

ESTUDIOS DE LA DISOLUCION DE VARIAS MARCAS DE CLORANFENICOL DE USO EN CENTROAMERICA

*Gerardo Mora L., Jaime Cerdas C., Carlos Cubero V., José López V.,
Verónica Castro S., Sandra Morales V**

Resumen

Se estudió la disolución de varias formulaciones comerciales de cloranfenicol de 250 mg a 50 rpm y 100 rpm según el método USP—canasta. Se demuestra que hay marcadas diferencias en algunas de las formulaciones usadas y se apunta la posible relevancia de estas diferencias con respecto a la bio-disponibilidad del cloranfenicol (Rev Cost Cienc Méd Dic 1980; 1(2); 105-118).

Introducción

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, muy utilizado en la práctica médica y de acción predominantemente bacteriostática (1) Bajo condiciones ideales se absorbe en forma completa por la vía oral. Sin embargo, se ha demostrado que esta droga presenta polimorfismo en la forma del palmitato o estearato (2,3) y problemas relacionados con tamaño de partícula (4) que inciden en la velocidad de disolución y, por lo tanto, en la biodisponibilidad (5). Esta situación se ve complicada por el hecho de que no sólo se requiere que el cloranfenicol alcance un nivel mínimo en los fluidos biológicos para su efectiva acción, sino que, también, causa reacciones tóxicas que pueden llegar a ser mortales (1, 6). A consecuencia de éstas y otras razones, el cloranfenicol ha sido clasificado entre las drogas que pueden presentar inequivalencia biológica (7). A este respecto se han hecho estudios que demuestran discrepancias de biodisponibilidad entre diferentes marcas de esta droga (2, 8,9, 10). Recientemente se ha encontrado que hay relación directa entre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de este fármaco (9, 11).

En nuestro caso, el cloranfenicol se incluyó dentro del programa del Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas no sólo por lo ya discutido, sino también por el alto grado de prescripción de esta droga en nuestro medio (12). Esta situación cobra mayor relevancia en la actualidad, debido al sinergismo que existe entre este antibiótico y la penicilina (13), lo cual hace que se administre en casos en que normalmente no se hubiera utilizado.

La metodología de los estudios de disolución ha sido descrita con anterioridad (14, 15). Este reporte trata de los resultados obtenidos con varias marcas de cloranfenicol, en formulaciones de 250 mg, utilizadas en Centroamérica.

Material y Métodos

Instrumentación:

Se utilizó un aparato de disolución Hanson, modelo 72R115, con control de velocidad y capacidad para seis canastas. Las muestras se analizaron en un espectrofotómetro Varian,

* Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica; Laboratorios de Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas (PEVAB); Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

modelo 635. El tratamiento de los datos se hizo con la ayuda de una calculadora Texas Instruments TI Programmable 59, con impresor PC—100A. Los gráficos se obtuvieron con una calculadora Hewlett-Packard Modelo 9825A, con un graficador 9872A.

Productos Químicos y Farmacéuticos

Las formas de dosificación utilizadas fueron gentilmente proporcionadas por los fabricantes o distribuidores.

El cloranfenicol patrón (subestándar) fue una gentil deferencia de la casa Gutis Products Corp., de Costa Rica.

Métodos

Las disoluciones se hicieron a 50 rpm, tomando muestras a los 5, 10, 20, 30, 45, 60 minutos (16) y a 100 rpm, tomando muestras a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se colocó una cápsula o comprimido en cada canasta, cada una de marca diferente de las otras. El orden de colocación de las cápsulas se rotó en cada una de las seis diferentes disoluciones que se hizo para cada velocidad. La disolución se llevó a cabo de acuerdo con las normas de la Farmacopea de los Estados Unidos, revisión XIX (USP XIX).

El contenido promedio de las cápsulas o comprimidos se determinó mediante una modificación del método descrito en la USP XIV: se tomaron 10 cápsulas y se determinó el peso promedio. El equivalente a 100 mg de droga se llevó a 250 ml con agua, en un balón aforado, y una alícuota de 25 ml de solución anterior se aforó a 500 ml, en forma idéntica. La absorbancia de esta solución, a 278 nm, se comparó con la de una solución patrón de 0,020 mg/ml. Los resultados aparecen en la Tabla 1.

Para cada disolución, se tomaron muestras de 2 ml, reponiendo el volumen, y de éstas se tomaron alícuotas de 0,400 ml y se diluyeron hasta 5 ml en balones aforados.

