



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE CLORANFENICOL  
DE ALGUNOS PRODUCTOS DEL MERCADO NACIONAL**

**T E S I S**

**MARIA SOLEDAD SOSA ESPINDOLA**

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**1 9 8 2**



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.

JÚRADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

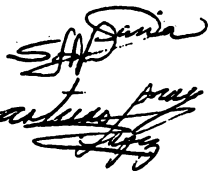
PRESIDENTE: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
VOCAL: Q.F.B. FERNANDO ABADIA CLEMENTE  
SECRETARIO: M. en C. ARTURO LOPEZ ANAYA  
1er. SUPLENTE: Q.F.B. HECTOR JESUS JARA FARJEAT  
2o. SUPLENTE: Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química  
de la U.N.A.M.

SUSTENTANTE: MARIA SOLEDAD SOSA ESPINDOLA

ASESOR DE TEMA: M. en C. ARTURO LOPEZ ANAYA



GRACIAS A DIOS  
POR HABERME PERMITIDO  
LLEGAR HASTA AQUI

A MIS PADRES  
POR LA CONFIANZA Y EL CARINO  
QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO

A MIS HERMANOS  
RAUL, MA. ELENA,  
ENRIQUE, MA. DOLORES  
Y SU ESPOSO

A MIS MAESTROS

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO  
A ARTURO LOPEZ ANAYA POR SU  
VALIOSA DIRECCION

A MIS COMPANEROS  
Y AMIGOS

## C O N T E N I D O

CAPITULO	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	7
III. PARTE EXPERIMENTAL	13
IV. RESULTADOS	26
V. DISCUSION	41
VI. CONCLUSIONES	64
VII. BIBLIOGRAFIA	67

## T A B L A S

- I. Medicamentos comerciales de cloranfenicol estudiados.
- II. Resultados de las determinaciones de control de calidad de los productos comerciales con 250 mg de cloranfenicol.
- III. Resultados de la reproducibilidad de la determinación de cloranfenicol en HCl 0.1N obtenidos en diferentes días.
- IV. Parámetros de análisis de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados de las cinco curvas patrón de cloranfenicol en HCl 0.1N pH 1.2.
- V. Resultados del estudio del perfil de disolución de cápsulas de cloranfenicol de 7 diferentes productos comerciales, por el método de canastillas a 100 r.p.m.
- VI. Resultados del estudio del perfil de disolución de cápsulas de cloranfenicol de 12 diferentes productos comerciales, por el método de propelas a 75 r.p.m.
- VII. Resultados de estudio del perfil de disolución de cápsulas de cloranfenicol de 12 diferentes productos comerciales, por el método de propelas a 50 r.p.m.
- VIII. Resultados del estudio del perfil de disolución de cápsulas de cloranfenicol de 12 diferentes productos comerciales, por el método de propelas a 25 r.p.m.

- IX. Constantes de velocidad de disolución de siete productos - de cloranfenicol por el método de canastillas a 100 r.p.m.
- X. Constantes de velocidad de disolución de doce productos de cloranfenicol por el método de propelas a 75 r.p.m.
- XI. Constantes de velocidad de disolución de doce productos de cloranfenicol por el método de propelas a 50 r.p.m.
- XII. Constantes de velocidad de disolución de doce productos de cloranfenicol por el método de propelas a 25 r.p.m.
- XIII. Resultados obtenidos de la eficiencia de disolución para - cada método de disolución (área bajo la curva).
- XIV. Parámetros de análisis de regresión lineal por el método - de mínimos cuadrados para la correlación entre la eficien- cia de disolución del método de canastillas a 100 r.p.m. y la eficiencia de disolución del método de propelas a 75, - 50 y 25 r.p.m.
- XV. Resultados de la correlación entre la eficiencia de disolu- ción de doce productos de cloranfenicol contra la velocidad de agitación por el método de propelas.
- XVI. Resultados de la correlación entre el logaritmo de la efi- ciencia de disolución de doce productos de cloranfenicol - contra la velocidad de agitación por el método de propelas.



## F I G U R A S

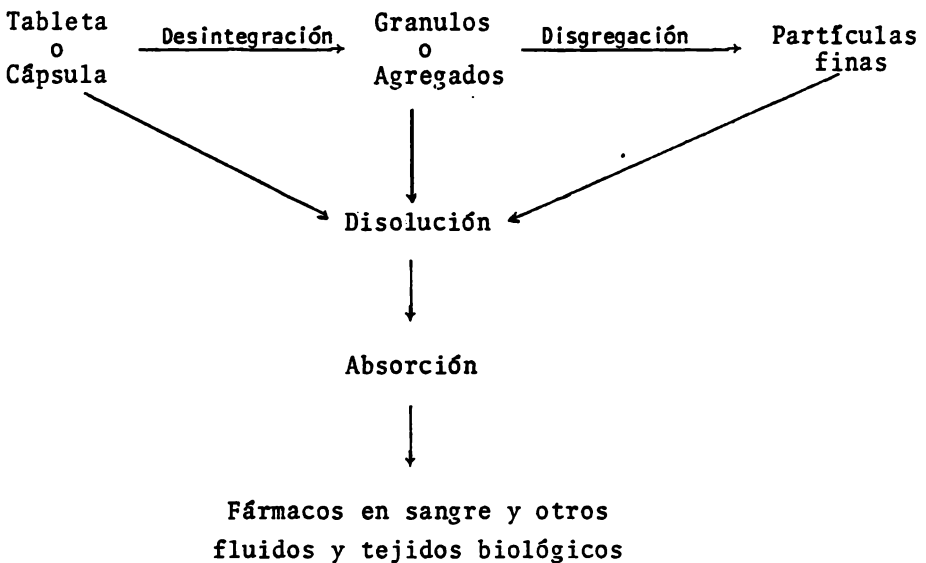
1. Espectro de absorción en ultravioleta de una solución de cloranfenicol levógiro estandar 20 mcg/ml en agua.
2. Espectro de absorción de infrarrojo de una muestra de cloranfenicol levógiro estandar sobre bromuro de potasio.
3. Curva patrón promedio de cloranfenicol levógiro estandar en HCl 0.1N pH 1.2
4. Gráfica de Por ciento disuelto de cloranfenicol contra tiempo a partir de siete productos comerciales por el método de canastillas a 100 r.p.m.
5. Gráfica de Por ciento disuelto de cloranfenicol contra tiempo a partir de doce productos comerciales por el método de propelas a 75 r.p.m.
6. Gráfica de Por ciento disuelto de cloranfenicol contra tiempo a partir de doce productos comerciales por el método de propelas a 50 r.p.m.
7. Gráfica de Por ciento disuelto de cloranfenicol contra tiempo a partir de doce productos comerciales por el método de propelas a 25 r.p.m.
8. Gráfica de cantidad remanente por disolverse de siete productos de cloranfenicol contra tiempo por el método de canastillas a 100 r.p.m.

9. Gráfica de cantidad remanente por disolverse de doce productos de cloranfenicol contra tiempo por el método de propelas a 75 r.p.m.
10. Gráfica de cantidad remanente por disolverse de doce productos de cloranfenicol contra tiempo por el método de propelas a 50 r.p.m.
11. Gráfica de cantidad remanente por disolverse de doce productos de cloranfenicol contra tiempo por el método de propelas a 25 r.p.m.
12. Gráfica de logaritmo de la constante de velocidad de disolución contra el logaritmo de la velocidad de agitación utilizada en el método de propelas.
13. Gráfica de correlación entre la eficiencia de disolución por el método de canastillas a 100 r.p.m. y la eficiencia de disolución por el método de propelas a 75, 50 y 25 r.p.m.
14. Gráfica de correlación entre la eficiencia de disolución de doce productos de cloranfenicol por el método de propelas - contra la velocidad de agitación.
15. Gráfica de correlación entre el logaritmo de eficiencia de disolución de doce productos de cloranfenicol por el método de propelas contra la velocidad de agitación.
16. Gráfica de correlación polinomial por mínimos cuadrados entre la pendiente (de la relación canastilla 100 r.p.m. y propelas) contra la velocidad de agitación.

## I. INTRODUCCION

En los últimos años, se ha demostrado la importancia que tiene la prueba de disolución en formas farmacéuticas sólidas; ya que estos productos deberán disolverse primero para poder ser absorbidos y así alcanzar su sitio de acción.

En el diagrama siguiente se presentan los procesos involucrados en la absorción de un fármaco a partir de una forma farmacéutica sólida.



Como se observa en el diagrama, uno de los pasos limitantes para la absorción es precisamente la velocidad de disolución.

Para determinar la velocidad de disolución se han ideado una serie de procedimientos *in-vitro* que pretenden describir el

proceso de disolución *in-vivo* y servir como medios rápidos re -  
producibles y económicos para detectar problemas de Biodisponi -  
bilidad. Estos métodos de disolución difieren en propiedades hi  
drodinámicas, intensidades de agitación y fuerzas destructivas  
mecánicas al contacto con el medicamento.

La prueba de disolución no puede ser igual para la mayo -  
ría de los productos, debido a que numerosos factores afectan a  
esta prueba; algunos de estos factores están relacionados al -  
producto tales como, propiedades fisicoquímicas del fármaco y de  
los excipientes, (tamaño y forma del cristal), variaciones en -  
formulación, proceso de manufactura, etc. Otros factores que -  
aunque no tienen relación con el producto tales como, la canti -  
dad y tipo de disolvente, geometría del contenedor, tipo de in -  
tensidad de agitación y temperatura.

Para poder establecer una correlación *in-vivo* / *in-vitro*  
de utilidad es necesario contar con un método de disolución re -  
producibile, con un medio de disolución y grado de agitación ade -  
cuado.

Es muy importante estudiar aquellos productos cuyos fárma  
cos sean ligeramente solubles en agua, puesto que pueden dife -  
rir considerablemente en sus velocidades de disolución y como -  
consecuencia pueden mostrar marcadas diferencias de absorción -  
en el tracto gastrointestinal.

Debido a la poca solubilidad que presenta el cloranfenicol es por eso que ha sido estudiado.

En la literatura, se han encontrado numerosos reportes que demuestran que preparaciones químicamente equivalentes para uso oral pueden ser diferentes de acuerdo a su cinética de disolución y/o sus características de absorción, debido a formulaciones diferentes, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas del fármaco y de los excipientes tales como tamaño y forma del cristal. etc.

En varios países se han realizado estudios de biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos orales que contienen Cloranfenicol<sup>1,2,3,4</sup>.

H. Ogata, et al<sup>6</sup> estudiaron y compararon 8 métodos de disolución diferentes usando tabletas de cloranfenicol comerciales en Japón. Estos métodos pueden ser divididos de acuerdo al tipo de agitación en 3 categorías:

- I. Tanque - reactor con agitador mecánico. Método del vaso de Levy y el método de canasta rotatoria.
- II. Tanque - reactor rotatorio. Método de matraz rotatorio o simulador de solubilidad.
- III. Reactor de vapor. Método de columna.

Ellos usaron temperatura de 37°C y el mismo medio de disolución para todos los métodos, fluido gástrico simulado sin enzimas. Y observaron correlaciones significativas entre los 8 métodos de disolución de acuerdo al tiempo de disolución.

La biodisponibilidad de 9 diferentes tabletas de Cloranfenicol disponibles en el comercio de Japón fueron estudiadas por Watanabe et al en 1976<sup>8</sup>. Quienes demostraron que había una correlación significativa entre la biodisponibilidad *in-vivo* con el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución que fué determinada en un aparato de desintegración usando agua como medio de disolución. También reportaron que hay una mejor correlación entre los estudios *in-vivo* y la disolución *in-vitro* usando agua como medio de disolución en lugar de una solución de pH 1.2 recomendada por J.P. IX.

Sin embargo, la disolución de cloranfenicol en un medio sin solución reguladora podría complicar al sistema, puesto que el valor de pH cambia conforme la tableta se disuelve.

La disolución *in-vitro* y la absorción *in-vivo* de Cloranfenicol en cápsulas ha sido estudiado por Aguiar et al<sup>1</sup>. Ellos encontraron una marcada variación en la cinética de disolución y características de absorción entre 4 productos de diferentes fabricantes, quedando claramente demostrado que el producto que mostraba mejor disolución *in-vitro* alcanzaba niveles sanguíneos

mucho más rápido y más altos de los productos que mostraron una disolución más lenta.

La velocidad de disolución de las cápsulas de cloranfenicol fué determinada en el aparato de desintegración de tabletas U.S.P. usando 800 ml. de fluido gástrico simulado T.S. contenido en un vaso de 1000 ml y manteniendo a una temperatura constante de 37°C y 30 c.p.m.

En la división de Ciencias Biomédicas y Control de Calidad de Parke, Davis & Co. Glazco et al<sup>2</sup>, hicieron una evaluación de las características de absorción de 4 diferentes preparaciones de cloranfenicol en humanos. Ellos estudiaron la biodisponibilidad de productos de cloranfenicol determinando los niveles sanguíneos y excreción urinaria de cloranfenicol y sus metabolitos después de la administración oral de 500 mg a un grupo de 10 voluntarios. Los resultados obtenidos de excreción urinaria por compuestos Nitro totales fueron de 100, 71, 83 y 39% para los productos A, B, C y D respectivamente. Diferencias similares de biodisponibilidad aparente se calcularon de los datos de niveles sanguíneos. Las pruebas de disolución *in-vitro* indicaron que los productos B, C y D se disuelven más lentamente que el producto A.

La prueba de disolución está basado en el método de Levy. En un vaso de 1000 ml conteniendo 900 ml de HCL 0.1 N a una tem

peratura de 37°C y 50 r.p.m. de agitación con un agitador cuyo diámetro es de 6 mm y está situado a 3 cm a partir del fondo del vaso.

R. J. Withey et al<sup>4</sup> estudiaron el efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución, encontrando que el tamaño de partícula óptimo es menor de 149 y mayor de 62 micras. Ellos observaron que cuando las partículas de cloranfenicol eran mayores que 149 micras diferirán apreciablemente en el perfil de disolución.

En resumen, en base a la bibliografía mencionada, se observa en la mayoría de los experimentos existe una correlación entre la absorción *in-vivo* y la disolución *in-vitro* de productos orales que contienen cloranfenicol. Es por eso entonces que el presente trabajo se ha realizado con el fin de estudiar la disolución en diferentes productos farmacéuticamente equivalentes del mercado nacional, considerando estudios de disolución y Bioequivalencia realizados en otros países<sup>1,2,3,4,5</sup> y posteriormente estudiar estos productos en situaciones concretas de Bioequivalencia a fin de conocer la calidad biofarmacéutica de estos productos en nuestro país.



