3 |
| Metanol | 90.3 |
| Benceno | 0.5 |
| Isopropanol | 8.8 |
| Hidroxido de sodio | 16.0 |

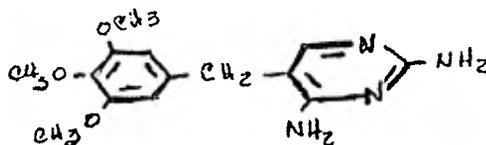
TRIMETOPRIM

2,4 diamino-5-(3,4,5-trimeto-
xibencil)pirimidina.

Formula condensada



Formula desarrollada



Polvo critalino blanco o li-
geramente amarillento muy pá-
lido, inodoro

Solubilidad mg/ml

| | |
|-------------|------|
| Agua | 0.4 |
| Etanol | 8.1 |
| Cloroformo | 18.2 |
| Metanol | 12.1 |
| Benceno | 0.02 |
| Isopropanol | 1.2 |

Ambos fármacos son estables a temperatura ambiente.

Acción farmacologica. Ambos presentan un amplio espec-
tro antibacteriano ya que son activos sobre: a) Cocos gram
positivos como el Streptococcus pyogenes, Streptococcus viri

dans , Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus y diplococcus pneumoniae. b) Bacilos positivos como Corynebacterium diphtheriae y Clostridium perfringens, contra c) Cocos gram negativos como Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Salmonella, Shigella, Vibrio cholerae, Brucella, Hemophilus influenzae, Bordetella pertusis y Pseudomonas aeruginosa sobre la cual ya son poco efectivos; no actúan sobre espiroquetas, actinomicetos ni virus, pero si sobre algunos protozoarios como los del paludismo. Frente a estos microorganismos el trimetoprim es 20 veces más potente que le sulfametpxazol.

La acción de ambos fármacos es principalmente bacteriostática , siendo bactericida solo a concentraciones elevadas

Mecanismo de acción. El trimetoprim tiene la propiedad de inhibir la enzima dihidrofolato reductasa combinándose con ella entrando en competencia con el sustrato, provocando así una deficiencia de tetrahidrofolato y por lo tanto de las coenzimas necesarias para la formación del ácido desoxirribonucleico, el cual es indispensable para el crecimiento microbiano. El trimetoprim puede inhibir también la enzima dihidrofolato reductasa en el organismo de los mamíferos y en el hombre, pero para lograrlo requiere estar presente en concentraciones muy elevadas, es por esto que resulta ser selectivo, siendo muy tóxico para las bacterias y poco tóxico para el hombre.

El sulfametoxazol es capaz de inhibir la enzima dihidrotericoicosintetasa, la cual forma el ácido dihidropteroico a -- partir del ácido p-aminobenzoico y la 2-amino-4 hidroximetil dihidropterina que constituye el primer paso para la síntesis bacteriana del ácido tetrahidrofólico. Los microorganismos - que requieren del ácido fólico ya preformado como factor de crecimiento no lo sintetizan y por lo tanto son insensibles a la acción del sulfametoxazol, así, el sulfametoxazol, por su semejanza química, compete con el ácido p-aminobenzoico, combinándose con la enzima dihidrotericoicosintetasa que debe actuar sobre este último, como consecuencia, no se forma el tetrahidrofolato que las bacterias necesitan para realizar - su metabolismo normal, y se detiene su crecimiento.

Como consecuencia de que ambos fármacos actúan sobre la misma vía, al ser administrados conjuntamente presentan un - sinergismo de potenciación así, su acción antibacteriana es mayor que la suma de las acciones de los dos administrados s separadamente. El sinergismo de potenciación del trimeto-- prim se produce con todas las sulfonamidas, pero éste se aso- cia con el sulfametoxazol debido a que el sulfametoxazol es una sulfonamida potente y presenta además una vida media seme- jante a la del trimetoprim siendo el tiempo de vida media -- del trimetoprim de 10 horas y de 11 horas para el sulfameto- xazol. Ambos principios activos se absorben por el tracto -- gastrointestinal. Es importante que ambos principios activos

se absorban rápidamente, se logre el nivel deseado y éste se mantenga hasta lograr el proceso curativo, ya que de otra manera, se favorece el desarrollo de resistencia por parte de los microorganismos. El sulfametoxasol se excreta aproximadamente en un 40 % en las primeras 24 horas después de la ingestión y un 60 % a las 48 horas. El trimetoprim se excreta en su mayor parte a las 24 horas y el resto en 4-5 días. La eliminación renal de ambos fármacos se logra por filtración glomerular; reabsorción y secreción tubular.

Las principales reacciones adversas que pueden provocar son las siguientes: Vómitos, náusea, diarrea, ictericia por hepatitis (en raras ocasiones), leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y erupciones cutáneas tales como urticarias.

Se emplea principalmente en el tratamiento de: Infecciones urinarias, infecciones respiratorias tales como neumonía bronconeumonía, abscesopulmonar, bronquitis crónicas graves, en el tratamiento de tifoidea, gonorrea, faringitis y sinusitis (9,10,12).

Los criterios y evidencias mencionados por la Federal - Drug Administration que se deben considerar para determinar si es o no necesario realizar pruebas de bioequivalencia en un medicamento son las siguientes.

1. Se define como equivalentes farmacéuticos a aquellos productos que contienen idéntica cantidad del mismo fármaco, la misma sal o éster para lograr el mismo efecto terapéutico en idéntica forma farmacéutica, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes, sin embargo a éstos son aplicables las mismas normas de identidad, potencia, calidad y pureza y en donde es aplicable uniformidad de contenido, - tiempo de desintegración y velocidad de disolución similares.

2. Tener la evidencia por medio de estudios clínicos - controlados, que aplicando productos farmacéuticos supuestamente equivalentes de un fármaco, no se obtienen efectos terapéuticos comparables de los mismos.

3. Cuando los medicamentos de un mismo fármaco exhiben un radio terapéutico que presenta poca diferencia entre la - dosis letal media y cuyo uso efectivo del fármaco requiere - de un manejo cuidadoso.

4. Cuando se encuentra mediante estudios médicos com - petentes que la falta de bioequivalencia de los medicamentos puede provocar serios efectos adversos en el tratamiento de una enfermedad grave.

5. Cuando existen evidencias fisicoquímicas de que:

a) El fármaco presenta baja solubilidad en agua, menor a 5 mg/ml, que la disolución en el estómago es crítica para la absorción del mismo, que el volúmen de jugo gástrico requerido para disolver la dosis efectiva es mayor que el volúmen del fluido presente en el estómago.

b) La velocidad de disolución de uno o más de tales productos es baja, menor al 50 % cuando se aplica la prueba de disolución empleando el método general o de Poole recomendado por la Federal Drug Administration el cual emplea un tiempo igual a 30 minutos, una velocidad de agitación de 50 r.p.m. en 900 ml de agua destilada o demineralizada a una temperatura de 37 °C o bien cuando su disolución difiere significativamente de la de un medicamento equivalente que ya ha sido a probado con anterioridad.

c) El tamaño de partícula del fármaco es crítico sobre su biodisponibilidad.

d) Ciertas características estructurales del fármaco tales como formas polimórficas, solvatos, complejos y modificaciones del cristal provocan que éste se disuelva tan poco, que se pueda afectar la absorción.

e) Tales productos tienen una cantidad elevada de excipientes en relación con los principios activos en relación entre ambos mayor que 5 a 1.

f) Si se requieren para la absorción de los principios activos excipientes hidrofílicos o hidrofóbicos o bien si es

tos interfieren la absorción.

Evidencias Farmacocinéticas de que:

a) El fármaco es absorbido en gran parte en una sección particular del tracto intestinal o bien si es absorbido en un sitio localizado .

b) El grado de absorción del fármaco es menor al 50 % ocasionando que su efecto terapéutico sea bajo comparado con el de un medicamento equivalente administrado por vía intravenosa.

c) Los fármacos son metabolizados rápidamente después de ser introducidos al organismo ya sea en el intestino o bien en el hígado y que su actividad, al igual que su toxicidad, puedan estar limitadas por la velocidad y grado de absorción.

d) El fármaco es metabolizado o eliminado rápidamente, de manera que se requiera de una disolución y absorción rápidas para mantener los niveles terapéuticos adecuados.

e) El fármaco es inestable en una porción específica del tracto intestinal y por lo tanto la formulación requiere de aditamentos especiales tales como capa entérica, amortiguadores o algo especial para lograr su absorción.

f) La concentración del fármaco depende en un intervalo cercano al terapéutico, de parámetros farmacocinéticos relacionados con la dosis administrada y por lo tanto la velocidad y grado de absorción determinan su bioequivalencia.

Las pruebas descritas por la Federal Drug Administration

para mostrar la bioequivalencia de los medicamentos son las siguientes:

1. Pruebas "in vivo" en humanos
2. Pruebas "in vivo" en animales que hayan sido correlacionadas con pruebas in vivo en humanos'
3. Pruebas "in vivo" llevadas a cabo mediante pruebas de disolución usuales, que hayan sido correlacionadas con - datos de biodisponibilidad "in vivo".
4. Pruebas "in vitro" llevadas a cabo mediante pruebas de disolución usuales, que hayan sido correlacionadas con un estándar "in vitro" de bioequivalencia, el cual anteriormente ha sido correlacionado con datos de biodisponibilidad "in vivo" (8).

VI. DESCRIPCION DEL EQUIPO.

A. Disolutor de Canastilla.

Modelo 7-2 Multiple Spindle Drive

Marca Hanson Research

Modelo en el cual se realizan simultáneamente seis pruebas de disolución en seis muestras separadas siguiendo el método especificado por la farmacopea de Estados Unidos Americanos XX y el National Formulary XV.

El aparato consta de.

-Armazon de manejo con seis varillas y motor de manejo

-Base acrílica con seis perforaciones para sostener y acomodar los vasos de vidrio pyrex y seis ajustadores para cerrar el sistema.

-Seis discos de resina acrílica que se emplean para sostener la canastilla por medio de soportes y permiten además cerrar el sistema.

-Un tacómetro que permite controlar la velocidad de agitación en un intervalo de 0-250 r.p.m.

-Seis cubrevasos con una horadación en la parte central a través de la cual se introducen la canastilla al medio de disolución y tres horadaciones pequeñas a través de las cuales se coloca un termómetro para controlar la temperatura del medio, se toman muestras del medio de disolución y se regenera el medio tomado como muestra.

Aditamentos.

-Seis vasos de vidrio pyrex de 1000 ml

-Seis canastillas para colocar la tableta durante la prueba de disolución.

-Baño de agua con dimensiones que permiten acomodar adecuadamente los seis vasos

B. Disolutor de Paleta.

Modelo 7-2 Multiple Spindle Drive.

Marca Hanson Research

En este modelo también se relizan simultaneamente seis pruebas de disolución en seis muestras preparadas de acuerdo al método especificado por la Farmacopea de Estados Unidos Americanos XX y el Formulario Nacional XV.

El aparato consta de:

-Armazón y motor de manejo

-Base acrílica con seis perforaciones para sostener y acomodar los vasos de vidrio pyrex.

-Seis cubrevasos con una horadación en la parte central a través de la cual se introducen las varillas al medio de disolución y tres horadaciones pequeñas a través de las cuales se introducen el termómetro para controlar la temperatura, se toman muestras y se regenera el medio tomado como muestra por medio limpio.

-Seis discos de plástico los cuales se unen al cubrevasos para cerrar el sistema.

-Un tacometro que permite controlar la velocidad de agi

tación de 0-250 r.p.m.

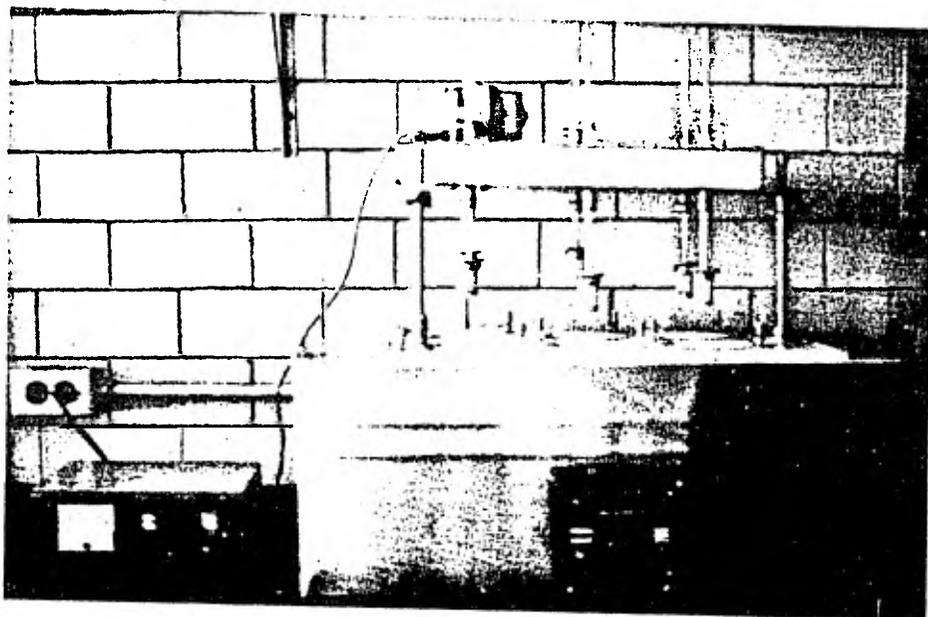
Aditamentos.

- Seis vasos de vidrio pyrex de 1000 ml.

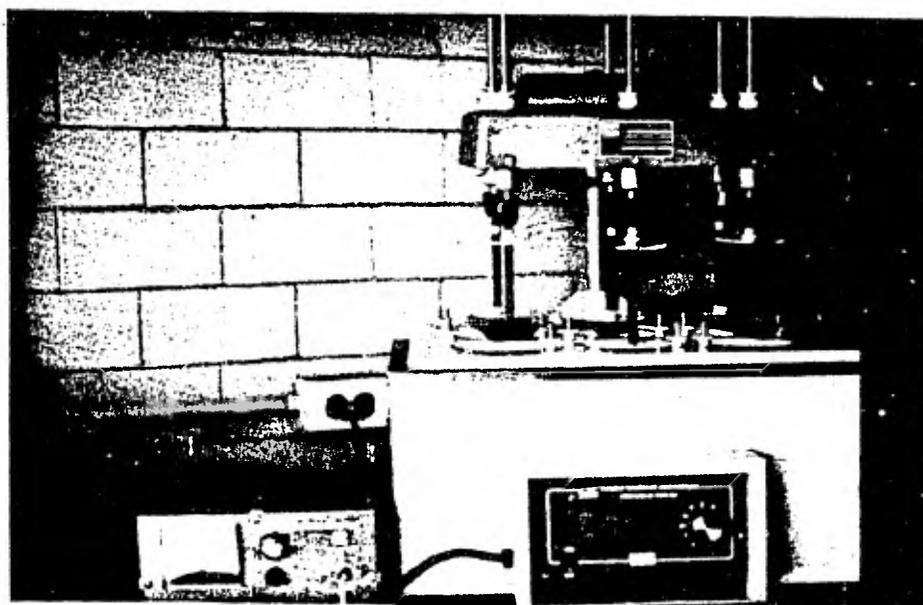
- Seis varillas con una flecha de teflón en uno de los -
extremos.

- Baño de agua con las dimensiones que permiten acomodar
los seis vasos adecuadamente.

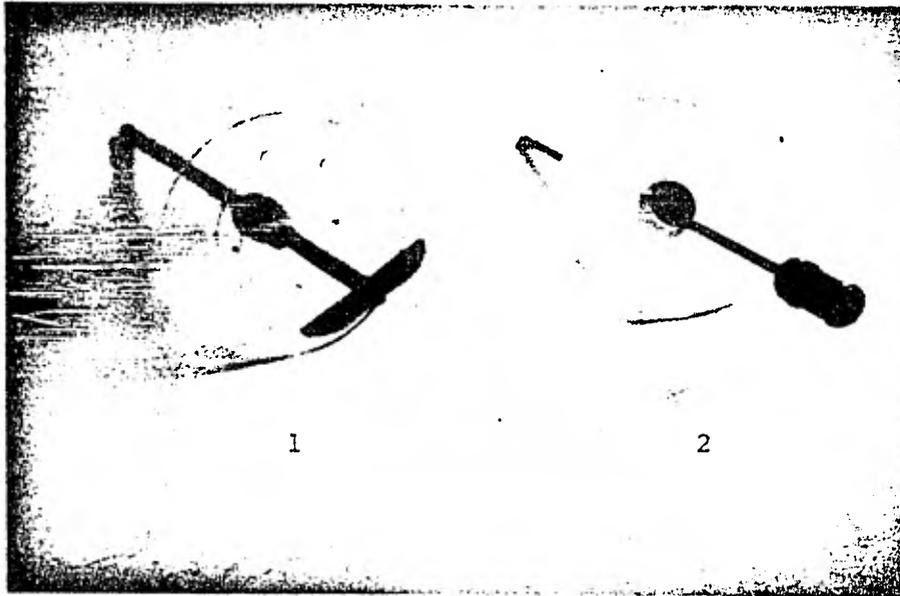
Nota: Este aparato es más moderno que el anterior y pre-
senta la ventaja de poder emplearse, tanto como disolutor de
paleta, como disolutor de canastilla, empleando los aditamen-
tos correspondientes para cada caso.



DISOLUTOR DE CANASTILLA



DISOLUTOR DE PALETA



1. Aditamento de agitación empleado en el disolutor de paleta.
2. Aditamento de agitación empleado en el disolutor de canastilla.

VII. METODOLOGIA

A. PRUEBAS DE DISOLUCION

Se emplearon las condiciones generales descritas por la Federal Drug Administration para realizar pruebas de disolución en aquellos medicamentos que no tienen marcada en su monografía la prueba de disolución y por lo tanto no están descritas las condiciones específicas para realizar dicha prueba (8).

Las condiciones son:

Temperatura de 37 °C

Agitación de 50 r.p.m.

Tiempo de prueba de 30 minutos

Medio de disolución- Agua destilada.

Volúmen del medio de disolución 900 ml.

La prueba se realiza de la siguiente manera

Al inicio de la prueba se corrobora, que haya una distancia de 2.5 cm entre la canastilla y el fondo del vaso que contendrá el medio de disolución, que las revoluciones marcadas por el tacómetro correspondan a las 50 r.p.m. y que la temperatura del baño sea de 37 °C . Posteriormente, se miden 900 ml de agua destilada seis veces consecutivas y se colocan en los seis vasos por emplear, se introducen en el baño del aparato de disolución, se tapa cada uno de los vasos teniendose así un sistema cerrado, se introduce el termómetro en el medio de disolución y se espera hasta alcanzar el equilibrio térmi-

co teniéndose por lo tanto 37°C en cada uno de los medios de los seis vasos. Una vez logrado dicho equilibrio, se coloca con una pinza la tableta dentro de la canastilla, se ajusta la canastilla a la varilla y se introduce al medio de disolución dejándose descender la varilla hasta la altura ya indicada para conservar la distancia de 2.5 cm entre la canastilla y el vaso. Se controla el tiempo de la prueba en cada uno de los vasos, una vez transcurrido éste, se suspende la agitación, se filtra una alícuota de dicho medio de aproximadamente 200 ml la cual se emplea posteriormente para realizar el ensayo espectrofotométrico de los medios de disolución.

Nota: La manera de realizar la prueba de disolución empleando el disolutor de paleta es similar, cambiándose únicamente los aditamentos utilizados y midiéndose nuevamente la distancia entre la flecha o la paleta y el vaso corroborándose que ésta sea de 2.5 cm. La adición de la tableta al medio de disolución en éste caso es directa, empleando una pinza para hacerlo.

B. ENSAYO ESPECTROFOTOMETRICO DE LA PRUEBA DE DISOLUCION. DETERMINACIÓN DEL SULFAMETOXASOL.

Se toma una alicuota de 5 ml del medio de disolución y se afora a 100 ml empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente. Se prepara una solución estándar de sulfametoxasol a una concentración de 22 mcg/ml empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente, de-

terminar la absorvancia tanto de la solución estándar como la solución problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 256 nm empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

Nota: Cada tableta contiene 400 mg de sulfametoxasol, el volúmen empleado durante la prueba es de 900 ml por lo tanto:

$$\text{Concentración} = \frac{400 \text{ mg}}{900 \text{ ml}} = 0.44 \text{ mg/ml} \times 5 \text{ ml} = 2.2 \text{ mg/5 ml} - 100 \text{ ml} \\ = 0.022 \text{ mg/ml} = 22 \text{ mcg/ml}$$

DETERMINACION DE TRIMETOPRIM.

Se toma una alícuota de 25 ml del medio de disolución, se extrae tres veces empleando volúmenes de 25 ml de cloroformo, la fase clorofórmica se lava con 25 ml de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, los extractos clorofórmicos se colocan en un matraz aforado de 100 ml, se evapora por completo el cloroformo y posteriormente se afora a 100 ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. Se prepara una solución estándar de trimetoprim a una concentración de 22 mcg/ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. Determinar la absorvancia tanto de la solución estandar como de la solución problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 277 nm empleandose ácido acético al 5 % como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

Nota: Cada tableta contiene 80 mg de trimetoprim, el volúmen empleado durante la prueba es de 900 ml por lo tanto:

$$\text{Concentración} = \frac{80 \text{ mg}}{900 \text{ ml}} = 0.080 \text{ mg/ml} \times 25 \text{ ml} = 2.2 \text{ mg/25 ml} \div 100 \text{ ml}$$

$$= 0.022 \text{ mg/ml} = 22 \text{ mcg/ml}$$

C. IDENTIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

La identificación de ambos fármacos se efectuó por cromatografía en capa fina empleando gel de sílica G_{F254} como soporte y una mezcla de cloroformo-alcohol isopropílico-dietilamina en proporción 65:5:1. El R_f del trimetoprim es de 0.3 y el R_f del sulfametoxasol es de 0.5

La prueba se realiza de la siguiente manera:

Se pesa el equivalente a 4 mg de trimetoprim, se coloca en un matraz aforado de 10 ml, se disuelve y afora al volúmen con metanol, se centrifuga y del sobrenadante se toman 5 mcl los cuales se aplican sobre la placa de gel de sílice G_{F254} . Se aplican también 5 mcl de un estándar de trimetoprim disuelto en el mismo disolvente a una concentración de 0.4 mg/ml y de un estándar de sulfametoxasol disuelto también en metanol a una concentración de 2 mcg/ml.

Se introduce la placa en una cámara cromatográfica saturada con los disolventes ya indicados permitiéndose el desarrollo de la misma, finalmente se observan las manchas en una cámara de revelado de luz UV.

D. DESINTEGRACION.

La prueba se realizó empleando agua como medio y una temperatura de 37°C, colocándose seis tabletas distribuidas ade-

cuadramente en el aparato de desintegración y midiendo el tiempo en que cada una de estas se desintegra.

E. ENSAYO ESPECTROFOTOMETRICO DEL CONTENIDO DE AMBOS FARMACOS EN LAS TABLETAS

SULFAMETOXASOL.

Se pesa el equivalente a 200 mg de sulfametoxasol, se afora a 200 ml con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, se toma una alícuota de 10 ml, ésta se extrae tres veces con volúmenes de 25 ml de cloroformo. La fase clorofórmica se reextrae con 20 ml de solución de hidróxido de sodio 0.1 N; se reúnen los extractos clorofórmicos, se colocan en un matraz aforado de 100 ml y se guardan para determinaciones posteriores.

Se reúnen los extractos alcalinos y se aforan a 100 ml con solución de hidróxido de sodio 0.1 N, se filtran, se toma una alícuota del filtrado de ésta solución de 10 ml y se afora a 100 ml empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente.

