

BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE CUATRO FORMAS DE PRESENTACION DE AMPICILINA TRIHIDRATO DE 500 mg.

Héctor Galván López*
 José Vicente Ortíz Zárate *
 Carlos A. Téllez *

RESUMEN

Usando un diseño experimental Cross-OVER, datos de excreción urinaria y la prueba de Dunnet al 5%, se demostró para las cuatro muestras del mercado nacional investigadas, que la Ampicilina en tabletas oblongadas, es bioequivalente con la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura; que la biodisponibilidad de la Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda es superior a la biodisponibilidad de la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura y que la Ampicilina en tabletas convencionales tiene una biodisponibilidad inferior a la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura.

SUMMARY

Using a Cross-OVER Experimental design, the urinary excretion date, and the test of Dunnet of 5% , for the 4 samples of the National Market it was demonstrated, that the Ampicillin oval tablets are bioequivalent with the Ampicillin in hard gelatin capsules. The bioavailability of the Ampicillin in soft gelatin capsules is higher than the bioavailability of the Ampicillin in hard gelatin capsules. The conventional Ampicillin tablets have a lowest bioavailability than the hard gelatin capsules.

INTRODUCCIÓN

Debido al hecho de que se han introducido, en el mercado nacional, nuevas formas de presentación para la Ampicilina, como son: las cápsulas de gelatina blanda, las tabletas oblongadas y las tabletas convencionales. Y siendo la Ampicilina, un fármaco de elección, en el tratamiento de un gran número de enfermedades infecciosas, se propuso, investigar si estas nuevas formas de presentación para la Ampicilina, son bioequivalentes con la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura.

Son escasos los ensayos de biodisponibilidad que se han realizado en nuestro país, sobre medicamentos a base de Ampicilina. En el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional se han realizado dos estudios de biodisponibilidad, en régimen de dosis única en donde, el fluido muestreado, ha sido la orina. Uno de ellos, sobre la biodisponibilidad de la Ampicilina Trihidrato en cápsulas de 250 mg., producidas por laboratorios diferentes (1) y el otro, sobre la biodisponibilidad comparativa de la Ampicilina Trihidrato en suspensión producida por laboratorios diferentes (2). A nivel transnacional, se han realizado muchas investigaciones sobre la biodisponibilidad de la Ampicilina; entre estas, podemos citar: Los estudios de excreción urinaria (3) en donde se reporta, que la Ampicilina excretada en la orina después de 24 horas de administrar diferentes productos por vía oral, está entre un 34,6% y un 38,6%. En el mismo artículo, se escribe; "Que después de la administración oral de la Ampicilina, sólo se recoge en orina del 35% al 45% de la cantidad que se excreta cuando se administra igual dosis por vía endovenosa o intramuscular", "En el hombre, las cantidades de Ampicilina excretada por orina, cuando se recurre a la vía oral, oscilan entre un 13,3% y un 55,3% valores que indican no solamente una incompleta sino inconstante absorción oral del antibiótico". También, se han realizado investigaciones de biodisponibilidad de la Ampicilina en diferentes formas farmacéuticas (4, 5, 6, 7) en donde el fluido muestreado, ha sido la sangre.

PARTES EXPERIMENTAL

Este estudio se realizó con cuatro formas de presentación de la Ampicilina, codificadas de la siguiente manera: A = Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda, B = Ampicilina en cápsulas de gelatina dura, C = Ampicilina en tabletas convencionales y D = Ampicilina en tabletas oblongadas, las cuales cumplen con los requisitos de la USP XXI (8),

*Universidad Nacional de Colombia - Facultad de Ciencias, Depto. de Farmacia. Apartado Aéreo 14490 Bogotá.

en cuanto a peso promedio, uniformidad de contenido y humedad, incluyendo la Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda, la cual no es oficial en esta farmacopea. Cuatro períodos de tiempo y 12 voluntarios sanos (comprobados por el Servicio Médico de la U. Nal.) de sexo masculino, edad entre 23 y 28 años y peso entre 58 y 70 Kg., distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos.