Las concentraciones se calcularon de acuerdo a una curva estándar, obtenida a partir de una solución patrón de 0,500 mg/ml, que se diluyó apropiadamente para obtener soluciones con concentraciones de 0,005 y 0,010, 0,020, 0,025, 0,030 y 0,035 mg/ml. Para cada solución se hicieron cinco lecturas a 278 nm. La Figura 1 muestra la curva obtenida.

Resultados y discusión

Las Tablas 2, 3, 4 y 5 y las Figuras 2, 3, 4 y 5 resumen los resultados obtenidos. Las dos últimas tablas y figuras se expresan en porcentaje sobre lo etiquetado en razón de que esto es más adecuado en relación con lo que se espera de la formulación.

En el estudio hecho a 100 rpm no se incluye el producto del Laboratorio Cutis porque se trataba de comprimidos de palmitato de cloranfenicol mientras que las otras formulaciones contienen cloranfenicol libre y por lo tanto no cabe la comparación. En el estudio hecho a 50 rpm se usaron comprimidos de la droga libre, del mismo laboratorio.

Las cápsulas de Sukia, a diferencia de las otras, al disolverse la gelatina, formaron una especie de capa aislante que no permitió que se humedeciera el contenido y por lo tanto la disolución fue muy baja.

Como puede observarse en los gráficos, cuatro de las formulaciones se disuelven rápida y completamente. Una de las dos restantes se pueden considerar con una velocidad de disolución intermedia y la otra como muy mala. Es importante notar que la situación se mantiene aún a 100 rpm, lo cual quiere decir que la diferencia entre las formulaciones no se puede atribuir solamente a las condiciones de la disolución. Además, si el proceso de disolución es el paso limitante en la absorción, cabe esperar que haya diferencias en la biodisponibilidad de estas formulaciones de acuerdo con algunos trabajos publicados con anterioridad (2,8,9,10, 11).

Finalmente, cabe concluir que la equivalencia química entre formulaciones (ver Tabla 1) no es suficiente criterio para comparar diferentes formas dosificadas cuando esto sea necesario, como en el caso de una licitación. Otros parámetros, relativamente fáciles de determinar, como la velocidad y grado de disolución de las formulaciones, bajo condiciones determinadas, pueden ser criterios de discriminación más relevantes, en cuanto se relacionan más a la disponibilidad biológica de la droga que la simple equivalencia química de las mismas.

Los presentes resultados plantean la necesidad de estudios de biodisponibilidad de estas formulaciones para poder establecer las correlaciones correspondientes.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Organización de Estados Americanos y a la Universidad de Costa Rica, por el financiamiento y cooperación en la realización de este trabajo.

ABSTRACT

The dissolution of various commercial preparations of 250 mg chloramphenicol was studied at 50 rpm and 100 rpm, according to the USP basket method. The results show marked differences between some of the formulations studied. A comment is made on the relevance of these differences with respect to the bioavailability of chloramphenicol.

BIBLIOGRAFIA

1. Kucers, A. y Bennett N. Mck. The use of antibiotics. 2a edición, William Heinemann Medical Books Ltd., Londres 1975, pp. 244.
2. Aguiar, A. J., Kra, J., Kinkal, A. W. y Samyn, J. C. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate, J. Pharm. Sci, 1976; 56:847—53.
3. Burger, A. New investigative results on the polymorphism of chloramphenicol palmitate, Sci. Pharm. 1977;45:269- 81; a través de Chem, Abstr., 1978; 88:177103d.
4. Fincher, J. H. Particle size of drug and its relationship to absorption and activity, J. Pharm. Sci., 1968; 57:1825-35.
5. Ritschel, W. A. Handbook of Basic Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Illinois, 1976; pp. 63,68,71 y 285.
6. Reilly, M. J. (editor). American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacist, pp. 8: 12.08.