Se prepara una solución estándar de sulfametoxasol a una concentración de 10 mcg/ml empleando una solución de hidróxido de sodio como disolvente. Se determina la absorvancia tanto de la solución estándar como la de la solución problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 256 nm empleando hidróxido de sodio 0.1 N como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

$$\text{Calculos} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estándar}} \times 100 = \% \text{ de sulfametoxasol}$$

TRIMETOPRIM.

Los extractos clorofórmicos obtenidos anteriormente, se evaporan por completo y posteriormente se aforan a 100 ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. Se prepara una solución estándar de trimetoprim a una concentración de 20 - mcg/ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. La solución estándar y el problema se leen en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 277 nm empleando ácido acético al 5 % como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

Nota: Es necesario efectuar la dilución inicial con el fin de no tener interferencia de los excipientes en las lecturas o bien evitar la formación de emulsiones durante la extracción obteniendo valores más confiables.

$$\text{Calculos} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estándar}} \times 100 = \% \text{ de trimetoprim}$$

F. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Se pulveriza la tableta, y se transfiere a un matraz volumetrico de 200 ml, se afora al volumen con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N , se toma una alícuota de 5 ml de esta solución la cual se extrae tres veces con volúmenes de 25 ml de cloroformo. La fase clorofórmica se reextrae con hidróxido de sodio 0.1 N. Se reúnen los extractos clorofórmicos colocándose en un matraz aforado de 100 ml. Se guardan para de-

terminación posterior.

SULFAMETOXASOL.

Se reúnen los extractos acuosos, se aforan con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente a 100 ml, se toma una alícuota de esta solución de 10 ml la cual se vuelve a aforar a 100 ml empleando nuevamente una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente. Se prepara una solución estándar de sulfametoxasol a una concentración de 10 mcg/ml - empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como disolvente. Se lee tanto la solución estándar como la solución problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 256 nm empleando una solución de hidróxido de sodio 0.1 N como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

TRIMETOPRIM.

Los extractos clorofórmicos contenidos en el matraz aforado de 100 ml se evaporan por completo, se afora a 100 ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. Se prepara una solución estándar de trimetoprim a una concentración de 20 mcg / ml empleando ácido acético al 5 % como disolvente. Se lee tanto la solución estándar como la solución problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 277 nm empleando ácido acético al 5 % como blanco y celdas de 1 cm de longitud de paso.

$$\text{Calculos} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del estandar}} \times 100 = \% \text{ del principio activo (sulfametoxasol o trimetoprim)}$$

VIII DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Consideraciones previas .

-Las condiciones elegidas para llevar acabo las pruebas de disolución fueron las siguientes:

Temperatura - 37 °C

Agitación - 50 r.p.m.

Tiempo - 30 minutos

Medio - Agua Destilada

Volumen - 900 ml

Estas son las condiciones generales mencionadas por la Federal Drug Administration para llevar acabo pruebas de disolución en aquellos medicamentos que no tienen especificada esta prueba en su monografía.

-Puesto que se pretende establecer una correlación entre los disolutores de canastilla y paleta, se pretendio que la muestra tomada como referencia fuese elevada para que la confiabilidad de los resultados obtenidos fuese mayor. Por esta razón se eligieron seis laboratorios diferentes, realizán dose dos pruebas de disolución para cada lote y para cada uno de los disolutores teniendo veinticuatro valores para cada lote y doce valores para cada disolutor de cada uno de los lotes.

-Todos los lotes empleados en el estudio fueron analizados de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de -

Estados Unidos Americanos XX con excepción del método analítico del ensayo de los principios activos del medicamento el cual se realizó empleando el método analítico establecido en el Laboratorio de Control del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

-La cinética o perfil de disolución se determinó en los lotes en donde se observó menor y mayor disolución de los principios activos con el fin de observar si el tiempo empleado para realizar las pruebas de disolución era o no un factor determinante en los resultados obtenidos en dichas pruebas.

B. Desarrollo del trabajo.

El trabajo experimental se inició llevando a cabo pruebas de disolución preliminares empleando la metodología descrita en (A) en los disolutores de canastilla y paleta, con el fin de adquirir destreza en el manejo de ambos aparatos y de esta manera minimizar el error experimental.

Se adaptó el método analítico para el ensayo de Sulfametoxasol y Trimetoprim en las pruebas de disolución. Debido a que la tableta está constituida por 400 mg de Sulfametoxasol y 80 mg de Trimetoprim, se trabajó con varias concentraciones, hasta encontrar aquella en la cual se pudiesen efectuar lecturas directas del sulfametoxasol, sin que se tuviese interferencia en la lectura por presencia de trimetoprim, así, se encontró que haciendo las diluciones correspondien-

Tes del medio de las pruebas de disolución efectuadas para tener una concentración de 22 mcg/ml de sulfametoxasol esto se lograba. Se comprobó que las lecturas de sulfametoxasol-extrayendo y sin extraer fuesen iguales.

Este mismo procedimiento no fué aplicable en la determinación del trimetoprim, ya que a la concentración en que se obtienen lecturas confiables del mismo, se tienen concentraciones elevadas de sulfametoxasol que cubren la curva espectrofotométrica del trimetoprim siendo por lo tanto necesaria en el caso del trimetoprim efectuar primero su separación - del sulfametoxasol por extracción. Sin embargo el poder - efectuar una de las lecturas de los principios activos directamente facilita mucho el trabajo en el ensayo de los mismos en los medios de disolución de las pruebas de disolución efectuadas.

Una vez que ésto se había definido, se procedió a ini - ciar las pruebas de disolución por duplicado en los disolutores de canastilla y paleta para cada uno de lotes de los diferentes fabricantes estudiados.

El ensayo de los principios activos en los medios de disolución de las pruebas efectuadas se realizó empleando la - metodología descrita en (B).

Con el fin de observar si el tiempo empleado para efectuar las pruebas de disolución no había influido de manera - importante sobre los resultados obtenidos en las pruebas, reare

lizadas, se procedió a efectuar un perfil de disolución empleando para ello tres tabletas del lote del fabricante que presentaba una disolución elevada de los principios activos y tres tabletas del lote del fabricante que presentaba una disolución baja de los mismos. El perfil de disolución se realizó empleando las condiciones y metodología descritas en (A), tendiéndose como única variable el tiempo, así, la prueba se realizó empleando una temperatura de 37 °C, agitación de 50 r.p.m., un volumen de 900 ml de agua destilada como medio de disolución y tiempos de muestreos de 60, 90, y 120 min. El muestreo se efectuó en cada uno de los vasos, tomándose alicuotas de 50 ml, las cuales se regeneraban con medio nuevo también a 37 °C, así, se tenían tres valores para cada tiempo de cada uno de los fabricantes.

La prueba se realizó en el disolutor de canastilla. Una vez tomadas las alicuotas del medio de disolución de la prueba realizada se filtraban y se procedía a realizar el ensayo de las mismas empleando la metodología descrita en (B).

Se controlaron los medicamentos estudiados de acuerdo a las especificaciones descritas por la Farmacopea de Estados Unidos Americanos XX determinándose los contenidos, identidad, desintegración y peso promedio empleando la metodología descrita en (C, D y E).

Se determinó la uniformidad de contenido en cinco tabletas de aquellos lotes de los fabricantes en donde se tenían

valores de contenido bajo, empleando la metodología descrita en (F).

Se recopilaron finalmente todos los datos para poder analizarse.

IX RESULTADOS

Los diagramas de barras I, II y III, IV presentan el porcentaje disuelto de sulfametoxasol y trimetoprim por disolutor en 17 lotes de seis fabricantes diferentes.

A través de estos diagramas, se pretende mostrar la variación que hay en el porcentaje disuelto de un mismo fármaco de fabricante a fabricante.

Los diagramas de barras V y VI son diagramas comparativos que presentan el porcentaje disuelto de un fármaco en ambos disolutores en 17 lotes de seis fabricantes diferentes.

A través de ambos diagramas, se pretende mostrar como se afecta la solubilidad de un mismo fármaco por el diseño de uno u otro disolutor.

Los diagramas de barras VII y VIII son diagramas comparativos que presentan el porcentaje disuelto de ambos fármacos en un mismo disolutor en 17 lotes de seis fabricantes diferentes.

A través de éstos diagramas se pretende mostrar de que manera la solubilidad de los dos fármacos empleando un mismo disolutor.

Los diagramas de barras IX, X, XI y XII presentan el porcentaje disuelto de un fármaco por tableta y por disolutor -

en el primer lote de cuatro fabricantes diferentes.

A través de estos diagramas se pretende mostrar la uniformidad que se tiene en el resultado de disolución por tableta, dentro de un mismo lote .

En los diagrams de barras XIII y XIV se presenta comparativamente el porcentaje disuelto de un mismo fármaco por tableta en ambos disolutores.

A través de ambos diagramas se pretende mostrar de que manera se afecta la solubilidad de un fármaco en tabletas de un mismo lote, por el diseño de uno u otro disolutor.

Los diagramas de barras XV y XVI son diagramas comparativos que presentan el porcentaje disuelto de ambos fármacos por tableta en un mismo disolutor.

A través de estos diagramas, se pretende mostrar el efecto, tanto de la formulación como del proceso de fabricación, sobre la solubilidad de ambos fármacos.

El cuadro I y el diagrama de barras XVII muestran la uniformidad de contenido de las tabletas. La desviación estándar de dichos valores indica la variación de contenido de ambos fármacos de tableta a tableta así como la variación por metodología ya que el método analítico empleado es el mismo que el utilizado en el ensayo de los medios de disolución de las pruebas realizadas.

El cuadro II y la gráfica I muestran la variación del porcentaje disuelto de ambos fármacos con respecto al tiempo en un lote con disolución elevada y otro con disolución baja.

El cuadro III muestra los datos numéricos globales obtenidos a través del estudio, con el fin de complementar la información ya dada sobre el trabajo realizado.

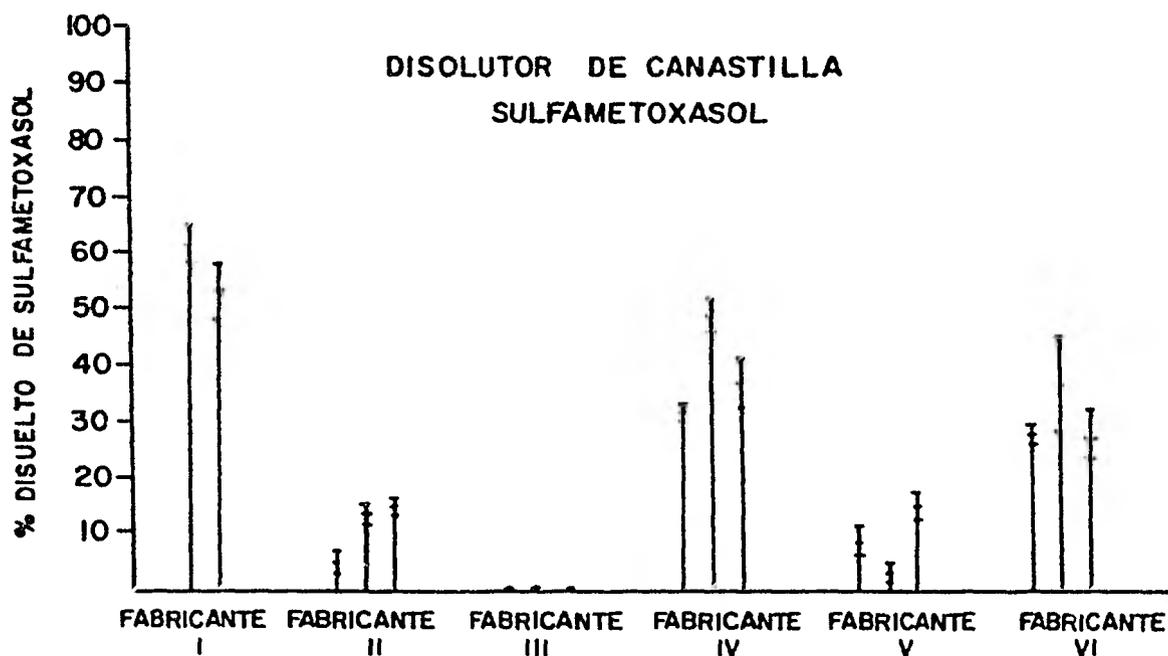


DIAGRAMA DE BARRAS I. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución de doce tabletas de un mismo lote, se señala la desviación estandar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

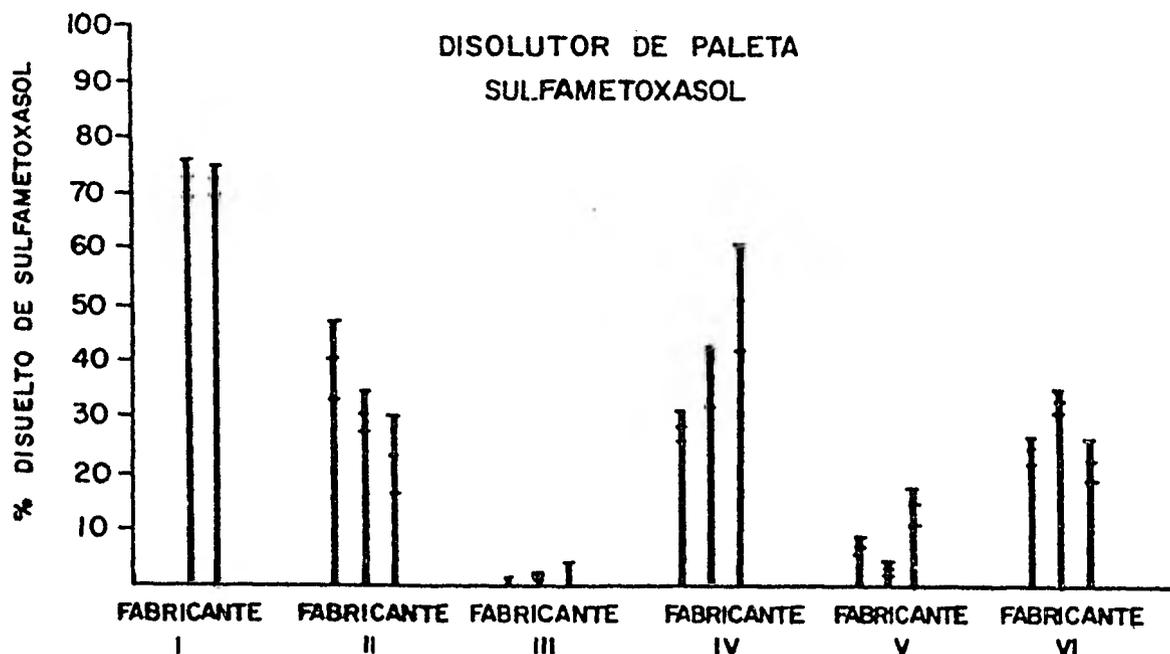


DIAGRAMA DE BARRAS II. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución de doce tabletas de un mismo lote, se señala la desviación estandar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

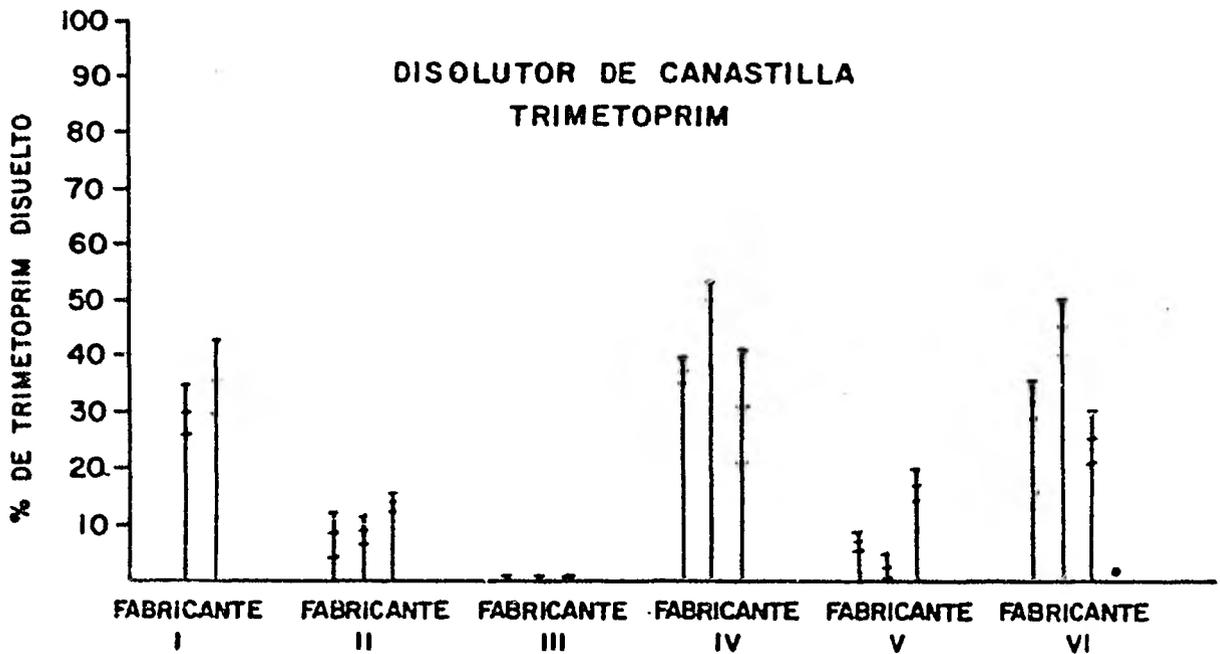


DIAGRAMA DE BARRAS III. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución de doce tabletas de un mismo lote, se señala la desviación estándar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

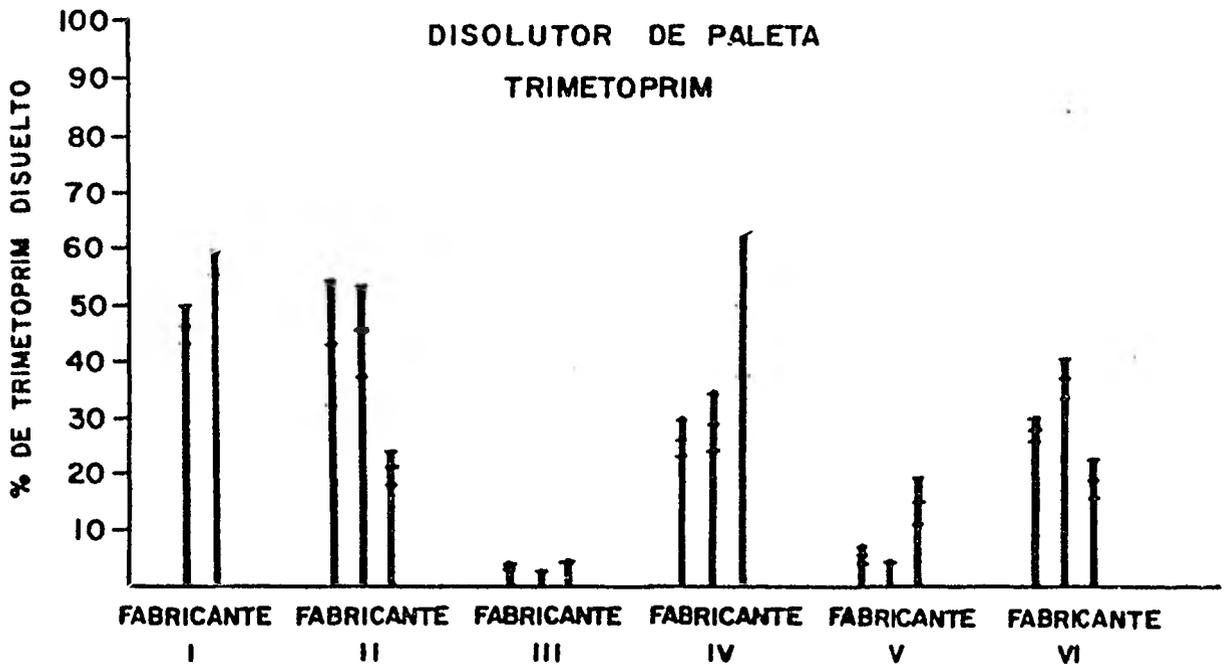


DIAGRAMA DE BARRAS IV. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución de doce tabletas de un mismo lote, se señala la desviación estándar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

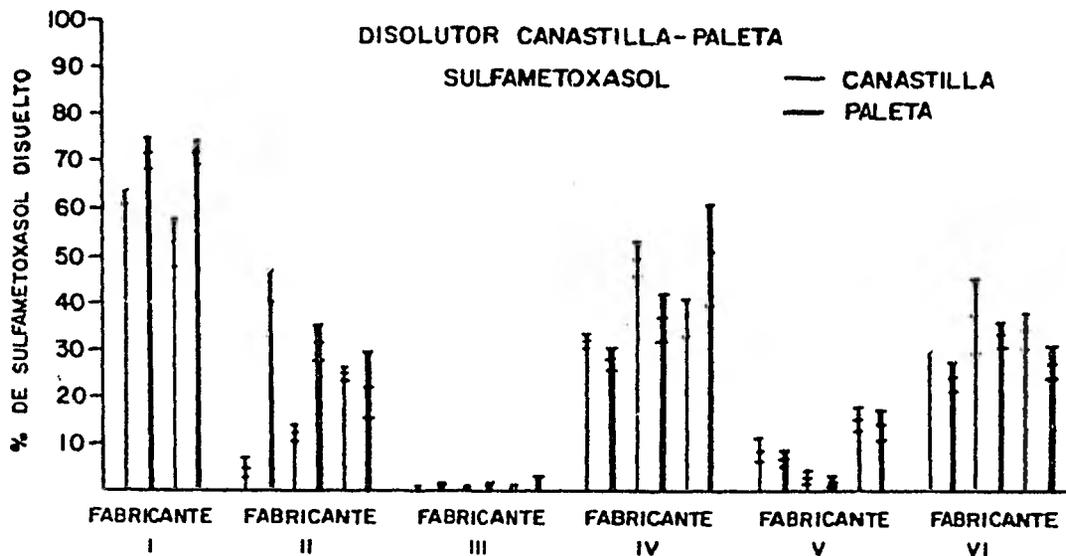


DIAGRAMA DE BARRAS V. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución obtenido en doce tabletas de un mismo lote. Se señala la desviación estandar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

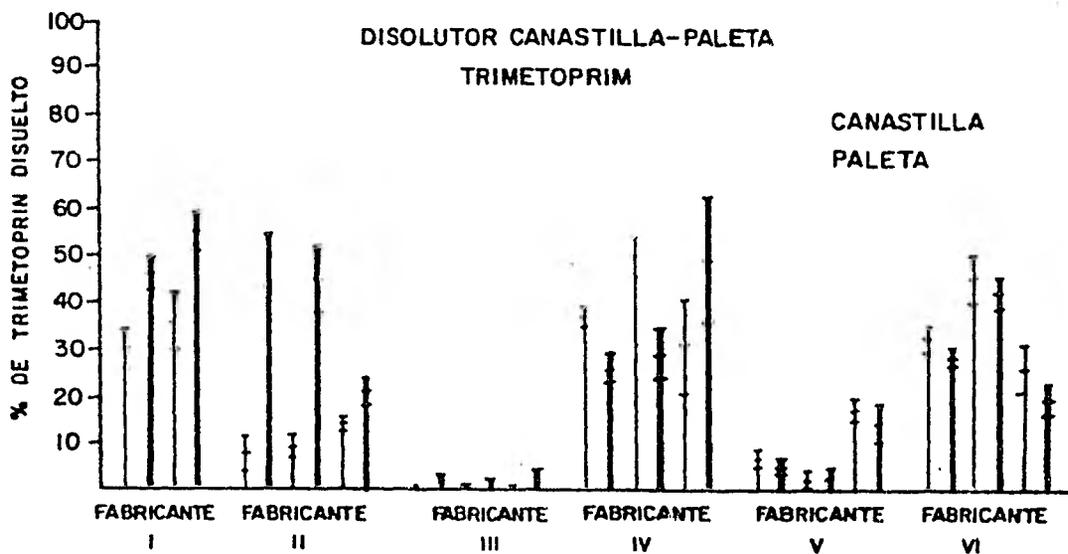


DIAGRAMA DE BARRAS VI. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución obtenido en doce tabletas de un mismo lote. Se señala la desviación estandar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

