

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

87-007515



**INVESTIGACION PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN
METODO DE DISOLUCION EN TABLETAS DE
TRIMETOPRIN SULFAMETOXAZOLE, ESTEARATO
DE ERITROMICINA. Y CAPSULAS DE
ESTOLATO DE ERITROMICINA**

**TRABAJO DE GRADUACION
PRESENTADO POR**

**GLORIA CONCEPCION LOPEZ GOMEZ
MARIA ALBA LUZ MONTERROSA CRUZ**

**PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

DICIEMBRE DE 1986



SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

T
615.7
L8642

EJ. 1

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

LIC. LUIS ARGUETA ANTILLON

SECRETARIO

ING. RENE MAURICIO MEJIA MENDEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

DRA. GRACIELA CHACON GOMEZ

SECRETARIO

DRA. AMINTA ACEITUNO DE KAFIE



ASESOR

DRA. LUCIA ELIZABETH BANEGAS DE SALAZAR

JURADO CALIFICADOR

DRA. ANA MIRIAM NOSTHAS DE HERRERA

LIC. MARIA EMILIA PLATERO

LIC. CONSUELO ISABEL MOLINA

LUGAR DE PRACTICA

CORPORACION BONIMA

AGRADECIMIENTO

QUEREMOS EXPRESAR NUESTROS MAS SINCEROS AGRADECIMIENTOS A TODAS LAS PERSONAS QUE HAN COLABORADO EN LA EJECUCION DE ESTE TRABAJO Y DE MANERA PARTICULAR A:

- LA DOCTORA LUCIA ELIZABETH BANEGAS DE SALAZAR, POR SU ACERTADA ASESORIA, Y BRINDARNOS SU VALIOSO TIEMPO.

- AL PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD DE CORPORACION BONIMA POR SU APOYO MORAL Y ORIENTACION OPORTUNA.

- LOS MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR POR SU VALIOSA GUIA EN LOS DIVERSOS ASPECTOS DE ESTE TRABAJO.

EN FORMA ESPECIAL LLEVA ESTE TRABAJO
EL PROFUNDO AGRADECIMIENTO PARA EL
INGENIERO OSCAR HURTADO Y CORPORACION
BONIMA POR SU VALIOSA COLABORACION QUE
PERMITIO PREPARAR ESTE TRABAJO.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO
POR AYUDARME A LA CULMINACION DE MI CARRERA.

A MIS PADRES
ANGEL ARTURO LOPEZ
EVANGELINA GOMEZ DE LOPEZ
CON ADMIRACION, CARIÑO Y GRATITUD

A MI ESPOSO
NESTOR WILFREDO MIRANDA
CON MUCHO AMOR Y AGRADECIMIENTO POR SU AYUDA
MORAL Y AFECTIVA.

A MIS HIJOS.
NESTOR WILFREDO MIRANDA LOPEZ
JORGE ARTURO MIRANDA LOPEZ
ROXANA CAROLINA MIRANDA LOPEZ
CON PROFUNDO AMOR

A MIS HERMANOS Y FAMILIARES
CON ESPECIAL CARIÑO

GLORIA CONCEPCION

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO

POR PERMITIRME CORONAR MI CARRERA PROFESIONAL.

A LA MEMORIA DE MIS PADRES

JOSE CONCEPCION MONTERROSA

MARIA EGDAMILIA DE MONTERROSA

EN AGRADECIMIENTO ETERNO POR HABER GUIADO MI
VIDA.

A MI ESPOSO .

CON MUCHO AMOR, POR DARME SU APOYO EN TODOS LOS
MOMENTOS DE MI VIDA

A MIS HIJOS

GUILLERMO JOSE ARGUETA MONTERROSA

LUZMILA TATIANA ARGUETA MONTERROSA

CON INMENSO AMOR

A MI SOBRINO

EDGAR JOSE LOPEZ

CON UN CARIÑO MUY ESPECIAL

A MIS HERMANAS

ANA DAYSI MONTERROSA DE LOPEZ

MILY MONTERROSA

CON CARIÑO Y GRATITUD POR EL APOYO MORAL QUE EN
ELLOS SIEMPRE ENCONTRE.

MARIA ALBA

I N D I C E

	Página	
I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES DE DISOLUCION	4
1.	TEORIA DE DISOLUCION	4
1.1	FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCION.	5
1.2	TEMPERATURA	6
1.3	AGITACION	6
1.4	FLUIDOS PARA LA PRUEBA	7
1.5	pH	7
1.6	DESAEREACION	8
1.7	EQUIPO	8
1.8	CALIBRACION DEL EQUIPO	9
1.9	CONTENEDOR	10
1.10	REQUERIMIENTOS GENERALES	10
III	MONOGRAFIAS	13
I.	TRIMETOPRIN	13
1.1	PROPIEDADES FISICAS	14
1.2	PROPIEDADES ESPECTRALES	14
1.3	METODOS DE ANALISIS	15
1.4	USOS	15
1.5	TOXICIDAD	16
1.6	FARMACOCINETICA	16

CONTENIDO

2.	SULFAMETOXAZOLE	17
2.1	PROPIEDADES FISICAS	17
2.2	PROPIEDADES ESPECTRALES	18
2.3	METODOS DE ANALISIS	19
2.4	USOS	19
2.5	DOSIS	20
2.6	TOXICIDAD	20
2.7	FARMACOCINETICA	20
2.8	GENERALES	21
3.	ESTEARATO DE ERITROMICINA	24
3.1	PROPIEDADES FISICAS	25
3.2	METODOS DE ANALISIS	25
3.3	USOS	26
3.4	DOSIS	27
3.5	TOXICIDAD	27
3.6	FARMACOCINETICA	27
4.	ESTOLATO DE ERITROMICINA	28
4.1	PROPIEDADES FISICAS	29
4.2	PROPIEDADES ESPECTRALES	29
4.3	METODOS DE ANALISIS	30
4.4	USOS	30
4.5	DOSIS	31
4.6	TOXICIDAD	31
4.7	FARMACOCINETICA	31
IV	PARTE EXPERIMENTAL	32
1.	METODOLOGIA	32
1.1	METODOLOGIA EN EL USO DEL EQUIPO DE DISOLUCION	33

1.2 DESARROLLO ANALITICO DEL METODO PARA DETERMINAR LA DISOLUCION DE TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE	34
1.2.1 PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DISOLUCION DE TABLETAS DE TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE	36
1.2.2 TECNICA DE DISOLUCION	38
2. DESARROLLO ANALITICO DEL METODO PARA DETERMINAR LA DISOLUCION DE CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA	40
2.1 METODO MICROBIOLOGICO CILINDRO PLACA	40
2.2 METODO QUIMICO CON REACTIVO DE XANTIDROL	41
2.2.1 PREPARACION DE LA SOLUCION ESTANDAR	41
2.2.2 PREPARACION DE LA SOLUCION DE LA MUESTRA	41
2.2.3 PROCEDIMIENTO	41
2.3 METODO ESPECTROFOTOMETRICO DE LA REGION ULTRAVIOLETA	43
2.3.1 PREPARACION DE LA SOLUCION ESTANDAR	43
2.3.2 PREPARACION DE LA SOLUCION DE LA MUESTRA	44
2.4 PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DISOLUCION DE CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA	45

	<u>Página</u>
3. ESTEARATO DE ERITROMICINA	50
V RESULTADOS	51
VI DISCUSION	76
VII CONCLUSIONES	80
VIII APENDICE	83
IX BIBLIOGRAFIA	89

INDICE DE CUADROS Y GRAFICOS

CUADRO O
GRAFICO N°

Página

1	RESULTADOS DE ANALISIS FISICOS Y FISICOQUIMICOS EN TABLETAS DE TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE.	51
2	CURVA DE CALIBRACION DE TRIMETOPRIN	52
3	ESPECTRO DE ABSORCION DE TRIMETOPRIN EN CLOROFORMO	53
4	PORCENTAJE PROMEDIO DISUELTO DE CINCO LOTES ANALIZADOS Y PROMEDIOS DISUELTOS DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS DE TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE EN DIFERENTES TIEMPOS PARA OBTENER EL PERFIL DE DISOLUCION	54
5	GRAFICO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIN	55
6	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LA ₁	56
7	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LA ₂	57
8	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LB ₁	58
9	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LB ₂	59
10	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LC ₁	60

11	DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LC ₂	61
12	CURVA DE CALIBRACION DE SULFAMETOXAZOLE	62
13	ESPECTRO DE ABSORCION DE SULFAMETOXAZOLE EN HIDROXIDO DE SODIO 0.1N	63
14	PORCENTAJE PROMEDIO DISUELTO DE CINCO LOTES ANALIZADOS Y PROMEDIOS DISUELTOS DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS DE TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE EN DIFERENTES TIEMPOS PARA OBTENER EL PERFIL DE DISOLUCION	64
15	GRAFICO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE	65
16	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LA ₁	66
17	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LA ₂	67
18	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LB ₁	68
19	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LB ₂	69
20	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LC ₁	70
21	DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE LOTE LC ₂	71

CUADRO O
GRAFICO N°

Página

22	RESULTADOS DE ANALISIS FISICOS Y FISI- COQUIMICOS EN CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA	72
23	CURVA DE CALIBRACION DE ESTOLATO DE ERITROMICINA	73
24	RESULTADOS OBTENIDOS EN LA CUANTIFICA- CION DEL ESTOLATO DE ERITROMICINA EN CAPSULAS DE 250mg POR LOS METODOS ESPECTROFOTOMETRICO VISIBLE (XANTI- DROL) Y ESPECTROFOTOMETRICO ULTRAVIO- LETA (BUFFER FOSFATO pH 7)	74
25	RESULTADOS DE ANALISIS FISICOS Y FISI- COQUIMICOS EN TABLETAS DE ESTEARATO DE ERITROMICINA	75

I . INTRODUCCION

Para garantizar la calidad de un medicamento y así, comprobar su efecto terapéutico, es necesario que éste, además de cumplir con los estándares Farmacopéicos, posea adecuadas características de Biodisponibilidad.

Los estudios de Biodisponibilidad, estan basados en medir el ingrediente activo y sus metabolitos en fluidos biológicos, en función del tiempo.

Los fluidos biológicos pueden ser: Sangre, Orina, Saliva, Jugo Gástrico, etc.

Los estudios de Biodisponibilidad son bastante complejos y costosos porque comprenden:

- 1) La utilización de personas como sujeto de prueba, (De 10 a 30).
- 2) La administración del producto en una sola dosis o dosis múltiples.
- 3) Diseño estadístico para determinar si existen diferencias significativas en el estudio.
- 4) Control de factores biofarmacéuticos, fisiológicos y de interacción con otras drogas que puedan afectar el estudio.
- 5) Detección de niveles bajos de la droga en fluidos biológicos que plantean la necesidad de una metodología

analítica que sea específicamente sensible y precisa.

Ante lo anterior, se requiere de métodos "In Vitro" que puedan correlacionarse con los estudios de biodisponibilidad.

Inicialmente se pensó que los estudios de biodisponibilidad, podían ser predichos en base a pruebas de desintegración. Sin embargo, se observó que formas de dosificación que se desintegraban rápidamente producían una biodisponibilidad inadecuada.

El conocer que las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes en el medicamento, jugaban un papel importante en la liberación del principio activo, condujo a dar énfasis a la prueba de disolución como un medio aproximado para predecir la biodisponibilidad.

Por medio de las pruebas de disolución, se puede medir la velocidad de liberación del fármaco en la forma de dosificación sólida, a través del porcentaje de medicamento disuelto en función del tiempo.

Una buena correlación de disolución (Prueba "In Vitro") con biodisponibilidad (Prueba "In Vivo"), puede permitir el establecer estándares de biodisponibilidad para el producto, basado en pruebas "In Vitro".

Por lo antes dicho, el objetivo del presente trabajo

es investigar la metodología de disolución de:

- a) Tabletas de Trimetoprin-Sulfametoxazole
- b) Tabletas de Estearato de Eritromicina
- c) Cápsulas de Estolato de Eritromicina.

Además las Farmacopeas y sus Suplementos no reportan métodos oficiales sobre disolución para estos productos, sino que unicamente para tabletas de Trimetoprin, tabletas de Sulfametoxazole individualmente y para tabletas de Eritromicina Base.

Según investigaciones efectuadas en el PMCA (Mercado Farmacéutico de Centro América), se obtuvieron datos del consumo anual de estos productos, los cuales son bastante elevados; y, considerando la importancia de estos productos en el mercado por su gran demanda, se hace necesario plantear un método de disolución para correlacionarlo con su eficacia terapéutica.

II. GENERALIDADES DE
DISOLUCION.

II. GENERALIDADES DE DISOLUCION

TEORIA DE DISOLUCION

Disolución para tabletas y cápsulas, es una prueba físico-química, "In Vitro", que evalúa la liberación de la droga de forma farmacéutica de un producto sólido oral en función del tiempo.

Las características de disolución son propiedades importantes de un buen producto, debido a que la absorción de un medicamento y su biodisponibilidad dependen grandemente del contenido de la droga en solución.

Para que estas determinaciones sean reproducibles, es necesario estandarizar la técnica, el equipo y el procedimiento a utilizar. Además es necesario tomar en cuenta todos los factores que afectan la velocidad de disolución.

La disolución de sólidos depende de factores físico-químicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente y en la composición de éste último.

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio en:

1.1 FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCION

- a) Temperatura
- b) Intensidad de la agitación
- c) Composición del medio:
 - Influencia de la acidez
 - Viscosidad
 - Presencia de absorbentes
 - Tensión Superficial
 - Sales u otros compuestos.

FACTORES QUE DEPENDEN DEL SOLIDO A DISOLVER:

- a) Solubilidad que depende de:
 - La naturaleza química: sal, ácido, éster, etc.
 - El polimorfismo
 - Las impurezas.
- b) Superficie libre, que depende de:
 - El tamaño de partículas
 - La porosidad.

Una prueba realizada bajo condiciones arbitrarias, tales como: alta agitación, pH no fisiológico o proporción alta de solventes orgánicos, no son adecuados para tener un valor real de la valoración de la calidad del producto.

