

ESTUDIO DE DISOLUCION DE FORMULACIONES DE OXITETRACICLINA DEL MERCADO COSTARRICENSE

Jaime Ml. Cerdas C., Gerardo Mora L., Sandra Morales*

Resumen

Se estudió la disolución de tres formulaciones de 250 mg y dos de 500 mg de clorhidrato de oxitetraciclina, en agua y en ácido clorhídrico 0,01 N. Los resultados muestran gran discrepancia, tanto en velocidad como en el grado de disolución de las formulaciones, aunque todos los productos se encontraron dentro de los límites establecidos por la USE XIX. El medio ácido discrimina mejor entre las diferentes marcas.

En las formulaciones de 500 mg, el grado de disolución fue más bajo que en los de 250 mg.

Introducción

La oxitetraciclina es un antibiótico de muy amplio uso en la actualidad, que se obtiene del *Streptomyces rimosus*. Algunas de sus propiedades más importantes se pueden encontrar en la literatura (3, 7).

Sus propiedades físico-químicas indican la posibilidad de que se presenten problemas de bioinequivalencia. Por ejemplo, la base libre es poco soluble en agua y a pH 2 sufre transformaciones que la inactivan. Además, como con todas las tetraciclinas, forma quelatos inactivos con metales como Al^{+3} , Mg^{+2} , Ca^{+2} y Fe^{+2} y Fe^{+3} , entre otros, y esto hace que no se pueda absorber bien del tracto digestivo cuando se administra conjuntamente con leche o antiácidos. La presencia de alimento en el tracto digestivo también afecta su absorción.

Todo esto, asociado a problemas propios de los procesos de formulación y manufactura, hace deseable la conducción de estudios de biodisponibilidad. Estos estudios, sin embargo, no se pueden llevar a cabo con cada lote de cada marca registrada de la droga, por razones económicas y prácticas. Conviene entonces establecer una metodología *in vitro* que permita correlacionar los resultados obtenidos con la biodisponibilidad de cada producto.

Por este motivo el PEVAB** ha venido realizando estudios de disolución de varias formulaciones comerciales de algunas drogas, buscando condiciones *in vitro* que señalen diferencias que se puedan utilizar como criterio de discernimiento previo a los correspondientes estudios de biodisponibilidad (2, 4, 6).

El presente trabajo reporta los resultados encontrados con cuatro formas farmacéuticas (cápsulas) de oxitetraciclina de 250 mg y 500 mg.

* Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

** Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Materiales y Métodos

Las formulaciones estudiadas y algunas de sus características se ilustran en la Tabla 1.

El estudio se realizó en un aparato de la casa Hanson Research Corp., modelo 72R-115, oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y se utilizaron canastas rotatorias de acero inoxidable (método USP-canasta).

Las muestras se analizaron en un espectrofotómetro Varian, modelo 634, de acuerdo con el procedimiento proporcionado gentilmente por la casa Pfizer: se leyó la absorbancia de 268 nm en medio ácido y a 353 en agua destilada. Las concentraciones se determinaron por comparación de las absorbancias con una curva estándar preparada con un subpatrón (920 ug/mg) obtenido por deferencia de la casa Pfizer.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las especificaciones indicadas en la USP XIX (8), utilizando agua destilada o ácido clorhídrico 0,01 N como medio de disolución, según el caso.

Antes de iniciar las pruebas de disolución se agregó a los recipientes del aparato, 900 ml del medio que se iba a emplear. Se calentó el baño de agua hasta alcanzar una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en medio de disolución. Las cápsulas se colocaron en las canastas y se ajustó la velocidad a 50 rpm. Luego se introdujeron las canastas en el medio de disolución, a tiempos predeterminados para facilitar la toma de muestras. La toma de muestras se realizó a los 2,5, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 130 minutos, extrayendo 2 ml de solución de cada recipiente y reponiendo el volumen con el mismo medio. Las muestras se filtraron y de cada una se tomó una alícuota, de 0,4 ml para los productos de 250 mg y de 0,3 ml para los de 500 mg, y se aforó hasta 10 ml con HC1 0,01 N. Se midió la absorbancia y se obtuvo la concentración por comparación con la curva estándar.

Los resultados obtenidos se analizaron en una calculadora de mesa Hewlett Packard 9825A, equipado con un graficador HP 9872A, con el que se hicieron las tablas y los gráficos presentados.