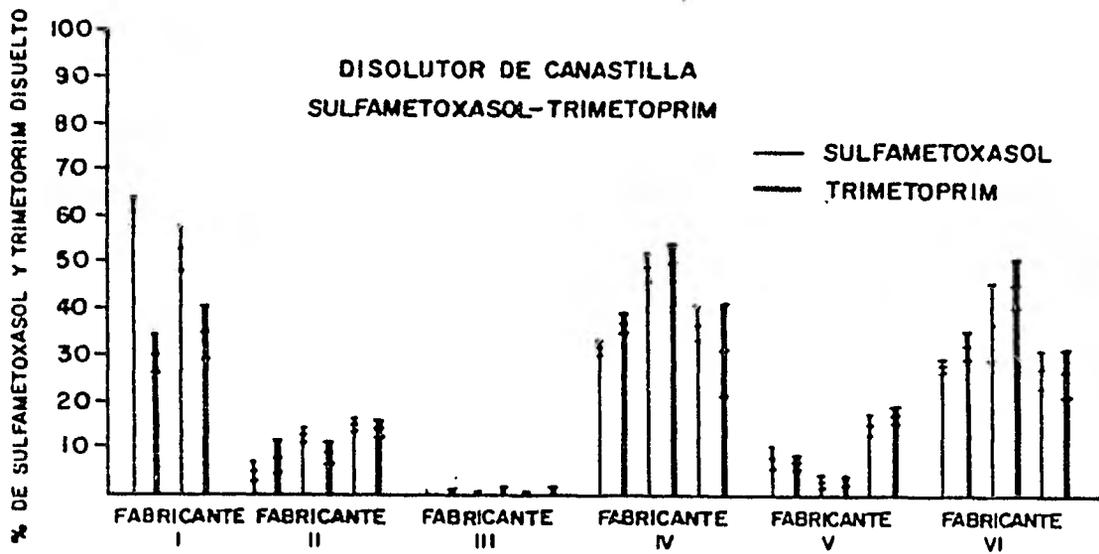


DIAGRAMA DE BARRAS VII. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución obtenido en doce tabletas de un mismo lote. Se señala la desviación estándar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

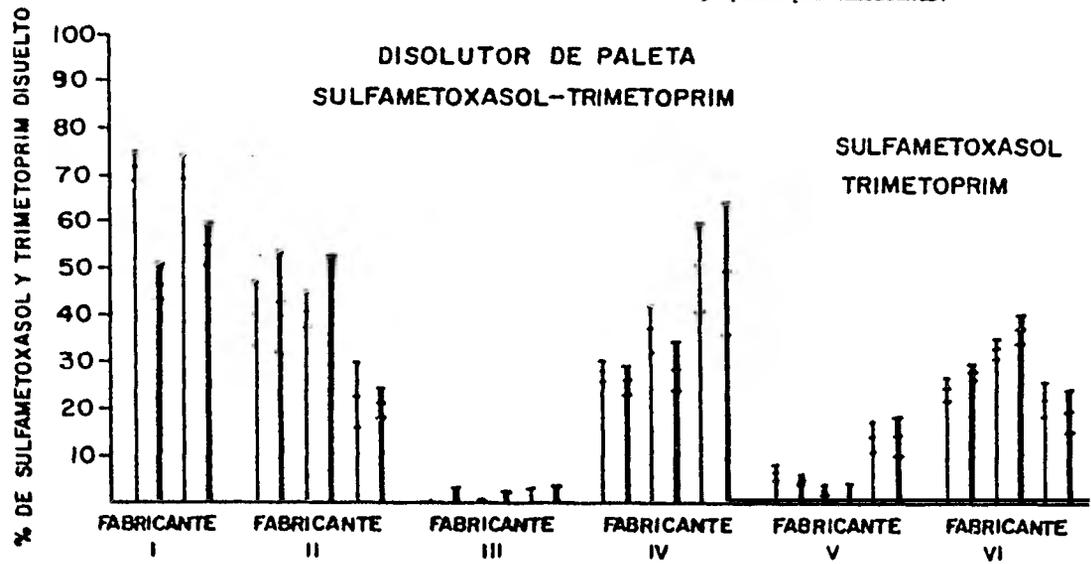


DIAGRAMA DE BARRAS VIII. Cada línea representa el promedio del porcentaje de disolución obtenido en doce tabletas de un mismo lote. Se señala la desviación estándar de dichos valores. Las líneas están agrupadas por fabricante.

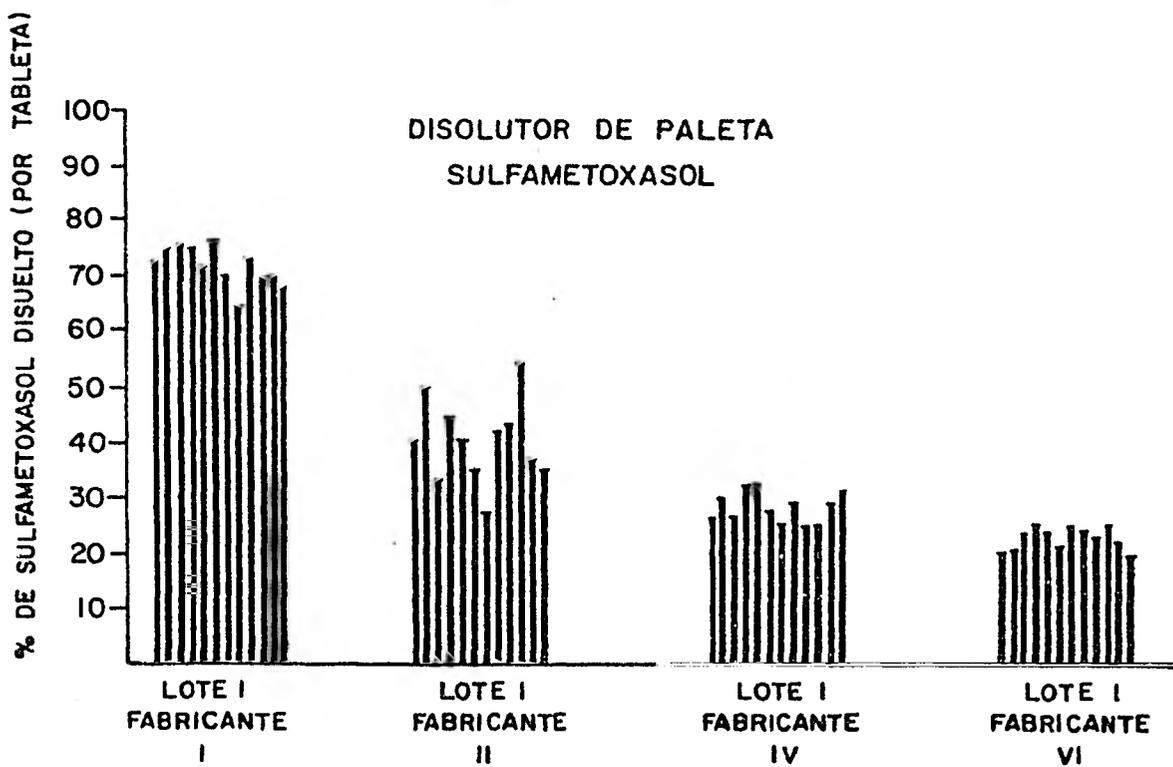
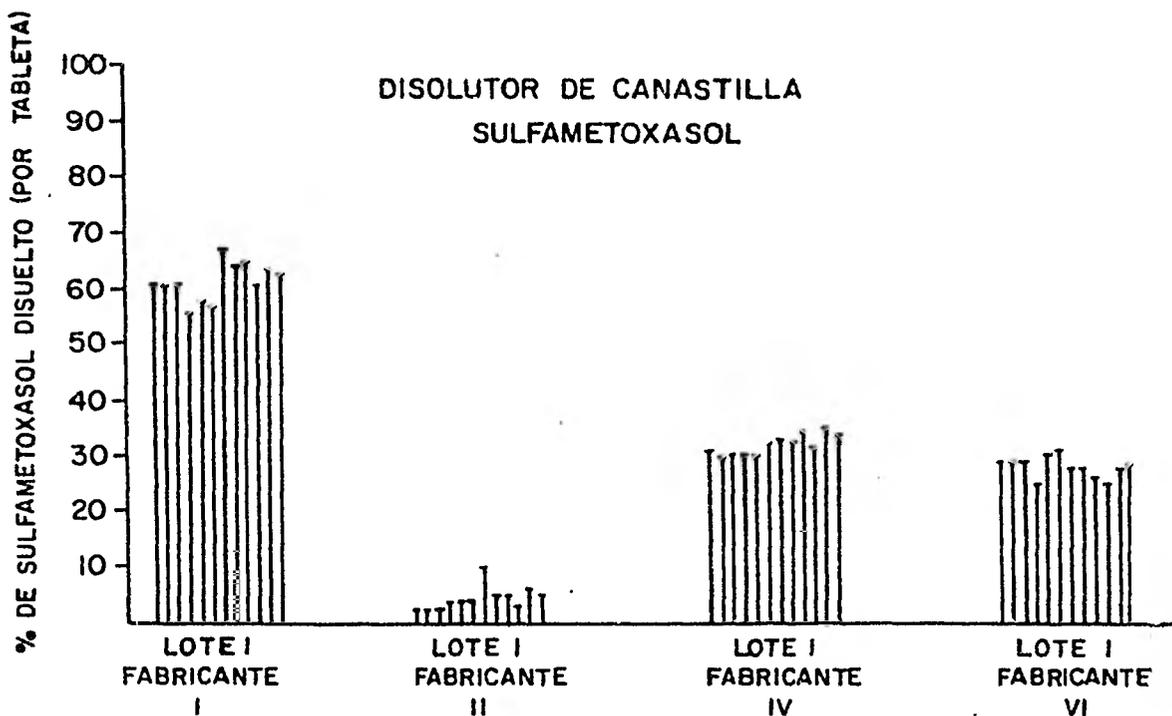


DIAGRAMA DE BARRAS IX y X. Cada línea representa el porcentaje disuelto de sulfametoxazol por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

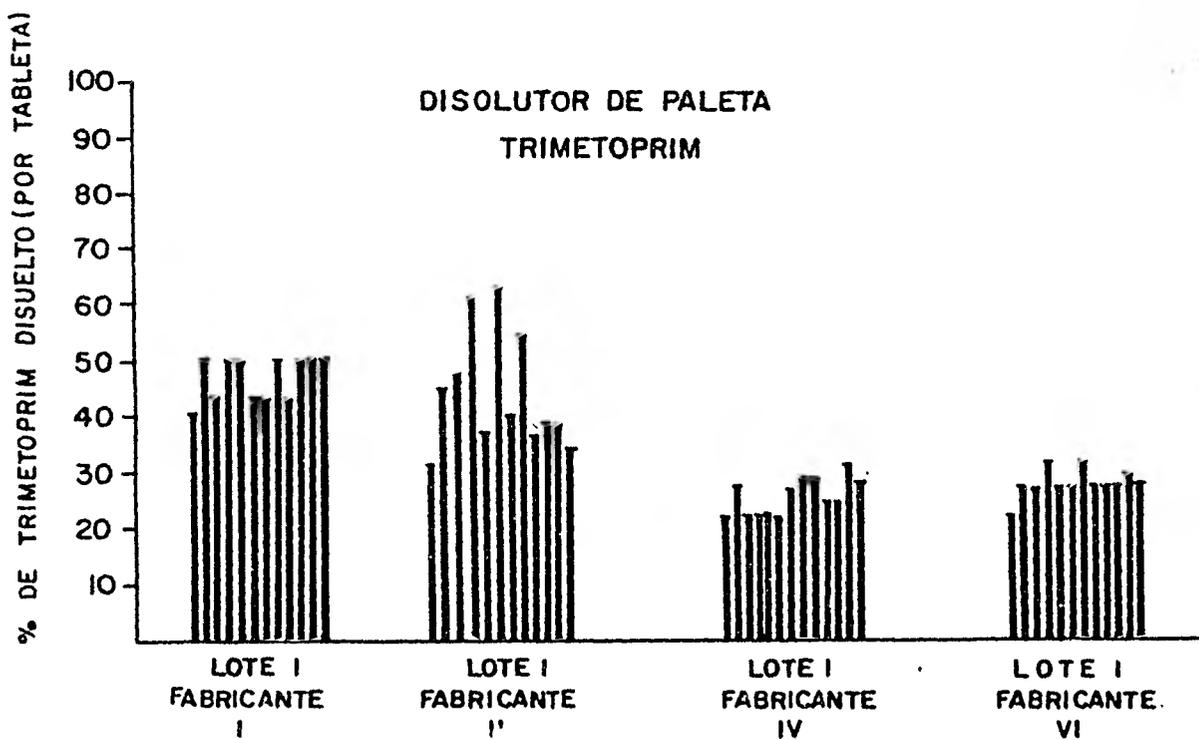
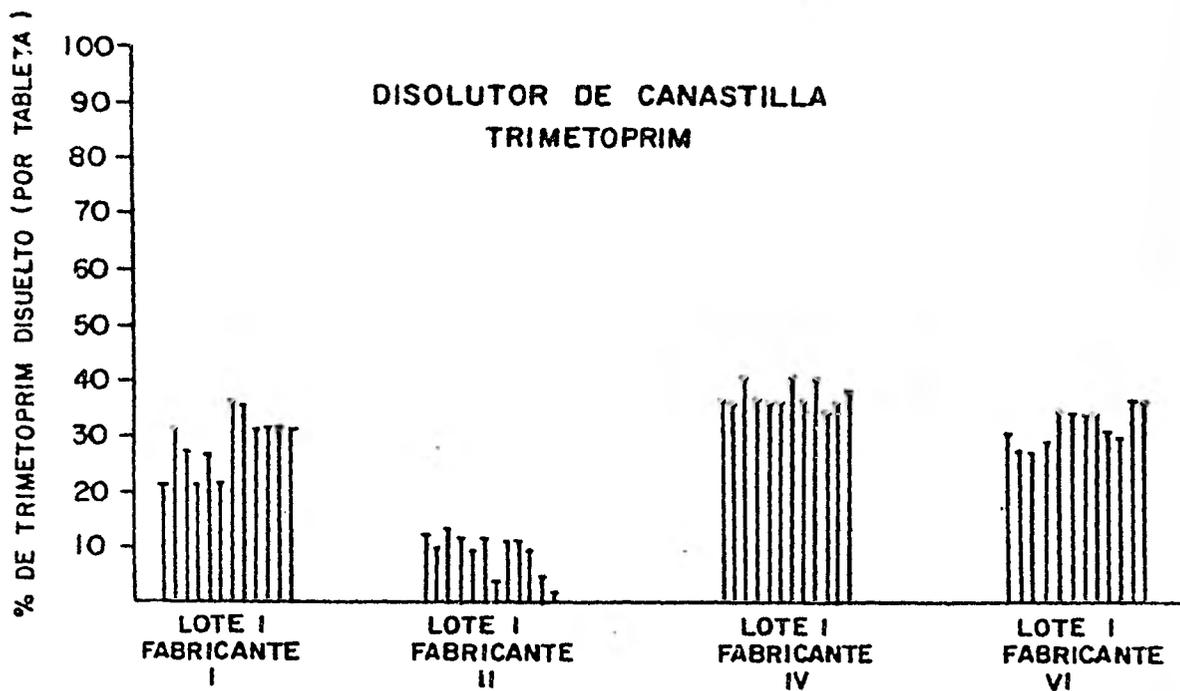


DIAGRAMA DE BARRAS XI y XII. Cada línea representa el porciento disuelto de trimetoprim por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

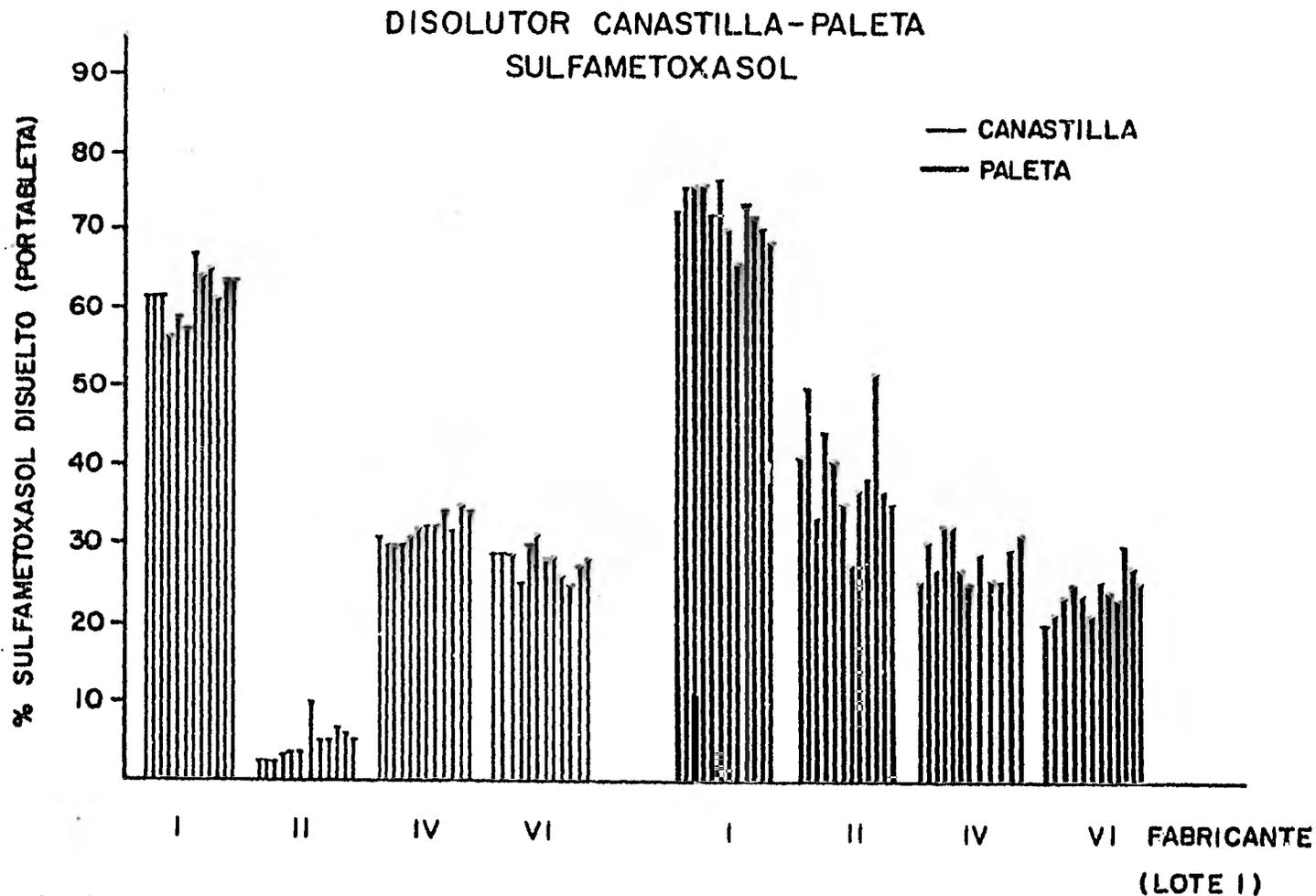


DIAGRAMA DE BARRAS XIII. Cada línea representa el porcentaje disuelto de sulfametoxazol por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

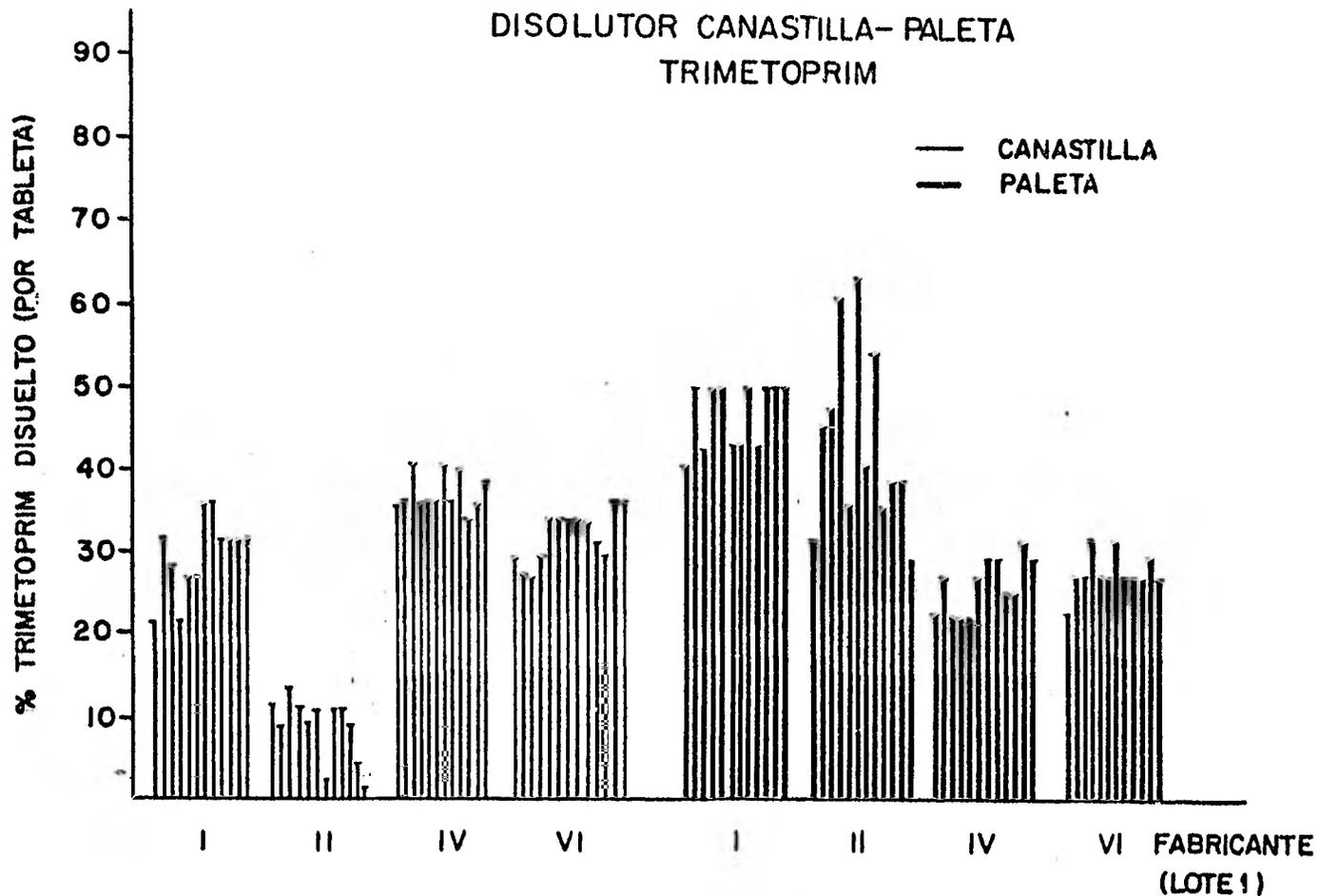


DIAGRAMA DE BARRAS XIV. Cada línea representa el porcentaje disuelto de trimetoprim por por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