7. Barr, W. H. Factors involved in the assessment of systemic or biologic availability of drug products, *Drug. Info. Bull*, 1969; 3:27—45.
8. Aguiar, A. J., *et al.* An evaluation of physical and pharmaceutical factors involved in drug release and availability from chloramphenicol capsules, *J. Pharm. Sci.*, 1968;57:1944-49.
9. Glazko, A. J., *et al.* An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1968; 9:427—83.
10. Bugaje, U. M. y Watkins, W. M. Generic inequivalence between two brands of chloramphenicol capsules, *West Afr. J. Pharmacol. Drug Res*, 1976; 3:153--60; a través del *Chem. Abstr.*, 1977; 1411207f.
11. Watanabe, Y., Motohashi, K., Mitsu, Y., Yoneda, R. y Tanaya, Y. Clinical pharmacological studies on the preparation techniques of tablets. 3. Relation between serum levels in humans and dissolution rate of commercial chloramphenicol tablets. *Yakugaku Zasshi*, 1976; 96:1468-77; a través de *Chem. Abstr.*, 1977, 86:177—2073.
12. Barr, W. H. PEVAB. Consultant's Report and Recommendations, Department of Scientific affairs of the Organization of American States, June 19, 1975.
13. Michel, J., Jacobs, J. y Sacks, T. Bactericidal synergistic effect due to chloramphenicol induced inhibition of staphylococcal penicillinase. *Chemotherapy*, 1977, 23:32—36.
14. Cerdas, J., *et al.* Estudios de disolución de formas farmacéuticas dosificadas de tetraciclina, que circulan en Centroamérica y México, *Ing. Cienc. Quim.*, 1979; 3:168—174.
15. Cubero C. *et al.* Velocidad de disolución de varias marcas registradas de sulfametoxazol, *Rev. Cost. Cienc. Med.* (en prensa)
16. Método recomendado por el FDA, según comunicación personal del R. S. V. Dighe.

TABLA 1
CONTENIDO Y PORCENTAJE SOBRE LO ETIQUETADO DE LOS
PRODUCTOS ESTUDIADOS *

Producto	Fabricante	Lote	Contenido	Porcentaje sobre etiquetado
Chloromycetin (cápsulas)	Parke-Davis	008480	245,4 ± 2,8	98,1 ± 1,1
Quemicetina (cápsulas)	Carlo Erba	13/4	253,8 ± 2,3	101,5 ± 0,9
Cloro-Suk (cápsulas)	Sukia	261117	243,5 ± 5,5	97,4 ± 2,2
Cloranfenicol (cápsulas)	McKesson	72V	245,4 ± 3,8	98,1 ± 1,5
Cloranfenicol (cápsulas)	Egyt	63000775	250,9 ± 3,3	100,3 ± 1,3
Clor-Gutis (comprimidos)	Gutis	790327	248,5 ± 2,3	99,4 ± 09,9

* Los valores reportados son el promedio de seis determinaciones ± D. E., excepto en el caso de Clor-Gutis, que es el promedio de tres determinaciones. El contenido etiquetado es 250 mg en todos los casos.