## II. GENERALIDADES

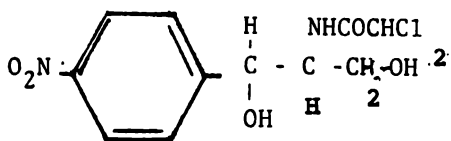
El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, muy usado en nuestro país como lo muestran los datos de manufactura de productos farmacéuticos: Además este fármaco se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos del SECTOR PUBLICO, esto refleja su importancia a nivel nacional<sup>10, 11</sup>

### 2.1 NOMBRE QUIMICO, SINONIMOS Y ESTRUCTURA QUIMICA

Nombre Químico. D (-) treo - 2,2 - dicloro acetamido - 1 - nitrofenil - 1,3 - propanodiol.

Otros Nombres.

Estructura Química.



P.M. 233.14

La estereoquímica juega un papel importante en su acción. Al poseer dos carbonos asimétricos son posibles 4 isómeros:

(-) - Treo, (+) - Treo, (+) - Eritro y (-) - Eritro. Sin emb

go, sólo el isómero natural posee una marcada actividad antibacteriana.

## 2.2 SINTESIS Y BIOSINTESIS

El cloranfenicol es una sustancia cristalina que puede ser sintetizada por procesos bioquímicos o sintéticos.

Se aisló por vez primera del *Streptomices venezuelae*, un microorganismo descubierto por Paul Burkholder en una muestra de suelo recogida cerca de Caracas, Venezuela y llevada a los laboratorios Parke Davis de los Estados Unidos por Oliver Karmn. En 1941 el cloranfenicol se obtuvo por síntesis química.

Por su estructura química tan simple, el cloranfenicol puede ser sintetizado por varias rutas y es actualmente producido solamente por síntesis química, por ser un procedimiento relativamente más sencillo y más barato que la extracción a partir de los mohos de fermentación.

## 2.3 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Solubilidad. Es ligeramente soluble en agua (2.5 mg/ml)

muy soluble en metanol, etanol.

Punto de Fusión. 149 - 153°C.

pH. Solución saturada 4.5 - 7.5

Rotación específica. Solución 50 mg/ml es 18.5 - 21.5° a 20° y 17° - 20° a 25°C.

Espectros U.V. e I. R. El cloranfenicol presenta en el U.V. un máximo de absorción a 278 nm. El espectro de absorción obtenido de una solución de cloranfenicol estandar 20 mcg/ml en agua se muestra en la Fig. 1.

#### 2.4 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS Y TOXICOLOGICAS

El cloranfenicol es el fármaco más eficaz para el tratamiento de las fiebres Tifoideas agudas, de otras infecciones graves producidas por diversas Salmonellas. También es eficaz contra bacterias Gram positivas, Gram negativas, Rickettsias y virus del grupo Psitacosis - linfogranuloma, en varias infecciones urológicas y entéricas, en el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por estafilococos resistentes a la penicilina y en varias infecciones ópticas y oftálmicas..

Sin embargo, debido a sus graves reacciones secundarias (discrasias sanguíneas, e incluso anemia aplástica con pancitopenia); el cloranfenicol debe reservarse para aquellas infecciones no sensibles a fármacos menos peligrosos. No se recomienda a niños durante las dos primeras semanas de vida ya que puede causar el síndrome gris de los niños que puede ser mortal.

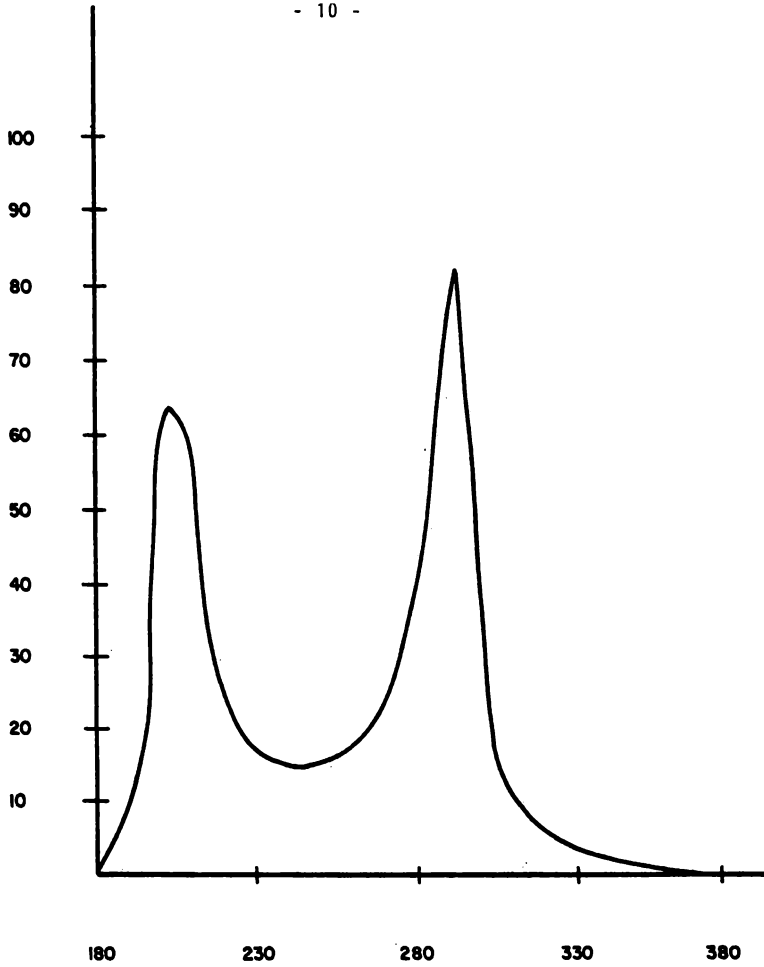


FIG. 1 *ESPECTRO ABSORCION U.V. DE CLORANFENICOL LEVOGIRO ESTANDARD (20 MCG./ML) EN AGUA.*

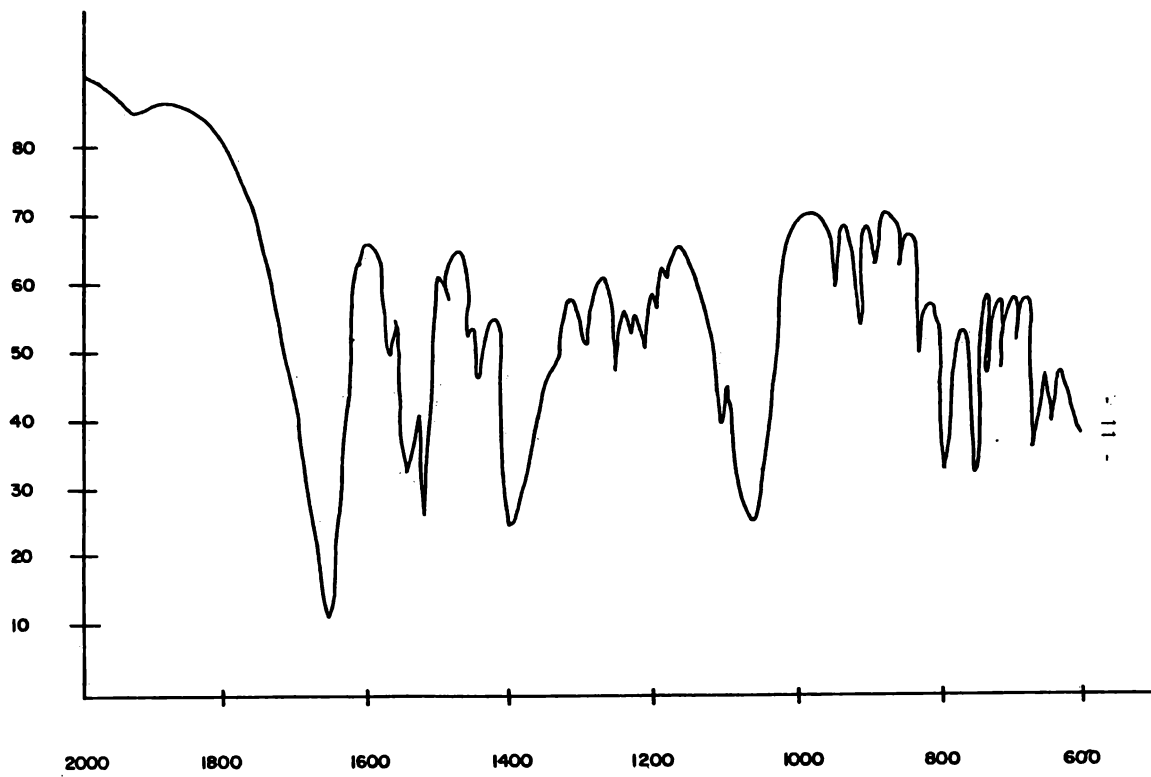


FIG. 2 ESPECTRO DE INFRARROJO DE CLORANFENICOL LEVOGIRO

### PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

El cloranfenicol es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal. Se encuentran en el plasma concentraciones significativas a 30 minutos después de su administración y el máximo de absorción es alcanzado en aproximadamente 2 horas.

Su rápida y amplia distribución en los fluidos corporales permite que alcance fácilmente concentraciones terapéuticas en el fluido cerebroespinal y cerebro. El cloranfenicol también se encuentra en la bilis y la leche, fácilmente atraviesa la placenta y el humor acuoso del ojo.

### III. PARTE EXPERIMENTAL

Para este estudio se emplearon Cápsulas de Cloranfenicol Levógiro de 250 mg. Se utilizaron 12 productos de 6 laboratorios diferentes. Se solicitaron 100 cápsulas por cada producto de un mismo lote. Las muestras fueron donadas directamente por sus respectivos laboratorios.

En la tabla 1 se enlistan los productos farmacéuticos estudiados. A cada medicamento se le asignó una clave.

Previo al estudio de disolución; cada lote se analizó, para determinar si el producto cumplía con los parámetros de calidad básico que nos permite determinar la equivalencia química de los lotes.

#### 3.1 PRUEBAS FISICAS DE CONTROL DE CALIDAD

- a) Peso Promedio Método U.S.P. XIX Pag. 670
- b) Variación de peso Método U.S.P. XIX Pag. 670

##### 3.1.1 Equipo

Se utilizó una balanza analítica Mettler Modelo H54 AR.

TABLA I. MEDICAMENTOS DE CLORANFENICOL ESTUDIADOS

CAPSULAS DE CLORANFENICOL DE 250 MG

PRODUCTO	FABRICANTE
A	I
B	I
C	I
D	II
E	II
F	II
G	III
H	III
I	IV
J	IV
K	V
L	VI



### 3.1.2 Método

De acuerdo a la USP XIX, pesar 20 cápsulas intactas individualmente y determinar el peso promedio. Los pesos individuales deben estar dentro del límite de 90 % - 100 % del peso promedio.

Pero si no todas las cápsulas caen dentro de los límites mencionados entonces, pesar cada una de las 20 cápsulas de la siguiente forma: pesar una cápsula llena, abrirla, quitar el contenido y pesar la cápsula vacía. Determinar la diferencia de los pesos que corresponden al contenido neto de las 20 cápsulas.

## 3.2 PRUEBAS DE EQUIVALENCIA QUIMICA

### 3.2.1 Método Espectrofotométrico C.F.R. 455.100<sup>9</sup>

a ) Contenido

b ) Variación de Contenido

#### 3.2.1.1 Equipo

Espectrofotómetro Varian, Modelo 643.

Balanza Analítica Mettler, Modelo H54AR.

#### 3.2.1.2 Reactivos

Cloranfenicol Levógiro como estándar secundario, amablemente donado por los Laborator

rios Productos Gedeon Richter.

Alcohol Etílico, grado reactivo (Prod. -  
Quim. Monterrey).

### 3.2.1.3 Método

Para determinar el contenido. Tomar el -  
contenido de 10 cápsulas, mezclar y pesar  
el polvo equivalente a 100 mg de cloranfe-  
nicol, transferir a un matraz volumétrico  
de 100 ml agregar 50 ml de alcohol etílico  
agitar por 30 minutos, aforar a volumen y  
filtrar. Tomar una alicuota de 2 ml y lle-  
var a un matraz volumétrico de 100 ml y -  
aforar con agua destilada (concentración -  
final 0.02 mg/ml).

Para determinar la variación de contenido:  
Pesar el polvo contenido en una cápsula y  
transferir en un matraz volumétrico de 250  
ml agregar 100 ml de alcohol etílico, agi-  
tar por 30 minutos, aforar y filtrar. To-  
mar una alicuota de 2 ml y llevar a un ma-  
traz volumétrico de 100 ml y aforar con -  
agua destilada.

Se preparó una solución estandar de cloran

fenicol. Pesar exactamente alrededor de - 100 mg del estandar, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml agregar 50 ml de alcohol etílico disolver y aforar con alcohol etílico. Tomar una alicuota de 2 ml y llevar a un matraz volumétrico de 100 ml aforar con agua destilada (concentración 0.02 mg/ml).

Las soluciones se leen a 271 nm usando agua destilada como blanco

### 3.2.2 Método Microbiológico

#### 3.2.2.1 Equipo

- Cajas Petri de vidrio de 20 x 100 mm
- Tapas de porcelana para las cajas petri.
- Placas de acero inoxidable con 6 perforaciones de 6 mm

#### 3.2.2.2 Reactivos

- Alcohol Etílico, grado reactivo (Productos Químicos Monterrey).
- Fosfato de potasio monobásico (J.T.Baker).
- Fosfato de potasio dibásico (J.T.Baker).
- Medio No.1 para antibiótico para la capa de siembra y para la capa base.

Microorganismo: *Sarcina lutea*.

### 3.2.2.3 Método Cilindro Placa

Preparación de las placas. Estas se preparan agregando 21 ml de medio No. 1 a las cajas petri para la capa base, distribuyendo uniformemente. Se deja solidificar por 30 min, después se agregan 4 ml de la suspensión del microorganismo cuidando de distribuirlo uniformemente sobre la superficie lisa y plana, e inmediatamente colocar una placa de acero inoxidable esteril encima de la capa siembra.