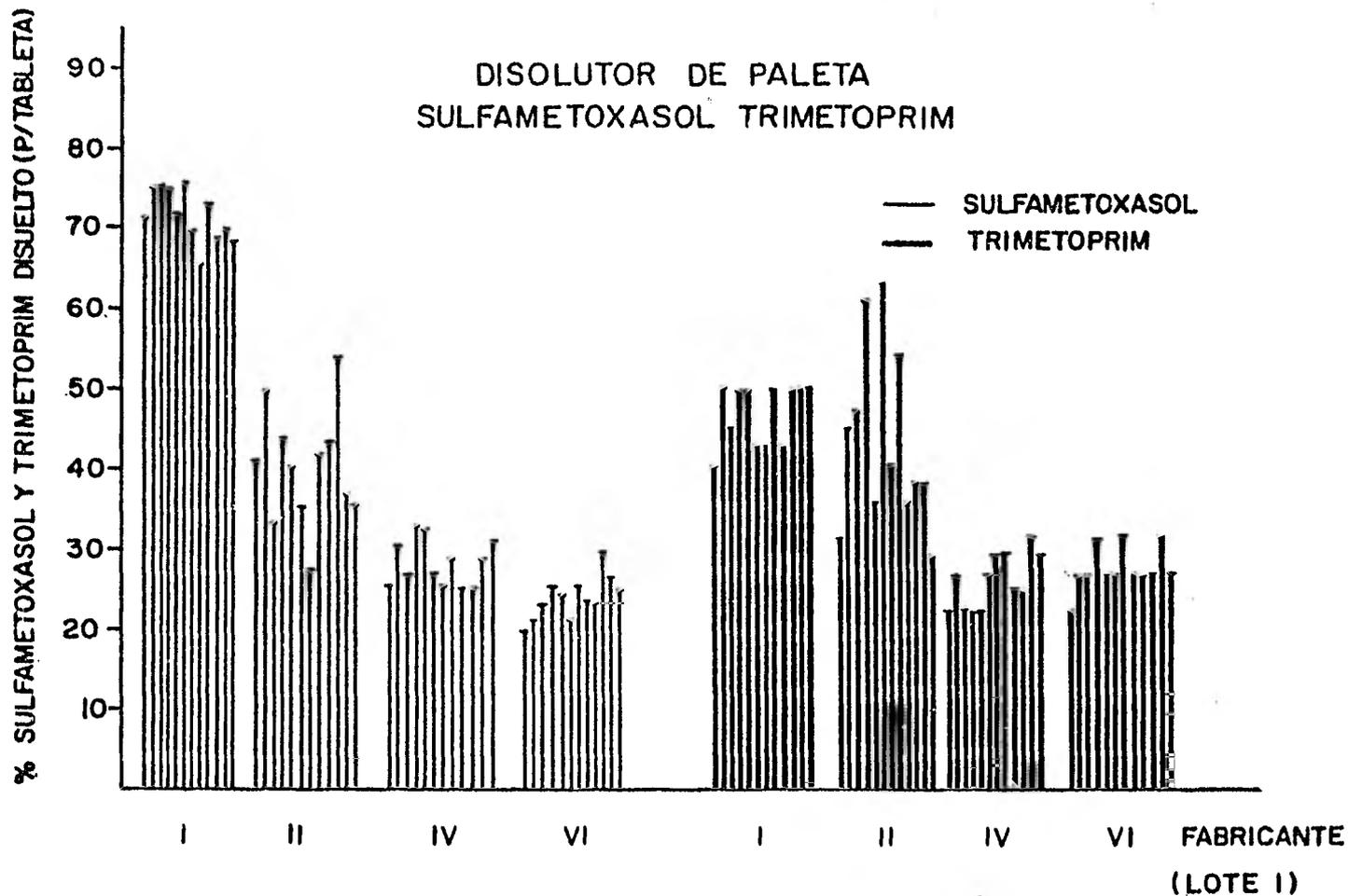


DIAGRAMA DE BARRAS XV. Cada línea representa el porcentaje disuelto por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

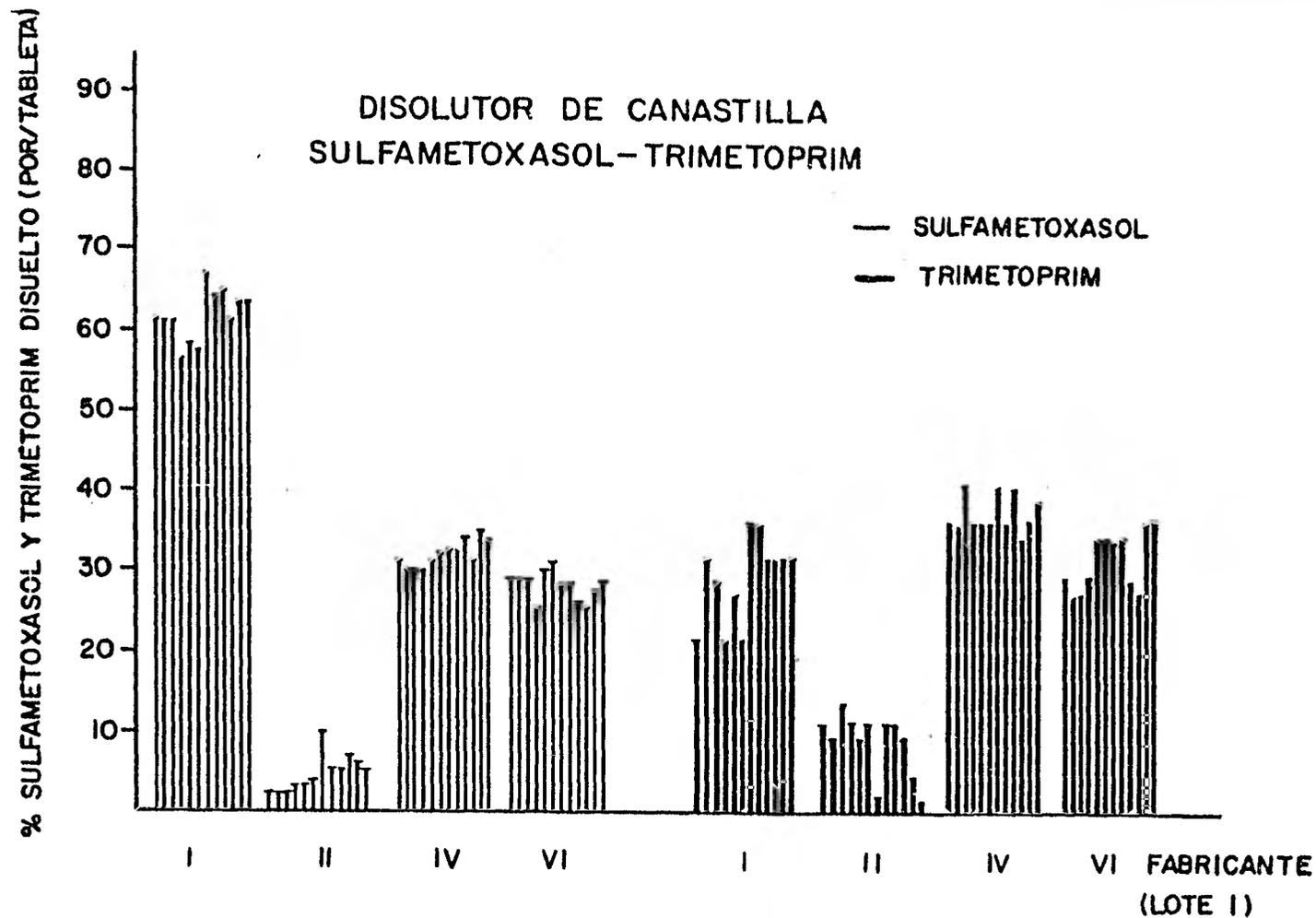
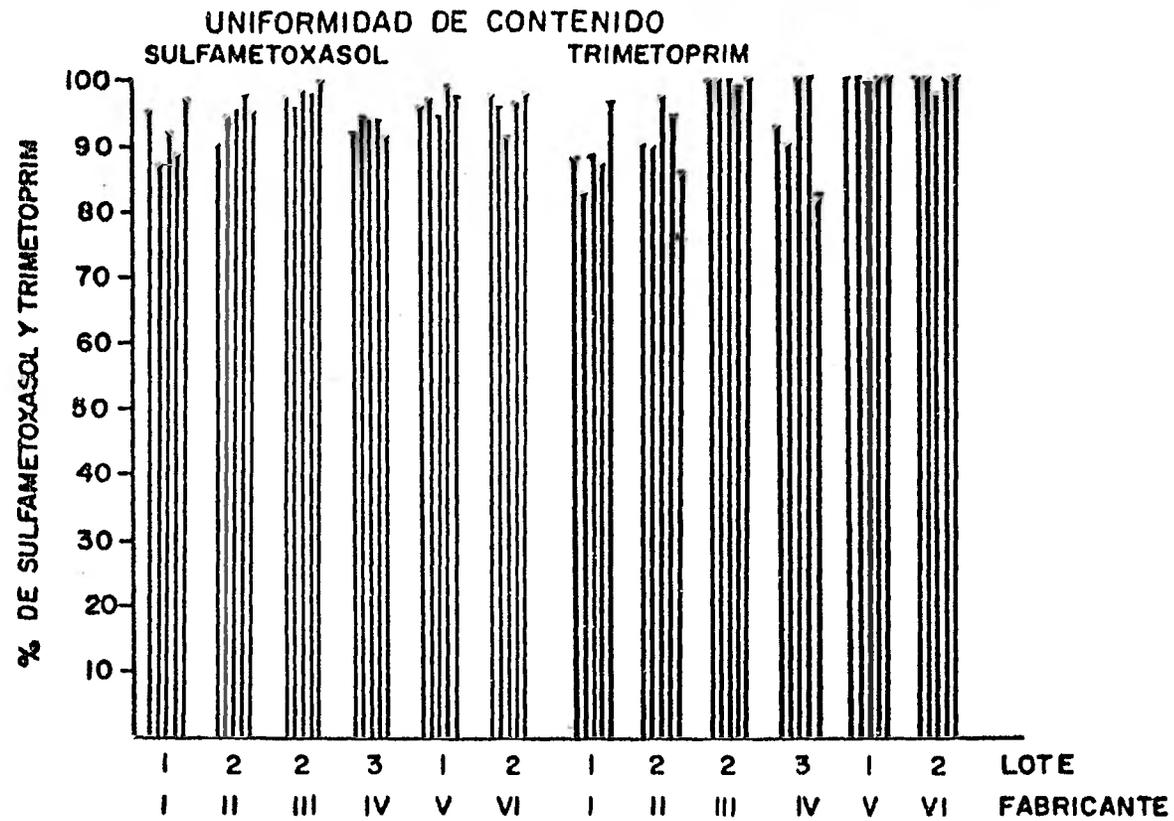


DIAGRAMA DE BARRAS XVI. Cada línea representa el porcentaje disuelto por tableta. Las líneas están agrupadas por lote. Se representa el primer lote de los fabricantes I, II, IV y VI.

| Fabricante | Lote | DESEMPEÑO DEL PENO | | DESEMPEÑO DEL PENO | | DESEMPEÑO DEL PENO | | DESEMPEÑO DEL PENO | |
|------------|------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|---------------|--------------------|------------|
| | | Resol. tab. | % de desv. | Resol. tab. | % de desv. | Resol. tab. | % de desv. | Resol. tab. | % de desv. |
| I | 1 | 634mg | | 95.42 | | 95.33 | | | |
| | | 613" | | 97.14 | | 97.85 | | | |
| | | 634" | 635mg ±0.7 | 92.42 | 92.25 ± 4.3 | 95.57 | 94.31 ± 5.0 | 97.35 | 39.16 |
| | | 636" | | 85.85 | | 86.00 | | | |
| | | 631" | | 97.42 | | 96.00 | | | |
| II | 2 | 582mg | | 90.25 | | 90.00 | | | |
| | | 585" | | 94.15 | | 94.47 | | | |
| | | 586" | 584mg ±2.2 | 95.42 | 94.95 ± 1.1 | 97.57 | 94.99 ± 4.5 | 95.42 | 84.40 |
| | | 594" | | 98.00 | | 94.76 | | | |
| | | 593" | | 95.71 | | 85.71 | | | |
| III | 2 | 634mg | | 97.28 | | 106.19 | | | |
| | | 617" | | 96.71 | | 101.90 | | | |
| | | 625" | 628mg ±1.5 | 98.57 | 98.55 ± 2.2 | 100.95 | 102.64 ± 3.11 | 101.00 | 97.50 |
| | | 625" | | 98.28 | | 98.80 | | | |
| | | 642" | | 102.42 | | 105.47 | | | |
| IV | 3 | 646mg | | 92.42 | | 92.61 | | | |
| | | 642" | | 94.85 | | 90.00 | | | |
| | | 650" | 646mg ±0.44 | 94.57 | 93.59 ± 1.3 | 107.61 | 95.13 ± 2.5 | 95.14 | 101.78 |
| | | 646" | | 94.28 | | 107.85 | | | |
| | | 647" | | 91.85 | | 77.85 | | | |
| V | 1 | 592mg | | 96.42 | | 100.00 | | | |
| | | 603" | | 97.71 | | 100.71 | | | |
| | | 592" | 595mg ±1.12 | 94.57 | 97.98 ± 1.5 | 101.60 | 101.1 ± 0.84 | 95.92 | 93.20 |
| | | 598" | | 99.28 | | 102.14 | | | |
| | | 603" | | 97.42 | | 101.42 | | | |
| VI | 2 | 604" | | 97.85 | | 103.90 | | | |
| | | 607" | | 96.00 | | 104.04 | | | |
| | | 682" | 623mg ±5.28 | 91.85 | 95.56 ± 2.4 | 93.33 | 107.9 ± 2.8 | 88.92 | 90.11 |
| | | 610" | | 96.57 | | 102.61 | | | |
| | | 614" | | 97.57 | | 105.95 | | | |

La desv. Std. del peso de las tabletas está dada en % para poder ser comparable con los datos de % de contenido y su desv. Std. reportados.



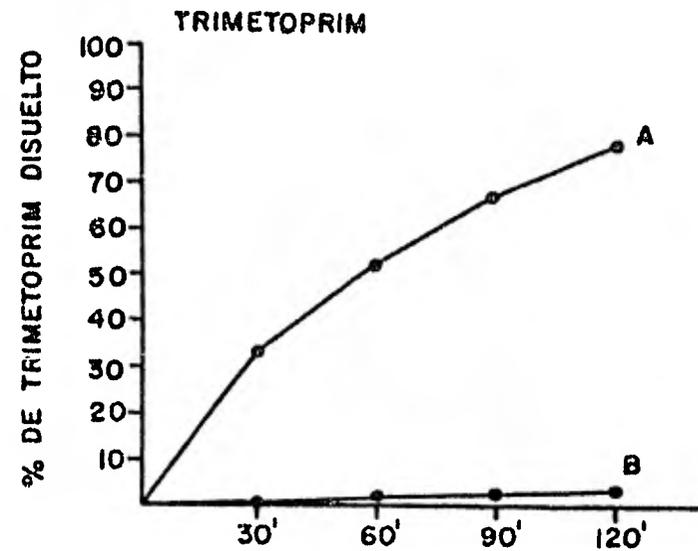
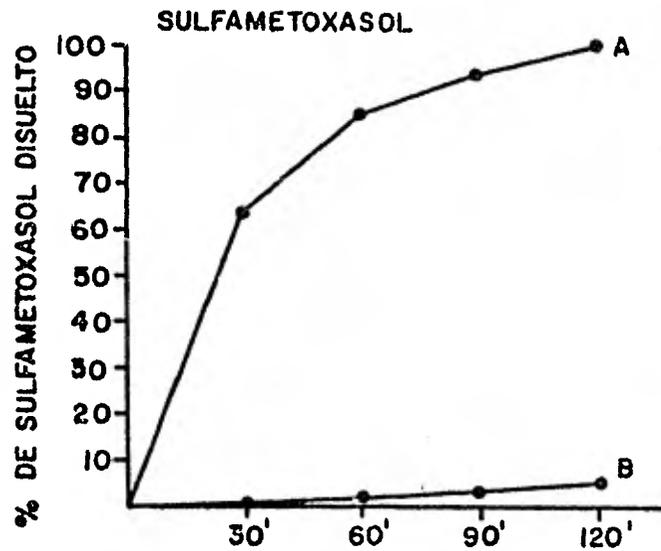
CUADRO II.

RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCION.

| LOTE CON DISOLUCION | | | | | LOTE CON DISOLUCION | | | | |
|---------------------|---------|--------|---------|------|---------------------|--------|-------|----------|------|
| ELEVADA | | | BAJA | | ELEVADA | | | BAJA | |
| TIEMPO | % S.M.X | X | % S.M.X | X | TIEMPO | % TMP. | X | % T.M.P. | X |
| 60' | 85.15 | | 2.18 | | 60' | 48.53 | | 2.03 | |
| | 85.16 | 82.2 | 2.19 | 2.31 | | 55.75 | 53.49 | 2.04 | 2.03 |
| | 85.29 | | 2.52 | | | 56.20 | | 2.02 | |
| 90' | 93.57 | | 3.07 | | 90' | 64.33 | | 2.93 | |
| | 93.55 | 94.11 | 3.35 | 3.21 | | 68.63 | 67.94 | 2.70 | 2.70 |
| | 95.21 | | 3.21 | | | 70.68 | | 2.48 | |
| 120' | 99.52 | | 4.17 | | 120' | 74.71 | | 4.06 | |
| | 100.61 | 100.02 | 4.10 | 5.60 | | 79.68 | 78.32 | 3.61 | 3.83 |
| | 99.93 | | 8.54 | | | 80.58 | | 3.83 | |

GRAFICA 1

PERFIL DE DISOLUCION
EN DISOLUTOR DE CANASTILLA



A- LOTE CON DISOLUCION ELEVADA
B- " " " BAJA

CUADRO III. Muestra los resultados numéricos obtenidos en el control analítico de los medicamentos, el porcentaje disuelto de cada uno de los principios activos en los disolutores de canastilla y paleta por tableta, el promedio de estos valores y la desviación estándar de los mismos por lote y por principio activo.

