

VELOCIDAD DE DISOLUCION DE VARIAS MARCAS REGISTRADAS DE SULFAMETOXAZOL

Carlos A. Cubero V., Jaime Cerdas C, Gerardo Mora L.,
José A. López V, Flor Vargas B., Luis F. Rodríguez M. *

Resumen

Se compara la velocidad de disolución de tabletas que contienen sulfametoxazol (Gantanol y Bactrim, Roche; Balsoprin, Juste; Septran, B. Wellcome; Trimetoprim-Sulfa M. K., McKesson) tomándose como parámetro el porcentaje de droga disuelta a diferentes tiempos. Para tal efecto se usa el Aparato de Disolución Sartorius y un espectrofotómetro Perkin Elmer para las determinaciones de sulfametoxazol. No se encontraron diferencias significativas entre los productos en cuanto a la velocidad de disolución y a la cantidad total disuelta de la droga. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1(1)41-46, 1980).

Introducción

Aunque hoy día no es factible realizar estudios de niveles sanguíneos para cada lote de la mayoría de los productos terminados, en un buen número de casos los laboratorios farmacéuticos pueden usar las pruebas de disolución *in vitro* para asegurar que su formulación específica puede dar resultados similares a las drogas o productos fabricados por otros fabricantes, y sobre los cuales las pruebas clínicas y los ensayos de biodisponibilidad han mostrado resultados satisfactorios.

Para reproducir las pruebas de biodisponibilidad, *i.e.*, la cantidad de un medicamento que llega a la circulación general y la velocidad con que esto ocurre (1) se han desarrollado las pruebas de disolución, *in vitro*, que en ocasiones junto con otras técnicas pueden indicar el grado de disponibilidad biológica de la droga o de la forma dosificada en estudio (2). Es importante señalar que la disolución de una forma dosificada no es garantía de una buena biodisponibilidad *per se*, ya que ella no depende en sí del grado de disolución sino de la velocidad del proceso de absorción.

Diferentes estudios han establecido correlaciones satisfactorias entre la velocidad de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad de muchos medicamentos. Buenas correlaciones han sido encontradas con digoxina (3), cloranfenicol (4), prednisona (5), tetraciclinas (6, 7, 8), oxitetraciclina (9), aspirina (10) y otros.

Los estudios de disolución han mostrado una importancia creciente y han sido adoptados tanto por el N.F.** como por la U.S.P.,*** la cual incluirá en su revisión (edición) XX, treinta y una monografía en las cuales se exigen pruebas de disolución.

Los aparatos de disolución más comunes son los conocidos como U. S. P. paleta y U. S. P. canasta, modelo 72R115 de la casa Hanson, y el FDA - Spin Filter, modelo 73 de The Coffman Industries S. A., (11). Un aparato poco común, es el "Sartorius", modelo SU-167-50, automático con características diferentes a los aparatos mencionados anteriormente, y de un costo muy elevado.

* Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, PEVAB.

** National Formulary.

*** United States Pharmacopeia.

Estos equipos permiten variar la velocidad de agitación, la temperatura, y el uso de diferentes medios de disolución a diferentes valores de pH. La temperatura seleccionada en la mayoría de los casos es de 37°C, el pH varía entre 1 y 7.4, la composición del medio varía según el medicamento, y la velocidad de agitación oscila entre las 25 y 500 r.p.m.

Recientemente, las sulfas han resurgido como agentes quimioterápicos valiosos, al introducirse conjuntamente con un grupo de sustancias conocidas como 2,4—diaminopiridinas (12). Una de ellas, el trimetoprim, muestra sinergismo de potenciación con las sulfonamidas, y esta asociación constituye un preparado antimicrobiano muy utilizado en la actualidad.

Al mismo tiempo, la FDA* ha incluido al sulfametoxazol entre la lista de drogas con problemas reales de biodisponibilidad o con potencialidad de presentar problemas debido a las características físico-químicas propias de las drogas (13).