Para la elaboración de la curva estandar, se usan un total de 12 placas (3 placas para cada una de los puntos con los cuales se obtiene la curva) excepto la concentración medio de referencia (concentración media 50 mcg/ml) la cual se incluye en todas las placas, ya que cada grupo de 3 placas se llena alternadamente 3 perforaciones con la soluciones cuyas concentraciones son: 32.5 mcg/ml, 40 mcg/ml 62.5 mcg/ml y 78 mcg/ml.

Así, de esta manera, en las 12 placas ha -

habrán 36 zonas de inhibición para la concentración media de referencia y 9 zonas de inhibición para cada una de las 4 concentraciones.

Aplicar 0.2 ml en las perforaciones con cada una de las soluciones y se incuban a 32-35°C por 16-18 Hrs.

Los diámetros de las zonas de inhibición se miden con un proyector óptico especial (Halómetro).

Preparación de la solución Problema.

Pesar exactamente el contenido de una cápsula y transferir a un matraz volumétrico de 250 ml agregar 25 ml de alcohol etílico agitar por 30 min y aforar con solución buffer de fosfatos al 1% pH 6.0 filtrar. Tomar una alicuota de 5 ml y pasar a un matraz volumétrico de 100 ml aforar con solución buffer de fosfatos al 1% pH 6.0.

Utilizar 6 placas: 3 orificios alternados para la solución problema y los 3 orificios para la solución media referencia. También se incuban a 32-35°C por 16-18 Hrs.

### 3.3 Pruebas *in-vitro* de Disolución.

Se determinó el perfil de disolución de 12 productos farmacéuticos comerciales conteniendo 250 mg de cloranfenicol - como principio activo.

Para la prueba de disolución se utilizó el aparato U.S.P. y de acuerdo a la bibliografía encontrada se seleccionó - HCl 0.1 N pH 1.2 como medio de disolución.

#### 3.3.1 Determinación cuantitativa de cloranfenicol en HCl 0.1 N pH 1.2.

Para determinar la concentración de cloranfenicol - disuelta en el medio de disolución se utilizó el método espectrofotométrico preparando una curva patrón.

##### 3.3.1.1 Método

Para la curva patrón se peso exáctamente - 100 mg de cloranfenicol estandar, se pasaron cuantitativamente a una matraz volumétrico de 100 ml, se añadió un volumen de - 50 ml de HCl 0.1 N, agitar hasta disolver la muestra y llevar a volumen con HCl 0.1 N. De esta solución tomar una alicuota de 10 ml y llevar a una matraz volumétrico de 100 ml y aforar con HCl 0.1 N. A partir - de esta solución se hicieron diluciones -

adecuadas para obtener las siguientes concentraciones 50, 25, 10, 5, 2 mcg/ml. Se determinó la absorbencia de las soluciones directamente en el espectrofotómetro a 278 nm, usando HCl 0.1 N como blanco.

#### 3.3.1.2 Linearidad

Con el fin de observar si la relación entre las concentraciones de cloranfenicol y las absorbancias correspondientes era lineal se determinó las absorbancias de diferentes concentraciones conocidas de cloranfenicol en HCl 0.1 N. Las concentraciones usadas fueron las siguientes: 50, 25, 10, 5, 2 mcg/ml.

#### 3.3.1.3 Reproducibilidad

Con el objeto de conocer la variación del método espectrofotométrico para la determinación de cloranfenicol en HCl 0.1 N en condiciones idénticas de operador, aparato, laboratorio, se hicieron determinaciones de concentraciones conocidas en diferentes días mediante el método descrito en 3.3.1.1. Además, se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

ciones utilizadas en 5 curvas patrón de di  
ferentes días.

### Pruebas Comparativas de Disolución

El estudio de disolución de los productos comerciales estudiados se realizó a diferentes velocidades de agitación.

- a) Método de Canasta 900 ml Medio HCl 0.1N pH 1.2 100 r.p.m.
- b) Método de Propelas 900 ml Medio HCl 0.1N pH 1.2 75 r.p.m.
- c) Método de Propelas 900 ml Medio HCl 0.1N pH 1.2 50 r.p.m.
- d) Método de Propelas 900 ml Medio HCl 0.1N pH 1.2 25 r.p.m.

#### 3.4.1 Equipo

En el estudio se utilizó un aparato de depósito cerrado como es el aparato oficial de la U.S.P. Aparato de Disolución Hason Research Corp. Modelo 72 RL-115, que consiste de 4 partes fundamentales.

1. Un baño de agua a temperatura controlada.
2. 6 vasos de vidrio en forma cilíndrica de fondo plano con capacidad de 1000 ml.
3. 6 ejes o flechas a los que se adaptan las canas tillas de acero inoxidable o bien agitadores - planos o propelas.
4. Un motor que permite controlar la velocidad de agitación de 25 r.p.m. a 250 r.p.m.

Balanza Analítica Mettler, modelo H54AR.



Espectrofotómetro Varian, Modelo 643.

Potenciómetro Corning, Modelo 19.

### 3.4.2 Reactivos

Acido Clohídrico grado reactivo J.T.Baker.

### 3.4.3 Método

En las 4 pruebas de disolución se sigue el mismo procedimiento. Así como los cuidados que se tienen durante el procedimiento (a, b, c, d)

El medio de disolución para todas las pruebas fué HCl 0.1N pH 1.2 volumen ocupado 900 ml.

Los aditamentos (jeringas para toma de muestras, filtros millipore para evitar tomar partículas no disueltas), asignados a cada unidad, no debe alterarse con el propósito de observar si hay diferencia de una unidad a otra.

La temperatura del medio de disolución durante la prueba debe mantenerse a  $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$  para esto se colocan termómetros dentro de los vasos. La velocidad de agitación debe checarsse con cronómetro para asegurarnos que es la seleccionada.

Una vez que se ha alcanzado la temperatura y ésta se mantiene constante, se procede a lo siguiente:

a) En el método de canasta. La velocidad de agita

ción fué de 100 r.p.m.

Se coloca una cápsula en cada canastilla, éstas se insertan en las flechas móviles correspondientes para luego sumergirlas en el medio de disolución conservando una distancia con relación al fondo del vaso de  $2\text{ cm} \pm 0.2\text{ cm}$  inmediatamente se pone a funcionar el aparato anotando el tiempo de iniciación. Se determina el perfil de disolución por un método espectrofotométrico.

- b) En el método de Propelas. Se colocan los agitadores en forma de paleta a una distancia con relación al fondo del vaso de  $2\text{ cm} \pm 0.2\text{ cm}$ . A cada cápsula se le coloca un anillo de alambre de cobre, sólo para sumergirla y evitar que flote cuidando no dañar la cápsula con el alambre de cobre. Se sumergen en cada uno de los vasos correspondientes e inmediatamente se pone a funcionar el aparato anotando el tiempo de iniciación. Se determina el perfil de disolución por un método espectrofotométrico.

Con el método de propelas se hicieron las 3 pruebas de disolución (b,c,d) manteniendo las otras condiciones constantes (900 ml de medio de disolución HCl 0.1N pH 1.2, temperatura  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ).

Las velocidades de agitación son:

1. A 75 r.p.m.
2. A 50 r.p.m.
3. A 25 r.p.m.

El perfil de disolución se determinó de la misma manera para las 4 pruebas. Se tomaron ali - cuotas de cada uno de los vasos de 1 ml en los siguientes tiempos 5 min, 10 min, 15 min, 30 - min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 135 min colocando cada muestra en los tubos correspon - dientes para cada tiempo (54 tubos en total pa - ra cada prueba de disolución). A cada tubo se agregan 10 ml de HCl 0.1N pH 1.2 y se leen di - rectamente en el espectrofotómetro a 278 nm - usando HCl 0.1N pH 1.2 como blanco.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 PRUEBAS FISICAS DE CONTROL DE CALIDAD

En la Tabla II, se presentan los resultados de las pruebas físicas de control practicadas a los diferentes productos estudiados (conforme a lo explicado en la sección 3.1). Las pruebas físicas realizadas fueron Peso Promedio y Variación de Peso.

### 4.2 PRUEBAS ANALITICAS DE CONTROL DE CALIDAD

También en la tabla II, se presentan los resultados de las pruebas analíticas practicadas a los diferentes productos estudiados (de acuerdo a los lineamientos explicados en la sección 3.2). Las pruebas realizadas fueron contenido y variación de contenido determinado por el método espectrofotométrico y solamente contenido analizado por el método Microbiológico.

### 4.3 PRUEBAS IN-VITRO DE DISOLUCION

#### 4.3.1 Determinación Cuantitativa de Cloranfenicol en HCl 0.1N pH 1.2

##### 4.3.1.1 Linearidad, Reproducibilidad

Los resultados obtenidos del comportamiento lineal de cloranfenicol en solución de

TABLA II. RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS COMERCIALES CON 250 mg DE CLORANFENICOL.

PRODUCTO	VARIACION DE PESO (n-10)			QUIMICO mg/cap	MICROBIOLO- GICO	VARIACION DE CON- TENIDO QUIMICO (n=3)	
	X(mg)	Max	Min			X(mg)	S
A	351.0	2.14	1.96	265.5	264.6	268.5	0.42
B	343.6	1.98	2.59	268.1	272.6	261.1	0.33
C	356.9	2.17	1.78	272.5	276.9	272.4	0.56
D	346.9	5.7	6.6	254.9	254.4	252.8	2.92
E	285.4	1.6	1.6	253.5	271.1	252.8	2.42
F	354.0	0.71	0.67	257.7	269.8	258.4	1.02
G	436.6	0.94	1.17	258.0	264.8	258.0	0.60
H	426.2	1.07	0.98	259.7	268.9	259.6	0.66
I	285.7	3.3	2.04	252.3	257.9	253.0	0.64
J	280.0	3.27	3.33	247.5	245.6	248.0	0.55
K	370.07	0.91	0.62	249.6	260.6	250.6	0.95
L	296.0	4.09	3.41	251.6	246.0	250.9	1.05

X PROMEDIO

S DESVIACION ESTANDAR

HCl 0.1N pH 1.2 en varios días según lo explicado en la sección 3.3.1 se presentan en la Tabla III.

En la figura 3 se muestra la relación lineal que presenta el cloranfenicol en solución HCl 0.1N pH 1.2. Se grafican los valores de las concentraciones contra el promedio de las absorbancias obtenidos en los diferentes días. Las desviaciones estandar correspondientes para esta curva son tan pequeñas que no se aprecian en la figura I. Los coeficientes de variación obtenidos también son pequeños (0.83-7.17).

En la tabla IV se presentan los valores de  $m$ ,  $r^2$  y  $b$  obtenidos del análisis estadístico por mínimos cuadrados de regresión lineal para cada curva estandar a partir de los datos obtenidos de la Tabla III.

#### 4.4 PRUEBAS COMPARATIVAS DE DISOLUCION

Los estudios del perfil de disolución de los diferentes productos comerciales se realizaron de acuerdo a lo indicado en 3.4.3.

Las absorbancias obtenidas de las 54 muestras del producto

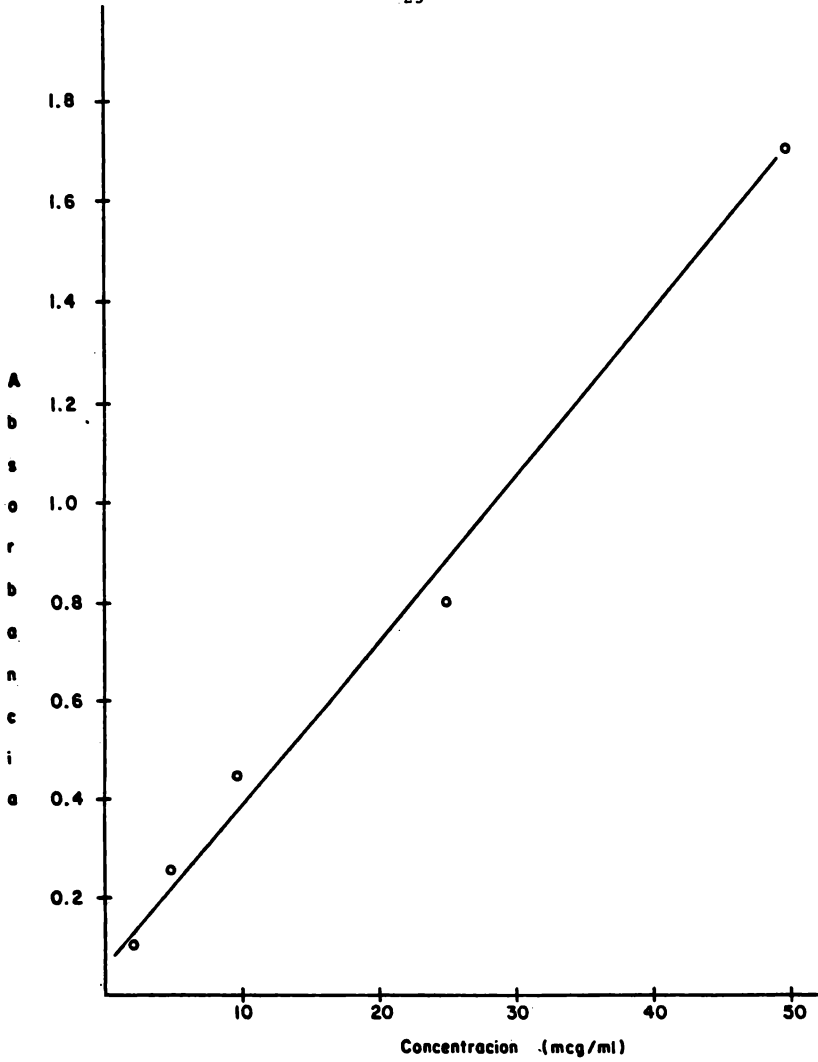


Figura. Nº-3. CURVA PATRON DE CLORANFENICOL EN HCL 0.1 N

**TABLA III. RESULTADOS DE LA REPRODUCIBILIDAD DE LA DETERMINACION DE CLORANFENICOL EN HCl 0.1N OBTENIDO EN DIFERENTES DIAS.**

Concen tración (mcg/ml)	ABSORBANCIA							
	I	II	III	IV	V	X	S	C.V. %
2.0	0.100	0.102	0.103	0.098	0.100	0.100	0.0019	1.94
5.0	0.230	2.262	0.250	0.220	0.230	0.238	0.017	7.17
10.0	0.430	0.435	0.441	0.422	0.440	0.434	0.0078	1.81
25.0	0.780	0.793	0.787	0.786	0.805	0.790	0.0095	1.20
50.0	1.705	1.735	1.715	1.726	1.740	1.724	0.014	0.83

X PROMEDIO

S DESVIACION ESTANDAR

CV COEFICIENTE DE VARIACION



TABLA IV. PARAMETROS DE ANALISIS DE REGRESION LI  
NEAL POR EL METODO DE MINIMOS CUADRADOS  
DE LAS CINCO CURVAS PATRON DE CLORANFE  
NICOL EN HCl 0.1N pH 1.2.