Las condiciones seleccionadas deberán ser aquellas que se asemejen con las condiciones encontradas In Vivo.

Para efectuar los estudios de disolución es conveniente mencionar las variables que inciden en la prueba y que es necesario su control.

1.2 TEMPERATURA

La temperatura estándar para efectuar la prueba de disolución en los productos farmacéuticos orales de uso humano es de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

En caso de ciertas drogas donde se observe una extrema influencia de la temperatura en la disolución, los límites de temperatura deben estrecharse a 0.2°C ó 0.1°C .

Se necesita de un control cuidadoso, ya que la solubilidad de las drogas depende de la temperatura y es probablemente el único parámetro "In Vivo" que puede ser reproducible en el laboratorio con facilidad.

1.3 AGITACION

La agitación del líquido en la prueba de disolución debe ser relativamente suave, para preservar la cinética compleja de la desintegración y de la disolución que son similares de reproducirse durante el uso del producto. Por lo que una excesiva velocidad con el fin de disminuir el tiempo de la prueba, debe ser evitada.

Aunque las condiciones de agitación sean suaves, se debe estar asegurando la homogeneidad, manteniendo los parámetros especificados.

La fuente de agitación debe tener reproducibilidad, además, debe evitarse que sea sensible a las vibraciones y el funcionamiento mecánico no debe sufrir ninguna desviación.

1.4 FLUIDOS PARA LA PRUEBA

El medio de disolución debe ser lo más simple que sea posible, agua desaerada, en el cual las características de disolución puedan ser determinadas.

Otros fluidos utilizados son: Buffer Fosfato pH 7.6, ácido clorhídrico (7 en 100), jugo gástrico simulado, jugo intestinal simulado, etc.

No se recomienda el uso de mezclas de fluidos acuosos y orgánicos, especialmente si la proporción del solvente orgánico es mayor del 10%.

Si la naturaleza del líquido es cambiada de una manera no real, esto puede causar procesos artificiales y así dar una visión equivocada de los resultados.

Si el uso de solventes orgánicos se considera indispensable, puede agregarse para mejorar la disolución. Esta técnica deberá ser considerada como último recurso.

1.5 pH

Considerando que la solubilidad de varias drogas depende del pH, parece razonable tener definidas las condiciones

del pH durante la prueba.

El valor de pH debe estar entre el rango de valores fisiológicos, por lo que se recomienda que los fluidos cubran los extremos finales del pH del tracto gastrointestinal:

- Un fluido ácido con un pH entre 1 y 2
- Un fluido neutro de pH 6.8

Estos fluidos, son los mismos que los fluidos gástricos e intestinales artificiales.

1.6 DESAEREACION

La presencia de pequeñas burbujas en el líquido, se debe al aire disuelto en él. Esto puede afectar el funcionamiento de la prueba de la siguiente manera:

- Evita que el espécimen esté completamente en contacto con el líquido y pequeñas partículas flotarán en la superficie. A manera de evitar estos problemas, la desaereación del medio es lo que se recomienda.

El aire se puede remover por ebullición, o agitando el líquido dentro de un recipiente al cual se le aplica vacío. La técnica de vacío es la más apropiada para volúmenes grandes.

1.7 EQUIPO

La prueba de disolución demanda una metodología cuidadosa, por lo que antes de comenzar el trabajo experimental, es esencial llevar a cabo una investigación de la literatura

y un análisis científico y técnico de la metodología.

Esto va a evitar la selección de una metodología inadecuada y de un aparato poco razonable.

La reproducibilidad es un requerimiento esencial para el aparato de prueba.

1.8 CALIBRACION DEL EQUIPO.

La única manera confiable para asegurar un funcionamiento estandarizado es considerando que la geometría del aparato debe ser simple, las tolerancias estrictas, hacer uso de componentes de calidad, la descripción del método comprensible y hacer un chequeo regular de todos los parámetros de la prueba.

Con el objeto de garantizar la reproducibilidad de los resultados, la USP XX ha introducido ciertos comprimidos que poseen una velocidad de disolución estándar garantizada. Hay dos tipos de calibradores de equipo de disolución:

- Los de tipo desintegrables
- Los de tipo no desintegrables.

Considerando que la prueba es destructiva y altamente dependiente del método, no es fácil definir los materiales del calibrador, los cuales por sí mismo son completamente uniformes, estables en períodos de tiempo prolongados y suficientemente sensibles a las desviaciones de la prueba estándar.

Un aparato de disolución es adecuado para los ensayos, si los resultados obtenidos con cada comprimido se encuentran dentro de un rango aceptable para el calibrador empleado en este equipo.

Los calibradores deben ser usados solamente como un chequeo total del funcionamiento del aparato. Una vez que se han detectado los errores, las fuentes de desalineamiento deben ser localizadas y corregidas adecuadamente.

1.9 CONTENEDOR

Debe ser un vaso de fondo redondo para lograr una mejor dispersión de las partículas, ya que influye cuando el proceso de desintegración del producto es muy lenta, además es recomendable que sea transparente para facilitar la inspección visual del proceso.

1.10 REQUERIMIENTOS GENERALES.

Independientemente de la selección del método y del aparato deben observarse los siguientes requisitos:

- La geometría del aparato debe ser tan simple como sea posible. Las especificaciones del fabricante deben ser dadas en unidades métricas.
- El uso de material de laboratorio como sustitutos (tales como beakers, agitadores, etc.) no es recomendable, porque pueden afectar directamente el funcionamiento de la prueba.

- Es recomendable que todas las partes que están en contacto con el medio de disolución, deben ser químicamente inertes y debe tenerse mucho cuidado con respecto a su limpieza.

Además de estos requisitos, se hace necesario tener las siguientes precauciones:

- No es recomendable el uso de material de plástico para agitadores, canastas, etc, ya que éste tiende a ser deformado bajo la tensión mecánica.
- Las partes del equipo que son de acero inoxidable, deben ser de alta calidad, ya que el normal no es resistente al ácido clorhídrico y es corroído con el tiempo.
- Para el control de la temperatura deben usarse dispositivos exactos y confiables y debe tenerse el cuidado de estar asegurando que la temperatura del medio de disolución corresponda a la del termostato del aparato.
- La agitación mecánica debe ser controlada ya que de lo contrario afectaría la prueba.
- El aparato se debe colocar en una mesa firme y ninguna fuente de vibración debe ser colocada en esa mesa.
- La forma de minimizar la degradación química es protegiendo el aparato de la luz ultravioleta; desaereando el líquido antes del uso, y efectuar inmediatamente el ensayo de las soluciones.
- El requerimiento general para el Muestreo, Ensayo, y

automatización; es de que ellos no interfieren con el principio de la prueba, y de que no deben tener influencias significativas en el resultado.

III . MONOGRAFÍAS

1.- TRIMETOPRIN (9)

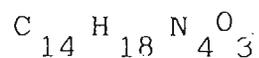
Nombres Químicos :

2,4- Pyrimidinediamine.

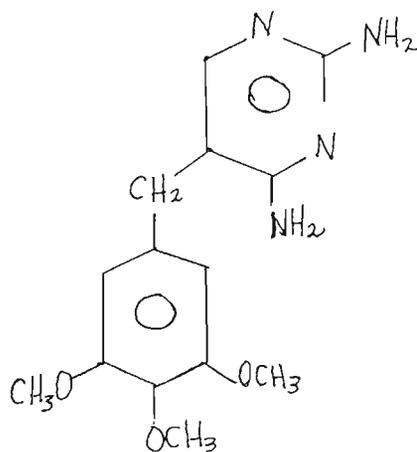
5-[(3,4,5-Trimethoxyphenil) metil].

2-4 Diamino- 5 (3,4,5-Trimethoxybencil) Pyrimidine

Fórmula Química:



Fórmula Estructural



P.M. = 290.32 g

Descripción:

Polvo cristalino o cristales de color blanco o crema.

1.1 PROPIEDADES FISICASSolubilidad:

Muy ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol bencílico, escasamente soluble en cloroformo y metanol. Ligeramente soluble en etanol y acetona, prácticamente insoluble en éter y en tetracloruro de carbono.

Rango de Fusión:

199°C - 203°C

1.2 PROPIEDADES ESPECTRALES: (3)A) Espectro Infrarrojo:

En solvente cloroformo, las bandas características se observan en el rango de 1129 - 3516 cm^{-1}

B) Resonancia Magnética Nuclear:

Es obtenido por disolución del Trimetoprin en DMSO- d_6 conteniendo tetrametil silano como referencia interna.

El rango de señales del protón es:

3.54 - 7.56 p.p.m.

C) Espectro Ultravioleta:

En solvente etanol con hidróxido de sodio 0.4%, presenta un máximo de absorción a $287\text{nm} \pm 2\text{nm}$ y un mínimo a 257nm.

1.3 METODOS DE ANALISIS: (3)A) Cromatografía de Capa Fina:

Solvente: cloroformo, n- propanol y amoníaco al 28%
(80:20:1).

Placas de Sílica Gel no fluorescente Rf - 0.25

B) Análisis Espectrofotométrico Directo:

Puede ser hecho por la formación de un par iónico con verde bromocresol y por medición de la amina primaria formada a 415nm. Este método se aplica al Trimetoprín solo o en combinación con Sulfametoazole en la forma farmacéutica de tableta.

C) Análisis Titrimétrico:

Puede ser realizado potenciométricamente por titulación de 0.8 - 0.9g de trimetoprín en 100ml de una mezcla de anhídrico acético y ácido acético glacial (90:10) con ácido perclórico 0.1N en ácido acético glacial.

1.4 USOS:

Agente antibacteriano y antimalárico. Cura infestaciones por Plasmodium falciparum (paludismo), infecciones causadas por la cepa Camp, que es resistente a las cuatro aminoquinolinas, a la cloroguanidina y a la pirimetamina. Es un bactericida de amplio espectro.

1.5 TOXICIDAD:

Relativamente no tóxico para el hombre, dosis en exceso producen náuseas y vómitos. Se han registrado erupciones de la piel. El tratamiento a corto término no ha producido alteraciones hemáticas. El medicamento no debe darse a la mujer grávida, a menos que el tratamiento sea obligado y que se hayan descartado alternativas.

1.6 FARMACOCINETICA:

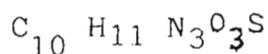
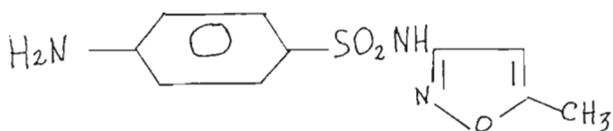
El trimetoprín inhibe la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, esta es la forma de folato esencial para reacciones de transferencia de un carbono.

El trimetoprín se distribuye rápidamente y se concentra en los tejidos; cantidades relativamente pequeñas se unen a las proteínas plasmáticas en presencia de sulfametoxazole.

La droga penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y en el esputo.

2. - SULFAMETOXAZOLENombres Químicos: (9)

- Bencenesulfanamide, 4- amino- N(5 metil-3- isoxazolil).
- -N'(5-metil-3-isoxazolil) Sulfanilamide

Fórmula Química:Fórmula Estructural:

P.M. = 253.28 g

Descripción

Polvo cristalino, blanco o casi blanco, prácticamente inodoro.

2.1 PROPIEDADES FISICAS:Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua, en éter y cloroformo; libremente soluble en acetona y solución diluida de hidróxido de sodio; escasamente soluble en etanol.

Rango de Fusión:

168°C - 172°C

2.2 PROPIEDADES ESPECTRALES: (3)

A) Espectro Infrarrojo:

El espectro infrarrojo de la referencia estándar, en una dispersión conteniendo 0.9mg de sulfametoazole en 300mg de bromuro de potasio, las bandas características se observan en el rango de 828 a 3469 cm⁻¹

B) Resonancia Magnética Nuclear:

Solvente DMSO-d₆ conteniendo tetrametil silano como referencia interna.

C) Espectro Ultravioleta:

Solvente buffer fosfato pH 7.5; presenta un máximo de absorción a 256nm - 257nm. y un mínimo a 224nm - 225nm.

D) Espectro Fluorescente:

Solvente metanol, presenta un máximo de excitación a 314nm y un máximo de emisión a 338nm.

2.3 METODOS DE ANALISIS: (3)

A) Cromatografía Capa Fina:

Usando sílica gel G y un solvente de una mezcla de etanol, n-heptano, cloroformo y ácido acético glacial en relación (25:25:25:7), para separar sulfametoxazole del ácido sulfanílico y sulfanilamida. $R_f = 0.7$

B) Análisis Espectrofotométrico Directo:

Solvente NaOH 0.1N En este solvente presenta un máximo de absorción a 256-257nm. La ley de Beer se cumple entre 0.26mcg/ml a 26mcg/ml.

C) Análisis Colorimétrico:

Se diazotiza y se copula con el reactivo de Bratton-Marshall, dando como producto un compuesto de color rojo que es cuantificado a una longitud de onda máxima de 540nm.

D) Análisis Titrimétrico:

Valoración con nitrito de sodio 0.1N, el punto final se determina potenciométricamente usando electrodos de calomel y platino.

2.4 USOS:

Está indicado para las infecciones generales

y para las del aparato urinario.

2.5 DOSIS:

Niños: 30mg/kg de peso al día

Adultos: 250mg cuatro veces al día.

2.6 TOXICIDAD:

Se tomaran las debidas precauciones para evitar la cristaluria por la presencia en la orina de un elevado porcentaje de la forma acetilada, relativamente insoluble.

2.7 FARMACOCINETICA:

El sulfametoxazole es inhibidor competitivo de la enzima bacteriana responsable de la incorporación del ácido paraaminobenzóico(PABA) al ácido dihidropteroico, el precursor inmediato del ácido fólico. La bacteriostasis inducida por el sulfametoxazole es contrarrestada competitivamente por el PABA.