A cada uno de los voluntarios de cada grupo, se le tomó una muestra de orina media hora después del desayuno (jugo de naranja, café en leche, un pan y un huevo) y se le administró por vía oral uno de los productos con 250 ml. de agua potable de acuerdo con el diseño experimental 1 (Cross-Over).

A cada uno de los voluntarios, se le tomó muestras de orina durante 12 horas (aproximadamente 16 vidas medias) después de su administración. Se determinó el volumen excretado de orina y se tomó una muestra, la cual se rotuló convenientemente y se almacenó a -4°C por un período de tiempo no mayor de 72 horas. A cada una de estas muestras se les determinó su contenido en Ampicilina por el método espectrofotométrico (9) y estandarizado en orina a las siguientes condiciones: Tiempo de calentamiento 30 minutos, temperatura de calentamiento 75°C, buffer de fosfato a pH 5.8, longitud de onda 320 nm.

DISEÑO EXPERIMENTAL 1

GRUPO	VOLUNTARIOS	PERÍODO			
		1	2	3	4
		P R O D U C T O			
I	1, 2, 3	A	B	D.	C
II	4, 5, 6	B	C	A	D
III	7, 8, 9	C	D	B	A
IV	10, 11, 12	D	A	C	B

RESULTADOS

La Figura 1, representa el perfil de la cantidad acumulada promedio de Ampicilina excretada en la orina por los 12 voluntarios y con cada una de las fórmulas farmacéuticas investigadas. En esta gráfica, se observa similitud en cuanto a su forma y diferencias en cuanto a la cantidad total de Ampicilina excretada en la orina, la cual, es un reflejo de la cantidad total absorbida.

Para comprobar, si existen diferencias significativas, en cuanto a la cantidad de Ampicilina excretada,

desde tiempo cero a tiempo infinito, los datos reportados en la Tabla I, se sometieron a un análisis, de varianza cuyos resultados, se presentan en la Tabla II. En dicha tabla se observa, que existen diferencias altamente significativas ($F > F^*$) entre las cantidades de Ampicilina excretada, por las cuatro formas de presentación investigadas; por lo anterior, para identificar, cuál o cuáles formas de presentación eran las responsables de estas diferencias, se realizó la Prueba de DUNNET (10). Con los resultados de esta prueba, se puede afirmar, con un error del 5% que la Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda, se absorbe en mayor proporción que la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura; que la Ampicilina en tabletas oblongadas se absorbe en igual proporción que la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura y que la Ampicilina en tabletas convencionales se absorbe en menor proporción que la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura. Se calcula de la Tabla I, que la Ampicilina se excreta en la orina entre un 26,9% y un 39,2%

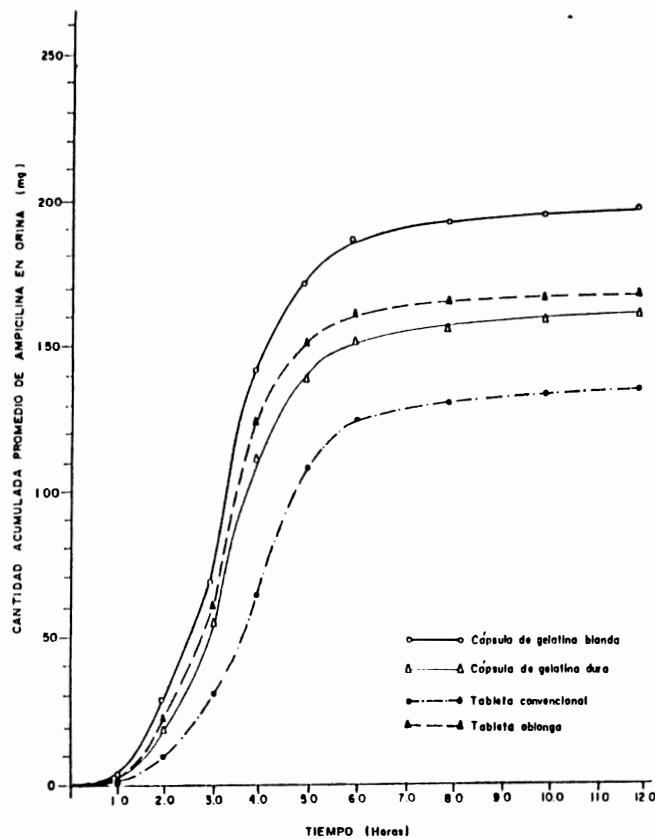


Figura 1. Cantidad acumulada promedio de ampicilina en orina (mg) versus tiempo (horas) obtenidas después de la administración de 500 mg de ampicilina trihidrato.