	<u>Coeficien</u> <u>te de De-</u> <u>terminación</u>	<u>Intercepto</u>	<u>Pendiente</u>
I	0.993	0.052	0.032
II	0.99	0.06	0.030
III	0.99	0.06	0.030
IV	0.99	0.04	0.030
V	0.99	0.05	0.030

en estudio se interpolaron en la gráfica de la curva patrón. Los valores de concentración obtenidos fueron corregidos por el factor de dilución y la cantidad disuelta se determinó mediante la ecuación I.

$$Cd_t = X \cdot Fd \cdot 900 + \sum_{s=1}^{n-1} (x \cdot Fd)_n \quad (1)$$

donde:  $Cd_t$  = Cantidad disuelta a tiempo t

X = Valores de concentración obtenidos por interpolación en la curva patrón

Fd = Factor de dilución

En la tabla V se presentan los resultados de los valores de la cantidad disuelta obtenidos para cada tiempo (5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 135 min) por el método de disolución U.S.P. Canastillas y 100 r.p.m. de agitación. La representación gráfica se encuentra en la figura 4.

Los resultados de los valores de la cantidad disuelta obtenidos por el método de disolución U.S.P. Propelas. A las diferentes velocidades de agitación 75, 50 y 25 r.p.m. se presentan en la tabla VI, VII, VIII correspondientemente. Además sus figuras respectivas 5, 6 y 7.

En cada una de las tablas presentadas se incluyen los valores promedio, así como, sus desviaciones estandar correspondientes entre paréntesis.

TABLA V. RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE CLORANFENI  
CON DE 7 DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES.

METODO U.S.P. CANASTILLAS

VELOCIDAD DE AGITACION 100 R.P.M.

MEDIO DE DISOLUCION HCl 0.1N pH 1.2 TEMPERATURA 37° C

TIEMPO (min)	CANTIDAD DISUELTA mg (S)						
	A	D	E	G	I	K	L
5	11.97 (16.63)	0 (0)	0 (0)	8.25 (11.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10	17.89 (30.32)	13.93 (11.91)	22.83 (15.21)	69.64 (46.19)	0 (0)	0 (0)	1.34 ( 1.77)
15	186.54 (28.28)	46.35 (33.47)	73.70 (33.97)	160.70 (34.33)	0 (0)	0 (0)	6.93 ( 6.90)
30	235.06 (18.64)	86.49 (51.32)	121.39 (33.97)	229.70 (22.44)	0.82 (1.84)	0 (0)	23.25 ( 7.81)
45	260.99 (20.97)	127.13 (66.77)	192.45 (42.73)	258.01 (13.57)	6.74 (5.22)	0.99 ( 2.29)	30.98 (10.22)
60	279.15 ( 7.38)	152.50 (72.08)	216.23 (44.13)	269.66 (22.33)	11.82 (3.26)	4.5 (10.10)	37.0 (10.02)
90	289.39 ( 8.33)	175.85 (73.41)	238.80 (42.11)	288.35 (12.22)	12.07 (4.35)	29.50 (40.40)	42.19 (10.73)
120	287.18 ( 8.89)	191.20 (66.83)	253.25 (31.17)	286.70 ( 9.05)	16.74 (5.92)	79.03 (78.16)	50.87 (11.56)
135	290.81 ( 3.84)	199.70 (73.91)	265.75 (28.76)	---	---	---	54.84 (11.52)

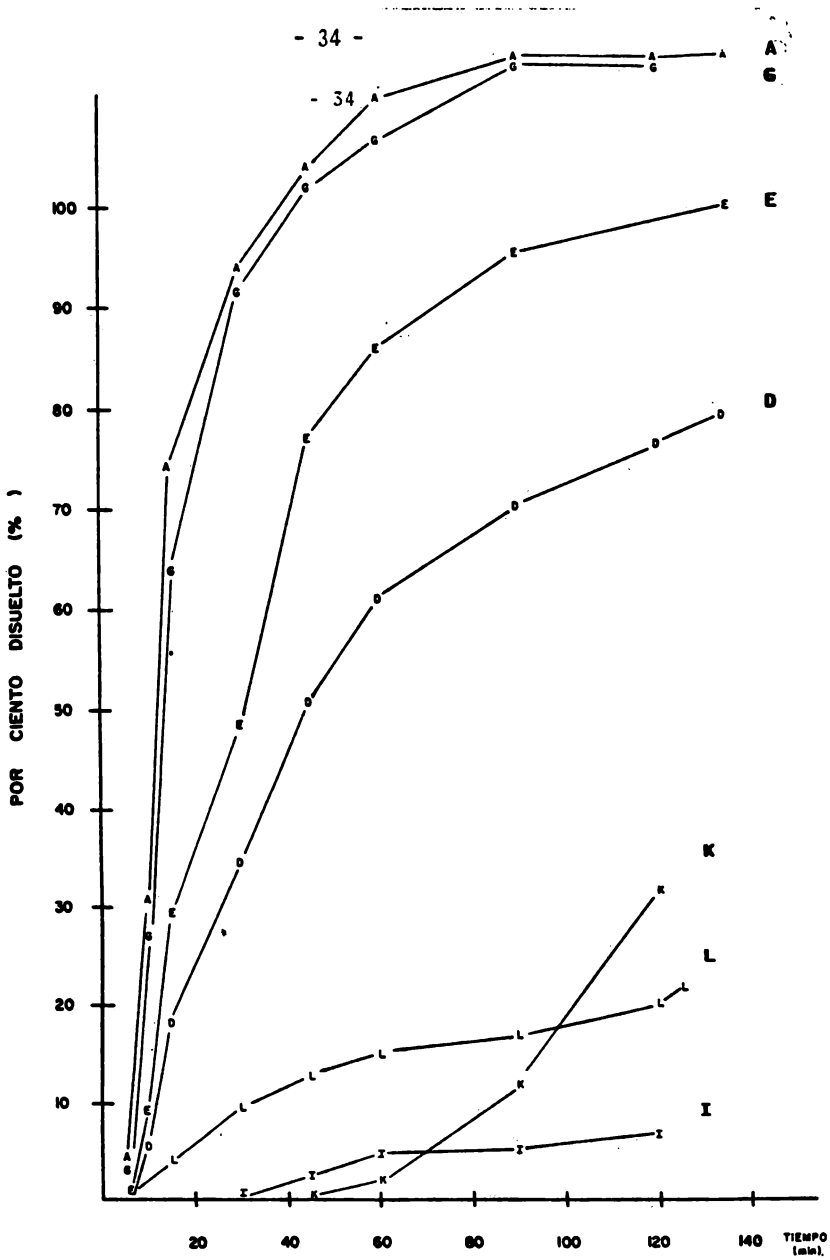


FIG. 4. PERFIL DE DISOLUCION DE 7 PRODUCTOS COMERCIALES.  
METODO CANASTILLAS A 100 R.P.M.

TABLA VI. RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE CLORANFENI  
COL DE DOCE DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES.

METODO U.S.P. PROPELAS

VELOCIDAD DE AGITACION 75 R.P.M.

MEDIO DE DISOLUCION HCl 0.1N pH 1.2 TEMPERATURA 37° C

Tiempo (min)	CANTIDAD DISUELTA mg (S)											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
5	162.12 (29.23)	119.65 (23.41)	191.82 (23.26)	---	---	---	192.64 (24.77)	86.43 (16.56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10	225.98 (15.00)	238.79 (20.52)	245.39 (11.34)	149.15 (53.65)	145.35 (42.26)	140.25 (41.96)	226.43 (15.71)	154.61 (10.93)	2.36 ( 5.05)	1.98 ( 3.07)	0 (0)	0 (0)
15	243.68 ( 5.13)	248.67 (22.16)	264.31 (10.44)	192.59 (45.47)	196.37 (34.17)	198.36 (25.19)	234.66 (13.78)	173.55 ( 8.91)	8.65 (12.57)	---	0 (0)	---
30	256.01 ( 8.10)	268.00 (20.38)	274.59 ( 7.50)	234.16 (28.16)	241.14 (25.10)	241.14 (14.32)	248.22 ( 8.69)	196.98 (12.95)	14.73 (15.34)	12.78 ( 3.96)	4.29 ( 5.15)	12.36 (17.27)
45	261.35 ( 1.24)	272.51 (14.57)	276.23 ( 8.66)	249.78 (22.08)	252.71 (14.30)	254.31 ( 6.17)	257.26 (10.02)	207.13 (14.31)	20.73 (14.67)	19.36 ( 7.56)	14.00 ( 9.59)	23.47 (21.65)
60	265.86 ( 6.72)	277.43 (12.78)	280.75 ( 7.62)	256.76 (14.97)	260.51 ( 5.92)	262.53 ( 5.23)	266.69 ( 6.16)	213.82 (12.86)	29.59 (13.16)	26.76 (10.76)	31.27 (14.54)	29.23 (22.99)
90	267.50 ( 4.75)	---	---	267.02 (10.00)	262.51 ( 5.71)	265.80 ( 4.03)	269.56 ( 7.82)	217.91 (12.54)	39.83 (12.43)	36.62 (13.28)	66.17 (26.98)	48.12 (32.77)
120	266.68 ( 4.75)	274.16 (13.52)	---	277.67 ( 3.83)	269.41 ( 5.71)	267.45 ( 5.65)	271.20 ( 7.75)	222.40 (15.53)	44.74 (13.98)	42.77 (16.77)	92.83 (34.70)	61.25 (36.31)
135	---	---	279.52 ( 6.82)	278.49 ( 4.12)	---	---	---	226.91 (16.83)	---	41.95 (18.64)	108.81 (41.55)	63.30 (30.56)

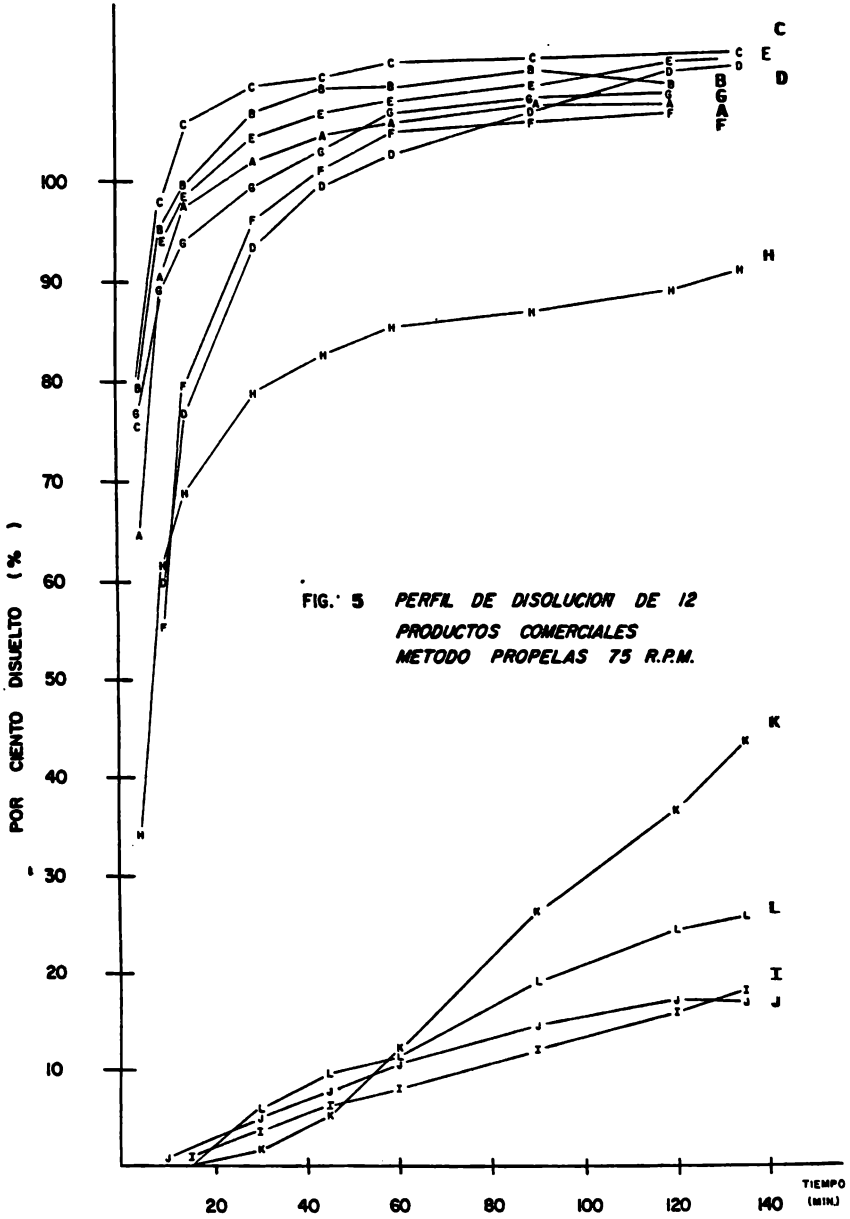


FIG. 5 PERFIL DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS COMERCIALES METODO PROPELAS 75 R.P.M.

TÁBLA VII. RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE CLORANFENICOL DE DOCE DIFERENTES PRODUCTOS COMERCIALES.

METODO U.S.P. PROPELAS

VELOCIDAD DE AGITACION 50 R.P.M.