Las formulaciones estudiadas se valoraron cuantitativamente de acuerdo con el siguiente procedimiento: se determinó el peso promedio de acuerdo con las especificaciones de la USP XIX (8). Se tomó una cantidad equivalente a 60 mg del clorhidrato de oxitetraciclina y se disolvió agregándole 1 ml de HC1 0,1 N y se llevó a 100 ml con agua destilada en un balón aforado. Una alícuota de 3 ml de esta solución se diluyó a 100 ml con HC1 0,01 N y se comparó la absorbancia con la del patrón preparado en las mismas condiciones.

En el caso del Protocyclin, debido a los problemas que presenta la emulsión oleosa, las cápsulas se pesaron y luego se abrieron y se lavaron con etanol al 95 por ciento, se secaron y se pesaron. Por diferencia se sacó el peso promedio del contenido. Se pesó una cantidad equivalente a 60 mg del clorhidrato, se colocó en un tubo de centrifuga de policarbonato de 50 ml, y se lavó seis veces con porciones de 10 ml de hexano, agitando en un Vortex-Genie y centrifugando hasta sedimentación completa (c.a. 10 min. a 500 rpm) en una centrifuga International IEC-B20A. Después del último lavado el residuo se secó a 60°C durante medio hora, se disolvió con 1 ml de HC1 0,1 N y se transfirió cuantitativamente a un balón aforado de 100 ml. Después de aforar con HC1 0,01 N, el procedimiento se continuó como con las otras muestras.

La valoración cuantitativa se hizo seis veces para cada formulación estudiada.

Resultados y Discusión

Los resultados del análisis de contenido se muestran en la Tabla 2. Todos los productos estudiados se encontraban dentro de los límites establecidos por la USP XIX (8).

Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 3 y la Figura 1 para el medio acuoso y en la Tabla 4 y la Figura 2 para el HC1 0,01 N. En ambos casos se graficó el promedio de seis determinaciones del porcentaje disuelto, calculado sobre lo etiquetado, en función del tiempo de muestreo. Las barras verticales indican la desviación estándar para cada punto.

Las figuras muestran una amplia variación en los patrones de disolución de las diferentes marcas. Se nota claramente que la única que se disolvió en forma completa, independientemente del medio utilizado, fue el Vendarcín. Excepto por este producto, es claro que el medio ácido es mejor medio de disolución que el agua destilada, lo cual está de acuerdo con que la oxitetraciclina es más soluble en medio ácido (9). Este efecto también se puso en evidencia en el estudio hecho con diferentes marcas de tetraciclina (2). Una ventaja del medio ácido es que discrimina mejor entre las diferentes marcas, lo cual es muy favorable para poder establecer una correlación con las diferencias de biodisponibilidad, si es que éstas existen.

Es interesante apuntar que la Terramicina, establecida por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como patrón de disolución para las otras marcas, por ser el innovador, no funcionó como tal en este caso. La deficiencia, debida a factores de formulación fue corregida por la casa Pfizer, y el nuevo lote (NL en la Tabla 1 y Figura 1) se disolvió mejor.

Sin embargo, se pone de manifiesto que las características de disolución de los productos manufacturados por las subsidiarias de las compañías multinacionales, no necesariamente se ajustan a las de los productos que se mantienen bajo control por el FDA en los Estados Unidos. Los factores a los que se puede atribuir la diferencia pueden ser complejos y es posible que la disolución varíe aún cuando se mantenga la metodología de formulación y manufactura utilizada en la casa matriz.

Otro aspecto interesante es el caso del Prontocyclin. Esta marca no alcanzó un buen grado de disolución, y es aparente que el cambio en pH no tiene ningún efecto sobre la cantidad disuelta. Esta formulación, a diferencia de las demás, se presenta como una emulsión oleosa en cápsulas de gelatina, lo cual dificulta el proceso de disolución.

Resultados semejantes a los obtenidos en nuestros laboratorios han sido presentados por Arias y colaboradores, en Panamá (1).