2.8 GENERALES:

La administración simultánea de dos o más agentes antimicrobianos tiene cuatro fines:

- a) Tratamiento de infecciones mixtas.
- b) Retardo en la aparición de resistencia bacteriana.
- c) Intensificación de la actividad terapéutica.
- d) Tratamiento de procesos infecciosos graves cuya etiología específica no pudo ser diagnosticada.

A través de estudios bioquímicos se ha podido demostrar que la combinación de Trimetoprin con Sulfametoxazole constituye un adelanto importante en la formulación de antimicrobianos de amplio espectro clínicamente eficaces.

Es evidente la interacción sinérgica entre los componentes del preparado, incluso cuando los microorganismos son resistentes al Sulfamídico y moderadamente resistentes a Trimetoprin, como en el caso de cepas de *Staphilococcus aureus* que son resistentes al Trimetoprin y al Sulfametoxazole aisladamente; pero son sensibles a la combinación. Sin embargo se logra un grado máximo de sinergia cuando los microorganismos son sensibles a los dos componentes.

La actividad antimicrobiana de la combinación de Trimetoprin y Sulfametoxazole resulta de sus interacciones sobre dos etapas de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La Sulfamida inhibe la incorporación de ácido paraaminobenzóico(PABA) en ácido fólico, y el Tri-

metoprin inhibe la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Además, el trimetoprin es un inhibidor muy selectivo de la reductasa, de dihidrofolato de los organismos inferiores. Esto es de importancia vital ya que esta función enzimática es para todas las especies.

Por lo tanto, la interacción sinérgica entre sulfamídico y trimetoprin es previsible teniendo en cuenta sus mecanismos respectivos de acción.

Hay una proporción óptima de las concentraciones de los agentes antimicrobianos para lograr la sinergia, y es igual a la proporción de las concentraciones inhibitoras mínimas de las drogas, actuando independientemente. El trimetoprin suele ser de 20 a 100 veces más potente que el sulfametoxazole y la combinación se formula para lograr una concentración de Sulfametoxazole, 20 veces mayor que la de trimetoprin.

Al administrar la preparación antimicrobiana, el trimetoprin se absorbe más rápidamente que el sulfametoxazole. Suelen lograrse concentraciones sanguíneas máximas de trimetoprin a las dos horas en la mayor parte de pacientes, mientras que las concentraciones máximas de sulfametoxazole suelen observarse a las cuatro horas de una sola dosis oral.

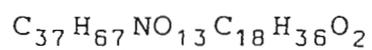
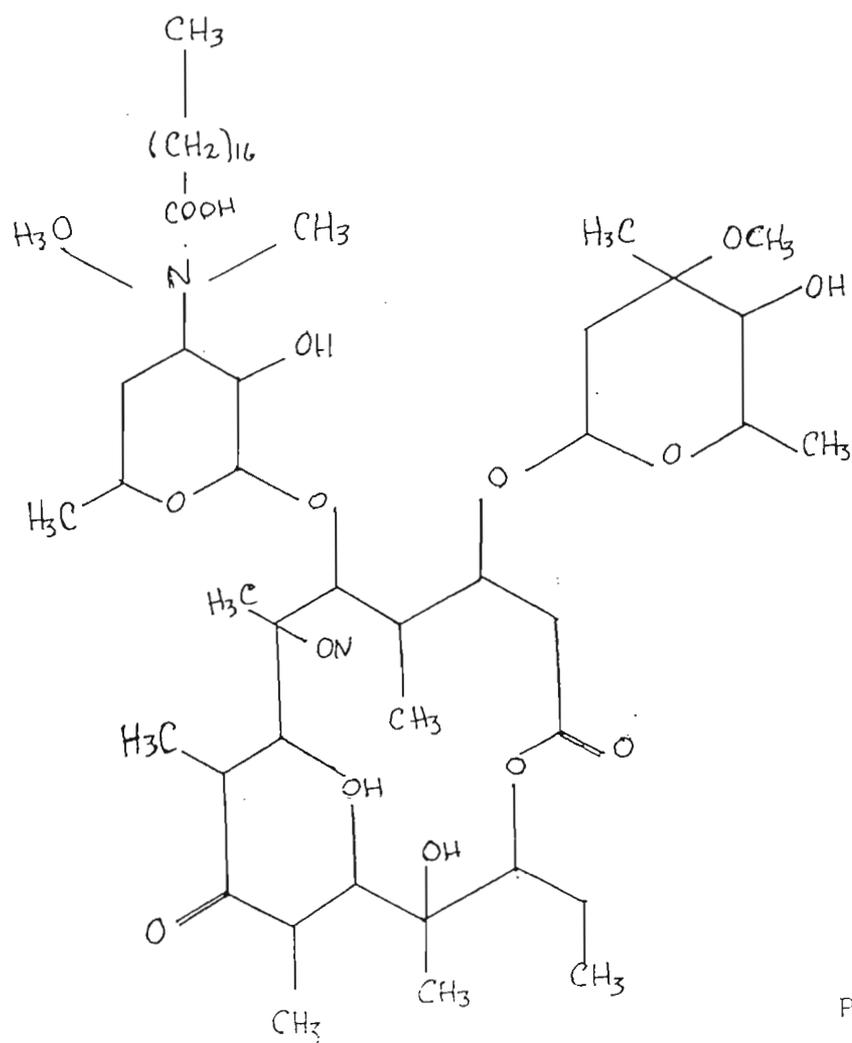
Dosis usual para adultos es de 2 tabletas cada 12 horas durante 10 a 14 días. El tratamiento de niños menores de 12 años de edad, no suele recomendarse en esta forma farmacéutica.

Se usan en: infecciones de vías urinarias y en infecciones genitales; es eficaz para tratamiento de la uretritis gonococcica aguda en ambos sexos, infecciones de vías respiratorias, faringitis aguda por Streptococcus pyogenes, infecciones pulmonares e infecciones diversas.

Eficaz: en brucelosis, incluso cuando ha originado lesiones localizadas como artritis, endocarditis; fiebre tifoidea; es antimalárico.

3. ESTEARATO DE ERITROMICINANombres Químicos: (9)

- Estearato de Eritromicina
- Octadecanoato de Eritromicina

Fórmula Química:Fórmula Estructural:

Descripción:

Cristales o polvo blanco, ligeramente amarillo, inodoro o puede tener un ligero olor tenue y ligero sabor amargo.

3.1 Propiedades Físicas:

Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, cloroformo, metanol y éter.

3.2 MÉTODOS DE ANALISIS: (9)

A) Espectrofotometría visible:

Con el reactivo de xantidrol, presenta un máximo de absorción a 540nm.

B) Análisis Microbiológico:

El método cilindro placa, es el método oficial especificado en U.S.P. XX.

3.3 USOS

El Estearato de Eritromicina tiene un espectro de actividad semejante a la penicilina; puede ser apreciablemente más activo contra los organismos grampositivos y menos activo contra los bacilos coliformes y entéricos que las tetraciclinas o las estreptomicinas. Es efectivo contra las cepas de estafilococos sensibles a la penicilina y contra las penicilono-resistentes; es también activo contra las bacterias que han adquirido resistencia a la estreptomicina. Tiene actividad in vivo contra las amebas, los treponemas y los oxiuros.

La actividad demostrada por el Estearato de Eritromicina contra ciertos grandes virus y contra las rickettsias coloca esta droga en el grupo llamado de "amplio espectro", puesto que ataca tres tipos de microorganismos (bacterias, rickettsias, y virus), si bien muestra poca actividad contra algunos de los importantes organismos patógenos del grupo Gramnegativo. Exceptuando la carbomicina, espiramicina y oleandomicina; no existe resistencia cruzada con otros antibióticos.

El Estearato de Eritromicina es particularmente efectivo en infecciones causadas por cocos Grampositivos como estafilococos, estreptococos y neumococos.

3.4 DOSIS:

Niños: 30 a 50mg/kg de peso al día dividida en cuatro porciones.

Adultos: 1 a 2g por día cada 6 horas

3.5 TOXICIDAD:

Reacciones indeseables atribuibles a la terapia con Estearato de Eritromicina no son comunes y tienen poca trascendencia. Náuseas, vómitos y ocasionalmente diarreas; pueden ocurrir sobre todo con grandes dosis.

3.6 FARMACOCINETICA:

Se absorbe a nivel de estómago, es resistente a los ácidos.

La administración oral del estearato produce concentraciones máximas en plasma de una a cuatro horas después de haber sido administrado, según la rapidéz del vaciamiento del estómago.

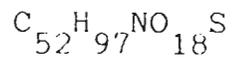
De la 4^o a la 6^o hora después de haber sido administrado, la concentración plasmática disminuye rápidamente.

4. ESTOLATO DE ERITROMICINA

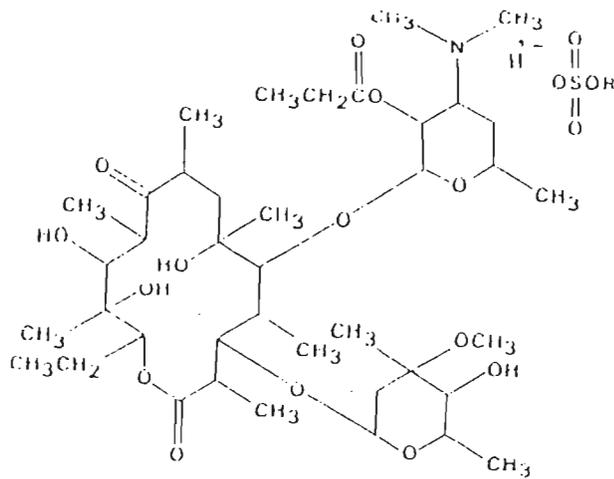
Nombre Químico: (3)

Eritromicina propionato, dodecilo sulfato.

Fórmula Química:



Fórmula Estructural:



P.M. - 1056.43g

Descripción:

Polvo cristalino blanco, es inodoro o prácticamente inodoro e insípido.

4.1 PROPIEDADES FISICAS:Solubilidad:

Soluble en etanol, acetona, cloroformo, prácticamente insoluble en agua.

Rango de Fusión:

135°C - 140°C con descomposición.

4.2 PROPIEDADES ESPECTRALES: (3)A) Espectro Infrarrojo:

Solvente: cloroformo, las bandas características se encuentran comprendidas en el rango de 850 a 4000 cm^{-1} .

B) Resonancia Magnética Nuclear:

Ha realizado señales espectrales para estolato de eritromicina. El espectro fué obtenido a partir de una preparación de piridina $\text{d}_5/\text{D}_2\text{O}$ a 100 MHz.

C) Espectro Ultravioleta:

El monopropionil de eritromicina presenta una banda de longitud de onda máxima de 285nm. en agua. Los ésteres no presentan diferencia significativa excepto los que contienen núcleo benceno en la porción ácida.

4.3 METODOS DE ANALISIS: (3)

A) Análisis Infrarrojo:

Una extracción previa con hidróxido de sodio 1N en solvente cloroformo presenta una absorción a 9.9 μ

B) Análisis Ultravioleta:

Solvente buffer fosfato pH 7.0 y agua. Tratamiento con reactivo alcalino, presenta una absorbancia máxima a 236nm.

C) Análisis Cromatográfico:

Cromatografía en capa fina, sílica gel G254

Solvente desarrollador 120ml de metanol

Rf = 0.7

(Separación de eritromicina y estolato de eritromicina).

D) Análisis Microbiológico:

El método de cilindro placa, usando *Sarcina lútea* como microorganismo de prueba, es el método oficial especificado en U.S.P. XX.

4.4 USOS:

Los estudios clínicos de estolato de eritromicina han demostrado su utilidad en diversas infecciones

como: difteria, infecciones estreptocóccicas: faringitis, escarlatina y erisipela producidas por streptococcus pyógenes; infecciones estafilocóccicas y tratamiento para la uretritis gonocóccica.

4.5 DOSIS:

Niños: 30mg/kg se peso al día.

Adultos: 250mg cada 6 horas.

4.6 TOXICIDAD:

Reacción alérgica, hepatitis colestática (10 a 20 días después del tratamiento, al principio dolor abdominal, náuseas y vómitos).

Los pacientes con insuficiencias hepáticas no deben recibir el estolato de eritromicina.

4.7 FARMACOCINETICA:

Es menos suceptible a los ácidos, conserva su potencia en el jugo gástrico por largo tiempo y se absorbe en proporción mayor que las otras formas del antibiótico. Los alimentos no alteran en grado sensible su absorción. Su concentración máxima es más alta y persiste más tiempo cuando se administra el antibiótico después de las comidas.

IV PARTE EXPERIMENTAL.

1. METODOLOGIA.

Se analizaron lotes de tabletas de Trimetoprin-Sulfametoxazole 80/400mg, tabletas de Estearato de Eritromicina 500mg y cápsulas de Estolato de Eritromicina 250mg, fabricados durante 1981, 1982, y 1983.

Para efectuar la selección de lotes, y determinar su disolución se aplicaron tablas de muestreo "Military Standard" así: se eligieron 6 lotes de Trimetoprin-Sulfametoxazole 80/400mg, 6 lotes de Estearato de Eritromicina 500mg y 6 lotes de Estolato de Eritromicina 250mg.

Teniendo el número de lotes representativos, se efectuaron determinaciones físicas y físico-químicas especificadas en la U.S.P. XX y sus respectivos suplementos, así también otras determinaciones no oficiales señaladas para las formas farmacéuticas estudiadas.

Con los resultados obtenidos se comprobó que las muestras seleccionadas para el estudio de disolución estaban en condiciones óptimas para ser analizadas.

Las determinaciones realizadas fueron

Ver cuadro siguiente:

MEDICAMENTOS

DETERMINACIONES	TABLETAS TRIMETOPRIN SULFA	CAPSULAS ESTOLATO ERITROMICINA	TABLETAS ESTEARATO ERITROMICINA
Variación de peso	X	X	X
Desintegración	X	X	X
Diámetro	X		X
Espesor	X		X
Longitud		X	
Dureza	X		X
Valoración	X	X	X

Una vez comprobadas las condiciones fisico-químicas de los productos, se desarrolló el método de análisis para cuantificar la droga disuelta de cada medicamento, y se obtuvo: el espectro de absorción para determinar la máxima absorbancia bajo las condiciones experimentales usadas.