TABLA I. CANTIDAD DE AMPICILINA EXCRETADA EN LA ORINA DESDE TIEMPO CERO A TIEMPO INFINITO

GRUPO	VOLUNTARIO	FORMA FARMACEUTICA			
		A	B	C	D
I	1	161.1	1	132.0	2
	2	142.2	1	138.2	2
	3	182.7	1	152.4	2
	4	152.0	3	134.0	1
II	5	156.3	3	141.3	1
	6	172.0	3	122.0	1
	7	238.2	4	149.0	3
	8	249.0	4	210.0	3
III	9	254.1	4	161.1	3
	10	201.3	2	165.0	4
IV	11	220.0	2	207.1	4
	12	227.0	2	213.0	4
AMPICILINA EXCRETADA EN mg.					

LOS NUMEROS, EN EL RECUADRO SUPERIOR DERECHO, CORRESPONDEN AL PERIODO DE ADMINISTRACION

TABLA II - ANAVA DE LA TABLA I

FUENTE DE VARIACION	g.l	S.C.	C.M.	F	F* 005 001
TOTAL	47	74,884,4			
VOLUNTARIOS	11	27.461,1	2.496,5	4,4	2,13 2,91
GRUPO	3	21.678,9	7.226,3	12,8	2,92 4,51
VOL/GRUPO	8	5.782,1	722,7	1,3	2,27 3,17
PERIODO	3	7.328,1	2.442,7	4,3	2,92 4,51
FORMA FARMACEUTICA	3	23.134,4	7.711,5	13,6	2,92 4,51
RESIDUAL	30	16.960,7	565,4		

EN DONDE:

g.l. = GRADOS DE LIBERTAD
 S.C. = SUMA DE CUADRADOS

C.M. = CUADRADO MEDIO O VARIANZA
 F = RAZON DE VARIANZA (C.M./C. Mresidual)
 F* = TOMADO DE LA REFERENCIA (11)

La Figura 2 representa, el perfil, de la velocidad de excreción urinaria promedio de la Ampicilina, en función del tiempo medio de recolección de orina, para cada una de las formas farmacéuticas investigadas. Estas gráficas bioexponentiales (no ajustadas a una recta), son el reflejo de la absorción y eliminación de la Ampicilina de cada una de las formas de presentación investigadas. En dichas figuras se observa, que la velocidad máxima de excreción urinaria (reflejo de la concentración máxima absorbida de la Ampicilina) ocurre entre la tercera y cuarta hora después de la administración, para la Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda, Ampicilina en

cápsulas de gelatina dura y Ampicilina en tabletas oblongadas, para la Ampicilina en tabletas convencionales, este máximo ocurre entre la cuarta y la quinta hora después de su administración. También se observa que los productos investigados, presentan diferentes velocidades de excreción máxima. Para comprobar este hecho, los datos reportados en la Tabla III, se sometieron a un análisis de varianza, cuyos resultados, se reportan en la tabla IV. En dicha table se observa que existen diferencias altamente significativas ($F > F^*$) entre las velocidades máximas de excreción urinaria de la Ampicilina. Para determinar cuál o cuáles formas de represen-