| FABRICANTE | LOTE | IDENTIDAD | PESO PROMEDIO | DESINTEGRACION | CONTENIDO | PORCIENTO DISUELTO POR TABLETA EN EL DISOLUTOR DE CANASTILLA. | | | | | | | X | DESV. STD. | PORCIENTO DISUELTO POR TABLETA EN EL DISOLUTOR DE PALETA. | | | | | | | X | DESV. STD. |
|------------|----------|-----------|---------------|-------------------|------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------------------|---|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| I | 1 | positiva | 625 mg | 10' | % de S.M.X.=97.64 | % de S.M.X. disuelto = | 61.42 | 61.42 | 61.42 | 56.42 | 58.57 | 57.85 | 61.84 | ± 3.11 | % de S.M.X. disuelto = | 72.85 | 75.71 | 75.71 | 75.71 | 72.14 | 76.42 | 72.13 | ± 3.44 |
| | | | | | % de T.M.P.=88.18 | % de T.M.P. disuelto = | 21.77 | 31.81 | 28.57 | 21.72 | 27.27 | 21.72 | | | 30.02 | ± 4.47 | % de T.M.P. disuelto = | 40.00 | 50.00 | 43.18 | 50.00 | | |
| | 2 | positiva | 635 mg | 1' | % de S.M.X.=96.28 | % de S.M.X. disuelto = | 51.42 | 49.28 | 44.28 | 52.85 | 57.14 | 50.00 | 53.62 | ± 5.34 | | | % de S.M.X. disuelto = | 43.18 | 50.00 | 43.18 | 50.00 | 50.00 | 50.00 |
| | | | | | % de T.M.P.=92.60 | % de T.M.P. disuelto = | 36.36 | 36.36 | 31.81 | 34.09 | 45.45 | 36.36 | | | 35.98 | ± 6.34 | % de T.M.P. disuelto = | 70.71 | 74.28 | 74.28 | 75.00 | 72.14 | 72.14 |
| II | 1 | positiva | 591 mg | 15' | % de S.M.X.=94.71 | % de S.M.X. disuelto = | 2.85 | 2.85 | 2.85 | 3.57 | 3.57 | 4.28 | 5.05 | ± 2.16 | | | % de S.M.X. disuelto = | 41.43 | 50.00 | 33.57 | 44.28 | 40.71 | 35.71 |
| | | | | | % de T.M.P.=85.47 | % de T.M.P. disuelto = | 11.36 | 9.09 | 13.63 | 11.36 | 9.09 | 11.36 | | | 8.33 | ± 3.98 | % de T.M.P. disuelto = | 27.85 | 42.14 | 43.57 | 54.28 | 37.14 | 35.71 |
| | 2 | positiva | 581 mg | 9' | % de S.M.X.=95.42 | % de S.M.X. disuelto = | 14.42 | 13.57 | 13.57 | 15.71 | 14.28 | 12.85 | 13.87 | ± 1.20 | | | % de S.M.X. disuelto = | 32.14 | 34.28 | 31.32 | 37.14 | 37.14 | 30.00 |
| | | | | | % de T.M.P.=84.40 | % de T.M.P. disuelto = | 14.28 | 15.71 | 12.85 | 13.57 | 14.28 | 11.42 | | | 9.46 | ± 2.71 | % de T.M.P. disuelto = | 25.71 | 30.00 | 27.14 | 31.42 | 31.42 | 27.14 |
| 3 | positiva | 588 mg | 9' | % de S.M.X.=95.50 | % de S.M.X. disuelto = | 9.09 | 9.09 | 9.09 | 10.22 | 10.22 | 10.22 | 15.05 | ± 1.73 | % de T.M.P. disuelto = | | | 54.54 | 54.54 | 50.00 | 54.54 | 50.00 | 52.27 | 22.98 |
| | | | | % de T.M.P.=99.28 | % de T.M.P. disuelto = | 14.28 | 16.42 | 18.57 | 16.42 | 14.28 | 14.28 | | | 14.76 | ± 1.81 | % de S.M.X. disuelto = | 36.36 | 40.90 | 36.36 | 38.63 | 40.90 | 36.36 | |
| III | 1 | positiva | 626 mg | 14' | % de S.M.X.=94.40 | % de S.M.X. disuelto = | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 0.71 | | | ± 0.74 | % de S.M.X. disuelto = | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 |
| | | | | | % de T.M.P.=97.06 | % de T.M.P. disuelto = | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | 0.59 | ± 1.44 | | % de T.M.P. disuelto = | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 |
| | 2 | positiva | 621 mg | 28' | % de S.M.X.=101.07 | % de S.M.X. disuelto = | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.92 | | | ± 0.50 | % de S.M.X. disuelto = | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 |
| | | | | | % de T.M.P.=97.50 | % de T.M.P. disuelto = | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 0.71 | 0.71 | | 1.13 | ± 1.18 | | % de T.M.P. disuelto = | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 | 1.42 |
| 3 | positiva | 626 mg | 5' | % de S.M.X.=97.71 | % de S.M.X. disuelto = | 2.27 | 2.27 | 2.27 | 2.27 | 2.27 | 2.27 | 0.82 | ± 0.27 | | | % de S.M.X. disuelto = | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 3.57 |
| | | | | % de T.M.P.=96.42 | % de T.M.P. disuelto = | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | | 0.00 | ± 0.00 | % de T.M.P. disuelto = | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | 3.57 | |
| IV | 1 | positiva | 641 mg | 12' | % de S.M.X.=94.64 | % de S.M.X. disuelto = | 31.42 | 30.00 | 30.00 | 30.00 | 31.42 | 32.14 | 32.13 | | | ± 1.74 | % de S.M.X. disuelto = | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 |
| | | | | | % de T.M.P.=93.71 | % de T.M.P. disuelto = | 32.85 | 32.85 | 34.28 | 31.42 | 35.00 | 34.28 | | 37.49 | ± 2.27 | | % de T.M.P. disuelto = | 25.71 | 30.71 | 27.14 | 32.95 | 32.95 | 27.14 |
| | 2 | positiva | 643 mg | 15' | % de S.M.X.=95.70 | % de S.M.X. disuelto = | 36.36 | 36.36 | 40.90 | 36.36 | 36.36 | 36.36 | 49.23 | | | ± 3.32 | % de S.M.X. disuelto = | 22.72 | 27.27 | 22.72 | 22.72 | 22.72 | 27.27 |
| | | | | | % de T.M.P.=94.88 | % de T.M.P. disuelto = | 45.00 | 51.42 | 55.71 | 52.85 | 48.57 | 50.00 | | 50.37 | ± 3.97 | | % de T.M.P. disuelto = | 29.54 | 29.54 | 25.00 | 25.00 | 31.42 | 36.57 |
| 3 | positiva | 633 mg | 3' | % de S.M.X.=95.14 | % de S.M.X. disuelto = | 45.45 | 54.54 | 52.27 | 52.27 | 52.27 | 54.54 | 37.79 | ± 4.4 | | | % de S.M.X. disuelto = | 27.27 | 31.81 | 27.27 | 31.81 | 25.00 | 31.81 | 51.24 |
| | | | | % de T.M.P.=101.7 | % de T.M.P. disuelto = | 35.71 | 38.57 | 38.85 | 41.42 | 34.28 | 35.71 | | | 31.52 | ± 10.00 | % de T.M.P. disuelto = | 38.57 | 45.71 | 40.71 | 70.00 | 55.71 | 55.71 | |
| V | 1 | positiva | 593 mg | 3' | % de S.M.X.=95.92 | % de S.M.X. disuelto = | 43.12 | 27.27 | 40.90 | 50.00 | 31.81 | 31.81 | 8.98 | | | ± 2.81 | % de S.M.X. disuelto = | 35.45 | 45.45 | 37.31 | 37.31 | 35.45 | 35.45 |
| | | | | | % de T.M.P.=93.20 | % de T.M.P. disuelto = | 10.00 | 9.29 | 14.28 | 12.14 | 9.57 | 11.42 | | 7.76 | ± 1.80 | | % de T.M.P. disuelto = | 39.09 | 40.90 | 36.36 | 36.36 | 36.36 | 36.36 |
| | 2 | positiva | 585 mg | 3' | % de S.M.X.=93.63 | % de S.M.X. disuelto = | 10.00 | 7.14 | 7.85 | 7.22 | 7.14 | 5.71 | 3.93 | | | ± 1.40 | % de S.M.X. disuelto = | 7.14 | 6.82 | 7.14 | 7.85 | 7.85 | 7.85 |
| | | | | | % de T.M.P.=98.21 | % de T.M.P. disuelto = | 9.09 | 8.31 | 9.09 | 4.54 | 8.31 | 9.09 | | 2.27 | ± 2.37 | | % de T.M.P. disuelto = | 4.54 | 5.81 | 4.54 | 6.81 | 6.81 | 6.81 |
| 3 | positiva | 591 mg | 12' | % de S.M.X.=95.28 | % de S.M.X. disuelto = | 4.28 | 4.28 | 2.85 | 2.14 | 2.14 | 1.42 | 15.17 | ± 2.25 | | | % de S.M.X. disuelto = | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 14.52 |
| | | | | % de T.M.P.=97.37 | % de T.M.P. disuelto = | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | | 17.42 | ± 2.79 | % de T.M.P. disuelto = | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | 4.54 | |
| VI | 1 | positiva | 600 mg | 45'' | % de S.M.X.=96.21 | % de S.M.X. disuelto = | 13.16 | 18.18 | 18.18 | 18.18 | 15.90 | 20.45 | 26.38 | | | ± 1.73 | % de S.M.X. disuelto = | 11.36 | 18.18 | 11.36 | 13.33 | 15.71 | 15.71 |
| | | | | | % de T.M.P.=96.18 | % de T.M.P. disuelto = | 29.28 | 29.28 | 23.28 | 25.71 | 30.00 | 31.42 | | 32.09 | ± 3.84 | | % de T.M.P. disuelto = | 25.71 | 24.28 | 23.57 | 25.71 | 24.28 | 23.57 |
| | 2 | positiva | 569 mg | 49'' | % de S.M.X.=88.93 | % de S.M.X. disuelto = | 29.54 | 27.27 | 27.27 | 23.54 | 34.09 | 34.09 | 37.37 | | | ± 5.82 | % de S.M.X. disuelto = | 31.81 | 27.27 | 27.27 | 27.27 | 23.54 | 27.27 |
| | | | | | % de T.M.P.=90.11 | % de T.M.P. disuelto = | 44.28 | 44.28 | 46.42 | 44.28 | 43.57 | 49.00 | | 45.63 | ± 5.60 | | % de T.M.P. disuelto = | 40.90 | 40.90 | 40.90 | 43.18 | 38.31 | 43.18 |
| 3 | positiva | 608 mg | 47'' | % de S.M.X.=98.42 | % de S.M.X. disuelto = | 56.81 | 50.00 | 52.27 | 50.00 | 47.72 | 43.18 | 27.50 | ± 3.95 | | | % de S.M.X. disuelto = | 36.36 | 36.36 | 31.81 | 31.81 | 29.00 | 31.81 | 22.13 |
| | | | | % de T.M.P.=97.73 | % de T.M.P. disuelto = | 27.14 | 25.71 | 22.35 | 21.42 | 27.14 | 30.00 | | | 25.96 | ± 5.04 | % de T.M.P. disuelto = | 22.35 | 21.42 | 19.29 | 22.35 | 21.42 | 19.29 | |

X ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Comparando el porcentaje disuelto de fabricante a fabricante a fabricante de un mismo fármaco en el mismo disolutor (diagramas I, II, III y IV) puede observarse que existe una gran irregularidad en los porcentajes de disolución tanto de lote a lote como entre fabricantes.

Así, el factor mas importante que afecta la disolución de los fármacos parece ser la formulación.

En los diagramas comparativos de un mismo fármaco en -- ambos disolutores (diagramas V y VI) puede observarse que la solubilidad de ambos fármacos es similar, tanto en el disolutor de canastilla como en el de paleta en los fabricantes III, IV, V y VI, mientras que los porcentajes de disolución en los fabricantes I y II son mayores en el disolutor de paleta que en el de canastilla para ambos fármacos. En el fabricante I, se observa además, una diferencia importante en el porcentaje de disolución entre los dos fármacos aún en el mismo disolutor. Esto indica aun con mayor claridad que la formulación de los diferentes fabricantes está influyendo -- determinadamente en la disolución de los fármacos ya que en función de dicha formulación, el diseño de un mismo disolutor esta influyendo de manera diferente sobre la disolución de los mismos fármacos.

En los diagramas de barras IX, X, XI y XII, se observa

una gran diferencia en el comportamiento de las tabletas del fabricante I con respecto a las tabletas del fabricante II, éste último muestra bastante irregularidad en los resultados de tableta a tableta, de manera similar al fabricante I, se ven afectados el fabricante IV y VI, pero en ambos casos el porcentaje de disolución es más bajo por lo cual no se puede afirmar con seguridad que la regularidad de los mismos sea significativa.

En los diagramas de barras comparativas de ambos principios activos en un mismo disolutor (diagramas VII, VIII, XV y XVI), se puede observar que el comportamiento de ambos fármacos es similar con excepción de los fabricantes I y II en donde el porcentaje de disolución de ambos fármacos no es similar dentro de un mismo disolutor.

En los diagramas comparativos de un mismo fármaco por tableta en ambos disolutores (diagramas XIII y XIV) se puede observar que para el fabricante IV y VI se obtuvieron valores más altos en el disolutor de canastilla, mientras que en el fabricante I y II, esta relación se invierte. Esto reafirma lo ya mencionado para los diagramas V y VI.

El cuadro I permite observar mediante los valores numéricos mostrados, que tanto la variación debida a uniformidad de contenido así como por metodología es baja, por lo cual, las diferencias observadas en las pruebas de disolución no son justificables en función a ambos factores.

En el cuadro II y gráfica I, se muestra claramente, que el lote poco soluble no mejora importantemente su disolución con el tiempo, en tanto que el lote con disolución elevada - si presenta un aumento del porcentaje disuelto con el tiempo, alcanzando a los 120 min aproximadamente el 100 % de disolución para el sulfametoxasol, en el caso del trimetoprim, el comportamiento es similar al obtenido con el sulfametoxasol, solo que, en el lote soluble, a los 120 min, solo se ha alcanzado el 75 % de disolución.

XI C O N C L U S I O N E S

De los resultados del estudio se puede concluir que existen diferencias muy importantes en los porcentajes de disolución de lotes elaborados por fabricantes diferentes y que existe también diferencia dentro de lotes de un mismo fabricante; éstas diferencias son significativas ya que éstos medicamentos están diseñados para ser utilizados como equivalentes terapéuticos (productos que se manejan con el mismo número de clave en el cuadro básico nacional). Más grave aún es el hecho de la falta de reproducibilidad en la conducta de disolución de lote a lote y de tableta a tableta. Por lo anterior se puede decir que los factores que están influyendo de manera determinante en la solubilidad de los medicamentos son la formulación y el proceso de elaboración y que éstos afectan de manera similar la solubilidad de ambos fármacos. Las diferencias más importantes son aquellas registradas entre fabricantes.

En relación a los disolutores empleados se puede decir que ambos permiten detectar diferencias importantes entre las formulaciones de los distintos fabricantes ya que con excepción del fabricante II, los resultados no muestran diferencias analíticas significativas, no obstante, los resultados de ciertas formulaciones parecen estar afectados mayormente que otros por el uso de uno u otro disolutor. Así, si se establece una correlación "in vitro" - "in vivo", los

valores numéricos de la misma son reproducibles si se emplea el mismo disolutor, por lo tanto, para efectuar la prueba de disolución en aquellos medicamentos que ya tienen especificado oficialmente dicha prueba, es preferible ajustarse a ella.

Respecto a la cinética de disolución, en general, la disolución mejora importantemente al aumentar el tiempo de disolución en el caso del medicamento soluble, en el caso del medicamento poco soluble, la disolución no se mejora importante en función del tiempo. Así el tiempo no es el factor determinante para la interpretación de los resultados comparativos puesto que en periodos posteriores a los primeros 30 min, no se aprecian diferencias significativas en los porcentajes disueltos de dichos fármacos.

XII P R O P U E S T A S

1. Dado el amplio uso e importancia terapéutica de los medicamentos estudiados, se propone, que de manera prioritaria se realicen estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia terapéutica ya que hay evidencias de que existen diferencias muy importantes en la solubilidad de estos medicamentos y como es bién sabido, frecuentemente ésta afecta la biodisponibilidad de los mismos.

2. Se propone utilizar la prueba de disolución que se menciona en este estudio como prueba para establecer la posible correlación de los datos de los estudios "in vivo".

3. El metodo de disolución que se menciona se propone como método útil para establecer la disolución y uniformidad de la producción de lote a lote dentro de un mismo fabricante.

4. El método también puede ser utilizado en estudios de preformulación, para la elección de formulaciones en relación a disolución.

5. Se recomienda que si no se poseen los dos aparatos de disolución, en general ambos pueden ser utilizados indistintamente y solamente en aquellos casos en donde los resultados numéricos se encuentren cercanos a los límites especificados oficialmente, éstos deberan ser interpretados caute-

losamente.

6. No se aconseja entrar a pruebas de biodisponibilidad, sino se ha definido previamente la prueba de disolución, ya que en los estudios de biodisponibilidad son altamente costosos y solo son justificables cuando el beneficio de dichos estudios sobrepasa al elevado costo de los mismos.

XIII B I B L I O G R A F I A

1. Fr. Jaminet Biodisponibilité des formés Pharmaceutiques et exigences en matière de Bioéquivalence. J Pharm. Belg. Vol 33, 3, 1978, Pág. 141-156.
2. James Swarbrick. Current concepts in the Pharmaceutical Science. Biopharmaceutics. Lea and Febiger. Philadelphia 1970. Págs. 265-296.
3. Robert E Notari. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. New York 1971. Págs. 204-300.
4. Lachman. Lieberman. Kaning. The theory and practice of Industrial Pharmacy. Lea and Febiger. Philadelphia 1972. Págs. 43-105.
5. Jhon G. Wagner. Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics Págs. 104-124.
6. United States Pharmacopoeia XX Págs. 750, 958-960.
7. Don. C. Cox. Carol C. Douglas. William B Farman. u col. Guidelines for dissolution testing. Pharmaceutical Technology. International Vol. 2, 1, 1979. Págs. 38-49.
8. Code of Federal regulations. U.S.A. 1981. Págs. 120-138.
9. Manuel Litter Farmacología. Editorial Ateneo. Quinta Edición. México 1975.
10. Maxwell Finland y Eduard H. Cass. Trimetoprim-Sulfametasole. Microbiological, Pharmacological and clinical considerations. Chicago 1973.
11. Milo Gibaldi. Biopharmaceutics and clinical Farmacokinetics

- tics. Lea and Febiger. Philadelphia 2a. Ed. 1977.
12. Lewis J. Leeson. Ph. A. J. Thuro Carstensen. Dissolution Technology. Development Corporation 1974.
 13. Norman W. Atwater. Jerome I. Bodin. Glenn A. Brewer y col Analytical Profiles of drug substances. Klau Florey Vol 7 Págs. 445-475 y Vol 2 Págs. 467-486.
 14. James T. Jacob. Factors affecting the dissolution rate of medicaments from tablets. I. In vitro dissolution rate to commercial Phenobarbital tablets. J. Pharm. Sci. Vol 57, 5, 1968. Págs. 978-801.
 15. G. L. Mattok. Acetaminophen III. dissolution studies of commercial tablets of Acetaminofen and comparison with in vivo absorption parameters. J. Pharm. Sci. Vol.60, 4, 1971 Págs. 561-564.
 16. G. L. Mattok. Technical problems of the USP/NF Dissolution test. J. Pharm. Sci. Vol. 61, 3, 1972. Págs. 460-462.
 17. A. M. Rosalia. Variation in dissolution rate using an apparatus meeting USP-NF requirements. J. Pharm. Sci. Vol. 61, 10, 1972 Págs. 1638-1640.
 18. S. Kitazono. I. Johnno. T Minouchi, J. Okada. Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets, J. Pharm, Sci and Pharmacol. Vol. 29 8, 1977. Págs. 453-459.
 19. J. T. Carstensen, T. Yu-Fun Lai, U.K. Prosand. U.S.P. dissolution XV Comparison of methods. J. Pharm. Sci. Vol. 67, 9, 1978. Págs. 1303.
 20. E. A. Hardwide, A.C. Sarapu, W.C. Laughlin. Comparison

of operational characteristics of different dissolution testing systems. J. Pharm. Sci. vol. 67, 12, 1978. Págs. 1732.

21. Titus Iranloye. Eugene L. Parrott. Effects of compression force. Particle size and lubricants on dissolution rate J. Pharm. Sci. Vol. 67, 4, 1978. Pág. 535.
22. T. E. Neodham, K. Shah, J. Kotzan, H. Zin. Correlation - of aspirin. Excretion with parameters from different dissolution methods. J. Pharm. Sci. Vol. 67, 8, 1978, Págs 1070.
23. Z.T. Chowha. Rate of binders in moisture induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. J. Pharm. Sci. Vol. 69,. 1, 1980. Pág. 1
24. A. Ghanem. M. Meshali. Y. Ibraheem. Dissolution rates of sulfametoxazole utilizing sugar glass dispersions. J. - Pharm. Pharmacol. Vol. 32, 10. 1980' Págs. 675-677.
25. Ednan El-Yazigi. Disintagation dissolution analisis of - % dissolved - time date. J. Pharm. Sci. Vol. 70, 5, 1981 Págs. 535.

E R R A T A S

Página 1, línea 12

Dice: maracadamente, debe decir: marcadamente

Página 9, línea 10

Dice: 1094, debe decir: 1904

Página 9, línea 3

Dice: Crowel, debe decir: Crowell

Página 16, línea 7

Dice: Capas, debe decir: Capaz

Página 16, línea 17

Dice: rapides, debe decir: rapidez

Página 17, línea 5

Dice: sipersión, debe decir: dispersión

Página 20, línea 16

Dice: potenciación, debe decir: potenciación

Página 23, línea 21

Dice: tales productos tienen una cantidad elevada de excipientes en relación con los principios activos en relación entre ambos mayor que 5 a 1

Debe decir: tales productos tienen una cantidad elevada de excipientes en relación con los principios activos mayor que de 5 a 1

Página 32, línea 1 y 18

Dice: absorvancia, debe decir: absorbancia

Página 34, línea 20

Dice: absorvancia, debe decir: absorbancia

Página 38, línea 12

Dice: se inció, debe decir: se inició

Página 42, línea 17

Dice: a través de éstos diagramas se pretende mostrar de que manera la solubilidad de los dos fármacos empleando un mismo disolutor

Debe decir: a través de éstos diagramas, se pretende mostrar de que manera se afecta la solubilidad de los dos fármacos, empleando un mismo disolutor

Página 58, línea 2

Dice: cante a fabricante de un mismo fármaco

Debe decir: cante de un mismo fármaco

ANEXO:

A continuación se anexan gráficas espectrofotométricas de las valoraciones, uniformidad de contenido, perfil de disolución y pruebas de disolución en ambos disolutores (canastilla y paleta) como evidencias experimentales.

TRIMETOPIRIM

Estandar USP

Concentración 20 mcg/ml

Escala de longitud de onda 1 nm/seg

Escala de la carta 20 seg/cm

Escala de absorbancia 0-1

Celda de 1 cm

SULFAMETOXASOL

Estandar USP

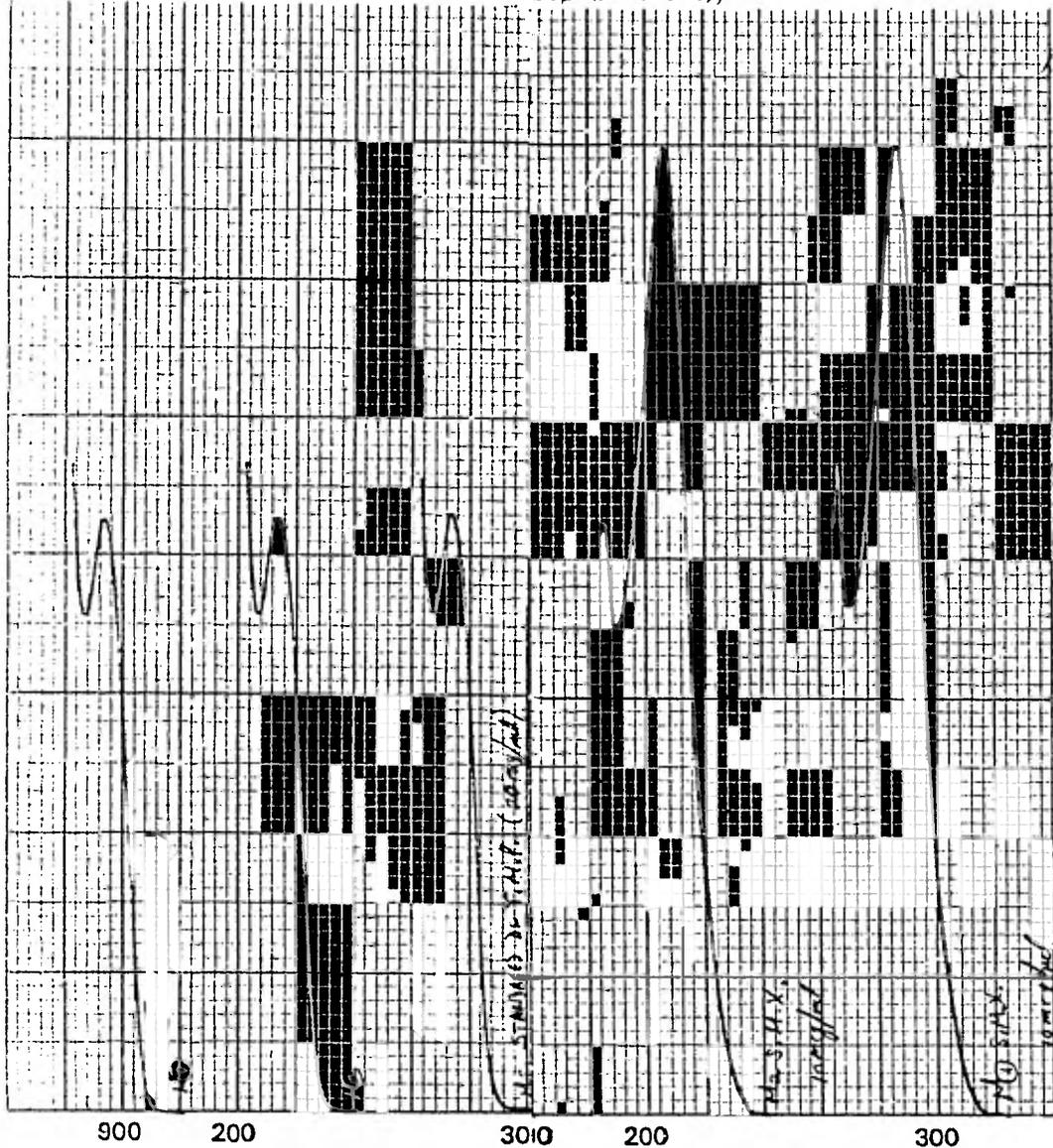
Concentración 10 mcg/ml

Escala de la carta 20 seg/cm

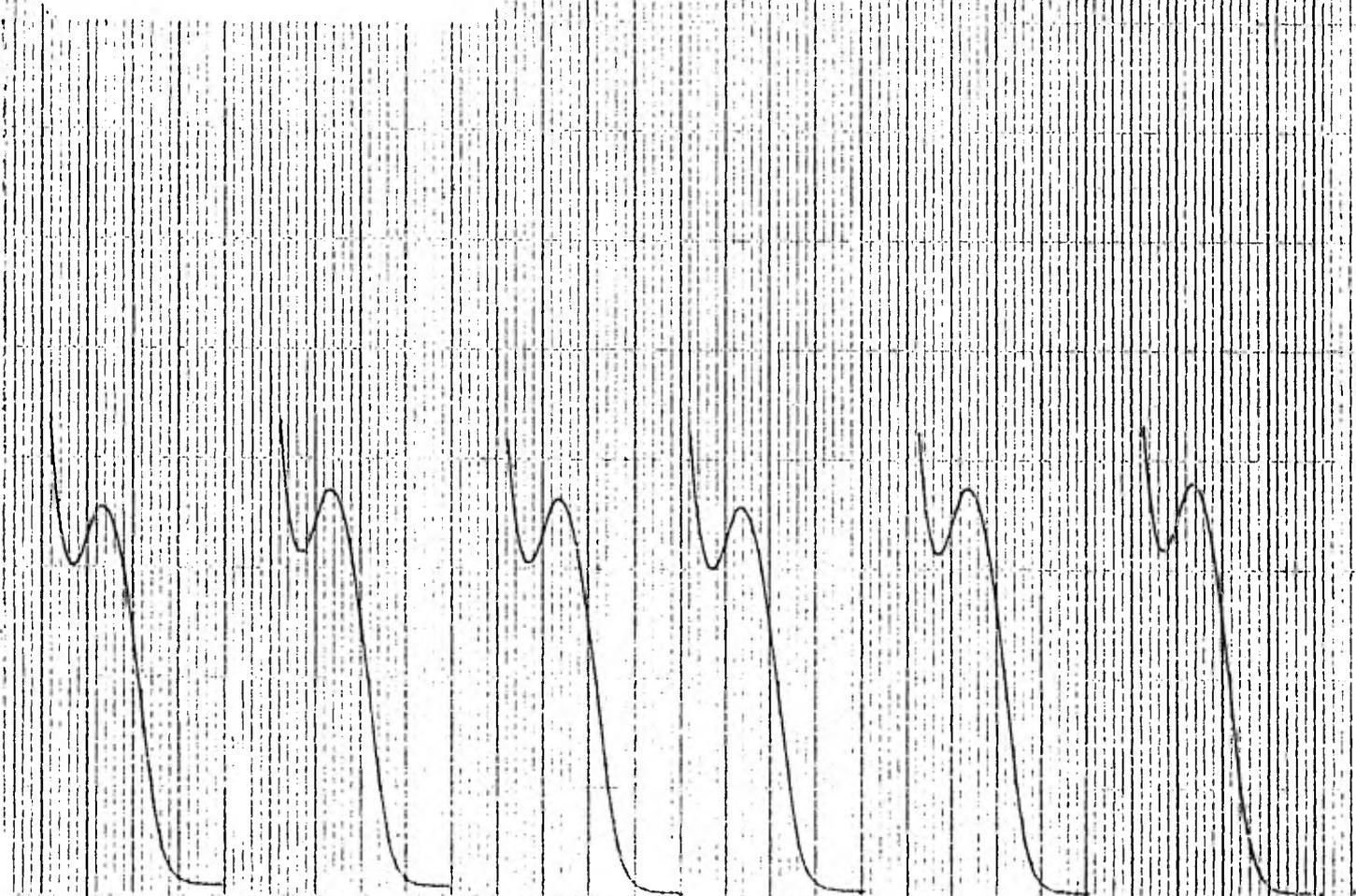
Escala de longitud de onda 1 nm/seg

Escala de absorbancia 0-1

Celda de 1 cm



VALORACION DE TRIMETOPRIM
 Lote 1-Fabricante I.
 Lote 1-Fabricante II
 Lote 1-Fabricante III
 Concentración 20 mcg/ml
 Escala de Longitud de onda 1 nm/seg
 Escala de la carta 20 seg/cm
 Escala de Absorbancia 0-1