1.1

METODOLOGIA EN EL USO DEL EQUIPO DE DISOLUCION

Utilizar el equipo de disolución de la siguiente manera:

- a) Comprobar que la distancia entre el fondo del vaso de disolución y la base de la canasta sea 2.5cm.
- b) Ajustar la temperatura del baño externo a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- c) Colocar los vasos de disolución en sus respectivos orificios y ajustar las cubiertas acrílicas con los resortes sostenedores.
- d) Cada cubierta lleva adaptada una manguerilla que lleva en un extremo algodón con un puente de pipeta; y en el otro extremo una jeringa.
- e) Controlar la temperatura del medio de disolución y llenar los vasos con la cantidad de medio especificado en la monografía del principio activo a cuantificar a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- f) Colocar en "ON" la bomba del baño externo.
- g) Colocar las canastas en los ejes; cada canasta contiene una cápsula o tableta según el caso.
- h) Colocar en "ON" el control de la velocidad según las condiciones especificadas para cada producto en r.p.m.
- i) Elaborar previamente el programa de introducción de cada canasta.

1.2 DESARROLLO ANALITICO DEL METODO PARA DETERMINAR LA DISOLUCION DE TABLETAS TRIMETOPRIN-SULFAMETOXAZOLE

De acuerdo a la investigación realizada se hicieron

ensayos en la muestra; aplicándole las condiciones que la Farmacopea XX proporciona para las tabletas de trimetoprim, las cuales son:

Método: N° 2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: 900ml de agua desgasificada

Tiempo: 45 minutos

Especificación: No menos del 75% (Q) de trimetoprim se disuelve en 45 minutos.

Bajo estas condiciones se efectuaron los ensayos, ya que el medio de disolución resultaba bastante económico y sencillo en su preparación.

Los resultados obtenidos fueron de un porcentaje disuelto de $\pm 40\%$ para ambos principios activos y en el fondo del vaso queda un residuo de las tabletas bastante considerable.

Al variar el método, usando el N°1 (canasta), se obtuvieron similares resultados.

También se aplicó el método de disolución especificado para tabletas de sulfametoxazole, cuyas condiciones son:

Método: N°1 (canasta)

Velocidad: 100 rpm

Medio de disolución: 900ml de ácido clorhídrico diluido (7:100).

Tiempo: 20 minutos.

Especificación: No menos del 50% (Q) de sulfametoxazole se disuelven en 20 minutos.

Los resultados obtenidos fueron mejores para sulfameto**oxazole** pero no así para el trimetoprín y además los espectros de las muestras indicaban que en el trimetoprín se tenía una interferencia del sulfametoxazole.

Para eliminar las interferencias en el trimetoprín fué necesario efectuar su extracción, en un medio fuertemente alcalino.

Bajo las condiciones indicadas a continuación se obtuvo buena discriminación entre los diferentes lotes estudiados a concentración de 80/400, siendo posible la evaluación de cada uno de los principios activos, contenidos en la forma farmacéutica de tabletas. No fué posible aplicar estas condiciones para las de concentración 160/800mg ya que su proceso de fabricación era diferente.

1.2.1 PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DISOLUCION EN TABLETAS DE TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE.

Condiciones:

Método: N°1 (canasta)

Velocidad: 100rpm.

Medio de Disolución: 900ml. de ácido clorhídrico diluido
(7:100).

Especificación: No menos del 75% (Q) de Trimetoprín y Sulfameto**oxazole** se disuelven en 20 minutos.

REACTIVOS

- Acido clorhídrico diluido (7:100)
- Cloroformo
- Hidróxido de Sodio 1N
- Hidróxido de Sodio 0.1N

CRISTALERIA

- 6 tubos de ensayo
- 2 Erlenmeyer de 3000ml.
- 1 Probeta de 1000ml.
- 1Probeta de 25ml.
- 1 gradilla
- 6 embudos de separación
- 6 erlenmeyer de 125ml
- 2 balones volumétricos de 100ml
- 8 balones volumétricos de 50ml
- 6 pipetas volumétricas de 10ml
- 8 pipetas volumétricas de 5ml
- 6 pipetas volumétricas de 1ml

PREPARACION DE LA SOLUCION ESTANDAR

DE TRABAJO PARA TRIMETOPRIN

Pesar exactamente una cantidad del estándar de trimetoprin y disolverlo en cloroformo. Hacer las diluciones respectivas hasta obtener una concentración final de 17.77 mcg/ml.



PREPARACION DE LA SOLUCION ESTANDAR
DE TRABAJO PARA SULFAMETOXAZOLE

Pesar una cantidad del estándar de trabajo de sulfameto-
xazole, transferirlo a un frasco volumétrico de 100ml, agre-
garle hidróxido de sodio 0.1N y llevar a volumen. Hacer las
diluciones necesarias para obtener una concentración final
de 17.77mcg/ml.

1.2.2 TECNICA DE DISOLUCION

Utilizar el aparato de Disolución calibrado y ajustado
según especificaciones de U.S.P. XX/NF XV. Colocar en los
vasos de disolución 900ml de ácido clorhídrico diluido (7:100)
a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

- Pesar 24 tabletas juntas y determinar su peso promedio.
- Determinar el peso individual de 6 tabletas identifica-
das del 1 al 6
- Introducir cada canasta conteniendo una tableta dentro
del medio de disolución a intervalos de 1 minuto.
- Anotar el tiempo de introducción de cada tableta y el
tiempo de extracción de muestra.
- Programar el cronómetro para que proporcione la señal
después de 20 minutos para extraer la muestra de cada
uno.
- Transcurrido los 20 minutos de la prueba para cada ta-
bleta extraer aproximadamente 15ml de cada una de las
muestras y colocarlas en el respectivo tubo previamen-

te .identificado.

TRIMETOPRIN

Tomar 10ml de la solución de disolución, agregar 12ml de NaOH 1N, extraer con dos porciones de 15ml cada una de cloroformo y una de 10ml, llevar a balón de 50ml y aforar con cloroformo.

Obtener el espectro de absorción de las soluciones muestra y estándar en la región Ultra Violeta y determinar la longitud de onda máxima.

Blanco: Se usa metanol con un 10% de cloroformo.

Luego leer a 245 nm.

SULFAMETOXAZOLE:

Tomar una alícuota de 1.0ml de la solución de disolución y llevar a volumen de 25ml aforando con NaOH 0.1N

Obtener el espectro de absorción de las soluciones muestra y estándar en la región Ultra Violeta y determinar la longitud de onda máxima.

Blanco: Se usa Hidróxido de sodio 0.1N

Luego leer a 256nm.

2. DESARROLLO ANALITICO DEL METODO PARA DETERMINAR LA DISOLUCION DE CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

El método oficial para cuantificar el estolato de eritromicina según la U.S.P. XX es el microbiológico de cilindro placa.

La actividad (potencia) del antibiótico es demostrada bajo condiciones adecuadas por sus efectos inhibitorios sobre el microorganismo de prueba. Una reducción en la actividad microbiana del principio activo no puede ser demostrada por la aplicación de métodos químicos de análisis.

La literatura cita otros métodos no oficiales para la determinación de pureza de las muestras analizadas, tales como son: el método Espectrofotométrico en la región visible con reactivo de Xantidrol, y además el método espectrofotométrico en la región Ultravioleta previo tratamiento con reactivo álcali de fosfato de sodio (solvente buffer fosfato pH 7.0 y agua).

2.1 METODO MICROBIOLOGICO CILINDRO PLACA

Condiciones:

Microorganismo de prueba: Sarcina lútea

Medio base: # 11

Medio inóculo: # 11

Solvente inicial: Metanol

Solvente final: Buffer pH 8.0

Temperatura: 32°C - 35°C.

Consultar la U.S.P. XX para el procedimiento de este método.

2.2 METODO ESPECTROFOTOMETRICO VISIBLE CON

REACTIVO DE XANTIDROL.

2.1 Preparación de la solución estándar:

Pesar exactamente 50.0mg de estándar de estolato de eritromicina, disolver en unos 30 ml de ácido acético glacial.

Completar a 50.0ml con ácido acético glacial, tomar una alícuota de 5.0ml y diluir a 50.0ml con ácido acético glacial.

2.2 Preparación de la solución de la muestra:

Pesar exactamente una cantidad de polvo que contenga el equivalente a 50.0mg de estolato de eritromicina disolver en unos 30.0ml de ácido acético glacial.

Completar a 50.0ml con ácido acético glacial y filtrar la solución; tomar una alícuota de 5.0ml y diluir a 50.0ml con ácido acético glacial.

2.2.3 PROCEDIMIENTO

a) En cada uno, de dos tubos de ensayo colocar 1.0ml de la solución estándar y añadir 4.0ml de la solución de xantidrol.

- b) En cada uno, de dos tubos de ensayo, colóquese 1.0ml de la solución de la muestra, añádase 4.0ml de la solución de xantidrol.
- c) En un tubo de ensayo colóquese 2.0ml de ácido acético glacial y añádase 8.0ml de la solución de xantidrol (blanco).
- d) Caliéntese los tubos durante 10 minutos en un baño de vapor.
- e) Enfríese los tubos rápidamente con agua helada.
- f) Determinar las absorbancias de las soluciones a 540nm.

Cálculo:

La cantidad de estolato de eritromicina se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$C_m/\text{cápsula} = \frac{A_m \times C_{st} \times F_d \times C.N.P.}{A_{st} \times P_m}$$

de donde:

$C_m/\text{cap.}$ = Concentración de estolato de eritromicina en mg por cápsula.

A_m = Absorbancia de la solución

A_{st} = Absorbancia de la solución estándar

P_m = Peso de la muestra, tomado para la valoración en mg

C_{st} = Concentración del estándar en mg/ml.

F_d = Factor de dilución

CNP = Contenido neto promedio.

Al aplicar esta fórmula a la prueba de disolución el peso muestra corresponde al peso individual de cada cápsula.

Límites:

El contenido de estolato de eritromicina no debe ser menor de 50% calculado sobre el producto anhidro.

2.3 METODO ESPECTROFOTOMETRICO EN LA REGION ULTAVIOLETA

2.3.1 Preparación del estándar

Disolver 70.0mg de estolato de eritromicina en 200ml de metanol y llevar a volumen de 500ml con buffer fosfato pH 7.0 Esta solución es estable por 7 días en refrigeración.

Tomar 3 alícuotas de 10.0ml del estándar y transferirlo a cada uno de tres frascos volumétricos de 25.0 ml. Adicionar 1.0ml de ácido sulfúrico 0.5N a uno de estos frascos, mezclar y dejar en reposo a temperatura ambiente al menos por 60 min.

A los dos frascos restantes agregar 2.0ml de reactivo álcali y calentar a 60°C en baño de agua por 15 minutos, enfriar en baño de hielo, luego llevar a volumen con agua purificada, leer a 236nm.

Al balón con ácido sulfúrico agregar 1.0ml de hidróxido de sodio 0.5N y 2.0ml de reactivo alcali. Calentar a 60°C en baño de agua por 15 minutos, enfriar en baño de hielo y llevar a volumen con agua purificada. Leer a 236nm. Este balón con ácido sulfúrico es el blanco del estándar.

2.3.2 Preparación de la muestra

Pesar el equivalente a 70.0mg de estolato de eritromicina y disolver en 200ml de metanol y llevar a volúmen de 500ml con buffer fosfato pH 7.0 Completar la hidrólisis dejando la solución toda la noche a temperatura ambiente o calentar en baño de agua de temperatura controlada a 60°C, por dos horas equipado con un circulador.

Filtrar y tomar 3 alícuotas de 10.0 ml de la solución muestra y transferirlas a frascos volumétricos de 25.0ml. Un frasco se trata con ácido sulfúrico 0.5N y los dos frascos restantes con reactivo álcali, como se describe en el estándar.

2.4 PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DISOLUCION DE
CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

La investigación para encontrar un método adecuado de disolución de este medicamento, se inició con los métodos especificados para cápsulas de eritromicina base y tabletas de etilsuccinato dados por U.S.P. XX y sus suplementos, donde las condiciones son:

2.4.1 Cápsulas de Eritromicina base

Método: N° 1 (canasta)

Velocidad: 50 rpm

1º Medio de disolución: 900ml de buffer fosfato pH6.8 (0.2M)

2º Medio de disolución: 900ml de ácido clorhídrico 0.06N

Tiempo: 30 minutos.

Especificación: No menos del 80 % (Q) de eritromicina se disuelven en 120 minutos.

Procedimiento

Este método consiste en sumergir la cápsula en dos medios de disolución diferentes, en los primeros 30 minutos se coloca en los contenedores el buffer fosfato pH 6.8, luego

se cambia el medio, usando ácido clorhídrico 0.06N y se deja los siguientes 30 minutos.

2.4.2 Tabletas de Etilsuccinato de Eritromicina

Método: N° 2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm.

Medio de disolución: 900ml de ácido clorhídrico 0.1N

Tiempo: 45 minutos

Especificación: No menos del 75 % (Q) de etilsuccinato se disuelven 45 minutos.

Pasado el tiempo estipulado para la disolución, se aplicaron diferentes métodos de análisis para cuantificar el principio activo disuelto en cada uno de los medios mencionados anteriormente siendo éstos:

- Método de Xantidrol
- Método Microbiológico
- Método con reactivo álcali

Los resultados obtenidos no permitieron obtener una buena discriminación en los ensayos efectuados.

Luego se aplicaron otras condiciones y se cuantificó el principio activo disuelto, con los métodos antes mencionados, pero los resultados no fueron confiables.

Estas condiciones fueron:

A- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: 900ml de buffer fosfato pH 7.0

Tiempos: 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos.

B- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: 900ml de ácido clorhídrico 0.06N

Tiempos: 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos.

C- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: 900ml de ácido clorhídrico 1N

Tiempos: 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos.

D- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)

Velocidad: 50 rpm.