Conclusiones

Resultados como los que se han expuesto y discutido, dejan claro que es necesario hacer un estudio de biodisponibilidad para establecer las correlaciones del caso. En forma lógica, sería más aconsejable establecer primero si hay diferencias de biodisponibilidad para luego buscar las condiciones *in vitro* que correspondan a lo encontrado *in vivo*, Desafortunadamente esto no es lo más práctico de nuestro medio y, aún cuando el FDA

ha establecido ya ciertas correlaciones (5), éstas pierden vigencia en mercados como el nuestro, en el que abundan marcas que no se encuentran en el mercado norteamericano y que, por lo tanto, no se tomaron en cuenta por el FDA. Un problema adicional es la naturaleza cambiante de la metodología *in vitro*, propia de una disciplina nueva que aún no tiene firmemente establecidas las bases de su desenvolvimiento.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su reconocimiento a la Organización de los Estados Americanos, al CONICIT de Costa Rica y a la Universidad de Costa Rica por el financiamiento y apoyo al Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas (PEVAB).

ABSTRACT

The dissolution behavior of three 250 mg and two 500 mg formulations of oxytetracyclin hydrochloride was studied in water and 0.01 N hydrochloric acid. The results show great differences in the extent and rate of dissolution was in much lower for the 500 mg than for the 250 mg formulations. All the products studied were within the USP XIX established limits.

BIBLIOGRAFIA

1. Arias, T. Estudios de disolución de productos de 250 mg de hidrocloreto de tetraciclina y de oxitetraciclina de venta en Panamá. Trabajo realizado por el PEVAB en la Universidad de Panamá, publicado por Laboratorios Le Petit, Suiza, 1979.
2. Cerdas, J.; Mora, M.; López, LA.; Cubero, C.A.; y Morales, SM. Estudios de disolución de formas farmacéuticas dosificadas de tetraciclina, que circulan en Centroamérica y México, Ing. Cienc. Quim., 1979; 3:168—174.
3. Clarke, E.G.C., editor. Isolation and Identification of Drugs, Vol. 1, The Pharmaceutical Press, Londres, 1974; pp. 463—464.
4. Cubero, C A; Cerdas, J.M.; Mora, G.A.; López, J.A.; Vargas, F. y Rodríguez, L.F. Velocidad de disolución de varias marcas registradas de sulfametoxazol, Rev. Cost. Cienc. Med., 1980; 1:41—46.
5. Dishe, S.V.; Cabana, B.E. y Prasad, V.K. *In vitro / in vivo* correlation of tetracycline hydrochloride tablets and capsules Part III. Bioequivalence establishment. Panfleto suministrado por el FDA, 1977.
6. Mora, G.A.; Cerdas, J.M.; Cubero, CA.; López, J.A.;Castro, V. y Morales, S.M. Estudios de disolución de varias marcas de cloranfenicol, Rev. Cost. Cienc. Med., 1980; 1(2) :105—118.
7. Reilly, M.J., editor. American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists, Washington, 1975; sección 8:12:24.
8. The United States Pharmacopeia, 19a. revisión. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Maryland; 1975.
9. Windholz, M., editor. The Merck Index, 9a. edición, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1976, pp. 904 (apartado No. 6791).

TABLA 1
PRODUCTOS EMPLEADOS EN LA DISOLUCION

PRODUCTO	FABRICANTE	No. LOTE	ETIQUETADO
A VENDARCIN	MYCOFARM-DELFT	10K-07	250 mg
B TERRAMICINA NL	PFIZER	047-51003	250 mg
C TERRAMICINA	PFIZER	847-51009	250 mg
D TERRAMICINA	PFIZER	847-51005	500 mg
E PROTOCYCLIN	MACK	71131	500 mg

TABLA 2
ANALISIS DE CONTENIDO
Promedio del análisis de seis muestras

PRODUCTO	CONTENIDO	DESV. EST.
A VENDARCIN	252,76 mg	1,94
B TERRAMICINA NL (250 mg)	254,02 mg	1,85
C TERRAMICINA (250 mg)	252,18 mg	2,02
D TERRAMICINA (500 mg)	509,20 mg	2,26
E PRONTOCYCLIN	503,55 mg	1,69