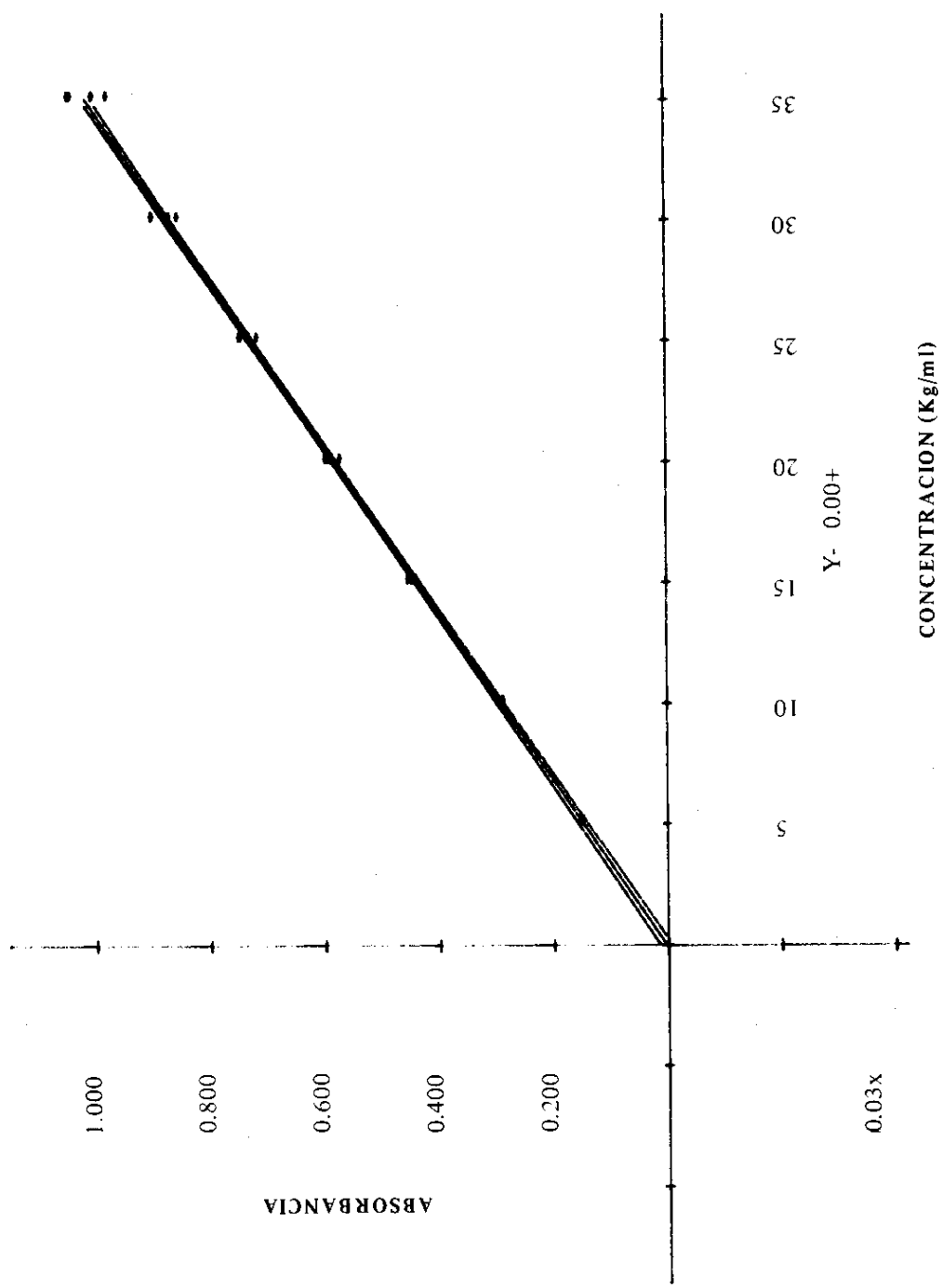


TABLA 2

Cantidad de Cloranfenicol (mg/900 ml) disuelto a 50 rpm¹
± desviación estándar

Marca ³	TIEMPO EN MINUTOS					
	5	10	20	30	45	60
1	89,0 ± 41,0	150,8 ± 35,4	216,0 ± 11,7	234,1 ± 6,9	240,7 ± 6,8	240,5 ± 5,4
2	83,7 ± 36,8	137,1 ± 33,7	204,0 ± 30,3	233,2 ± 11,0	241,8 ± 6,4	249,0 ± 5,0
3	66,7 ± 34,0	107,8 ± 38,2 ²	181,7 ± 41,2	219,5 ± 23,6	236,6 ± 9,5	239,9 ± 3,0
4	39,1 ± 18,7	80,3 ± 28,1	144,7 ± 42,6	208,8 ± 27,9	238,0 ± 7,5	247,2 ± 4,3
5	32,0 ± 8,0	56,0 ± 12,6	82,6 ± 17,9	98,1 ± 20,0	114,9 ± 22,2	131,2 ± 12,3
6	2,1 ± 2,2	3,6 ± 2,5	5,0 ± 2,5	6,1 ± 3,2	8,7 ± 3,0	11,1 ± 2,9