Medio de disolución: 900ml de buffer fosfato pH 6.8

Tiempo: 60 minutos

E- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)
Velocidad: 50 rpm
Medio de disolución: 900ml de Jugo Gástrico simulado
Tiempo: 45 minutos

F- Métodos: N°1 (canasta)
N°2 (paleta)
Velocidad: 50 rpm
Medio de disolución: 900ml de Jugo Intestinal simulado
Tiempo: 45 minutos

Agotados los esfuerzos por encontrar un medio de disolución sencillo y según bibliografía revisada se sabe que, dentro de las condiciones de disolución, se permite incorporar un 10% de solvente orgánico al medio de disolución, en aquellos casos en donde exista dificultad en la solubilidad del principio activo.

En base a esto se incorporó al medio de disolución, porcentajes diferentes de etanol.

Así se aplicó el siguiente método:

G- Método: N°1 (canasta)
Velocidad: 50 rpm
Medio de disolución: 900ml de buffer pH 7.6 con 10%
de etanol.
Tiempos: 30 minutos y 45 minutos.

El porcentaje de muestra disuelta se incrementa comparado con los otros medios usados anteriormente, aunque no fueron totalmente satisfactorios.

En los siguientes ensayos se incrementó el porcentaje de etanol y se encontró que la completa solubilidad del medicamento, se obtenía con un 43.8% del solvente orgánico

Por lo que las condiciones encontradas fueron:

PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DISOLUCION DE
CAPSULAS DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

H- Método: N°1 (canasta)

Velocidad: 50 rpm

Medio de disolución: 900ml de buffer fosfato pH 7.6
con 43.8% de etanol.

Tiempo: 45 minutos

Bajo estas condiciones el porcentaje de principio activo disuelto obtenido está en un rango del 81 al 84%.

3. TABLETAS DE ESTEARATO DE ERITROMICINA

Los métodos de análisis para cuantificar el principio activo disuelto fueron:

- Método Xantidrol
- Método Microbiológico

Para encontrar el método de disolución se efectuaron ensayos de manera similar que el estolato de eritromicina ya que se partió de la misma bibliografía, pero los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, ya que la solubilidad de este medicamento en todos los medios de disolución aplicados fué nula.

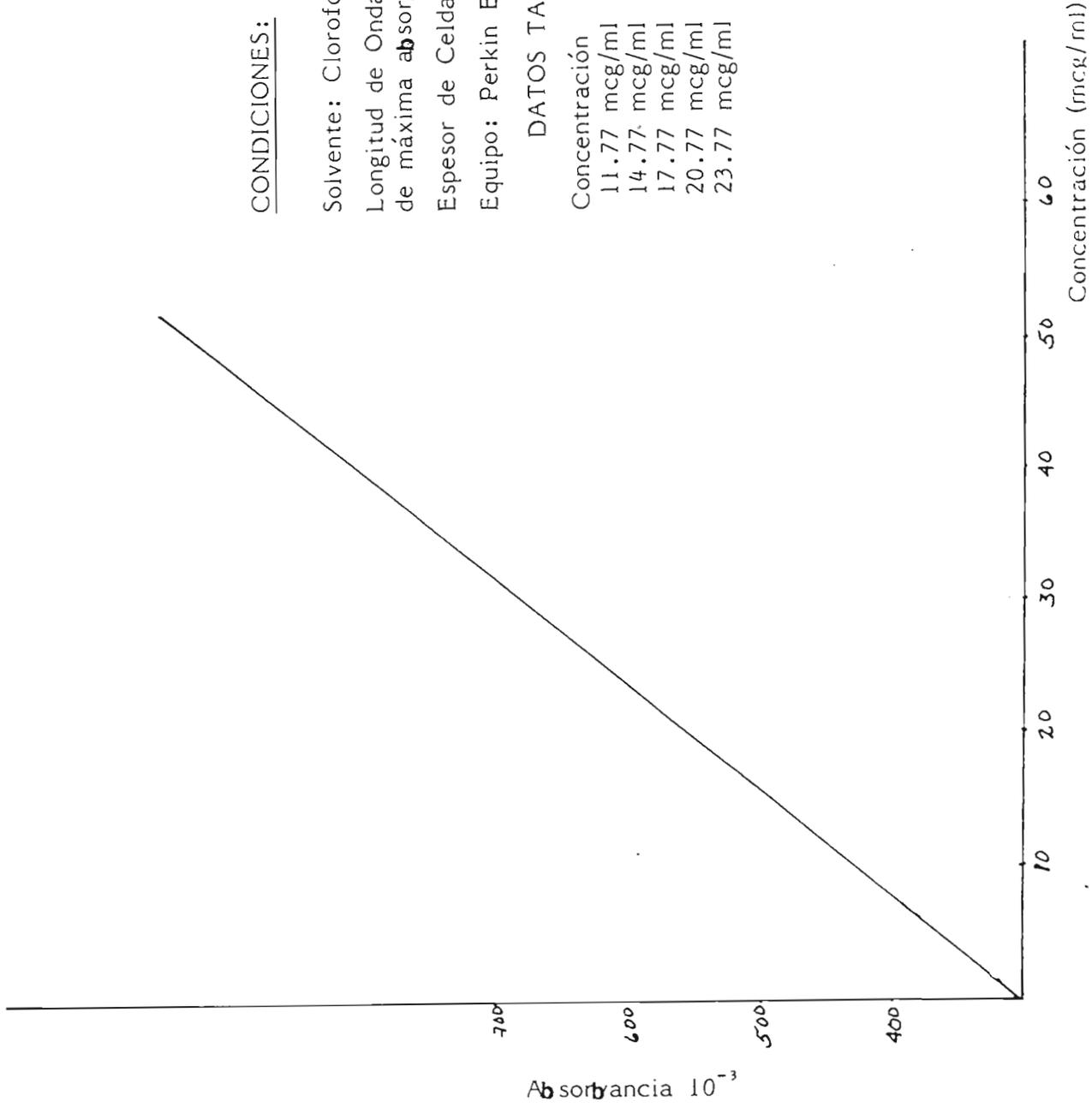
Quedando para un trabajo posterior investigar los medios de disolución adecuados para este principio activo.

La preparación de los reactivos utilizados en los diferentes métodos aparecen ubicados en el apéndice de este trabajo.

RESULTADOS DE ANALISIS FISICOS Y FISICOQUIMICOS DE TABLETAS
DE TRIMETOPRIN SULFAMETOXAZOLE 80/400 mg

LOTES	ANALISIS FISICOS			ANALISIS QUIMICOS			TRIMET. Unif. Dos
	DIAMETRO plg	ESPESOR plg	DUREZA Kg	SULFAM. Pureza %	TRIMET. Pureza %	SULFAMET. Unif. Dos.	
LA ₁	0.502	0.161	7.0	97.0	99.8	107.0-111.0% DSR= 1.76	97.2-107.0 DSR= 3.32
LA ₂	0.502	0.165	7.0	98.0	98.5	97.7-106.0% DSR= 2.81	98.4-109.0 DSR= 3.56
LB ₁	0.500	0.163	12.3	96.0	97.0	102.0-106.4% DSR= 1.63	89.0-102.4 DSR= 5.72
LB ₂	0.500	0.163	9.5	95.0	96.0	97.0-104.2% DSR= 2.88	81.0-90.2 DSR= 4.19
LC ₁	0.500	0.163	9.4	99.0	95.0	95.2-101.0% DSR= 2.26	96.0-105.5 DSR= 2.14
LC ₂	0.499	0.156	11.1	97.0	97.5	101.1-104.1% DSR= 1.22	91.0-96.5 DSR= 2.5

CURVA DE CALIBRACION DE TRIMETOPRIN



CONDICIONES:

Solvente: Cloroformo

Longitud de Onda de máxima absorbancia: 245 nm

Espesor de Celda: 1 cm

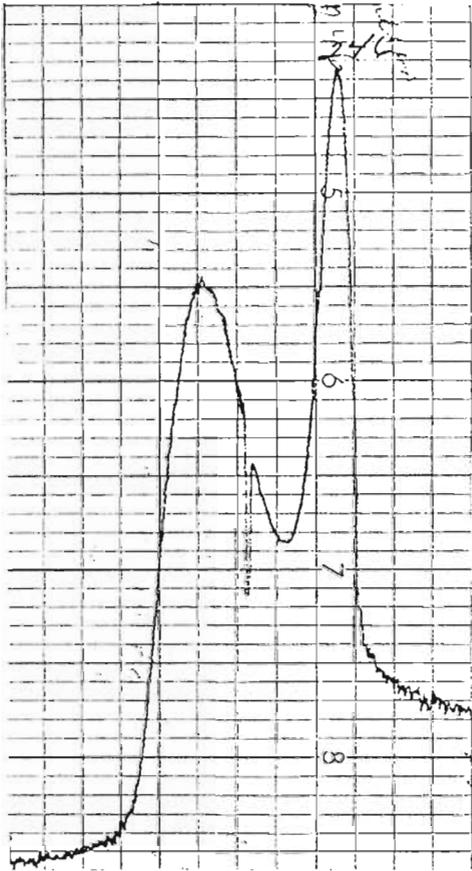
Equipo: Perkin Elmer Varian 634F

DATOS TABULADOS

Concentración	Absorbancia
11.77 mcg/ml	440
14.77 mcg/ml	485
17.77 mcg/ml	552
20.77 mcg/ml	606
23.77 mcg/ml	650

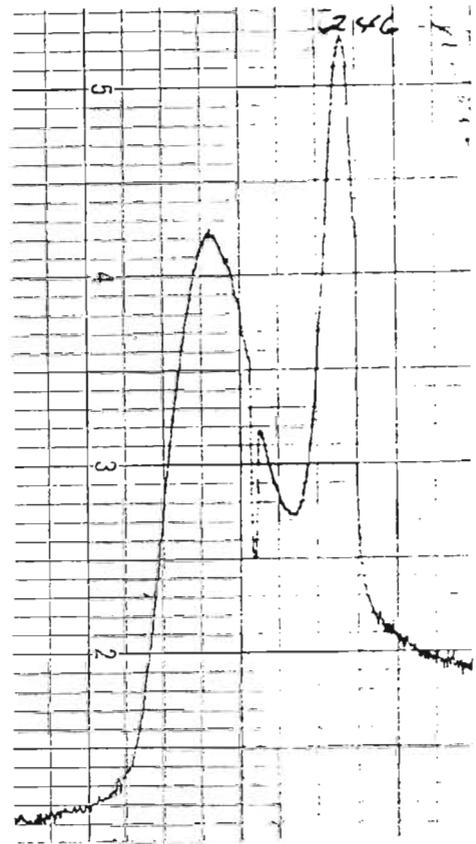
GRAFICO N° 3

ESPECTRO DE ABSORCION DE TRIMETOPRIN
EN CLOROFORMO



Espectro de Absorción de
Muestra

$C = 17.77 \text{ mcg/ml}$



Espectro de Absorción de
Stándar

$C = 17.77 \text{ mcg/ml}$

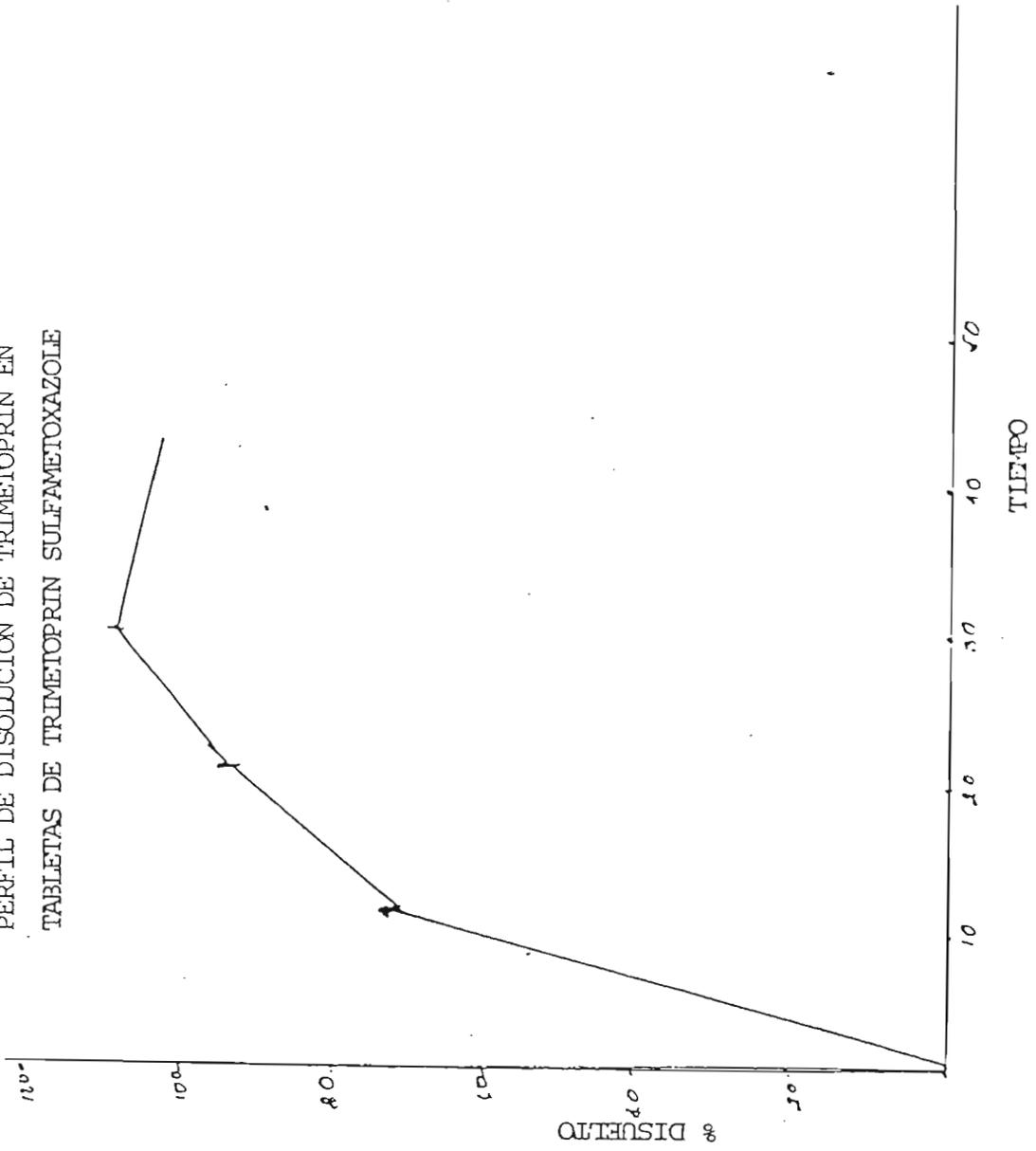
CUADRO N° 4

PORCENTAJE PROMEDIO DISUELTO DE CINCO LOTES ANALIZADOS
Y PROMEDIOS DISUELTOS DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS DE
TRIMETOPRIN-SULFAMETOXAZOLE EN DIFERENTES TIEMPOS PARA
OBTENER EL PERFIL DE DISOLUCION