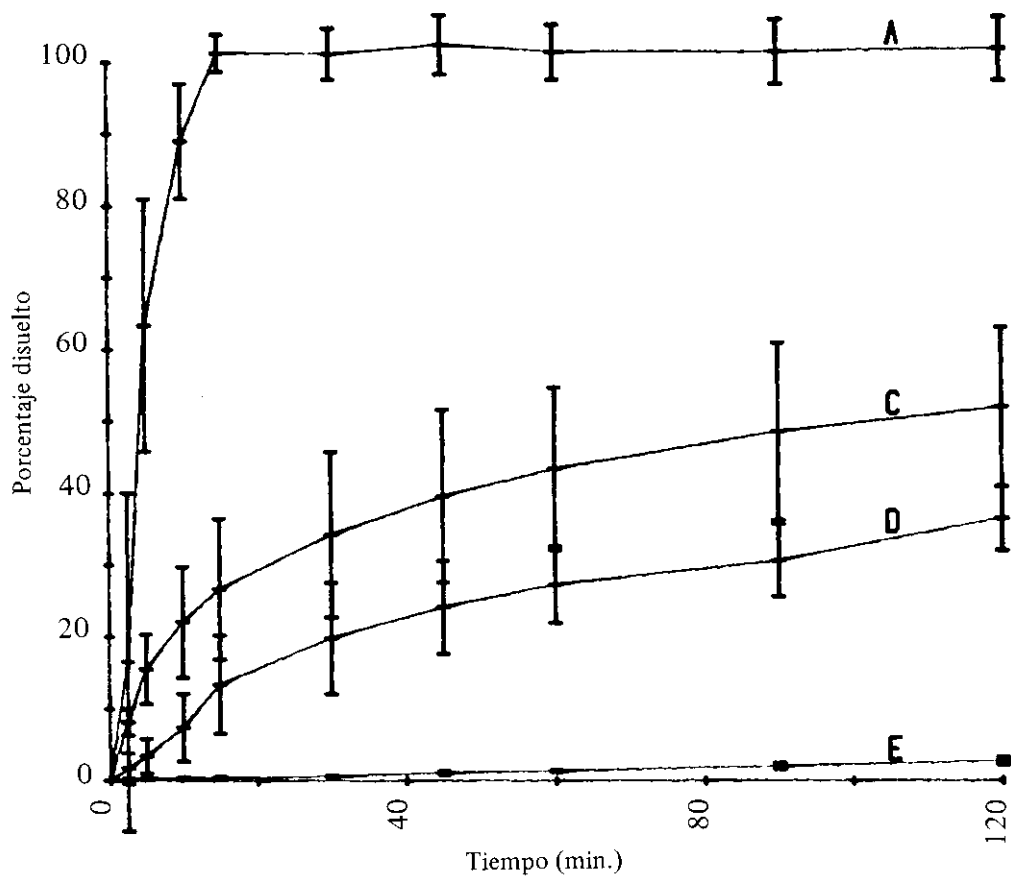


FIGURA 1

Disolución de oxitetraciclina en agua. Utilizando el aparato Hanson, modelo 72R—115, a 50 r.p.m.

- A. Vendarcin
- B. Terramicina NL (250 mg)
- C. Terramicina (250 mg)
- D. Terramicina (500 mg)
- E. Prontocyclin