En el presente estudio se presentan los resultados de las disoluciones de diferentes productos registrados de tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol).

Material y métodos

El estudio de disolución de las tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol se llevó a cabo en el aparato de disolución Sartorius, modelo SU -167 -50, y las muestras se analizaron para el contenido de sulfametoxazol en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 139.

Las condiciones experimentales establecidas antes de llevar a cabo la disolución fueron:

Volumen del medio de disolución	= 100 ml
Temperatura	= 37 ± 1°C
Peso de las perlas de vidrio	= 150g/cámara
Medio de disolución	= HC1 1N

Seguidamente se colocó una tableta en cada cámara de disolución y simultáneamente se puso a rotar las cámaras. Las muestras se colectaron a los 2,5, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. El volumen de colección y de reposición fue de 3 ml y se realizó en forma automática. De cada alícuota se tomó 1 ml, se aforó a 50 para las muestras de 5 a 15 minutos inclusive; y a 100 ml para las muestras de los tiempos 30 a 90 minutos.

La cantidad de sulfametoxazol se determinó según NF XIII por medio de la absorbancia de cada solución a 265 nm y de la curva patrón correspondiente utilizando como blanco HC1 1N.

Resultados

La Tabla 1, Tabla 2 y Figura 1 contienen los resultados del presente trabajo.

* Food Drug Administration.

Discusión de los resultados

La Tabla 1 muestra en términos generales que las tabletas de las diferentes marcas registradoras, contenían, de acuerdo al análisis químico las cantidades etiquetadas. La desviación abarcó desde un 3,43 por ciento (Trimetoprim -Sulfa MK) hasta un 8,71 por ciento (Balsoprim de la cantidad etiquetada, la cual está dentro de los límites impuestos por el NF. XIII.

TABLA 1 – CONTENIDO DE SULFAMETOXAZOL/TABLETA EN LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS

Laboratorio	Producto	No. Lote	Etiquetado mg/tableta	Encontrado mg/tableta*	% sobre lo etiquetado
Roche	Gantanol	B611218	500	507.65 ± 0.75	101.53 ± 0.15
Roche	Bactrim	B069091	400	413.36 ± 0.22	103.34 ± 0.05
Juste	Balsoprim	K 7	400	434.84 ± 1.54	108.71 ± 0.38
Wellcome	Septrán	B-355ss8 P1S4B	400	413.40 ± 0.82	103.35 ± 0.20
McKesson	Trimetoprim Sulfa MK	11	400	386.28 ± 0.37	96.57 ± 0.92

* Promedio de 4 determinaciones.

La Tabla 2 y la Figura 1 indican que todos los productos reprodujeron un patrón de disolución semejante, aunque con algunas diferencias, no muy marcadas y posiblemente sin ningún valor estadístico. Se nota en la Tabla 2 que el grado de variabilidad, en el patrón de disolución, medido como error estándar (ES), para las tabletas M. K. fue el más bajo, y que el de las tabletas de Gantanol fue el más marcado. También, se observa en la Figura 1 que las tabletas de Balsoprim alcanzaron el más bajo porcentaje de disolución (90 por ciento), mientras que por el contrario las de Bactrim ofrecieron el valor más alto (100 por ciento). Se nota de igual manera que los productos Bactrim y Septran mostraron las mayores velocidades de disolución (pendientes más pronunciadas en los puntos iniciales). Asimismo, la Figura 1 indica que todos los productos se habían disuelto casi en su totalidad al cabo de los primeros treinta minutos.