TIEMPO	PROMEDIO DISUELTO EN CADA MUESTRA					PROMEDIO
	LA ₁	LA ₂	LB ₁	LB ₂	LC ₁	
10	71%	72%	72%	73%	71%	72%
20	96%	97%	96%	92%	94%	95%
30	110%	109%	112%	110%	112%	110%
45	101%	104%	105%	103%	107%	105%

GRAFICO N 5

PERFIL DE DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN
TABLETAS DE TRIMETOPRIN SULFAMETOXAZOLE



CUADRO N° 6

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LA₁

Nº	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	630.2	684.5	90.4	113.0
2	646.9	651.5	86.0	107.5
3	640.7	669.0	88.3	110.3
4	636.5	659.0	87.0	108.7
5	627.9	659.0	87.0	108.7
6	639.9	630.0	83.2	104.0

$$\bar{X} = 108.7$$

$$S = 2.98$$

$$CV = 2.74$$

$$S_m = 1.22$$

\bar{X} = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

S_m = Error Estándar

CUADRO N° 7

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LA₂

N°	PESO mg	ABSORBANCIA x 10 ⁻³	mg DISUELTO	%
1	633.4	597.0	80.1	100.1
2	643.8	596.0	79.9	100.0
3	629.9	617.0	82.8	103.7
4	628.5	612.0	82.1	102.6
5	631.1	618.0	82.9	103.7
6	635.0	655.0	87.8	110.0

$$\bar{X} = 103.3$$

$$S = 3.65$$

$$CV = 3.53$$

$$Sm = 1.49$$

X = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 8

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400

LOTE LB₁

N°	PESO mg	· ABSORBANCIA x 10 ⁻³	· mg DISUELTO	%
1	621.1	536.0	70.0	87.5
2	629.9	600.5	78.4	98.0
3	631.2	620.0	80.9	101.2
4	620.0	560.0	73.1	91.4
5	647.0	555.0	72.4	90.5
6	630.0	610.0	79.6	99.5

X = 94.69

X = Promedio

S = 5.30

S = Desviación Estándar

CV = 5.59

CV = Coeficiente de variación

Sm = 2.16

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 9

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LB₂

N°	PESO mg	·ABSORÉANCIA x 10 ⁻³	· mg DISUELTO	%
1	613.1	481.5	67.4	84.2
2	635.4	471.0	66.0	82.5
3	629.8	501.5	70.2	87.5
4	655.0	504.0	70.6	88.2
5	622.0	447.5	62.6	78.2
6	631.0	505.0	70.7	88.4

$$X = 84.84$$

$$S = 4.02$$

$$CV = 4.74$$

$$Sm = 1.64$$

X = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 10

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400

LOTE LC₁

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	625.7	581.0	78.6	98.3
2	639.7	540.0	73.1	91.3
3	638.3	560.5	75.8	94.8
4	638.8	537.5	72.7	90.9
5	635.6	552.5	74.7	93.4
6	634.3	585.0	79.1	98.9

$X = 94.64$

$S = 3.41$

$CV = 3.60$

$Sm = 1.39$

X = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 11

DISOLUCION DE TRIMETOPRIN EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LC₂

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	630.0	536.5	78.5	98.1
2	637.1	540.0	79.0	98.8
3	631.3	505.0	73.9	92.2
4	634.2	513.0	75.1	93.8
5	630.0	533.0	78.1	97.5
6	632.9	527.0	77.1	96.4

$$\bar{X} = 96.13$$

$$S = 2.57$$

$$CV = 2.67$$

$$Sm = 1.05$$

X = Promedio

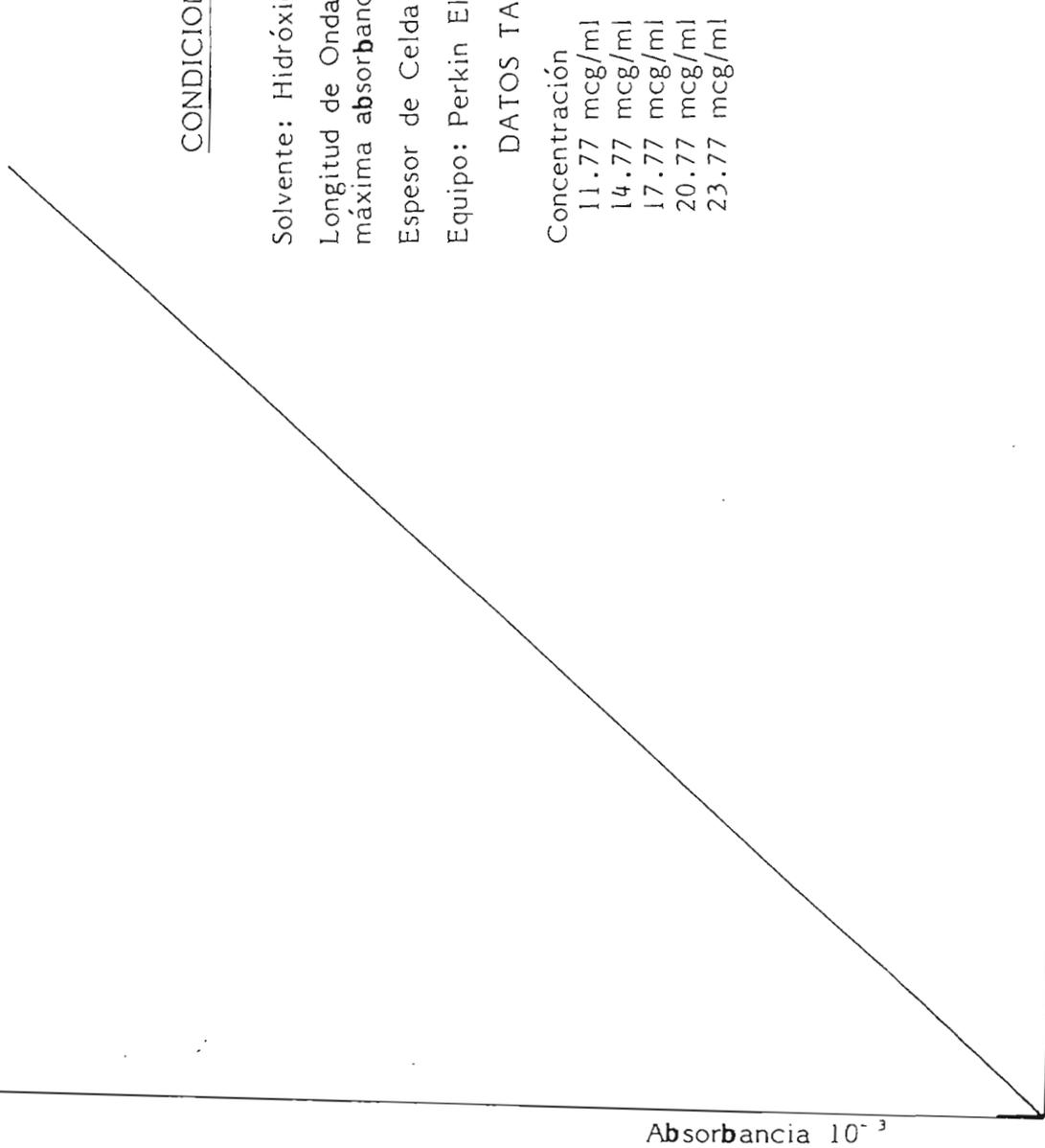
S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

GRAFICO Nº 12

CURVA DE CALIBRACION DE SULFAMETOXAZOLE



CONDICIONES

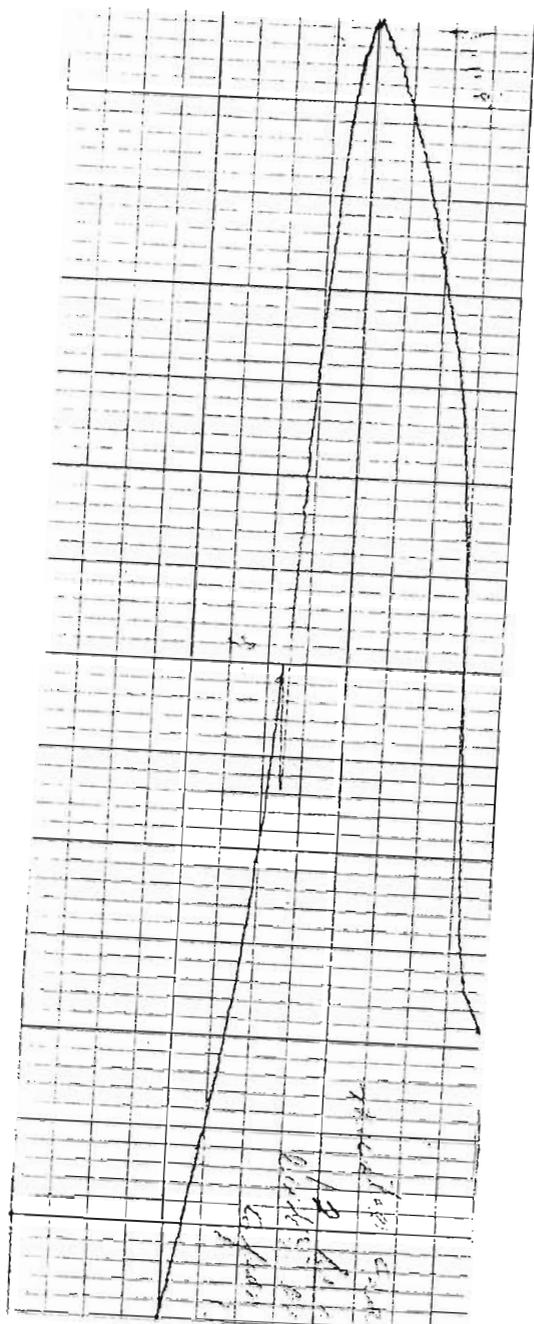
Solvente: Hidróxido de Sodio 0.1N
Longitud de Onda
máxima **absorbancia**: 256 nm
Espesor de Celda: 1 cm
Equipo: Perkin Elmer **Varian 634F**

DATOS TABULADOS

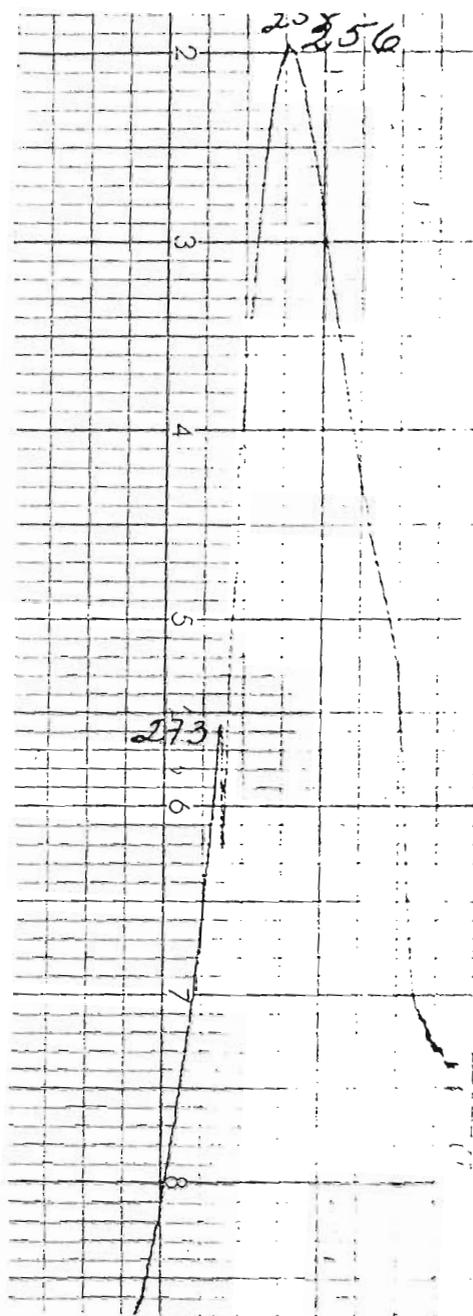
Concentración	Absorbancia
11.77 mcg/ml	900
14.77 mcg/ml	950
17.77 mcg/ml	1025
20.77 mcg/ml	1100
23.77 mcg/ml	1150

Concentración (mcg/ml)

GRAFICO Nº 13

ESPECTRO DE ABSORCION DE SULFAMETOXAZOLEEN NaOH 0.1NEspectro de Absorción de
Muestra