1. Promedio de seis muestras, excepto donde se indica

2. Promedio de cinco muestras

3. 1 = Parke Davis; 2 = Erba; 3 = Mackesson; 4 = Guitis; 5 = EYgt; 6 = Sukia

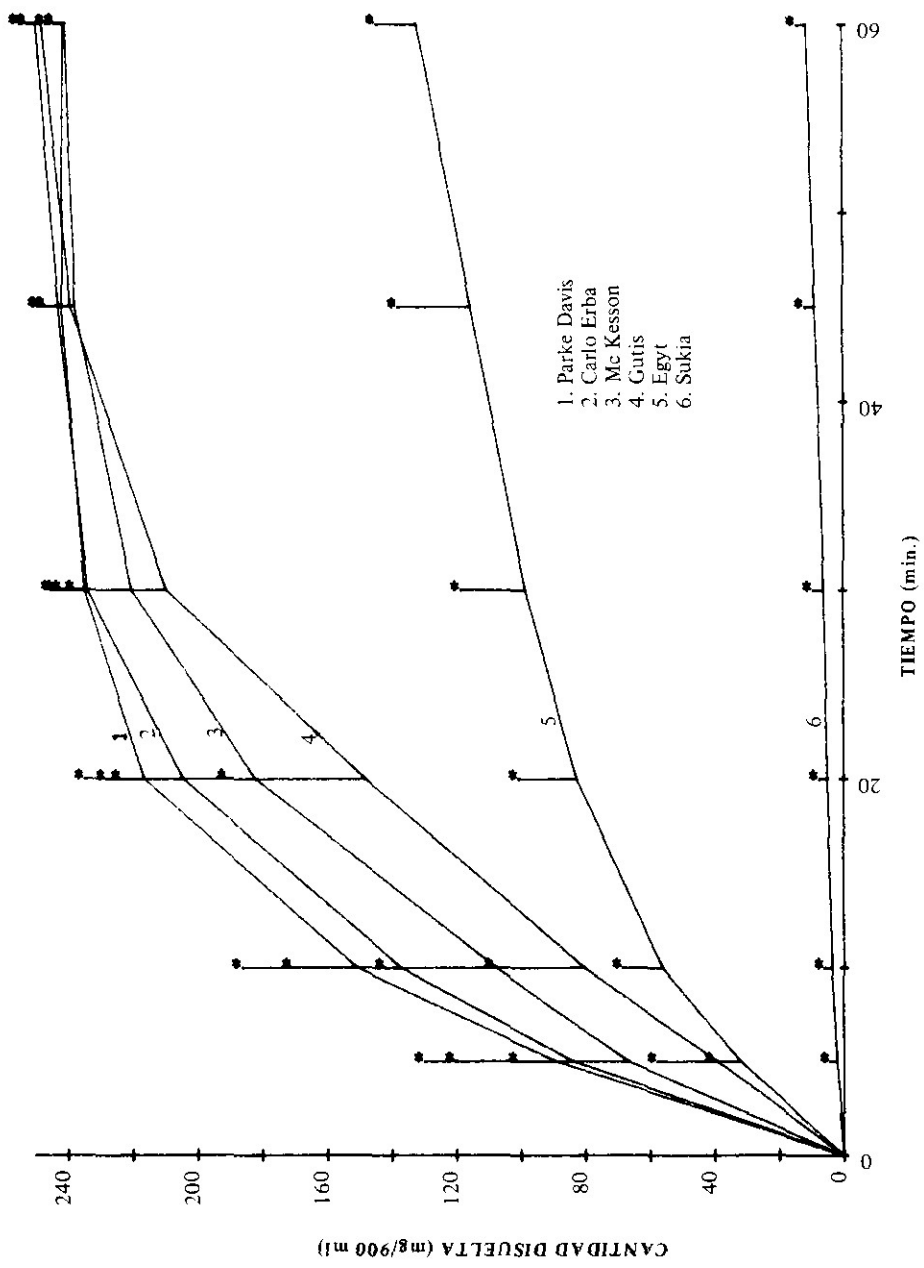


Figura 2. Disolución de formulaciones de Clorfenicol a 50 r.p.m. Condiciones según USP XIX.

TABLA 3
Cantidad de Clorantfenicol (mg/900 ml) disuelto a 100 rpm¹
± desviación estándar

Marca ²	TIEMPO EN MINUTOS					
	5	10	15	30	45	60
1	134,2 ± 36,7	200,5 ± 14,4	230,0 ± 5,2	240,8 ± 7,6	245,2 ± 5,8	243,0 ± 6,4
2	113,6 ± 62,1	188,0 ± 46,0	230,8 ± 13,6	241,9 ± 4,2	239,7 ± 2,4	241,4 ± 4,2
3	130,5 ± 26,4	191,8 ± 16,5	220,9 ± 7,4	235,7 ± 4,5	234,0 ± 4,8	215,6 ± 27,1
4	51,3 ± 26,2	90,9 ± 39,5	113,1 ± 48,1	138,8 ± 56,7	156,0 ± 55,3	168,0 ± 51,6
5	2,4 ± 2,1	3,5 ± 2,5	5,0 ± 3,1 ²	8,2 ± 3,9	12,0 ± 7,5	11,6 ± 5,1

1. Promedio de seis muestras, excepto donde se indica
2. Promedio de cinco muestras
3. 1 = Carlo Erba; 2 = McKesson; 3 = Parke Davis; 4 = Eglyt; 5 = Sukia