TABLA 2 – PROMEDIO DE DISOLUCION ± ES SOBRE LO ENCONTRADO DE LAS TABLETAS DE SULFAS ANALIZADAS*

Producto	2.5	5.0	10	15	30	45	60	75	90 min.
Gantanol	18.3 ± 2.8	57.3 ± 7.3	83.9 ± 6.0	96.8 ± 6.6	92.4 ± 6.3	92.6 ± 6.6	90.3 ± 6.4	88.8 ± 5.6	92.5 ± 7.9
Bactrim	21.2 ± 1.8	54.1 ± 4.3	86.5 ± 2.7	96.9 ± 4.2	100.5 ± 4.4	100.3 ± 2.9	99.6 ± 4.0	94.3 ± 3.9	97.0 ± 4.9
Balsoprim	5.4 ± 1.6	23.7 ± 4.9	50.9 ± 4.4	77.2 ± 3.5	88.2 ± 5.1	88.7 ± 5.5	88.8 ± 5.3	84.7 ± 5.2	83.3 ± 5.2
Septran	8.6 ± 1.0	32.7 ± 2.7	54.4 ± 2.1	74.8 ± 1.5	91.8 ± 3.2	92.8 ± 1.9	93.8 ± 3.5	94.6 ± 5.2	88.7 ± 3.1
Trim-Sulfa MK	16.0 ± 0.4	49.9 ± 1.5	78.0 ± 2.4	94.5 ± 1.8	96.2 ± 2.4	94.3 ± 2.4	93.9 ± 1.8	92.0 ± 2.2	91.2 ± 1.2