VALORACION DE SULFAMETOXASOL

Lote I-Fabricante I

Lote I-Fabricante II

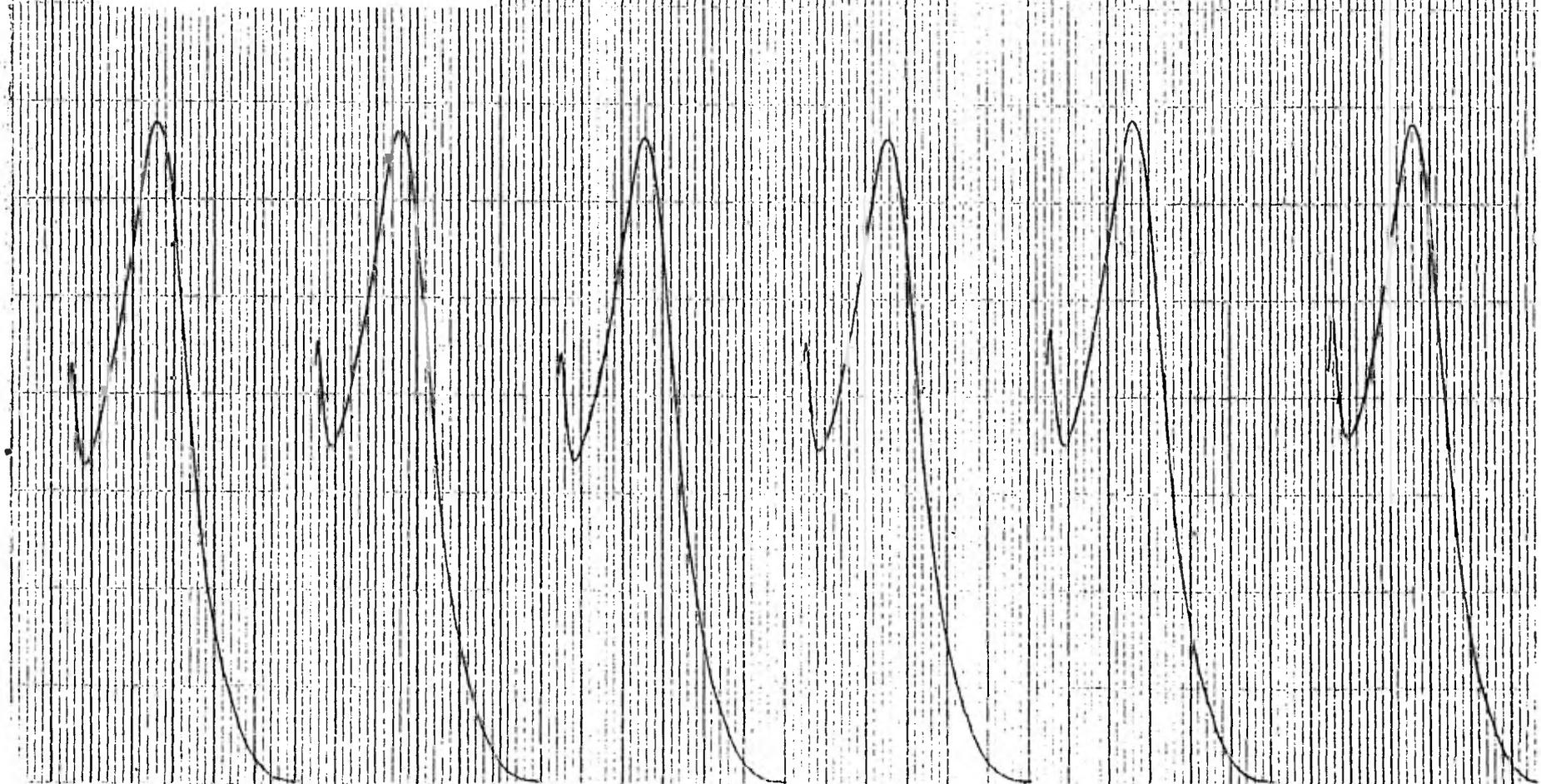
Lote I-Fabricante III

Concentración 10 mcg/ml

Escala de longitud de onda 1 nm/s

Escala de la carta 20 seg/cm

Escala de absorbancia 0-1



SULFAMETOXASOL Y TRIMETOPRIM

Estandar USP

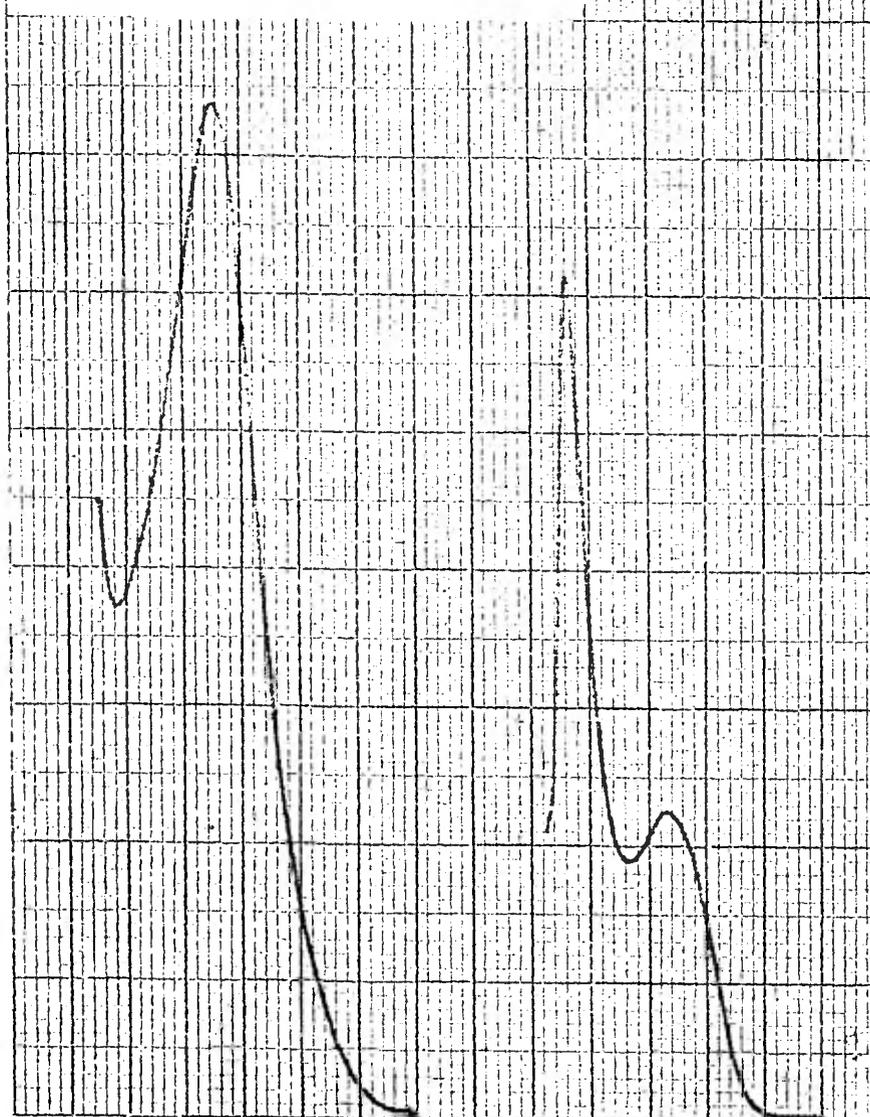
Concentración 22 mcg/ml

Escala de longitud de onda 1 nm/seg

Escala de la carta 20 seg/cm

Escala de absorbancia 0-1

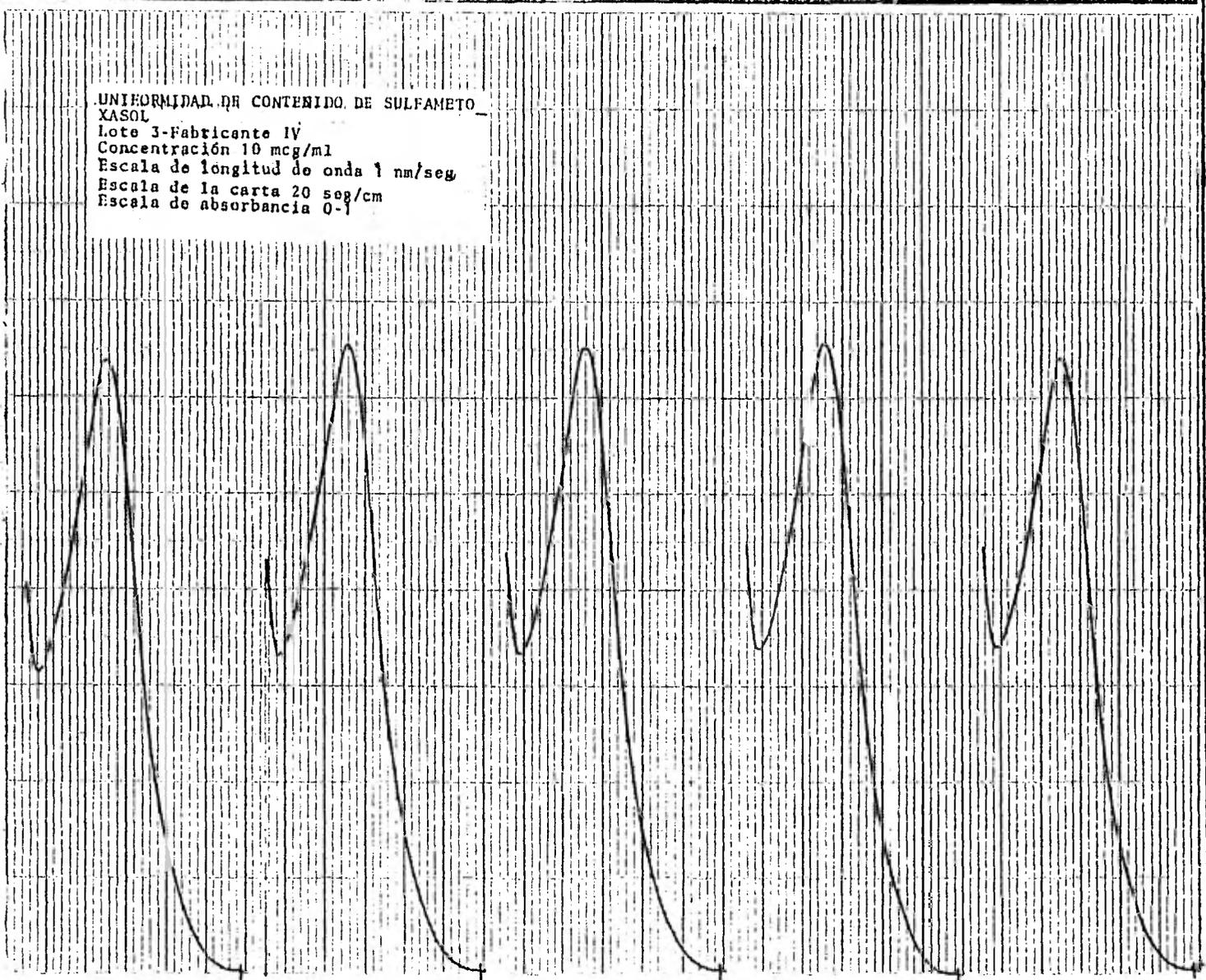
Celda 1 cm



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE TRIMETOPRIM
 Lote 3-Fabricante IV
 Escala de longitud de onda 1 nm/seg
 Escala de la carta 20 seg/cm
 Escala de absorbancia 0-1



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE SULFAMETO
XASOL
Lote 3-Fabricante IV
Concentración 10 mcg/ml
Escala de longitud de onda 1 nm/seg
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de absorbancia 0-1



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE TRIMETOPRI

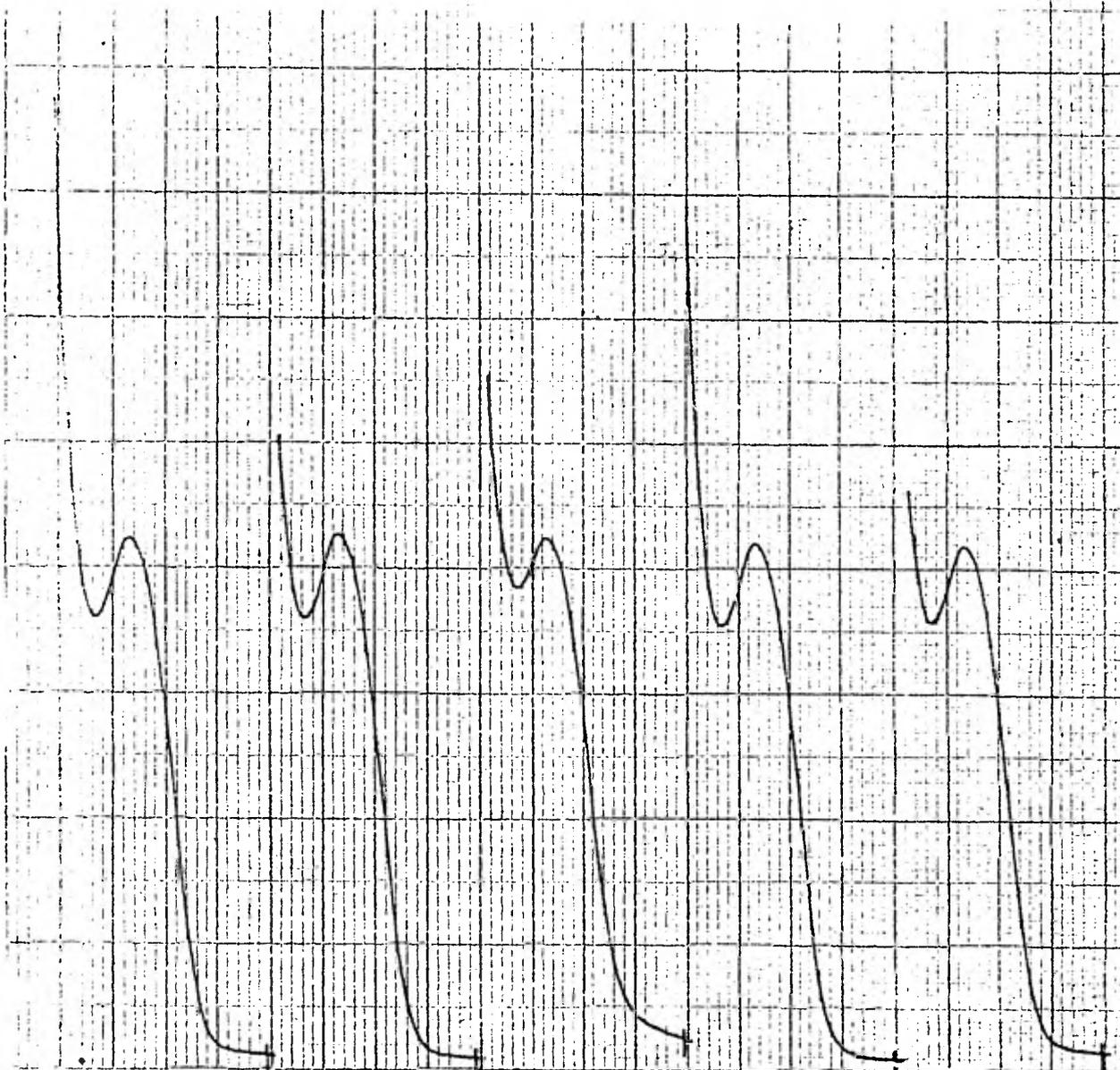
Concentración de 20 mcg/ml

Escala de longitud de onda 1 nm/se

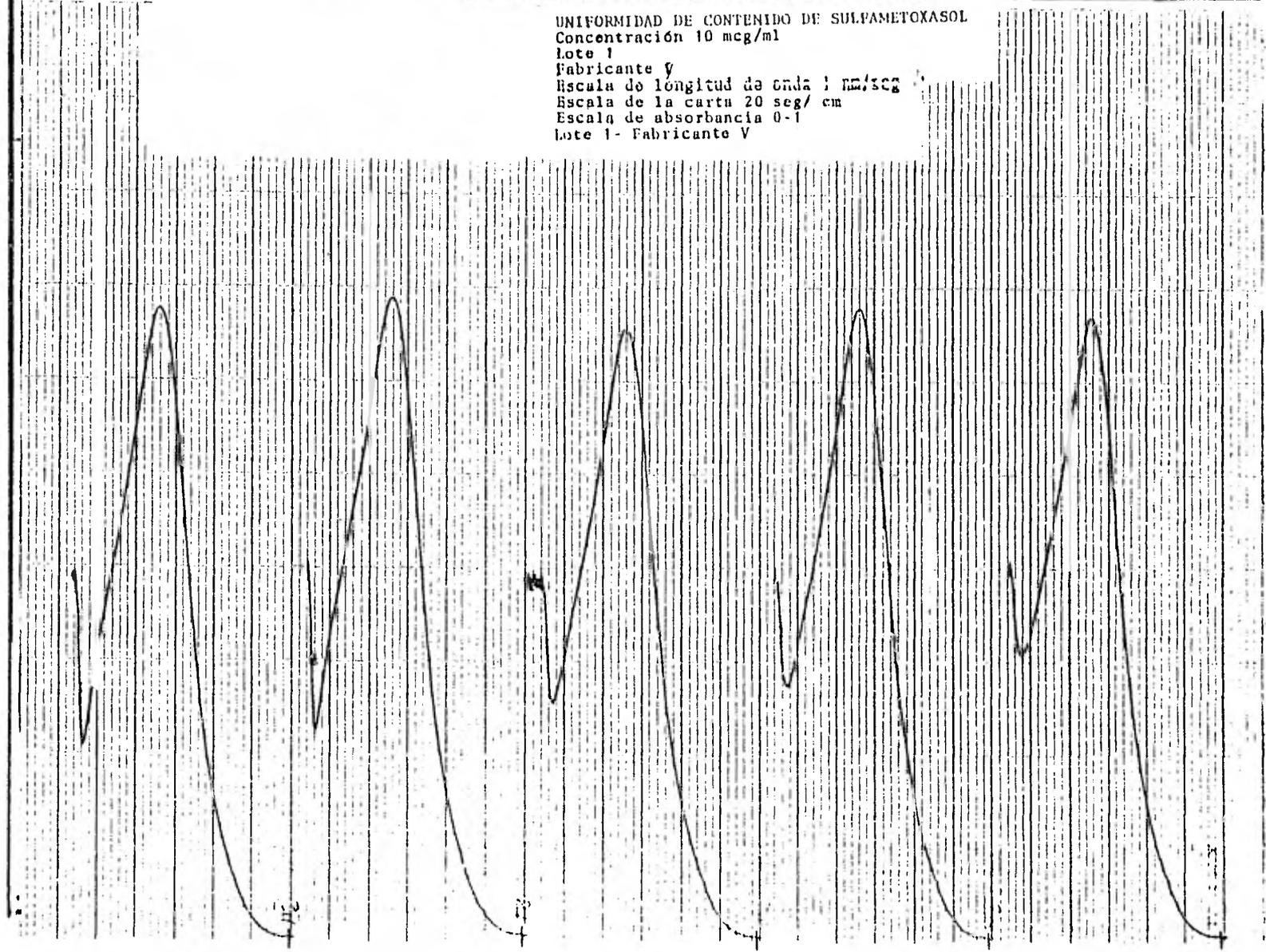
Escala de la carta 20 seg/cm

Escala de absorbancia 0-1

Lote 1 - Fabricante V



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE SULPAMETOXASOL
Concentración 10 mcg/ml
Lote 1
Fabricante y
Escala de longitud de onda 1 nm/sec
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de absorbancia 0-1
Lote 1- Fabricante V