MEDIO DE DISOLUCION HCl 0.1N pH 1.2 TEMPERATURA 37°C

Tiempo (min)	CANTIDAD DISUELT A m g ( S )											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
5	15.27 (15.6 )	52.39 (18.48)	54.04 (19.39)	6.60 ( 8.67)	1.98 ( 3.07)	0 (0)	64.35 (34.29)	20.63 ( 6.93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10	41.64 (19.6 )	78.85 (20.51)	94.42 (16-52)	37.09 (38.82)	28.43 (13.87)	12.11 ( 8.03)	110.10 (20.10)	54.41 (14.16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15	69.21 ( 8.99)	94.59 (18.24)	123.64 (18.32)	52.26 (43.37)	54.36 (16.62)	34.59 (18.42)	137.25 (12.97)	77.05 (13.49)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
30	99.22 ( 8.93)	128.90 (15.26)	166.81 (25.34)	116.05 (38.11)	115.62 (17.57)	83.93 (26.37)	164.80 (10.00)	106.65 (16.64)	3.7 ( 3.02)	0 (0)	0.99 (2.42)	5.18 (2.61)
45	138.65 ( 9.93)	148.90 (17.49)	201.72 (14.07)	171.90 (32.20)	163.26 (15.43)	136.49 (37.12)	184.51 ( 7.80)	123.03 (15.77)	7.81 ( 2.88)	0.99 (2.41)	6.90 (1.74)	11.10 (2.06)
60	163.65 (10.8 )	165.98 (19.67)	222.23 (16.79)	192.40 (33.62)	195.67 (11.89)	173.82 (34.19)	195.62 (10.20)	144.03 (17.65)	22.17 (20.07)	2.63 (4.26)	14.37 (4.52)	21.35 (2.01)
90	190.71 (11.6 )	183.75 (14.80)	241.08 (16.00)	217.34 (27.20)	232.96 (16.85)	206.19 (35.10)	206.27 (13.51)	165.51 (16.74)	31.40 (34.35)	8.20 (4.58)	28.71 (5.76)	23.40 (2.06)
120	205.40 ( 8.45)	208.00 (16.94)	257.86 (11.79)	232.14 (22.20)	252.60 (11.87)	229.92 (33.87)	213.64 (14.54)	179.22 (13.31)	33.96 (33.29)	18.43 (6.53)	39.76 (7.36)	25.44 (5.95)
135	221.80 (15.1 )	217.30 (14.35)	---	239.50 (24.61)	261.59 (10.55)	243.00 (30.90)	216.09 (13.22)	184.95 ( 9.99)	---	22.93 (6.17)	46.30 (7.36)	27.08 (7.77)

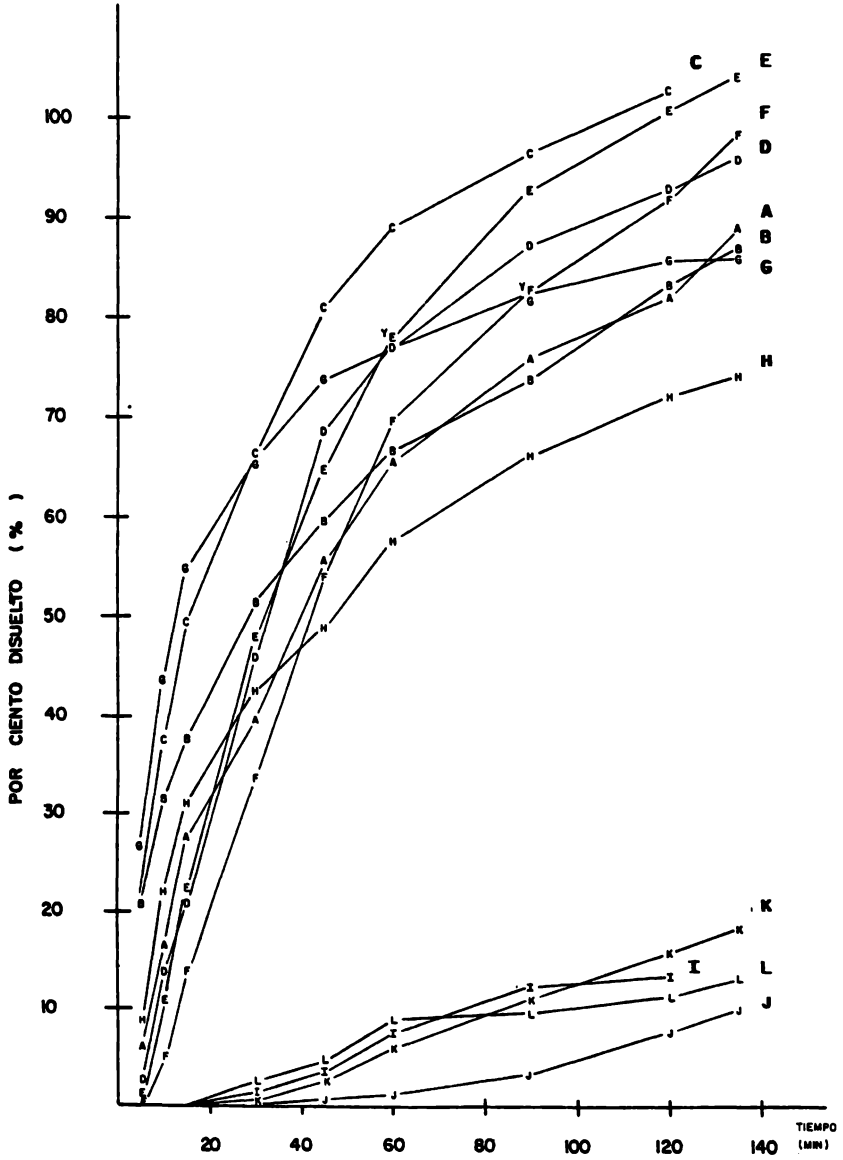


FIG. 6 PERFIL DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS COMERCIALES METODO PROPELAS 50 R.P.M.



TABLA VIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE CLORANFENICOL DE 12 PRODUCTOS COMERCIALES.

METODO U.S.P. PROPELAS, VELOCIDAD DE AGITACION 25 R.P.M.

MEDIO DE DISOLUCION HCl 0.1N pH 1.2 TEMPERATURA 37°C

Tiempo (min)	CANTIDAD DISUELT A m g ( S )											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
5	0 (0)	0 (0)	0.13 ( 0.31)	2.89 ( 4.54)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---
10	0 (0)	0 (0)	11.71 ( 4.33)	12.94 (11.08)	6.69 (0.87)	0.99 ( 2.42)	5.78 ( 4.61)	0 (0)	3.47 (1.23)	0.53 (0.11)	0 (0)	8.84 (2.05)
15	10.70 (1.28)	1.98 ( 3.07)	25.95 ( 9.73)	63.81 (18.85)	23.49 (2.06)	13.93 ( 9.39)	15.25 ( 6.53)	7.58 (1.28)	5.35 (1.25)	3.47 (0.57)	1.86 (1.30)	---
30	43.59 (4.09)	12.78 ( 2.89)	58.01 (14.31)	97.28 (22.31)	70.42 (3.03)	54.76 (14.53)	44.89 (10.88)	25.93 (4.35)	7.21 (1.23)	6.56 (1.27)	4.69 (0.65)	11.67 (1.20)
45	77.27 (4.59)	38.29 ( 8.08)	91.28 (20.94)	134.49 (20.18)	107.42 (3.75)	98.75 (11.70)	62.56 ( 9.72)	45.26 (2.99)	10.63 (0.61)	8.62 (0.67)	8.24 (2.49)	15.41 (2.76)
60	105.16 (3.37)	72.83 ( 8.37)	116.30 (21.82)	174.69 (23.55)	139.45 (4.35)	139.40 (10.34)	73.66 (13.20)	56.23 (4.04)	13.13 (1.67)	15.20 (1.38)	13.75 (2.87)	18.87 (3.63)
90	159.66 (1.85)	96.65 ( 7.56)	159.73 (27.20)	187.80 (24.46)	185.80 (4.59)	193.14 (10.56)	97.45 (13.14)	75.21 (5.12)	17.30 (2.22)	22.26 (1.40)	19.79 (3.67)	21.38 (1.11)
120		144.23 (12.92)	191.26 (19.05)	207.03 (21.07)	---	---	---	86.27 (6.24)	23.08 (2.12)	25.59 (0.77)	26.26 (1.40)	21.38 (1.11)
135	177.88 (7.00)	168.41 ( 9.94)	191.26 (19.05)	---	233.21 (7.91)	232.48 (15.55)	119.54 (10.53)	125.16 (5.48)	---	---	---	25.50 (0.62)

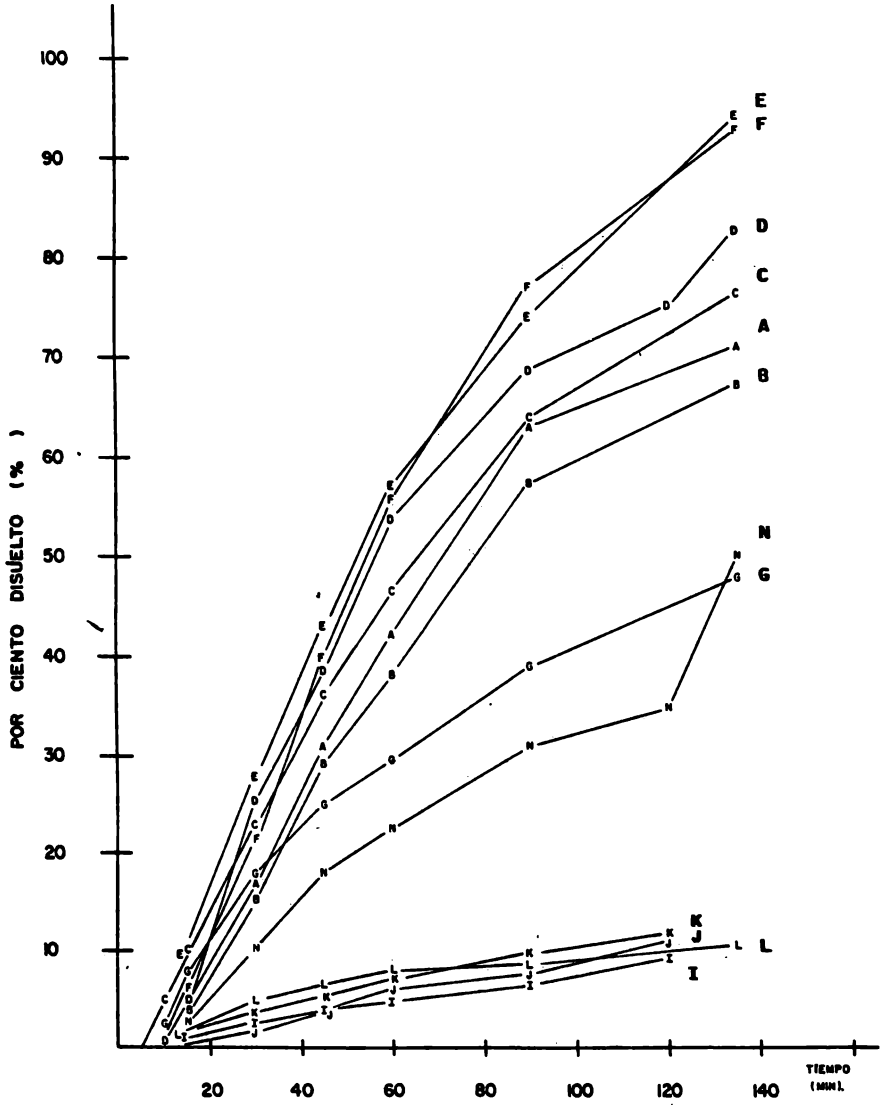


FIG. 7. PERFIL DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS COMERCIALES METODO PROPELAS 25 R.P.M.

## V. DISCUSION

### 5.1 PRUEBAS FISICAS DE CONTROL DE CALIDAD

De los datos obtenidos en la tabla II se observa que la -- Prueba de Variación de Peso realizada a los productos, nos indica que están dentro de las especificaciones de la U.S.P. XIX.

### 5.2 PRUEBAS DE EQUIVALENCIA QUIMICA.

De acuerdo a los requerimientos del C.F.R. 455.100<sup>a</sup>. Las cápsulas de cloranfenicol de 250 mg contienen no menos que 90% y no más que 120%. En la tabla II se observa que todos los productos cumplen estas especificaciones, tanto por el método espectrofotométrico como por el método Microbiológico.

La prueba de Variación de Contenido por el método espectrofotométrico se realizó sólo con 3 muestras y no hubo diferencia significativa para ningún producto.

### 5.3 PRUEBAS IN-VITRO DE DISOLUCION.

#### 5.3.1 Determinación Cuantitativa de Cloranfenicol en HCl 0.1 N pH 1.2

5.3.1.1 Linearidad y Reproducibilidad. La determinación de Cloranfenicol en HCl 0.1N pH 1.2 por espectrofotometría mostró linealidad entre las concentraciones de 2 a 50 mcg/ml, con coeficiente de correlación - 0.999.

En la tabla III se dan los valores de absorbancia obtenidas en diferentes días, se puede observar que el intervalo del coeficiente de variación es de 0.83 a 7.17 que indica que es un método reproducible.

4.3.2 Pruebas Comparativas de Disolución. En las figuras 4, 5, 6 y 7 se observa el comportamiento de disolución de los productos comerciales estudiados, en las diferentes Pruebas de Disolución realizadas de acuerdo a lo indicado en 3.4.3. En todas las figuras se observa que los productos con clave I, J, K y L presentan un perfil de disolución muy bajo.

A partir de los datos mostrados en las tablas V, VI, VII y VIII correspondiente a los diferentes métodos de disolución se calcularon las constantes de velocidad de disolución para cada producto y para cada método de disolución a partir de las pendientes de sus respectivas figuras 8, 9, 10, 11 donde se graficó el logaritmo de la cantidad remanente por disolverse contra tiempo.

Los valores de las constantes de velocidad de disolución para cada producto, el coeficiente de determinación y el intercepto por el método de "Canastillas" a 100 r.p.m. se presentan en la tabla IX; y en las tablas X, XI y XII se presentan los valores obtenidos por los métodos de "Propelas" a 75 r.p.m., 50 r.p.m. y 25 r.p.m. respectivamente.

En cada una de las figuras 8, 9, 10 y 11 se observa que existe gran variación en el comportamiento de disolución entre los diferentes productos.