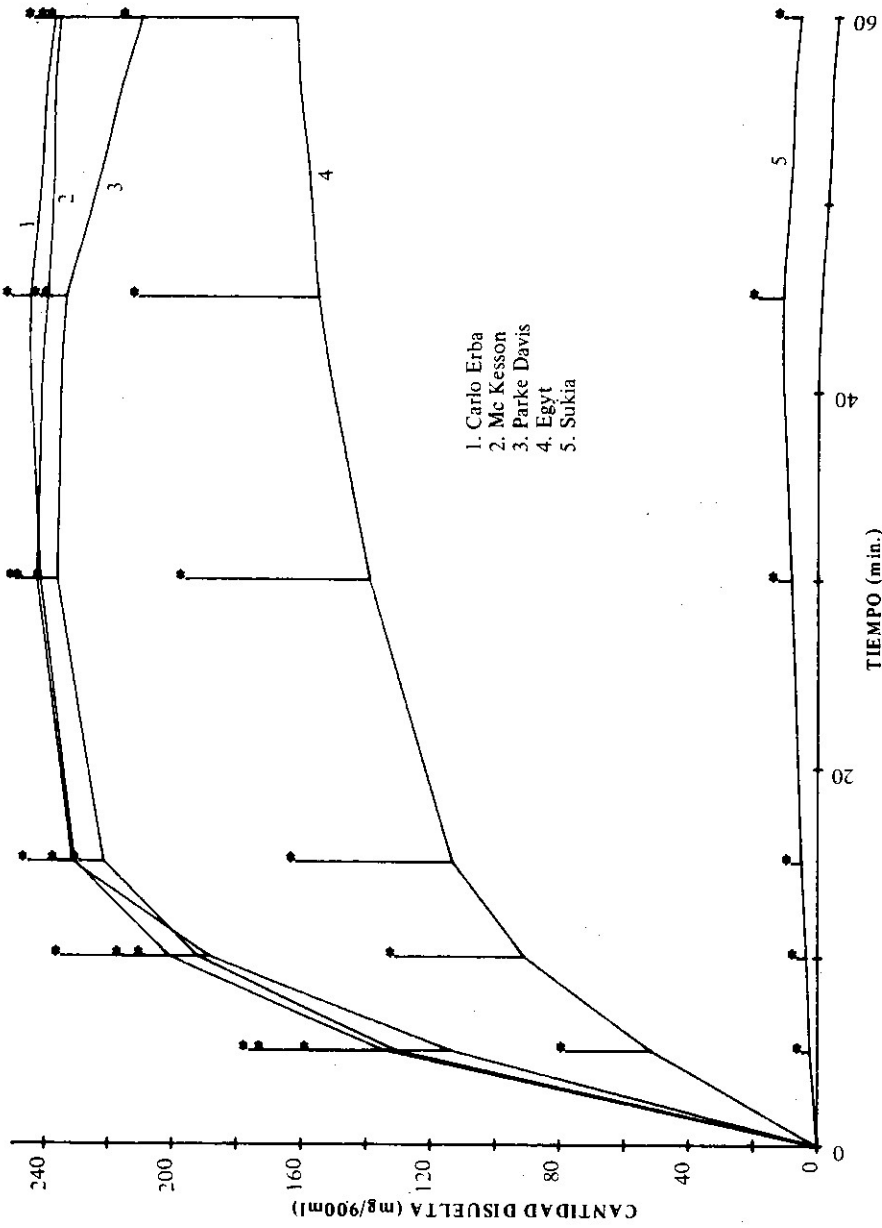


Figura 3. Disolución de formulaciones de Cloranfenicol a 100 r.p.m. Condiciones según USP XIX.

TABLA 4

Porcentaje de Cloranfenicol disuelto, sobre lo etiquetado¹,
a 50 rpm

Marca ³	TIEMPO EN MINUTOS					
	5	10	20	30	45	60
1	35,6 ± 16,4	60,3 ± 14,2	86,4 ± 4,7	93,6 ± 2,7	96,3 ± 2,7	96,2 ± 2,1
2	33,5 ± 14,7	54,9 ± 13,5	81,6 ± 12,1	93,3 ± 4,4	96,7 ± 2,5	99,6 ± 2,6
3	26,7 ± 13,6	43,1 ± 15,3 ²	72,7 ± 16,5	87,8 ± 9,4	94,7 ± 3,8	96,0 ± 1,2
4	15,6 ± 7,5	32,1 ± 11,2	59,1 ± 17,0	83,5 ± 11,2	95,2 ± 3,0	98,9 ± 1,7
5	12,8 ± 3,2	22,4 ± 5,0	33,1 ± 7,2	39,2 ± 8,0	46,0 ± 8,9	52,5 ± 4,9
6	0,9 ± 0,9	1,5 ± 1,0	2,0 ± 1,0	2,4 ± 1,3	3,5 ± 1,2	4,5 ± 1,1

1. En todos los casos etiquetado es 250 mg. Los números indican el porcentaje promedio de seis muestras ± D. E., excepto donde se indica

2. Promedio de cinco muestras

3. 1 = Parke Davis; 2 = Carlo Erba; 3 = McKesson; 4 = Guttis; 5 = Egyt; 6 = Sukia