* Promedio de 6 disoluciones

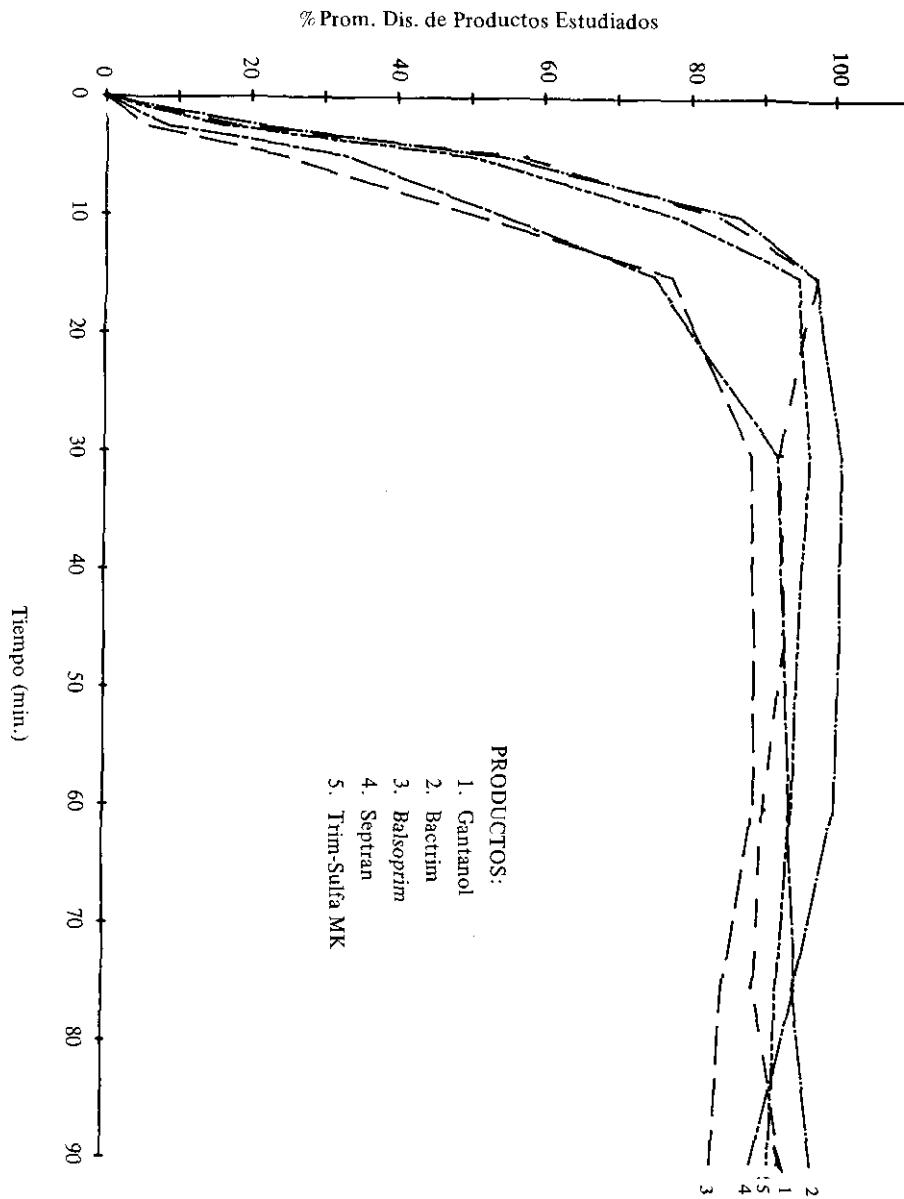


Fig. 1. % Promedio de Sulfametoxazol Disuelto vs. Tiempo (min.).

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico recibido de la OEA que auspició este estudio a través del Proyecto Especial de Valoraciones Biofarmacéuticas, PEVAB.

ABSTRACT

Dissolution tests were made with tablets containing sulfamethoxazol (Gantanol and Bactrim, Roche; Balsoprim, Juste; Septran, B. Wellcome; Trimetoprim Sulfa-M.K.; McKesson), and the amount of drug dissolved (%) at different times is taken as parameter of comparison. The Sartorius dissolution apparatus was used to carry out dissolution tests and a Perkin Elmer spectrophotometer to determine the amount of drug dissolved. No significant differences were found among products in relation to rate of dissolution and amount of drug dissolved.

BIBLIOGRAFIA

1. Koch-Weser, J., Bioavailability of Drugs, N. Engl. J. Med., 291(5):233—237, 1974.
2. Ditter, W. L. and Disanto, R. A., The bioavailability of drug products, J. Am. Pharm. Assoc., 13(8):421—432, 1973.
3. Johnson, B. P., *et al*, Rate of Dissolution of Digoxin tablets as Predictor of Absorption., Lancet, 1:1473—75, 1973.
4. Aguiar, H. J., Physical properties and Pharmaceutical Factors Influencing Absorption of Chloranphenicol Palmitate. Drug. Mf. Bull., 3:17—26, 1969.
5. Sullivan, T. J., *et al.*, Comparative Bioavailability: Eight Commercial Prednisone tablets. J. Pharmacokinetics Biopharm. 4:157—172, 1976.
6. Lovering, E. G., *et al*, The Bioavailability and Dissolution Behavior of Nine Brands of Tetracycline Tablets. Can. J. Phar. Sci., 10:36—39, 1975.
7. Lee, A. J., A study of Tetracycline Hydrochloride., MS Thesis, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, 1974.
8. Barnett, D. B., *et al.*, Bioavailability of Commercial Tetracycline Products., Clin. Pharmacol. Ther., 1:319—323, 1974.
9. Bergan T., *et al*, Biological Availability and *In vitro* release From Oral Oxytetracycline and Tetracycline Preparations. Acta Pharmacol. Toxicol., 33:138—156, 1973.
10. Wood, J. H., *In vitro* Evaluation of Physiological Availability of Compressed Tablets. Pharm. Acta Helv., 42:129—151, 1967.
11. Skelly, J. P., General Guidelines for Carrying Out Disolution Tests which are Classified *in vitro* Bioequivalence Requirements. Meeting of the Pharmaceutical Manufacturers Association. Marzo 15, 1977. Shoreham America Hotel, Washington DC, USA.
12. Hitchings, G. H., Pyrimethamine: The use an antimetabolite in the chemotherapy of malaria and other infections. Clin. Pharmacol, Ther., 1:570—573, 1960.
13. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service, Food and Drug Administration, HEW Publication No. (FDA) 76—3009. 1976.