C = 17.77 mcg/ml

Espectro de Absorción de
Estándar

C = 17.77 mcg/ml

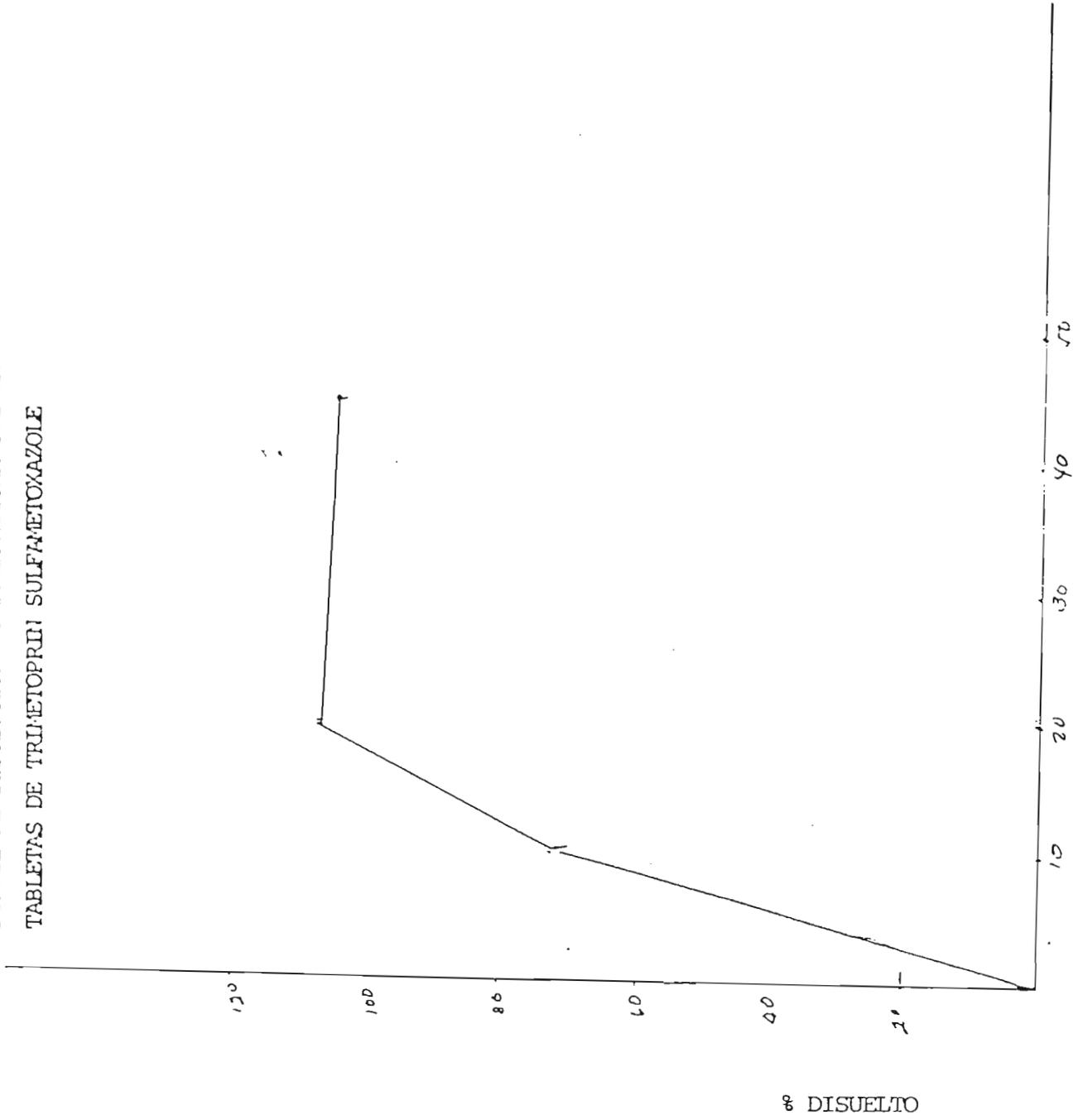
GRAFICO N° 14

PORCENTAJE PROMEDIO DISUELTO DE 5 LOTES
 ANALIZADOS Y PROMEDIOS DISUELTOS DE SULFAMETOXAZOLE
 EN TABLETAS DE TRIMETOPRIN-SULFAMETOXAZOLE EN DIFERENTES
 TIEMPOS PARA OBTENER EL PERFIL DE DISOLUCION.

TIEMPO MINUTOS	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA MUESTRA				PROMEDIO	
	LA ₁	LA ₂	LB ₁	LB ₂		LC ₁
10	70%	71%	69%	71%	72%	71%
20	107%	108%	106%	106%	107%	107%
30	104%	106%	103%	103%	108%	107%
45	104%	106%	104%	104%	104%	105%

GRAFICO N 15

PERFIL DE DISOLUCION DE SULFAMETIOXAZOLE EN
TABLETAS DE TRIMETOPRIM SULFAMETIOXAZOLE



CUADRO N° 16

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LA₁

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	630.2	1075.5	407.0	101.7
2	646.9	1068.0	404.1	101.0
3	640.7	1095.0	414.4	103.6
4	636.5	1081.0	409.0	102.3
5	627.9	1073.0	406.1	101.5
6	639.9	1060.0	401.1	100.3

X = 101.74

X = Promedio

S = 1.13

S = Desviación Estándar

CV = 1.11

CV = Coeficiente de variación

Sm = 0.46

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 17

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400

LOTE LA₂

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	g
1	630.0	1080.0	405.4	102.0
2	637.1	1105.5	415.0	104.0
3	631.3	1100.0	413.0	103.3
4	634.2	1104.5	415.0	104.0
5	630.0	1101.5	413.5	104.1
6	632.9	1101.5	413,5	104.1

X = 103.13

S = 2.23

CV = 2.16

Sm = 0.91

X = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variacion

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 18

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LB₁

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	621.1	1075.5	408.6	102.1
2	629.9	1092.5	415.0	103.7
3	631.2	1115.5	423.8	105.9
4	620.0	1044.0	396.6	99.1
5	647.0	1111.5	422.5	105.5
6	630.0	1063.5	404.0	101.0

X = 102.92

S = 2.65

CV = 2.57

Sm = 1.08

X = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 19

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LB₂

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	613.1	1052.5	402.0	100.5
2	635.4	1052.5	402.0	100.5
3	629.8	1064.5	406.7	101.7
4	655.0	1044.5	399.1	99.8
5	622.0	1031.5	394.0	98.5
6	631.0	1031.1	393.9	98.5

X = 99.91

X = Promedio

S = 1.25

S = Desviación Estándar

CV = 1.25

CV = Coeficiente de variacion

Sm = 0.51

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 20

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
 TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400

LOTE LC₁

N°	PESO mg	ABSORBANCIA $\times 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	625.7	1071.5	404.2	101.0
2	639.7	1033.0	389.6	97.4
3	638.3	1052.0	396.8	99.2
4	638.8	1076.5	406.0	101.5
5	635.6	1082.0	408.1	102.0
6	634.3	1075.0	405.5	101.4

\bar{X} = 100.43

\bar{X} = Promedio

S = 1.77

S = Desviación Estándar

CV = 1.76

CV = Coeficiente de variacion

Sm = 0.72

Sm = Error Estándar

CUADRO N° 21

DISOLUCION DE SULFAMETOXAZOLE EN TABLETAS
TRIMETOPRIN - SULFAMETOXAZOLE 80/400LOTE LC₂

N°	PESO mg	ABSORBANCIA, $\bar{x} \cdot 10^{-3}$	mg DISUELTO	%
1	630.0	1080.0	405.4	101.4
2	637.1	1105.5	415.0	103.7
3	631.3	1100.0	413.0	103.2
4	634.2	1104.5	415.0	103.7
5	630.0	1101.5	413.5	103.4
6	632.9	1075.0	403.5	100.9

$$\bar{X} = 102.71$$

$$S = 1.25$$

$$CV = 1.22$$

$$Sm = 0.51$$

\bar{X} = Promedio

S = Desviación Estándar

CV = Coeficiente de variación

Sm = Error Estándar

CUADRO N^o 22
CAPSULAS DE ESTOLATO DE
ERITROMICINA DE 250 mg

LOTES	ANALISIS FISICOS		ANALISIS FISICOQUIMICOS	
	Longitud plg	Tiempo de de- sintegración Min	PUREZA %	Uniformidad de dosis.
L A ₁	0.856	3	95.0	95.0-98.3% DSR = 0.09
L A ₂	0.923	3	94.0	94.2-99.6% DSR = 0.38
L B ₁	0.923	4	98.0	96.1-99.2% DSR = 0.077
L B ₂	0.919	5	105.0	102.0-106.0% DSR = 0.077
L C ₁	0.885	3	95.0	94.5-100.9% DSR = 0.062
L C ₂	0.885	4	98.0	95.0-100.4% DSR = 0.15

CURVA DE CALIBRACION DE ESTOLATO DE ERITROMICINA

CONDICIONES:

Solvente: Reactivo Alcali

Longitud de onda

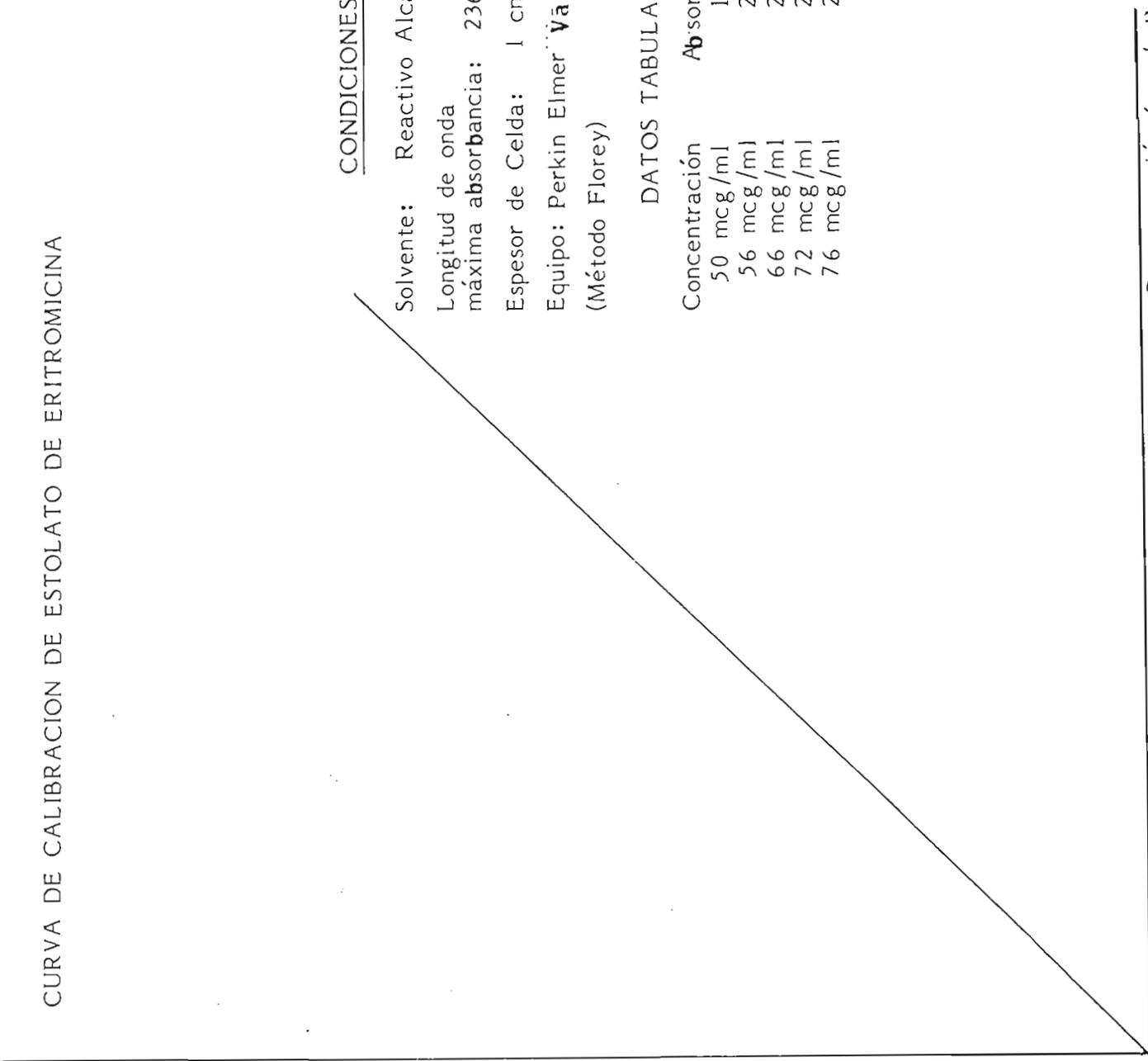
máxima absorbancia: 236 nm

Espesor de Celda: 1 cm

Equipo: Perkin Elmer **Varian 634F**
(Método Florey)

DATOS TABULADOS

Concentración	Absorbancia
50 mcg/ml	193
56 mcg/ml	202
66 mcg/ml	222
72 mcg/ml	235
76 mcg/ml	245



CUADRO N° 24

RESULTADOS OBTENIDOS EN LA CUANTIFICACION
 DEL ESTOLATO DE ERITROMICINA EN
 CAPSULAS DE 250 mg POR LOS METODOS ESPECTROFOTOMETRICO
 VISIBLE (XANTIDROL) Y ESPECTROFOTOMETRICO
 ULTRAVIOLETA (BUFFER FOSFATO pH7)

N° Lote	Método Espectrofotométrico Visible.		Método Espectrofotométrico Ultravioleta	
	mg	RECOBRO %	mg	RECOBRO %
LA ₁	252.3	100.9	252.2	100.8
LA ₂	257.1	102.8	253.2	101.3
LB ₁	244.5	97.8	276.4	110.5
LB ₂	236.7	94.7	263.9	105.6
LC ₁	237.7	94.8	263.3	105.3

\bar{X}	98.2	104.7
S	0.26	0.27
Cv	3.68	3.78
Sm	1.61	1.76

TABLETA DE ESTEARATO DE ERITROMICINA 500 mg

LOTES	DIAMETRO Plg	FISICAS		TIEMPO DE DESINTEGRACION min	FISICOQUIMICAS	
		ESESOR Plg	DUREZA Kg		UNIFORMIDAD DE DOSIS	PUREZA
L A ₁	0.711	0.353	9.4	6	98.3-101.5% DSR = 1.04	100.0%
L A ₂	0.785	0.345	10.1	6	94.3-96.1% DSR = 0.38	95.0%
L B ₁	0.746	0.346	6.5	5	105.1-106.9% DSR = 0.30	106.0%
L B ₂	0.752	0.327	10.0	6	100.5-103.0% DSR = 1.10	102.0%
L C ₁	0.752	0.317	9.2	6	98.1-101.5% DSR = 2.06	100.0%
L C ₂	0.749	0.327	10.1	3	94.5-96.6% DSR = 0.59	94.0%

VI. DISCUSION

DISCUSION

En los cuadros (1,22,25) correspondientes a las determinaciones físicas y fisicoquímicas, se observa que los resultados obtenidos de cada uno de los lotes analizados están dentro de las especificaciones establecidas por la U.S.P. XX.