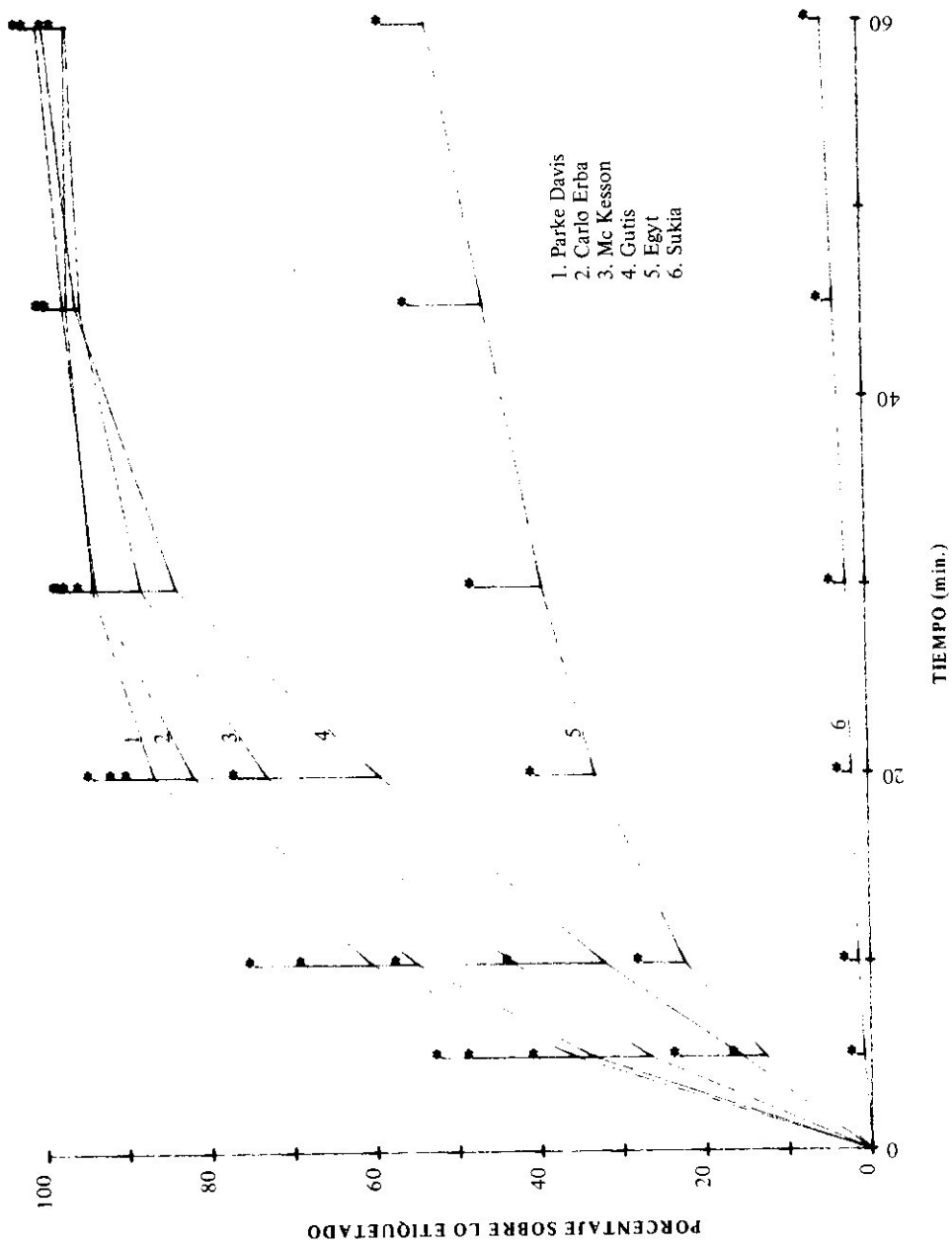


Figura 4. Porcentaje de Cloranfenicol disuelto a 50 r.p.m. Condiciones según USP XIX.

TABLA 5

Porcentaje de cloranfenicol disuelto, sobre lo etiquetado¹, a 100 rpm

Marca ³	TIEMPO EN MINUTOS					
	5	10	15	30	45	60
1	53,7 ± 14,7	80,2 ± 5,8	92,0 ± 2,1	96,3 ± 3,1	98,1 ± 2,3	97,2 ± 2,6
2	45,4 ± 24,9	75,2 ± 18,4	92,3 ± 5,5	96,8 ± 1,7	95,9 ± 1,0	96,5 ± 1,7
3	52,2 ± 10,6	76,7 ± 6,6	88,4 ± 3,0	94,3 ± 1,8	93,6 ± 1,9	86,2 ± 10,8
4	20,5 ± 10,5	36,4 ± 15,8	45,2 ± 19,2	55,5 ± 22,7	62,4 ± 22,1	67,2 ± 20,6
5	1,0 ± 0,9	1,4 ± 1,1	2,0 ± 1,2 ²	3,3 ± 1,6	4,8 ± 3,0	4,6 ± 2,0

1. El etiquetado es de 250 mg. Los números indican el porcentaje promedio de seis muestras ± D. E., excepto donde se indica

2. Promedio de cinco muestras

3. 1 = Carlo Erba; 2 = McKesson; 3 = Parke Davis; Egypt; 5 = Sukia.