En la figura 8 que corresponde al método de canastillas

TABLA IX. CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE  
7 PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORANFENICOL  
(CAPSULAS 250 mg)

"CANASTILLAS" 100 R.P.M., HCl 0.1 N

LOGARITMO DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DI-  
SOLVERSE (mg)

Producto	Cte. de Vel. de disolución (min <sup>-1</sup> )	Intercepto (mg)	Coefficiente de determinación
A	0.1183	501.59	0.975
D	0.0123	241.00	0.985
E	0.0373	324.03	0.995
G	0.1020	435.34	0.995
I	0.0007	251.50	0.964
K	0.0028	267.29	0.866
L	0.0019	246.39	0.964

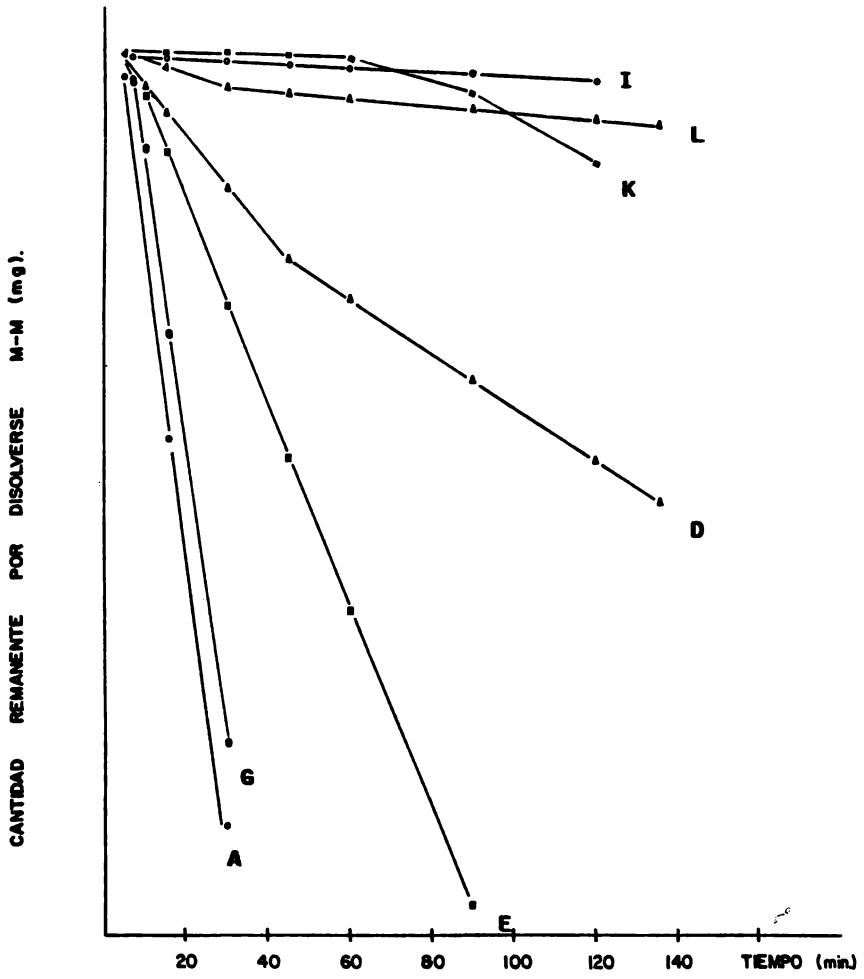


Figura. N°- 9 *CONSTANTE DE DISOLUSION DE 7 PRODUCTOS DE CLORANFENICOL "CANASTILLAS" 100 R.P.M*

TABLA X. CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE 7  
PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORANFENICOL (CAP  
SULAS 250 mg)

PROPELAS 75 R.P.M., HCl 0.1 N

LOGARITMO DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER  
SE (mg)

Producto	Cte. de Vel. de disolución ( $\text{min}^{-1}$ )	Intersección (mg)	Coefficiente de Determinación
A	0.2632	329.79	1.00
B	0.3634	344.06	0.995
C	0.5071	734.25	1.00
D	0.160	677.25	0.9695
E	0.130	421.75	0.995
F	0.124	357.73	1.00
G	0.140	106.80	0.995
H	0.011	94.16	0.894
I	0.0018	249.21	0.985
J	0.0015	248.72	0.9798
K	0.0045	271.17	0.9798
L	0.0024	254.01	0.9950

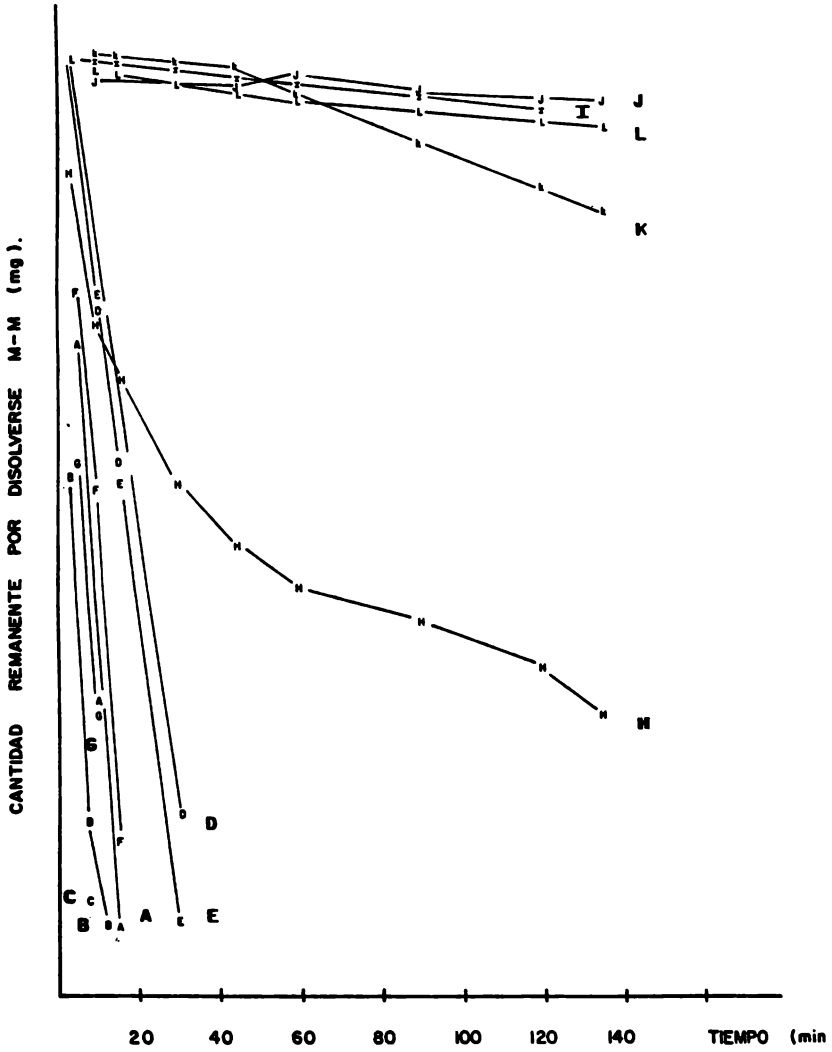


FIG. 10 CONSTANTES DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS DE CLORANFENICOL "PROPELAS" 75 R.P.M



TABLA XI. CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE 7 PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORANFENICOL (CAPSULAS 250. mg).

PROPELAS 50 R.P.M., HCl 0.1 N

LOGARITMO DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER  
SE (mg).

Producto	Cte. de Vel. de disolución ( $\text{min}^{-1}$ )	Intersección (mg)	Coefficiente de Determinación
A	0.0152	234.87	0.995
B	0.013	191.62	0.995
C	0.040	229.78	1.0
D	0.0235	263.40	0.995
E	0.0289	277.79	0.989
F	0.030	329.32	0.985
G	0.119	139.73	0.949
H	0.0091	203.84	0.979
I	0.0015	254.13	0.969
J	0.0007	254.12	0.9434
K	0.0016	256.04	0.989
L	0.0010	250.62	0.954

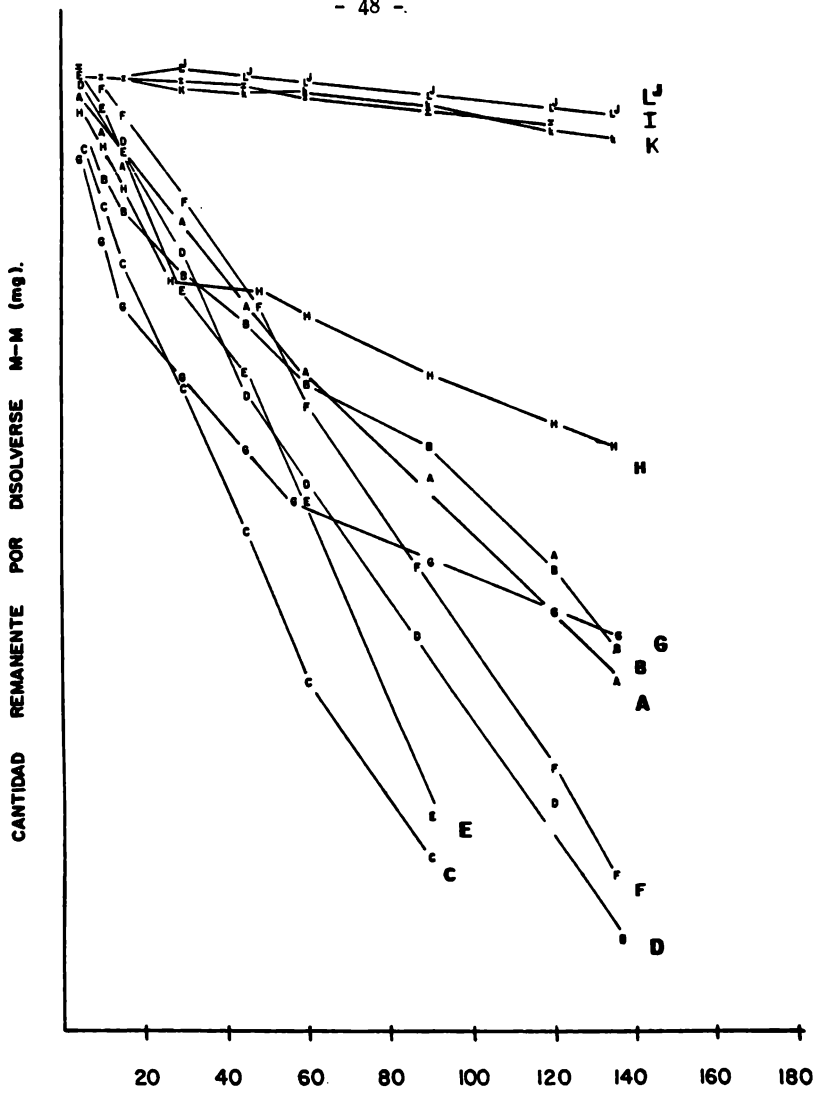


FIG. II.- CONSTANTES DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS DE CLORANFENICOL "PROPELAS" 50 R.P.M.

TABLA XII. CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE 7 PRODUCTOS COMERCIALES DE CLORANFENICOL (CAPSULAS 250 mg).

PROPELAS, 25 R.P.M., HCl 0.1 N

LOGARITMO DE LA CANTIDAD REMANENTE DE DISOLVERSE  
(mg)

Producto	Cte. de Vel. de Disolución (min <sup>-1</sup> )	Intersección (mg)	Coficiente de Determinación
A	0.0105	272.21	0.9899
B	0.0092	268.24	0.99
C	0.011	265.36	1.00
D	0.0155	244.98	0.9798
E	0.0201	319.26	0.9849
F	0.0205	330.43	0.98
G	0.0051	247.80	0.9849
H	0.0047	258.79	0.9746
I	0.0008	248.71	0.9899
J	0.001	251.18	0.9899
K	0.0010	252.04	1.00
L	0.0010	251.64	0.9950

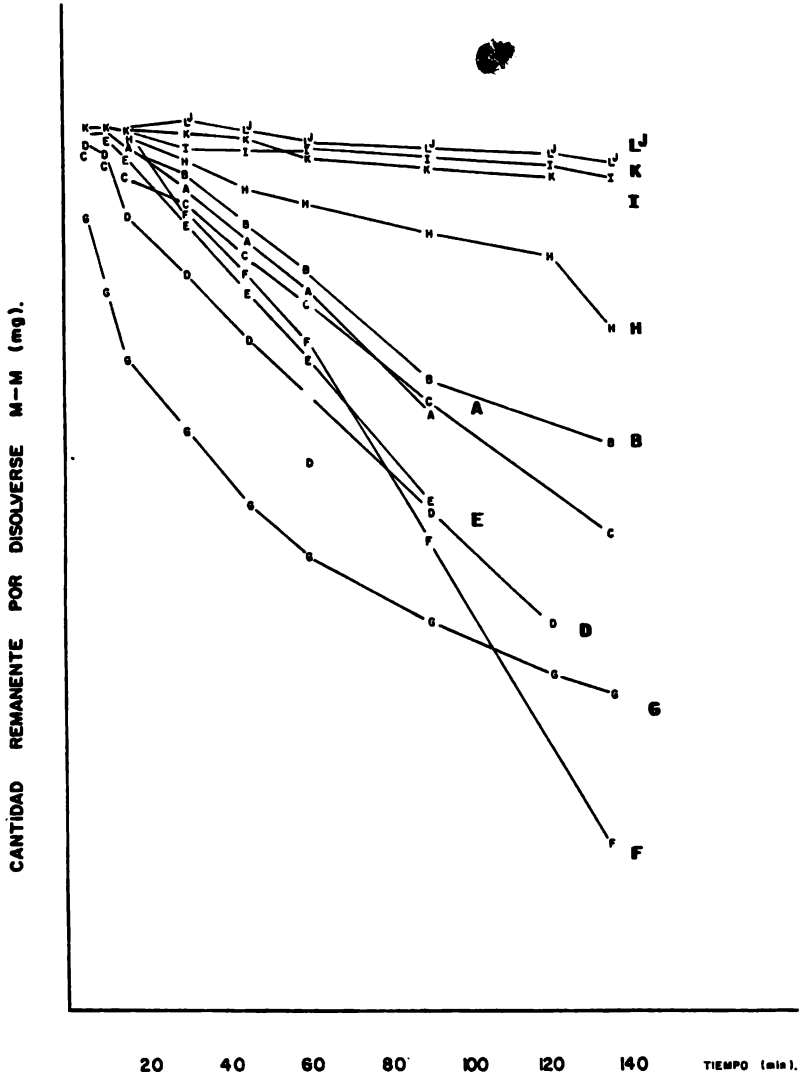


FIG. 12. CONSTANTE DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS DE CLORANFENICOL "PROPELAS" 25 R.P.M.