En el cuadro (1) se observa que para el lote LB₁ de Trimetoprin - Sulfametoxazole, el resultado del tiempo de desintegración y el porcentaje de principio activo disuelto, éstos son similares a los resultados de los demás lotes con menor dureza, lo que permite indicar que, para ese lote un valor alto de dureza no impacta en los resultados de disolución.

La uniformidad de dosis se realizó por medio de la variación de peso, según requerimientos de los suplementos de U.S.P. XX; los resultados se encuentran dentro del 85% al 115% sobre lo rotulado y su desviación estándar relativa es menor que 6.0%. La uniformidad de dosis en cuanto a variación de peso fué aplicada basada en que la concentración de principio activo excede a 50 mg.

El cuadro (4,14) corresponde a los resultados de la prueba de disolución de Trimetoprin y Sulfametoxazole en cuanto a su perfil de disolución y se observa, que después de transcurridos 10 minutos alcanzan niveles del 71% de

principio activo disuelto para sulfametoxazole y 72% para trimetoprín, y que luego transcurridos los 20 minutos, los valores obtenidos están al rededor del 100%.

Los gráficos 5 y 15 corresponden a los perfiles de disolución de trimetoprín y sulfametoxazole donde se puede observar que a los 20 minutos, alcanzan altos valores de porcentaje de principio activo disuelto, lo que nos indica que este medicamento tiene una alta velocidad de disolución, ya que en tiempo corto alcanzan valores de porcentajes disueltos bastante altos.

Los gráficos 3 y 13 corresponden a los espectros de absorción de trimetoprín y sulfametoxazole, tanto de muestra como estándar; donde se puede observar que el de la muestra es similar al de el estándar y además determinan su longitud de onda de máxima absorción.

Los gráficos 2 y 12 proporcionan la información sobre la linealidad del método que permite concluir que a 245 nm en solvente cloroformo para trimetoprín y a 256 nm en solvente hidróxido de sodio 0.1N para sulfametoxazole, en celda de 1cm se cumple la Ley de Beer a un rango de concentración de 11.77 a 23 mcg/ml.

Los cuadros del 6 al 11 y del 16 al 21 corresponden a las pruebas de disolución para trimetoprín y sulfametoxazole, se observa que todos los lotes analizados presentan un porcentaje de principio activo disuelto mayor al valor de Q.

No fué posible encontrar condiciones óptimas para determinar disolución en tabletas de trimetoprín - sulfamotaxazole a concentración de 160/800, utilizando las condiciones establecidas en la concentración de 80/400; no se obtuvieron resultados que podrían discriminar lotes buenos de malos; al investigar sobre el proceso de fabricación utilizado para ambas concentraciones, se encontró diferencias en su proceso, lo que de una forma u otra interfiere en obtener reproducibilidad bajo las condiciones establecidas.

Con el fin de evidenciar la influencia del proceso de fabricación, se fabricó un lote ensayo para ambas concentraciones, usando el mismo proceso de fabricación, sin embargo, los resultados obtenidos no se consideran válidos, ya que fué evidenciada la influencia de la materia prima usada en cuanto a su tamaño de partícula en el comportamiento de disolución.

El gráfico (23) corresponde a cápsulas de estolato de eritromicina, que nos permite comprobar que a 236nm en solvente buffer fosfato pH 7.0 en un rango de concentración de 50 mcg/ml a 76 mcg/ml se cumple la Ley de Beer.

En los ensayos preliminares practicados en la disolución de cápsulas de estolato de eritromicina, no se obtuvieron resultados concluyentes, la adición de 43.8% de etanol, podría considerarse como un método que puede ser usado, sin embargo el alto porcentaje de solvente orgánico no es recomendado, ya que no refleja las condiciones a que el producto

se ve sometido en condiciones in vivo.

Los métodos de análisis efectuados para evaluar la cantidad de principio activo disuelto de estolato de eritromicina, fueron: dos no oficiales y el oficial. Los datos no oficiales corresponden:

A- Método de Xantidrol

B- Método de Buffer Fosfato pH 7.0

Los resultados obtenidos en estos métodos, aparecen en la tabla (24), ambos métodos demuestran una confiabilidad relativa, ya que los parámetros estadísticos obtenidos para ambos métodos aparecen en la tabla.

Conforme a la prueba de significancia no se encontró, diferencia significativa en ambos métodos, lo que permite inferir una correlación entre ambos.

El método oficial: microbiológico, es un método efectivo para determinar la cantidad de principio activo disuelto de eritromicina.

Ya que, por los resultados obtenidos en relación a los métodos no oficiales es el más confiable por presentar mayor especificidad.

Para tabletas de estearato de eritromicina y cápsulas de estolato de eritromicina, no se efectuaron estudios de perfil de disolución, por presentarse dificultades en la metodología.

CONCLUSIONES

- De los resultados obtenidos, al efectuar el perfil de disolución, en las tabletas de trimetoprín - sulfametoxazole, se puede concluir que este medicamento, posee una alta velocidad de disolución ya que, en un tiempo corto se alcanzan valores de porcentaje disuelto, que se encuentran dentro de las especificaciones dadas por la U.S.P. XX.

- El método encontrado para tabletas de trimetoprín - sulfametoxazole, presenta ventajas, ya que además de obtenerse una reproducibilidad de datos satisfactorios; resulta económico porque el solvente usado es ácido clorhídrico diluido.

- Bajo las condiciones:
 - METODO : Nº 1 (canasta)
 - VELOCIDAD : 100 rpm
 - MEDIO DE DISOLUCION: Acido clorhídrico diluido 7:100
 - TIEMPO : 20 minutos
 - LONGITUD DE ONDA
 - MAXIMA : Trimetoprín 245 nm. previa extracción con cloroformo.
 - Sulfametoxazole 256 nm.

ESPECIFICACION : No menos del 75% (Q) de la cantidad rotulada de trimetoprin y sulfametoxazole se disuelven en 20 minutos.

- Se considera que este método de trimetoprin - sulfameto_xazole es un aporte para la Industria Farmacéutica, porque permite evaluar la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado, y hasta el momento no hay un método oficial para este medicamento.

Considerando el elevado consumo de este medicamento en el mercado, es de gran importancia, poder estar asegurando su eficacia terapéutica.

- El método encontrado para cápsulas de estolato de eritromicina, se puede usar para poder estar diferenciando un lote bueno de un lote malo; sin embargo no se podría correlacionar con un estudio de biodisponibilidad ya que, el solvente utilizado, por tener un porcentaje de 43.8% de etanol, no estaría reflejando las condiciones a que sería sometido el medicamento en condiciones in vivo.
- Con respecto, al estudio realizado en las tabletas de estearato de eritromicina, no se pudo establecer condi-

- ciones de una metodología de disolución adecuada; ya que, no se logró encontrar un medio en el cual se pudiera disolver dicho producto. Por lo que queda la inquietud para estudios posteriores.

VIII. APENDICE

BIBLIOTECA
MUSEO ARCHEOLOGICO
MILANO

ITALIA
MILANO

APENDICE

UNIFORMIDAD DE DOSIS

TABLETAS

Pesar cuidadosamente 10 tabletas, individualmente; calcular el peso promedio. De los resultados del ensayo obtenido, como se indica en la monografía individual, calcule el contenido de ingredientes activos en cada una de las 10 tabletas, asumiendo que hay distribución homogénea del ingrediente activo.

CAPSULAS

Pesar cuidadosamente 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de conservar la identidad de cada cápsula, remueva el contenido de cada cápsula con un hisopo, teniendo cuidado que no quede residuo en cada cápsula, pese las cápsulas vacías individualmente y calcule para cada cápsula el peso neto de su contenido.

EJEMPLO:

PESO DE LAS TABLETAS

- 1) 634.4 mg
- 2) 648.1 mg

- 3) 636.5 mg
- 4) 627.9 mg
- 5) 636.5 mg
- 6) 639.9 mg
- 7) 630.2 mg
- 8) 628.5 mg
- 9) 635.3 mg
- 10) 633.7 mg

PESO PROMEDIO: 636.5 mg

SE ENCUENTRAN LOS MILIGRAMOS DISUELTOS MEDIANTE LA
ECUACION:

$$C = \frac{A_m \times C_{st} \times F_d}{A_{st}}$$

A_m = Absorbancia de la muestra
 C_{st} = Concentración del estándar
 F_d = Factor de dilución
 A_{st} = Absorbancia del estándar

$$C = \frac{.472 \times 20\text{mcg/ml} \times 1000}{.473 \times 1000}$$

$$= 17.9\text{mg}$$

PESO REAL : 159.1mg

159.1mg ----- 17.9mg

636.5mg ----- X

$$X = 79.9\text{mg}$$

79.9mg ----- 636.5mg

X ----- 634.4mg (X)

$$X = 79.7\text{mg}$$

PORCENTAJE SOBRE LO ROTULADO

80.0mg ----- 100%

79.7mg ----- X

$$X = 99.6\%$$

$$Fd = \frac{\text{Volúmenes aforados}}{\text{Alícuotas tomadas}}$$

20mg ----- 100ml

⋮
⋮
⋮

10ml ----- 100ml

⋮
⋮
⋮

1ml (20mcg/ml)

REQUERIMIENTOS PARA UNIFORMIDAD DE DOSIS

TABLETAS

A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, los requerimientos para uniformidad de dosis son cumplidos, si las 10 tabletas están dentro del rango de 85% al 115% y su desviación estándar relativa es menor o igual a 6.0%.

CAPSULAS

A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, los requerimientos para uniformidad de dosis son cumplidos, si 9 de las 10 cápsulas ensayadas están dentro del rango de 85% al 115% y ninguna debe estar fuera del rango de 75% al 125% de lo rotulado y su desviación estándar relativa es menor o igual que 6.0%.

PREPARACION DE REACTIVOS

MEDIO DE DISOLUCION ACIDO CLORHIDRICO (7:100)

Proporcionar agitación mecánica fuerte y constante en el agua a utilizar y después aplicar vacío para desaerear.

Medir 420 ml de ácido clorhídrico concentrado, diluirlo en 2000 ml de agua, agitar y llevar a volúmen de 6000 ml con agua desaereada.

PREPARACION DE BUFFER pH 8

Pesar 16.73g de fosfato de potasio dibásico y 0.523g de fosfato de potasio monobásico y llevar a 100ml con agua. Luego esterilizarlo.

PREPARACION DE SOLUCION DE XANTIDROL

Disolver 10mg de Xantidrol en unos 90 ml de ácido acético glacial, agréguese 1ml de ácido clorhídrico y complétese el volúmen a 100 ml con ácido acético glacial.

REACTIVO ALCALI

Pesar 42.0g de fosfato de sodio ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), disolver en 125 ml de NaOH 0.5N más 100 ml de agua purificada y calentar en baño de vapor para facilitar la disolución, llevar a volúmen de 250.0ml con agua purificada y filtrar.

BUFFER FOSFATO pH 7.0

Pesar 13.55g de fosfato de potasio monobásico y de 27.20g de fosfato de potasio dibásico, en 5 litros de agua purificada.

SOLUCION FOSFATO DE POTASIO 0.2M

Disolver 27.22g de fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4) en agua y llevarlo a volúmen de 1000ml con agua libre de CO_2 .

HIDROXIDO DE SODIO 0.2M

Disolver 8g de Hidróxido de sodio y llevarlo a volúmen de 1000ml con agua libre de CO_2 .

BUFFER FOSFATO pH 6.8 (0.2M)

Tomar 50ml de solución fosfato de potasio monobásico más 22.4ml de solución de hidróxido de sodio (0.2M) y llevarlo a volúmen de 200 ml con agua libre de CO_2 .

ACIDO CLORHIDRICO 0.06N

Tomar una alícuota de ácido clorhídrico 1N y hacer diluciones adecuadas para obtener la concentración deseada.

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

- 1- Anderson Bendush, Remington's Pharmaceutical Sciences
16^a Edición, Mack Publishing Co. Easton Pennsylvania,
1980.
- 2- Colombo Bruno M, Control of Physical Properties in
Pharmaceutical Forms. Organizaciones Editoriales
Médico Farmacéuticas, Milano, Italia, 1978.
- 3- Florey Klauss, Analytical Profiles of Drug Substances,
Vol. 1,2,7, Academic Press, New York, 1976.
- 4- Lachman L. Lieberman H. and Kanig J.L. The Teory and
Practice of Industrial Pharmacy. Lea and Febiger
Philadelphia, 1970.
- 5- Lewis J. Lesson Ph. D and J. Thuro Carstensen Ph.D,
Dissolution Thechnology, Industrial Pharmaceutical
Thechnology, Section of the academy of Pharmaceutical
Science.

- 5- Santos Quiroz R.I., Biodisponibilidad del Estolato de Eritrimicina, Tesis, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, 1976.
- 7- Sbarbati nadelman, N.E, Estabilidad de Medicamentos, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1975.
- 8- The Pharmacopeia of the United States of America, ed. XX, Editorial Twinbrock Parkway, Inc. 1980.
- 9- The Pharmacopeia of the United States of America, ed. XXI, Editorial Twinbrock Parkway, Inc. 1985.
- 10- The United States Pharmacopeia Convention Inc. Supplement 3 y 4 U.S.P. XX / N.F. XV. 1982.