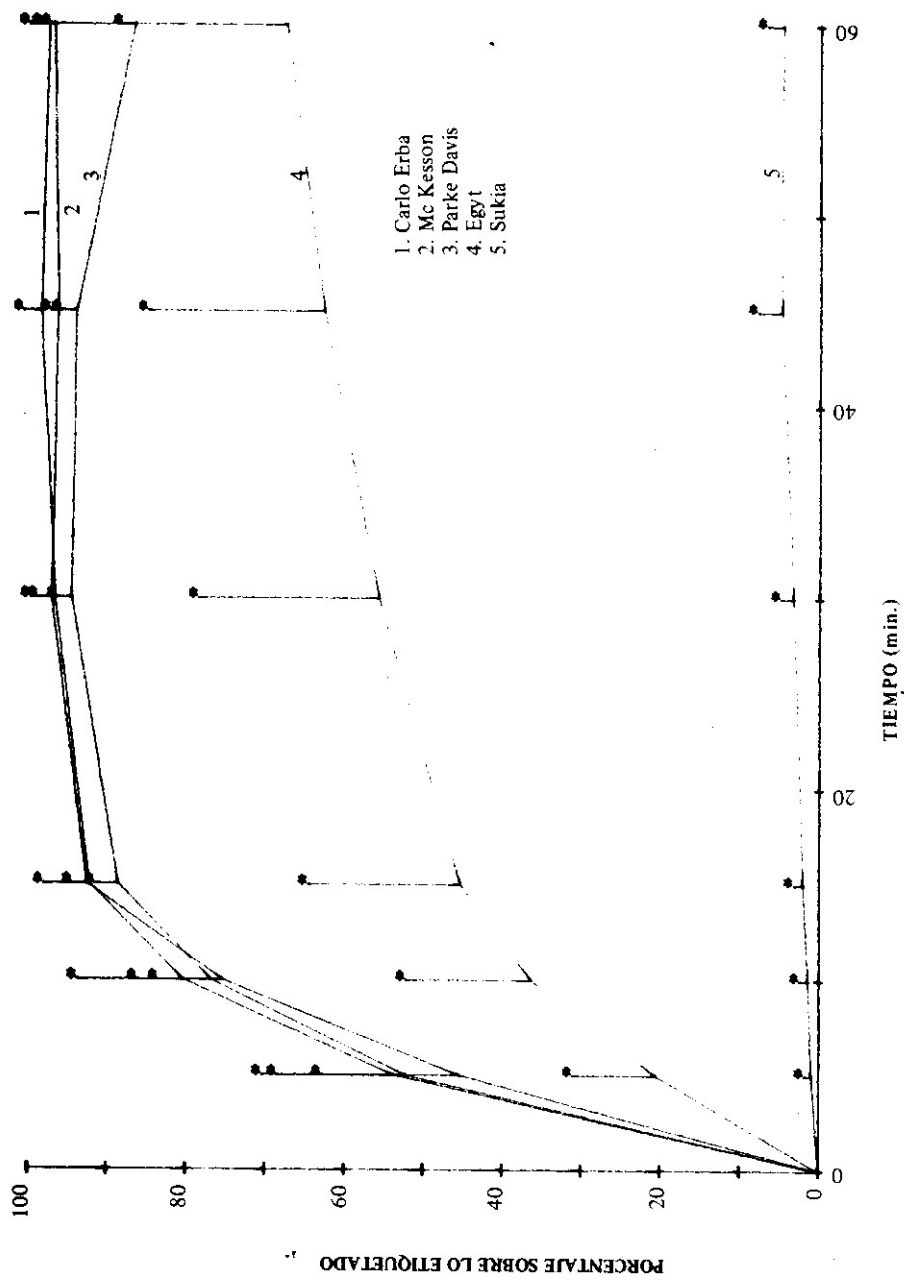


Figura 5. Porcentaje de Cloranfenicol disuelto a 100 r.p.m. Condiciones según USP XIX.