100 r.p.m. se observa que la variación de las constantes de velocidad de disolución calculadas van desde 0.0007 a 0.1183.

En la figura 9 que corresponde al método de propelas a - 75 r.p.m. la variación de las constantes de velocidad de disolución calculadas van desde 0.0015 a  $0.5071 \text{ min}^{-1}$ .

En la figura 10 que corresponde al método de propelas a 50 r.p.m. la variación de las constantes de velocidad de disolución calculadas van desde 0.0007 a  $0.040 \text{ min}^{-1}$ .

En la figura 11 que corresponde al método de propelas a - 25 r.p.m. la variación de las constantes de velocidad de disolución calculadas van desde 0.0009 a  $0.0205 \text{ min}^{-1}$ .

Cooper y Kingery<sup>12</sup> demostraron que la siguiente ecuación - que relaciona el efecto que tiene la velocidad de agitación sobre la velocidad de disolución.

$$\text{Log } J = 0.05 \text{ Log r.p.m.} - \text{Log } K$$

Donde J = velocidad de disolución por unidad de área.

Gerhard Levy<sup>12</sup> hizo un estudio similar para tabletas de aspirina para comprobar esta ecuación, encontrando la misma - relación entre la velocidad de disolución y la velocidad de agitación.

En forma general:

$$\text{Log. Vel. de Dis.} = \text{Log. Vel de Agit.} - \text{Cte}$$

De acuerdo a esta ecuación, si graficamos el logaritmo de la constante de disolución contra el logaritmo de la velocidad de agitación corresponderá a una línea recta.

En la figura 12 se graficó el logaritmo de la constante de disolución de cada producto contra el logaritmo de velocidad de agitación utilizada por el método de propelas (75, 50 y 25 r.p.m.).

Como se observa en la figura 12, los resultados obtenidos no corresponden a una línea recta para la mayoría de los productos. Sin embargo, para el producto I si se observa una tendencia lineal; el producto I no se desintegra en las pruebas de disolución, así que, la superficie de disolución puede considerarse constante y sería descrita como una cinética como la describe Noyes-Whitney<sup>19</sup> o Hixon y Crowell<sup>20</sup>.

A partir de los datos de las tablas IV, V, VI y VIII correspondientes a los métodos de canastillas a 100 r.p.m. y propelas a 75, 50 y 25 r.p.m. se calcularon el área bajo la curva de las respectivas figuras 4, 5, 6 y 7 para determinar la eficiencia de disolución de cada método de acuerdo a lo expresado por Khan-Rhodes<sup>14</sup>.

En la tabla XIII se presentan los resultados obtenidos de la eficiencia de disolución de los doce productos para cada método de disolución.

Entre otras correlaciones que se hicieron y que mejor resultado se obtuvo son: Eficiencia de disolución contra velocidad de agitación (r.p.m.) y logaritmo de la eficiencia de disolución contra la velocidad de agitación (r.p.m.). Ver figura 13 y 14 correspondientemente.

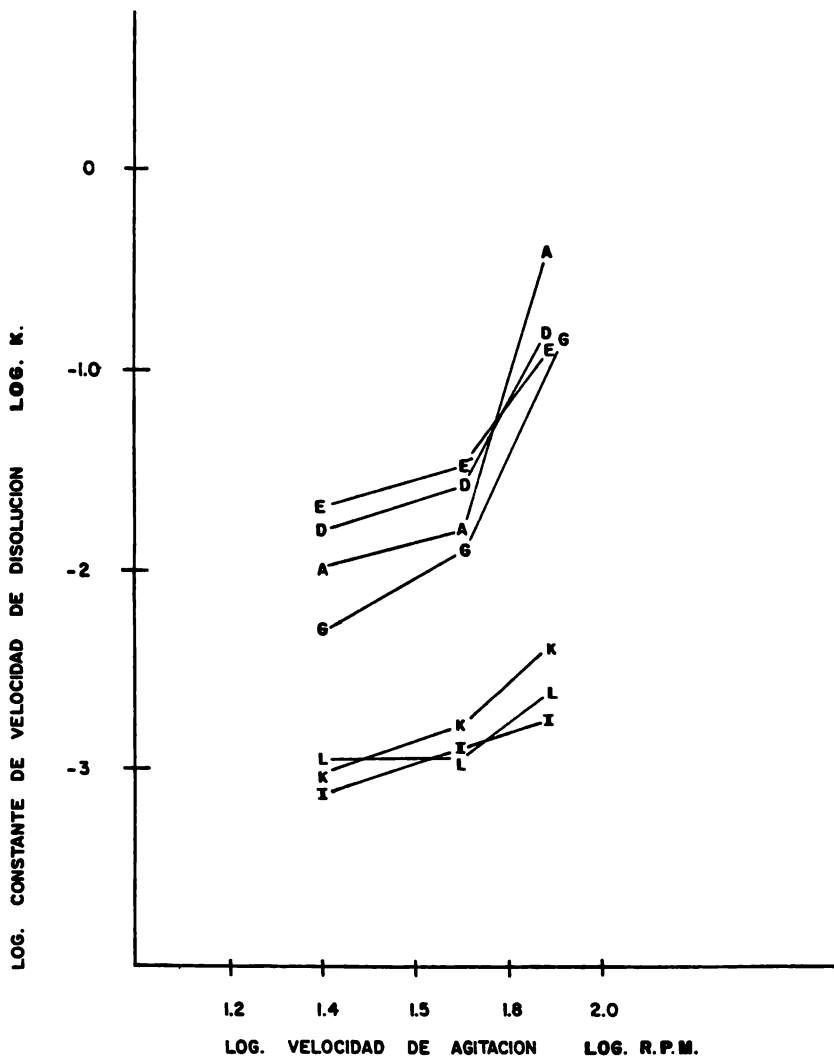


FIG. 12 LOGARITMO DE LA CONSTANTE DE DISOLUCION CONTRA EL LOGARITMO DE VELOCIDAD DE AGITACION UTILIZADA EN EL METODO DE PROPELAS

TABLA XIII. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION PARA CADA METODO DE DISOLUCION (AREA BAJO LA CURVA).

Producto	Canastillas 100 r.p.m.	Propelas 75 r.p.m.	Propelas 50 r.p.m.	Propelas 25 r.p.m.
A	28725.73	30194.75	17029.13	11744.0
B	---	31464.03	18136.15	7487.5
C	---	31986.72	23607.13	12835.6
D	15459.98	28257.73	19391.6	16863.80
E	21443.75	28238.6	20059.0	15145.73
F	---	28359.9	17287.43	14864.8
G	28135.73	30179.5	21278.6	8167.1
H	---	23686.6	15478.5	5959.18
I	998.7	3167.9	2036.55	1499.08
J	---	2924.2	596.48	1658.7
K	1627.95	4387.65	1899.38	1509.53
L	3754.05	3650.18	1769.33	1965.18



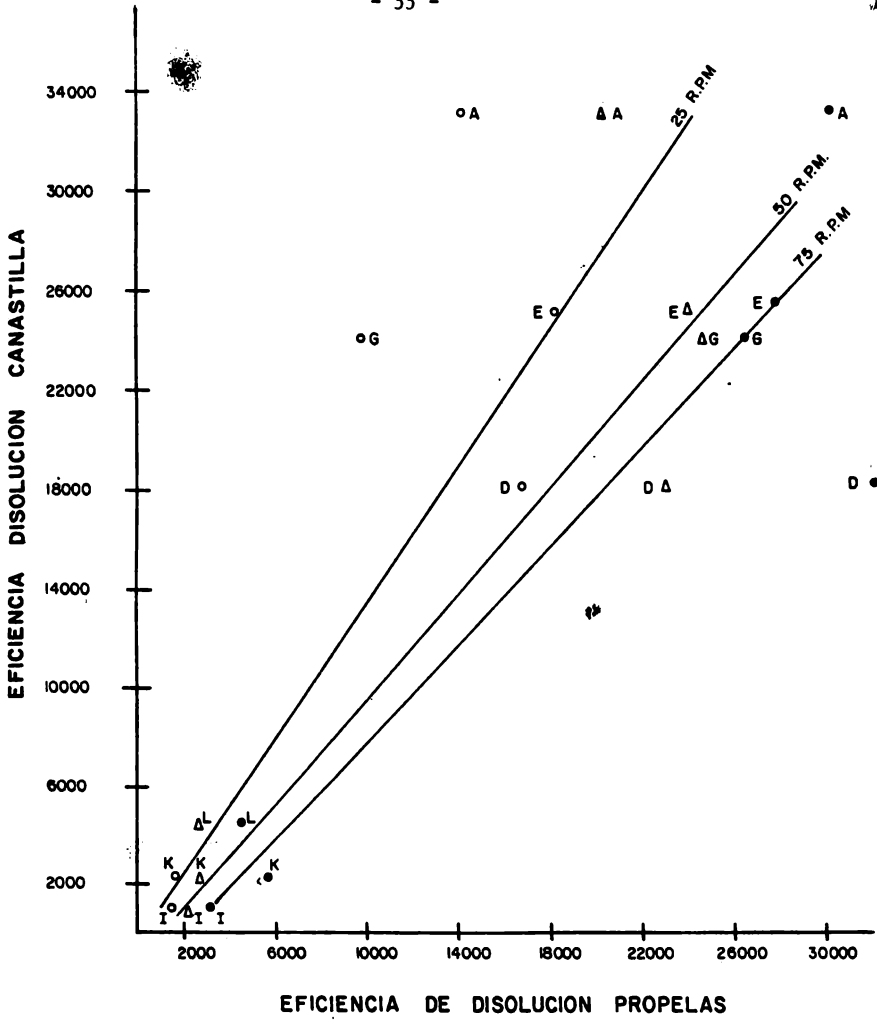


FIG. 13 CORRELACION ENTRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION POR EL METODO DE CANASTILLA Y LA EFICIENCIA DE DISOLUCION POR EL METODO DE PROPELAS A. 75, 50, 25. R.P.M.

TABLA XIV. PARAMETROS DE ANALISIS DE REGRESION LINEAL POR EL METODO DE MINIMOS CUADRADOS PARA LA CORRELACION ENTRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION DEL METODO DE CANASTILLAS A 100 R.P.M. Y LA EFICIENCIA DE DISOLUCION DEL METODO DE PROPELAS A 75, 50 Y 25 R.P.M.

METODO	Coef. de Correlación (p 0.05)	Intercepto	Pendiente
Propelas (75 r.p.m.)	0.9487	-1254.38	0.85
Propelas (50 r.p.m.)	0.9165	193.38	1.18
Propelas (25 r.p.m.)	0.7141	3545.85	1.32

Las ecuaciones que describen estas correlaciones son las siguientes:

$$\text{Eficiencia de disolución} = A \text{ r.p.m.} + B$$

$$\text{Log. Eficiencia de disolución} = A' \text{ r.p.m.} + B$$

Las correlaciones encontradas pueden explicarse debido a que como se sabe la superficie de disolución no se conserva constante en formas farmacéuticas comerciales, así la eficiencia de disolución es un parámetro que considera tanto la velocidad de disolución como la cantidad disuelta y debido a esto, este parámetro se correlaciona mejor con la velocidad de agitación, como se observa en las figuras 14 y 15.

Con el fin de conocer como influye el método de agitación en la prueba de disolución de cápsulas de cloranfenicol se correlacionó al método de disolución de canastillas a 100 r.p.m., con el método de disolución de propelas a las diferentes velocidades de agitación (75, 50 y 25 r.p.m.). En la figura 13 se graficó la eficiencia de disolución del método de canastillas a 100 r.p.m. contra la eficiencia de disolución de los métodos de propelas a 75, 50 y 25 r.p.m.

En la tabla XIV se presentan los datos del coeficiente de correlación, el intercepto y la pendiente.

En la figura 16 se presenta la relación entre las pendientes de la tabla XIV contra la velocidad de agitación del método de propelas (r.p.m.). Se observa un ajuste polinomial por mínimos cuadrados, con coeficiente de determinación de una ( $r^2=1.0$ ) por tanto, el error es igual a cero.

TABLA XV. RESULTADOS DE LA CORRELACION ENTRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION DE DOCE PRODUCTOS DE CLORANFENICOL POR EL METODO DE PROPELAS CONTRA LA VELOCIDAD DE AGITACION.

Producto	75 r.p.m.	50 r.p.m.	25 r.p.m.	Pendiente	Intersección	R <sup>2</sup>
A	30194.75	17029.13	11744.00	369.02	1205.21	0.98
B	31464.03	18136.15	7487.50	479.53	-4947.30	1.0
C	31986.72	23607.13	12835.60	383.02	3658.70	0.99
D	28257.73	19391.60	16863.80	227.88	10110.45	0.91
E	28238.60	20059.00	15145.73	261.86	8054.91	0.98
F	28359.90	17287.43	14864.80	269.90	6675.61	0.88
G	30179.50	21278.60	8167.10	440.25	-2137.33	0.99
H	23686.60	15478.50	5959.18	354.55	-2685.99	1.0
I	3167.90	2036.55	1499.08	33.38	565.69	0.96
J	2924.20	596.48	1658.7	25.31	460.96	0.29
K	4387.65	1899.38	1509.53	57.56	-279.27	0.85
L	3650.18	1769.33	1965.18	33.70	776.56	0.66

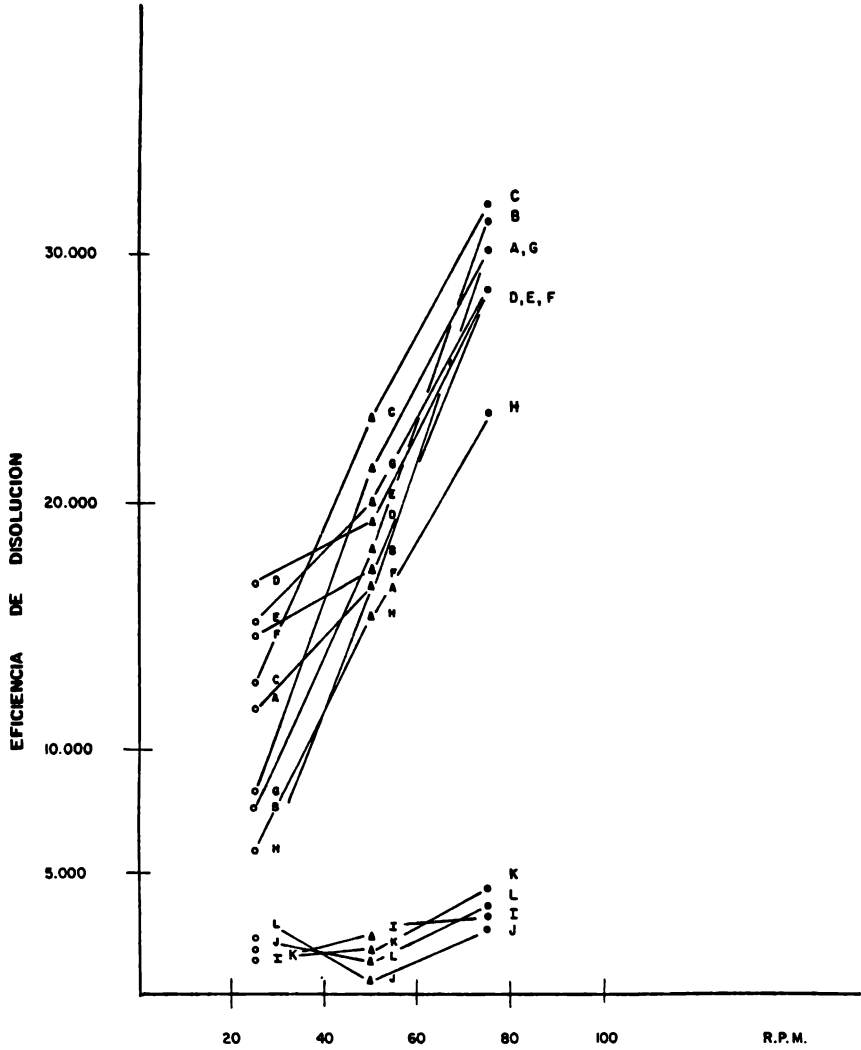


FIGURA. 14. CORRELACION ENTRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION POR EL METODO DE PROPELAS CONTRA LA VELOCIDAD DE AGITACION.