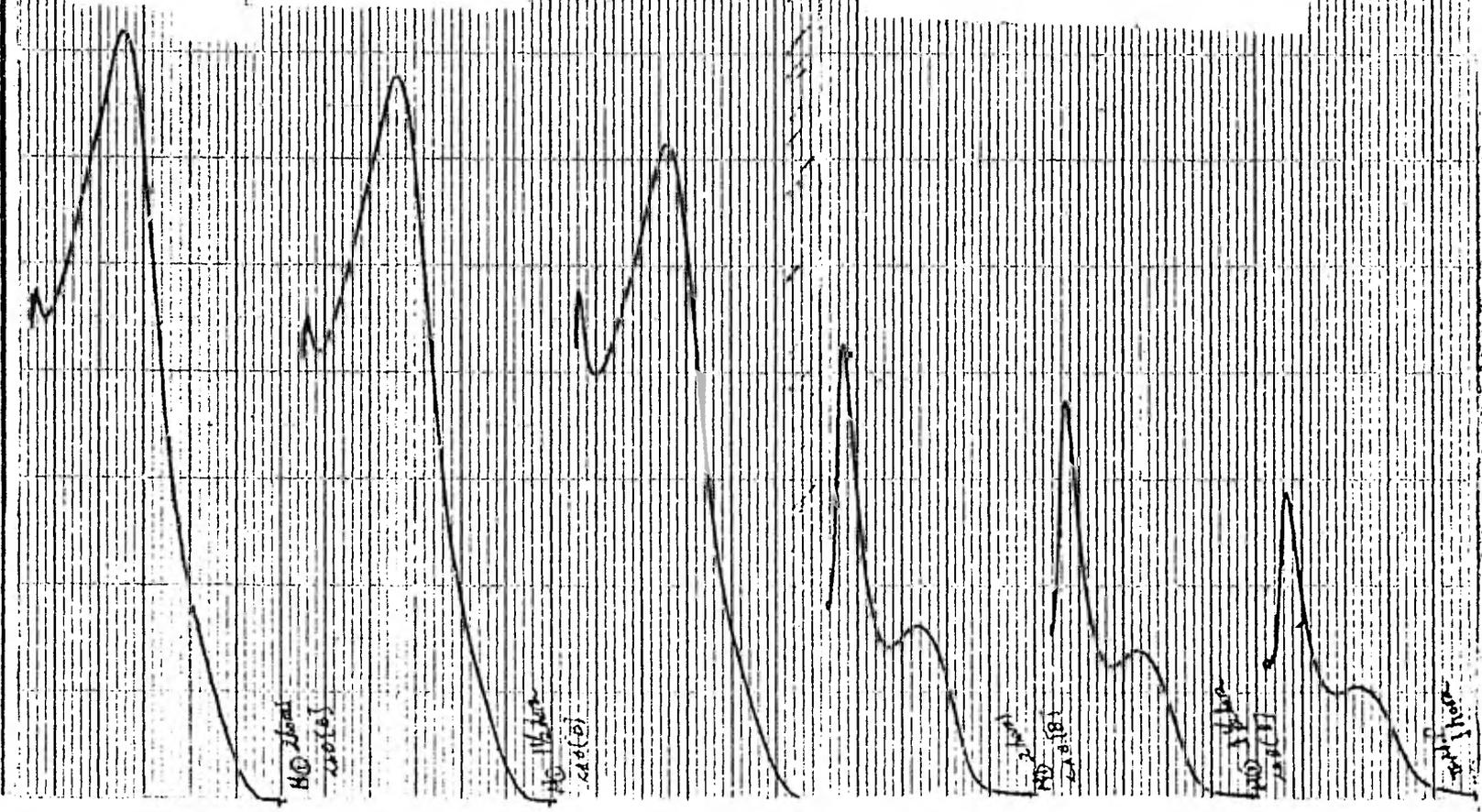


PERFIL DE DISOLUCION DE SULFAMETOXASOL

Lote de disolucion elevada
Concentraci3n de 22 mcg/ml
Escala de longitud de onda 1 nm/seg
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de absorbanca 0-2

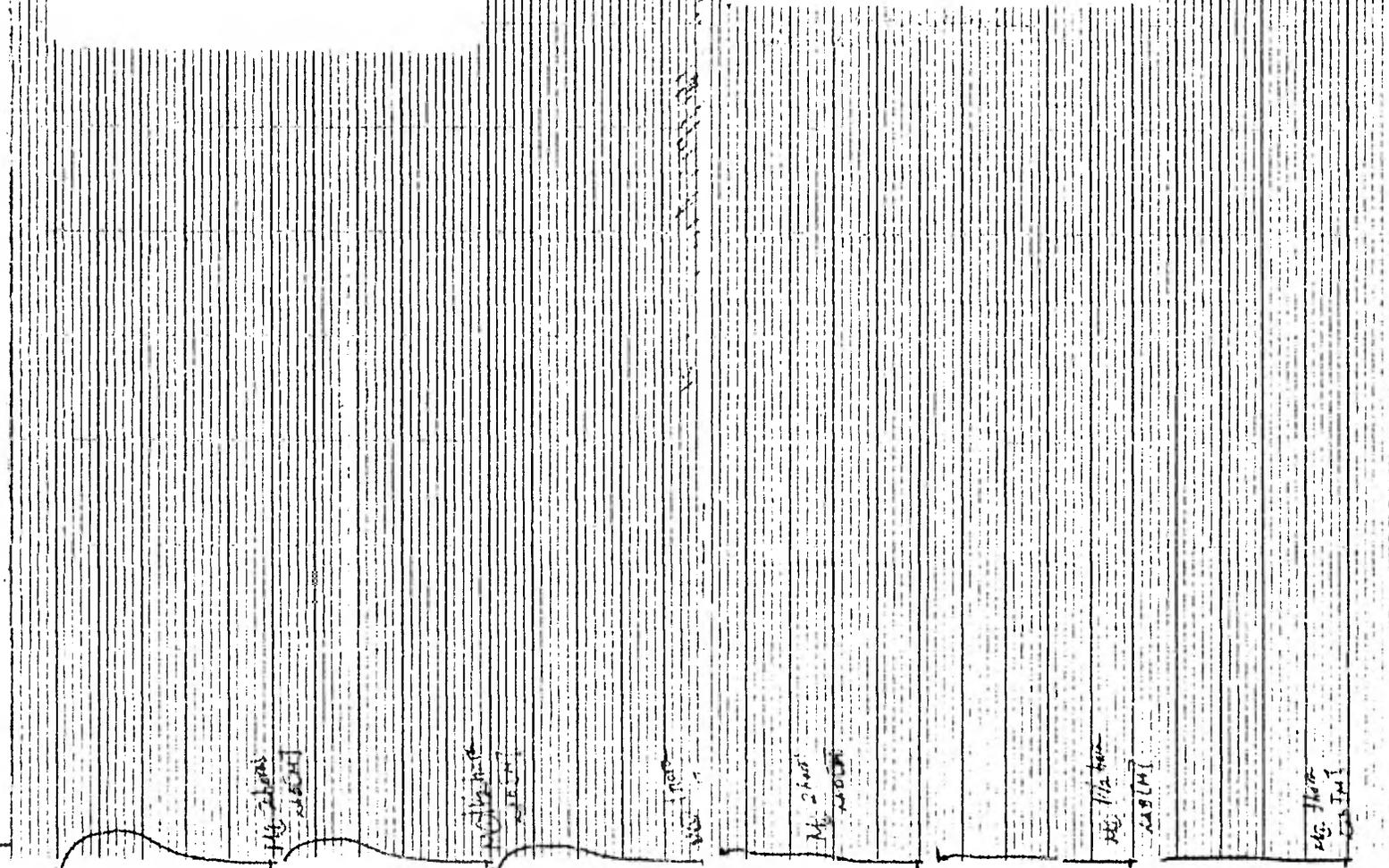
PERFIL DE DISOLUCION DE TRINITOPRIM

Lote con disolucion elevada
Concentraci3n 22 mcg/ml
Escala de longitud de onda 1 nm/se
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de Absorbancia 0-2

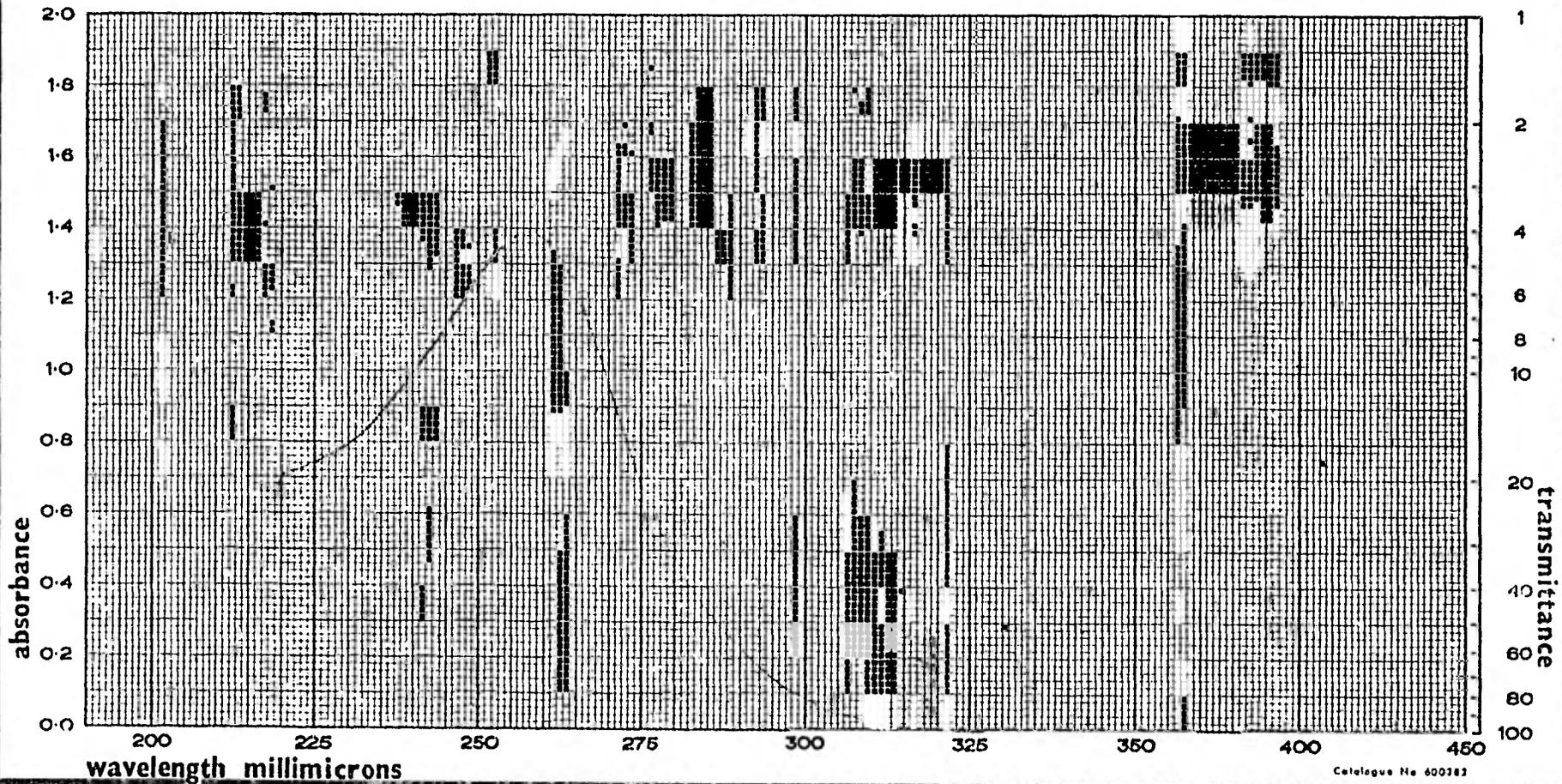


PERFIL DE DISOLUCIÓN DE SULFAMETOXASOL
Lote con disolución baja
Concentración 22 mcg/ml
Escala de longitud de onda 1 nm/seg
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de absorbancia 0-1

PERFIL DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIM
Lote con disolución baja
Concentración 22 mcg/ml
Escala de longitud de onda 1 nm/seg
Escala de la carta 20 seg/cm
Escala de absorbancia 0-2



UNICAM SP-800



Catalogue No 600383

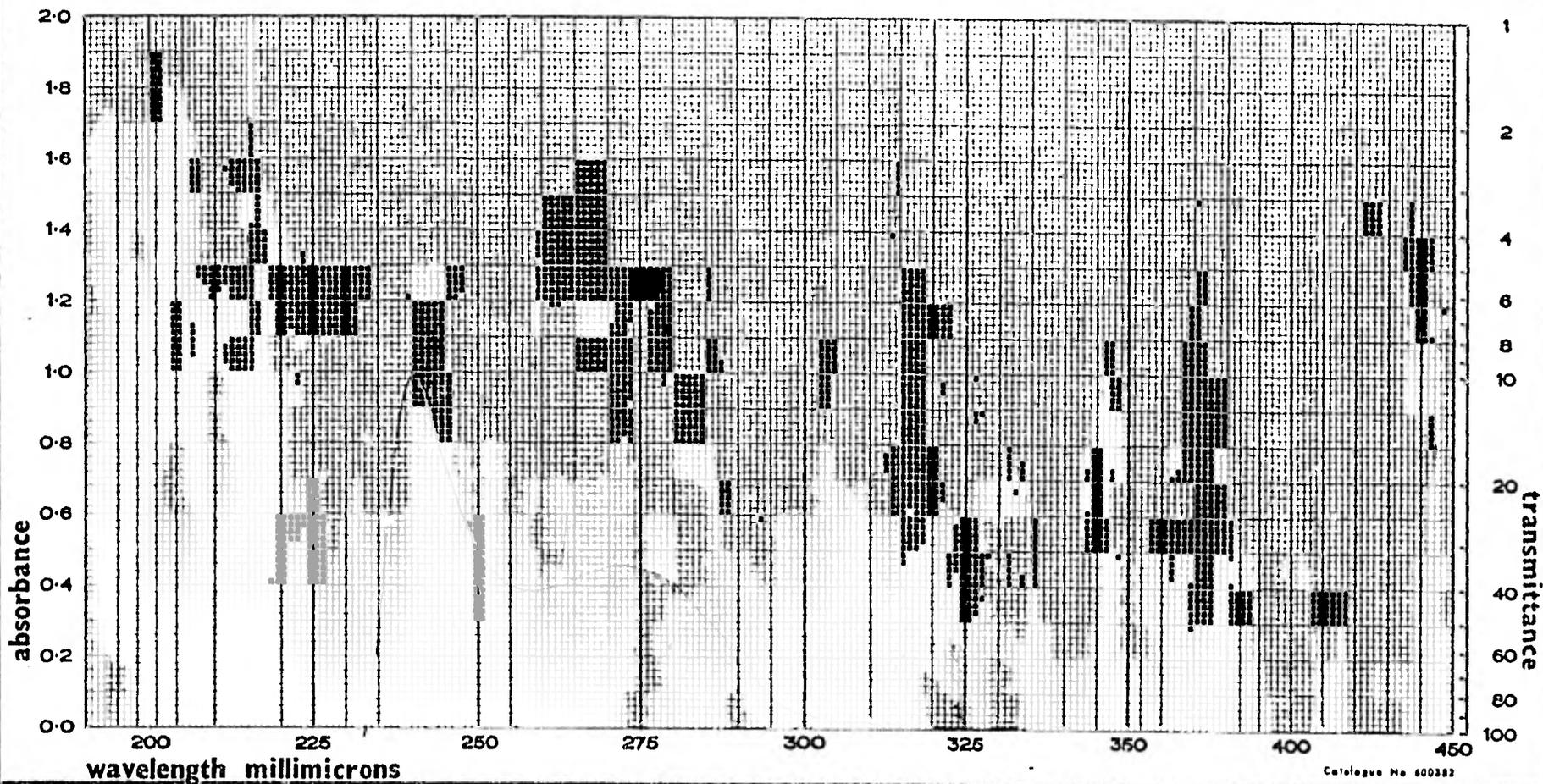
ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA | SULFAMETOXASOL ESTANDAR USP

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE 571 NaOH 0.1 N
PATH LENGTH 1 cm

SCANNED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

REF. NO.



Catalogue No 600282

ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

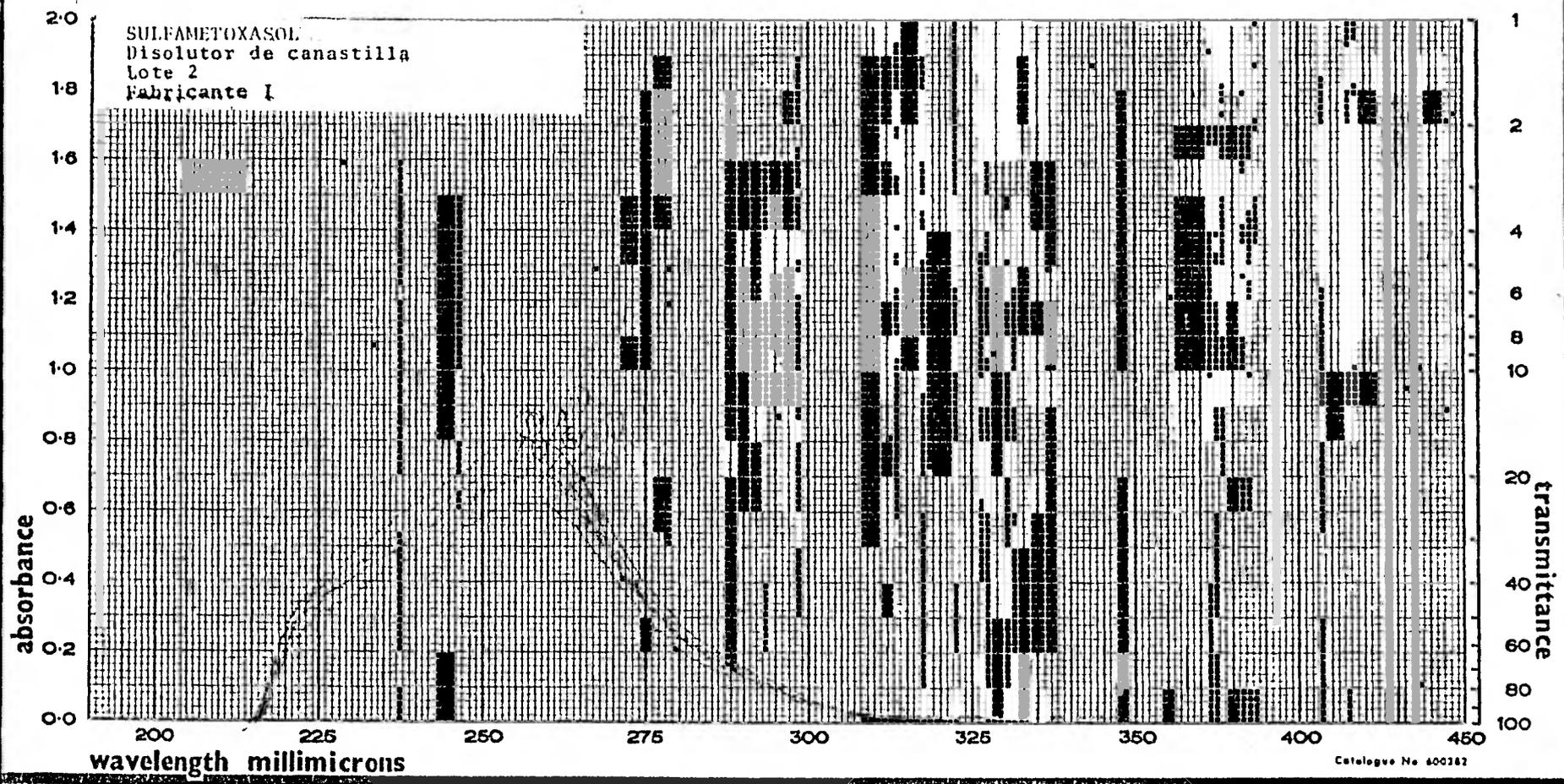
SAMPLE AND FORMULA TRIMETOPRIM ESTANDAR USP

CONCENTRATION: 22 mcg/ml
 REFERENCE: 5: b CH₃COOH al 5 %
 PATH LENGTH: 1: cm

SCAN SPEED FAST SLOW
 DATE _____
 OPERATOR _____

REC-101

UNICAM 5000



ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA SULFAMETOXASOL

CONCENTRATION 22 mcg/ml

SCANSPEED FAST SLOW

REFERENCE NaOH 0.1 N

DATE

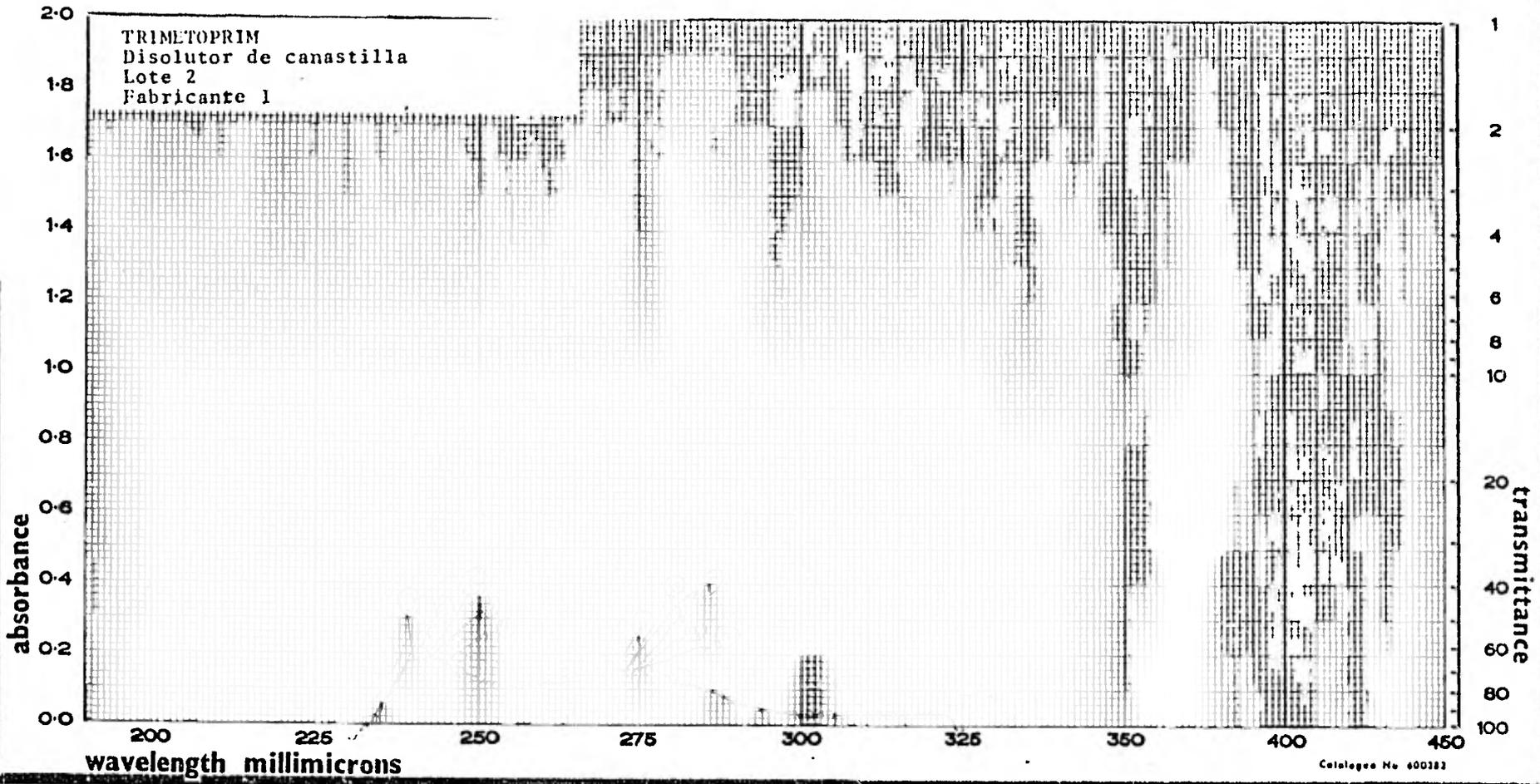
PATH LENGTH 1 CM

MM

OPERATOR

REV. NO.