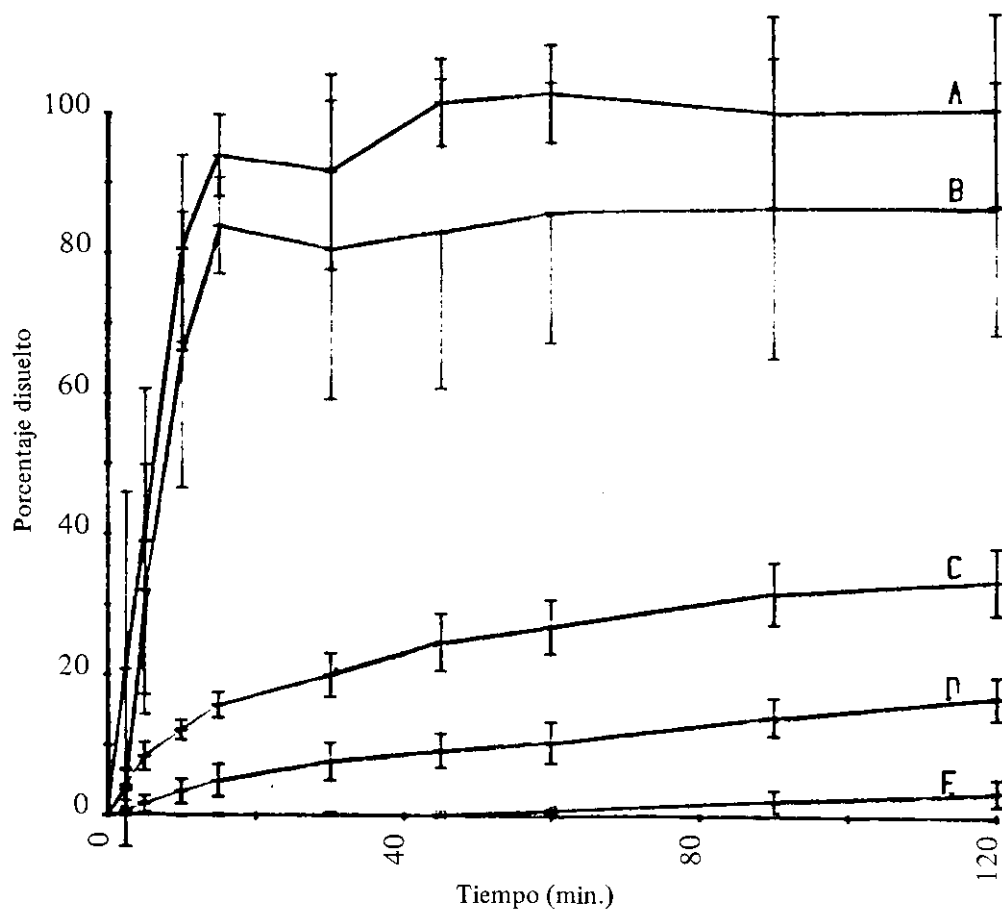


FIGURA 2

Disolución de oxitetraciclina en HCl 0,01N. Utilizando el aparato Hanson, modelo 72R—115, a 50 r.p.m.

- A. Vendaroin
- C. Terramicina (250 mg)
- D. Terramicina (500 mg)
- E. Prontocyclin

TABLA 3
DISOLUCION DE OXITETRACICLINA EN AGUA
 Se indica el porcentaje disuelto y entre paréntesis la desviación estándar

Muestra	2,5 min	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
A	20,78 (25,21)	38,99 (21,78)	80,60 (13,27)	93,86 (5,85)	91,56 (13,91)	101,53 (6,28)	102,78 (6,96)	100,07 (13,79)	100,64 (13,77)
B	3,65 (3,04)	32,10 (17,73)	66,16 (19,65)	83,91 (6,81)	60,52 (21,24)	82,87 (22,04)	85,87 (18,55)	86,52 (21,34)	86,65 (18,05)
C	4,23 (2,19)	8,40 (2,03)	12,16 (1,42)	15,71 (1,80)	19,94 (3,13)	24,74 (4,10)	26,99 (3,90)	31,74 (4,49)	33,56 (4,78)
D	0,66 (0,50)	1,74 (1,11)	3,48 (1,77)	5,05 (2,34)	7,73 (2,69)	9,29 (2,46)	10,54 (2,96)	14,16 (2,72)	16,84 (3,06)
E	0,11 (0,26)	0,21 (0,19)	0,04 (0,09)	0,18 (0,21)	0,39 (0,25)	0,28 (0,49)	0,87 (0,58)	2,26 (1,57)	3,52 (1,92)

TABLA 4

DISOLUCION DE OXITETRACICLINA EN HCl 0,01 N

Se indica el porcentaje disuelto y entre paréntesis la desviación estándar para cada tiempo de muestreo

Muestra	2,5 min	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
A	16,50 (23,59)	63,43 (17,59)	89,02 (7,97)	101,21 (2,63)	101,11 (3,59)	102,40 (4,14)	101,32 (3,82)	101,43 (4,48)	101,95 (4,43)
B	8,20 (1,85)	15,53 (4,84)	22,11 (7,72)	26,71 (9,79)	34,23 (11,55)	39,59 (12,01)	43,43 (11,30)	48,65 (12,35)	51,99 (11,15)
C	1,73 (2,17)	3,48 (2,46)	7,46 (4,73)	13,42 (6,82)	19,78 (7,76)	24,11 (6,52)	27,28 (5,39)	30,70 (5,10)	36,50 (4,51)
D	0,17 (0,21)	0,29 (0,09)	0,39 (,017)	0,43 (0,18)	0,63 (0,15)	1,10 (0,30)	1,32 (0,14)	2,23 (0,35)	2,76 (0,57)