TABLA XVI. RESULTADOS DE LA CORRELACION ENTRE EL LOGARITMO DE EFICIENCIA DE DISOLUCION DE 12 PRODUCTOS DE CLORANFENICOL POR EL METODO DE PROPELAS CONTRA LA VELOCIDAD DE AGITACION.

Producto	75 r.p.m.	50 r.p.m.	25 r.p.m.	Pendiente	Intersección	R <sup>2</sup>
A	4.48	4.231	4.07	0.01	3.85	0.98
B	4.50	4.259	3.874	0.01	3.59	0.98
C	4.505	4.373	4.108	0.01	3.93	0.96
D	4.451	4.288	4.227	0.0045	4.10	0.94
E	4.451	4.302	4.180	0.01	4.04	1.0
F	4.453	4.238	4.172	0.01	4.01	0.91
G	4.479	4.328	3.912	0.01	3.67	0.93
H	4.375	4.189	3.775	0.01	3.51	0.95
I	3.50	3.309	3.176	0.01	3.0	0.90
J	3.466	2.776	3.219	0.0049	2.91	0.12
K	3.64	3.279	3.179	0.01	2.91	0.90
L	3.56	3.248	3.293	0.01	3.10	0.63

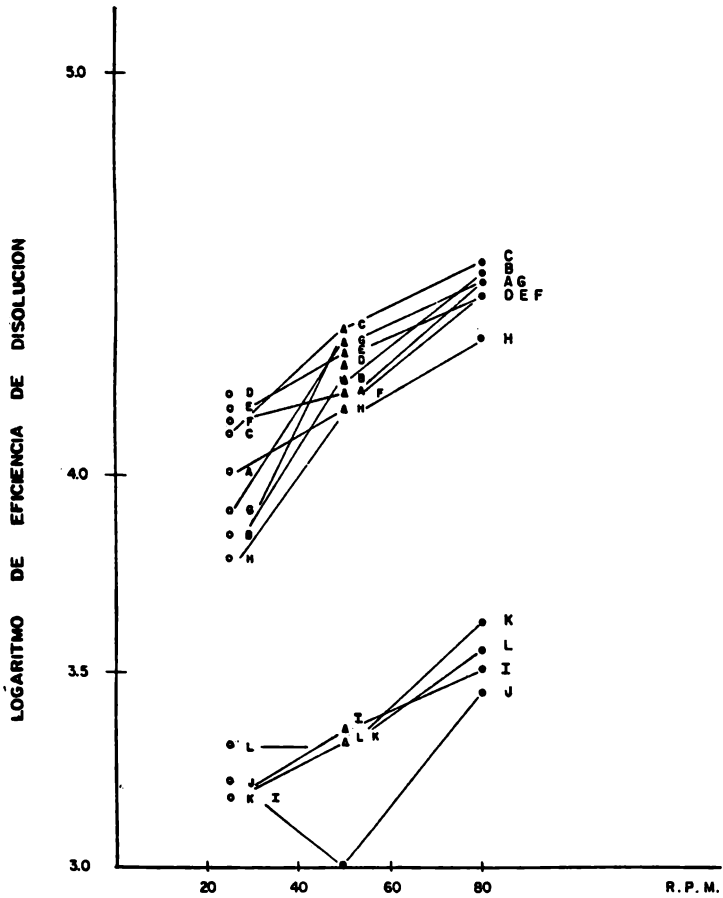


FIGURA : 15 CORRELACION ENTRE EL LOGARITMO DE EFICIENCIA DE DISOLUCION POR EL METODO DE PROPELAS CONTRA LA VELOCIDAD DE AGITACION

- 62 -

Cuya ecuación es igual a:

$$\text{Pendiente} = -1.02 - 0.17 (\text{r.p.m.}) - 3.82 \times 10^{-3} (\text{r.p.m.})^2 - 2.44 \times 10^{-2} (\text{r.p.m.})^3$$

Utilizando la ecuación anterior, el efecto de la agitación del método de canastillas a 100 r.p.m. es igual a un efecto de agitación del método de propelas a 57.5 r.p.m. en los productos comerciales de cloranfenicol estudiados en este trabajo, ya que la pendientes con estos dos valores de agitación es igual a 1.0 como se puede ver en la figura 16.



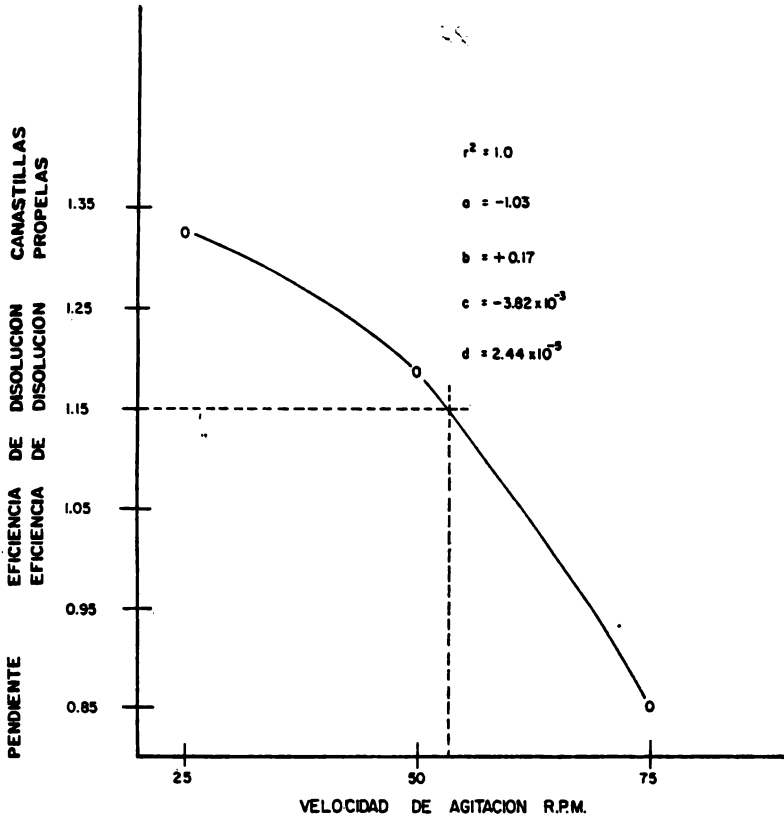


FIG.16 CORRELACION POLINOMIAL POR MINIMOS CUADRADOS ENTRE LA PENDIENTE (DE LA RELACION CANASTILLA 100 R.P.M. Y PROPELAS) CONTRA LA VELOCIDAD DE AGITACION

$$PENDIENTE = a + b (R.P.M.) + c (R.P.M.) + d (R.P.M.)$$

CUANDO  $M = 1.0$

$R.P.M. = 57.5$

## VI CONCLUSIONES

Se encontró que de doce productos comerciales de Cloranfenicol correspondiente a seis fabricantes del mercado nacional, tales cumplen los requerimientos que especifica el C.F.R. part. 455.110<sup>9</sup> con respecto a Variación de peso, Contenido y Variación de Contenido. Por lo tanto se pueden considerar como Productos Químicamente Equivalentes.

Sin embargo, al estudiar el perfil de disolución de los doce productos comerciales con el aparato de la U.S.P. y con el medio de disolución (HCl 0.1N pH 1.2) seleccionado de acuerdo a la bibliografía encontrada<sup>1,2,3 y 4</sup>, Se observó una gran variación en el comportamiento de disolución de los diferentes productos de cloranfenicol. Los productos con la clave I, J, K y L presentaron un perfil de disolución muy bajo. En los productos I y J que son del mismo fabricante se observó que al final de la prueba de disolución no se humedecía el contenido de la cápsula; en cambio, los productos K y L que son de diferentes fabricantes el contenido de la cápsula quedaba húmedo pero muy compacto.

Es importante notar que la diferencia en el comportamiento de disolución no se presentó de lote a lote para un mismo fabricante, sino solamente entre lotes de diferentes fabricantes.

El método espectrofotométrico usado en la determinación de cloranfenicol en HCl 0.1N pH 1.2 para llevar a cabo la prueba de disolución presente linealidad y reproducibilidad adecuada. Con coeficiente de variación de 0.83 a 7.17 para las concentraciones de 2 a 50 mcg/ml.

Por las características de linealidad, reproducibilidad y precisión, el método espectrofotométrico para la determinación de cloranfenicol en HCl 0.1N pH 1.2 resultó ser adecuado para la realización de la prueba de disolución.

Se estudiaron los perfiles de disolución de los doce productos de cloranfenicol por el método de propelas a diferentes velocidades de agitación (75, 50 y 25 r.p.m. respectivamente, se observa como al incrementar la velocidad de agitación aumenta la velocidad de disolución. Sin embargo, la relación obtenida no fué en forma lineal como se esperaba.

Se determinó que la prueba de disolución por el método de canastillas a 100 r.p.m. es equivalente con la prueba de disolución por el método de propelas a 57.5 r.p.m.

De acuerdo a los resultados obtenidos en disolución, se concluye que de doce productos farmacéuticos estudiados del comercio nacional cuatro productos (I, J, K y L) presentaron serios problemas de disolución y como se ha demostrado para el cloran-

fenicol<sup>1,2,3</sup> y <sup>4</sup> que la velocidad de disolución es un factor limitante en la velocidad de absorción, esto puede traer como consecuencia problema de biodisponibilidad e ineficacia terapeútica de los productos. Por lo que se sugiere que estos productos deberían ser estudiados *in-vivo* para determinar su Bioequivalencia real.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Evaluation of Physical and Pharmaceutical Factors Involved in Drug Release and Availability from chloramphenicol Capsules A. J. Aguiar L.M. Wheeler J. Pharm Sci. 57: 1844-1850 (1968).
2. An Evaluation of the Absorption Characteristics of Different Chloramphenicol Preparations in Normal Human Subject Glazco A.I. Kinkel A.W. Clin. Pharmacol, Ther. 9: 472 - 482 ( 1968 ).
3. Absorption and Dissolution Characteristics of 14 Different Oral Chloramphenicol Preparations Tested on Healthy Human Male Subjects. H. Bell, H. Johansen P.K.M. Lunde H.A. Pharmacology 5: 108 - 120 ( 1971 ).
4. A Critical Analysis of a Capsule Dissolution Test. R.J. Withey and C.A. Mainville. J.Pharm. Sci. 58-9 1120 - 1126 ( 1969 ).
5. Chloramphenicol, an Antibiotic, Pharmacological and Pathological Studies in Animals. O.M. Gruhzt, R.A. Fisker J. Clin. Invest. 28, 943-52 ( 1949 ).
6. Comparative Studies on Eight Dissolution Methods Using 21 Commercial Chloramphenicol Tablets and a Nondisintegrating Benzoic Acid Tablet. H. Ogata, T. Shibasaki. J. Pharm. Sci. 68: 1020 - 1025 ( 1979 )

7. Dissolution Systems for Chloramphenicol Tablet Bioavailability: H. Ogata, T. Shibasaki. J. Pharm. Sci. 68: 712 - 715 ( 1979 )
8. Y. Watanabe K. Motohaski. Ibid 96, 1468 ( 1976 ).
9. Code of Federal Regulations No. 21 1979. Food and Drugs Part: 555.110 pag. 381.
10. Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Público IV Edición 1973 pag. 21.
11. Monitor de Consumos de Medicamentos para el Sector Gubernamental I.M.S.S., I.S.S.S.T.E. 1979 Vol. 2 J. SU, Aguilar.
12. Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I. J. Pharm. Sci. 52:1 1041-1046 ( 1963 )
13. Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II. G. Levy J. Pharm. Sci. 52: 1047 - 1050 ( 1963 ).
14. The Concept of Dissolution Efficiency. K.A. Khan. J. Pharm. Pharmac. 27: 48 - 49 ( 1975 ).
15. The United States Dispensatory 27 th, Edition osol - Pratt pag. 274 - 284. Ed. Lippincott.
16. Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences Biopharmaceutics. James Swarbrick. Editor Milo Gilbaldi.

17. United States Pharmacopeia XIX ( 1975 ) 19 ed. Mack Pub. Co. Easton Pennsylvania
18. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. A. Korolkovas J.H. Burck Haiter pag. 642 - 643
19. The Rate of Solution of Solid Substances in their Own Solutions. Arthur Noyes and Whitney. J. Am. Chem. Soc. 930: ( 1897 ).
20. Dissolution Rates. Dale E. Wurster and Palmer W.T. J. Pharm. Sci. 54: 169 - 175: ( 1965 ).