10-540-1000-200-000



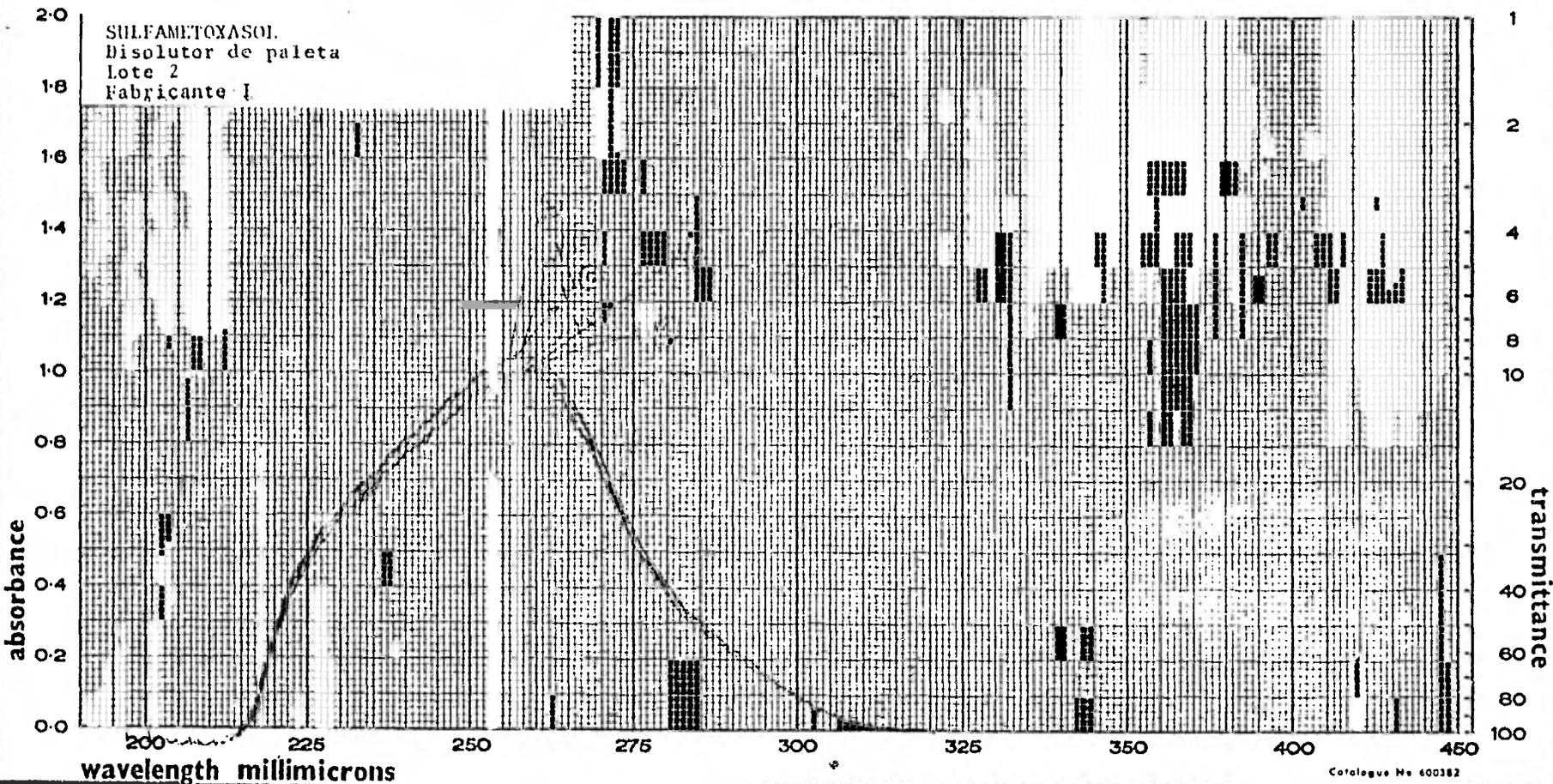
ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA TRIMETOPRIM

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE CH_3COOH
PATH LENGTH 1 cm

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

ON 28



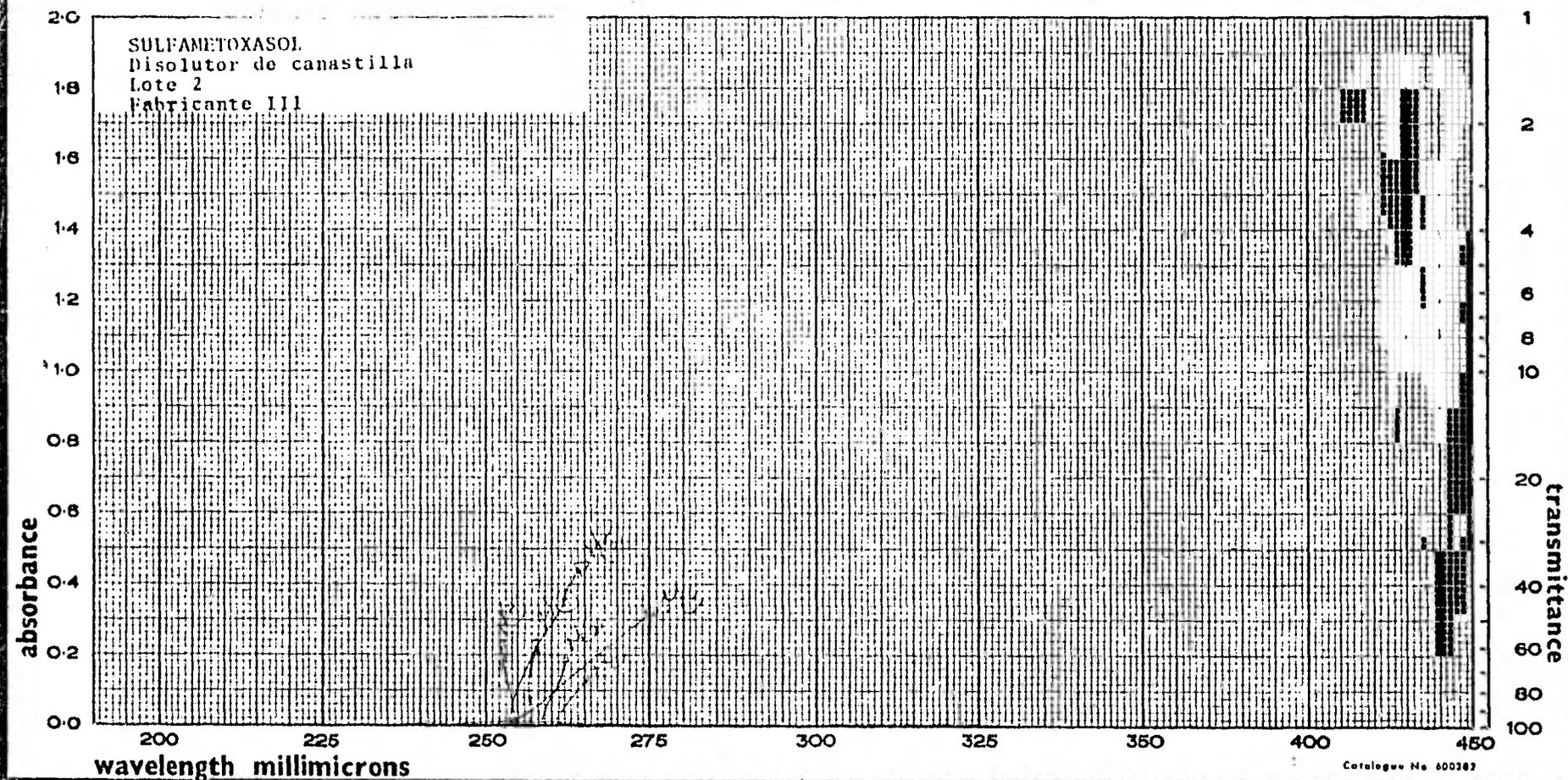
ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA SULFAMETOXASOL

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE NaOH 0.1 N
PATH LENGTH 1 cm

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

RENTAL LABORATORY



ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

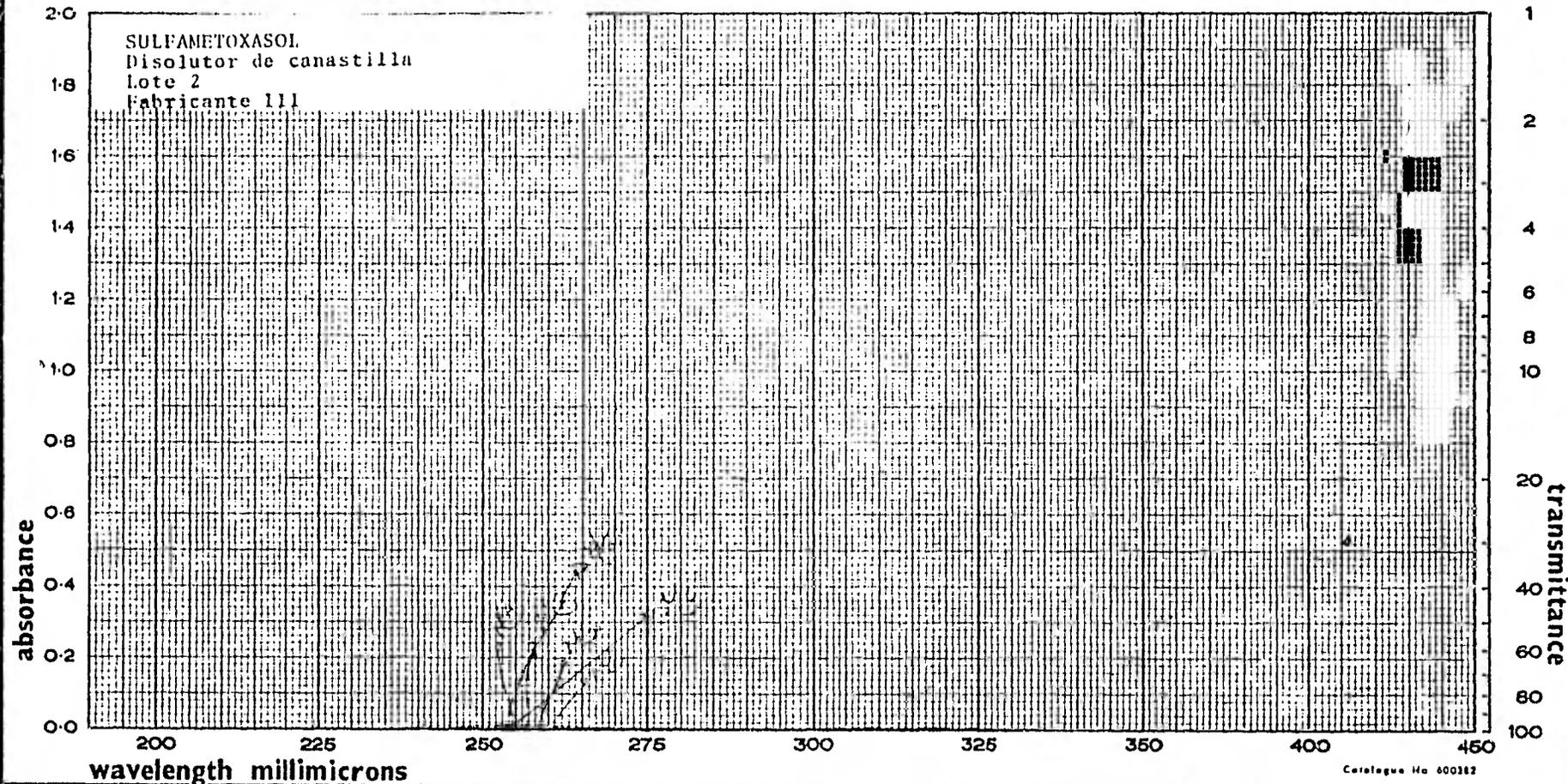
SAMPLE AND FORMUL SULFAMETOXASOL

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE NaOH 0.1 N
PATH LENGTH 1 CM

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

RENTAL

UNIVERSITY MICROFILMS



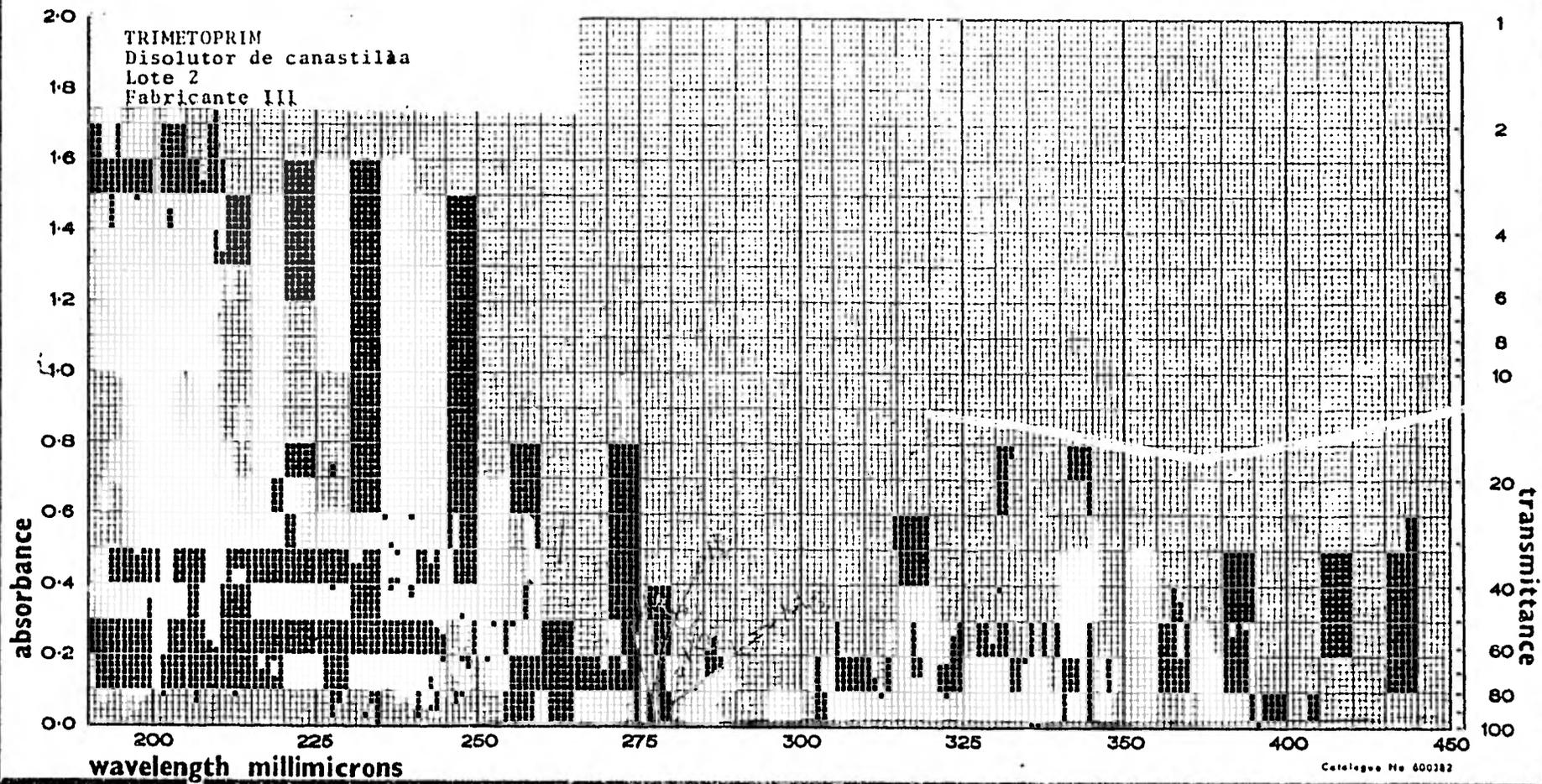
ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA SULFAMETOXASOL

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE NaOH 0.1 N
PATH LENGTH 1 cm

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

8
5



ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

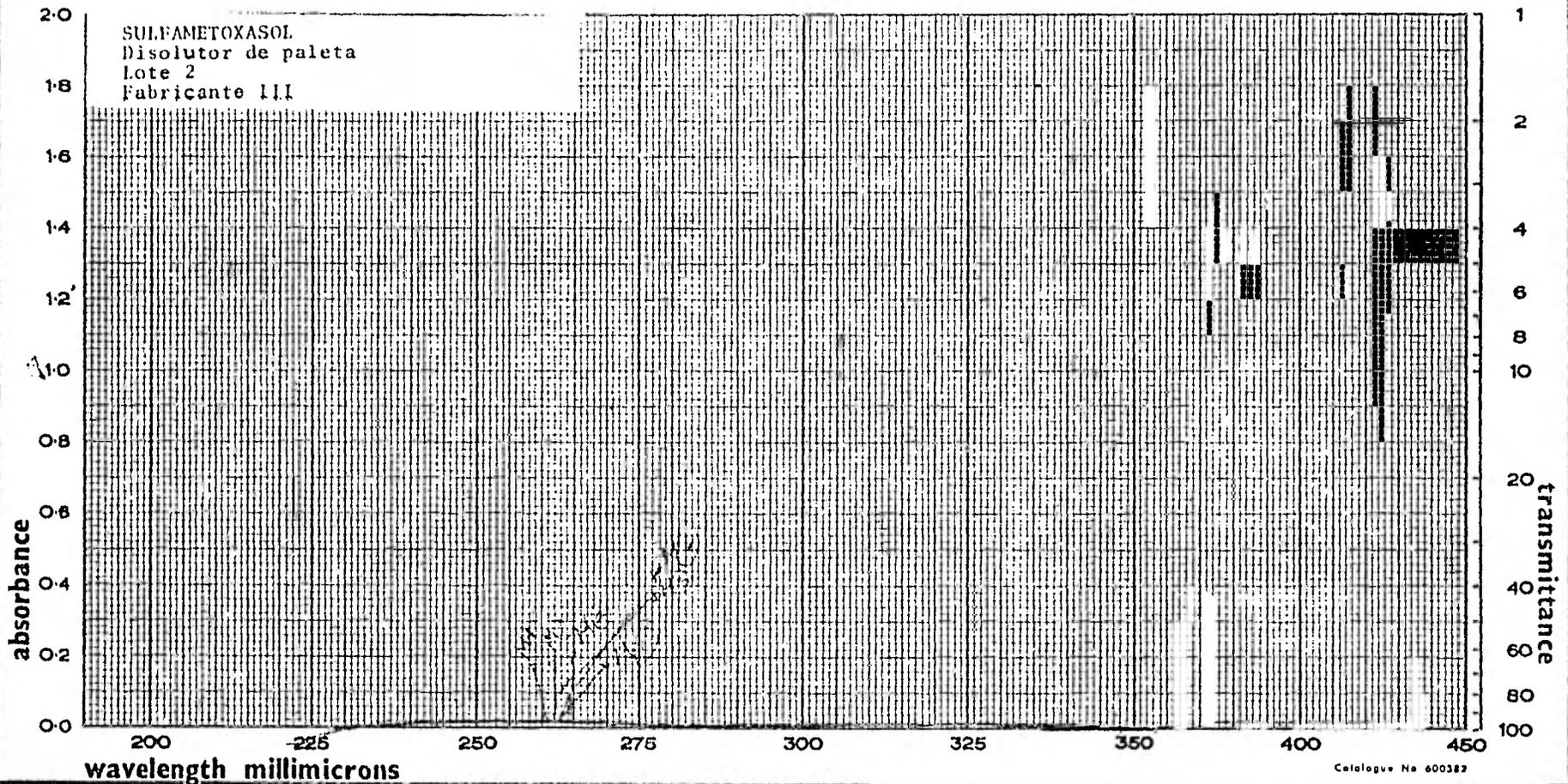
SAMPLE AND FORMULA TRIMETOPRIM

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE CH_3COCH at 5 %
PATH LENGTH 1 cm

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE
OPERATOR

10-01

U.S. PATENT OFFICE



SULFAMETOXASOL
Disolutor de paleta
Lote 2
Fabricante III

wavelength millimicrons

Catalogue No 600382

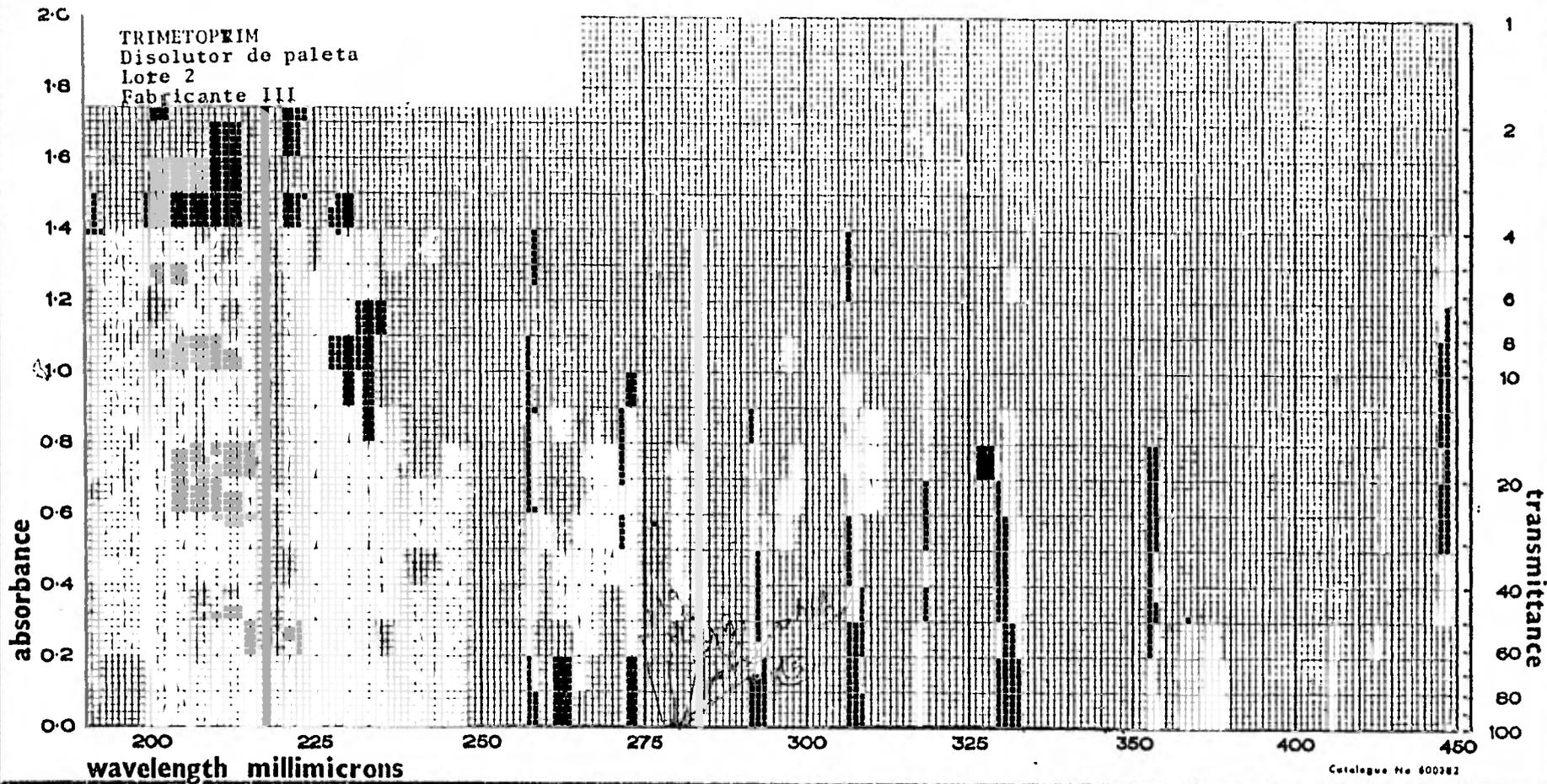
ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA
SULFAMETOXASOL

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE NaOH 0.1 N
PATH LENGTH 1 cm

SCAN SPEED FAST SLOW
DATE 7-21-81
OPERATOR NMB

REV. NO.



ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA TRIMETOPRIM

CONCENTRATION 22 mcg/ml
REFERENCE $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ al s
PATH LENGTH 1 cm

SCANSPEED FAST SLOW

DATE 9-27-81

OPERATOR MAB