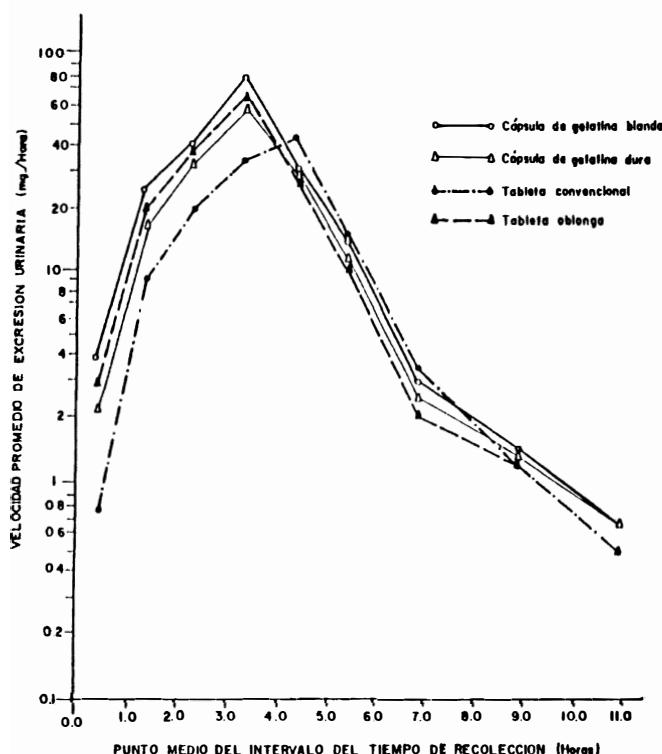


Figura 2. Velocidad de excreción urinaria promedio (mg./Hora) versus punto medio del intervalo del tiempo de recolección (Horas) obtenido luego de la administración de 500 mg. de ampicilina trihídrico.

tación son las responsables de estas diferencias se realizó la Prueba de DUNNET (3). Con los resultados de esta prueba, es posible afirmar con un error del 5%, que la concentración máxima alcanzada por la Ampicilina en cápsulas de gelatina blanda es superior a la concentración máxima alcanzada por la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura; que la Ampicilina en tabletas oblongadas presenta una concentración máxima igual a la concentración máxima alcanzada por la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura y que la Ampicilina en tabletas convencionales presenta una concentración máxima inferior a la alcanzada por la Ampicilina en cápsulas de gelatina dura.

CONCLUSION

Para las muestras investigadas y de acuerdo a los resultados obtenidos en los análisis de varianza podemos afirmar con un error del 5% que:

1. La Ampicilina administrada en cápsulas de gelatina blanda es la que presenta mayor biodisponibilidad.

TABLA III. VELOCIDAD MAXIMA DE EXCRECION URINARIA DE LA AMPICILINA

GRUPO	VOLUNTARIO	FORMA FARMACEUTICA			
		A	B	C	D
I	1	68.6 ¹	56.8 ²	33.1 ⁴	81.1 ³
	2	60.1 ¹	59.3 ²	34.6 ⁴	69.5 ³
	3	70.0 ¹	64.2 ²	38.5 ⁴	65.3 ³
	4	63.1 ³	49.1 ¹	34.5 ²	65.4 ⁴
II	5	66.8 ³	51.2 ¹	36.2 ²	62.2 ⁴
	6	62.3 ³	42.3 ¹	36.0 ²	78.2 ⁴
	7	79.5 ⁴	45.3 ³	48.8 ¹	67.8 ²
III	8	89.5 ⁴	65.5 ³	39.0 ¹	49.5 ²
	9	92.3 ⁴	53.0 ³	45.2 ¹	58.3 ²
	10	70.7 ²	59.3 ⁴	48.7 ³	50.7 ¹
IV	11	80.0 ²	68.4 ⁴	59.7 ³	56.1 ¹
	12	87.1 ²	68.9 ⁴	63.4 ³	52.6 ¹

LOS NUMEROS, EN EL RECUADRO SUPERIOR DERECHO, CORRESPONDEN AL PERIODO DE ADMINISTRACION

TABLA IV. ANAVA DE LA TABLA III

FUENTE DE VARIACION	g.l	S.C.	S.M.	F	F*0,05 0,01
TOTAL	47	10.631,3			
VOLUNTARIOS	11	961,4	87,4	1,01	2,13 2,91
GRUPO	3	724,2	241,4	2,8	2,92 4,51
VOL/GRUPO	8	237,2	29,6	0,34	2,27 3,17
PERIODO	3	971,4	323,8	3,8	2,92 4,51
FORMA FARMACEUTICA	3	6.110,1	2.036,7	23,6	2,92 4,51
RESIDUAL	30	2.588,4	86,3		

EN DONDE:

g.l = GRADOS DE LIBERTAD
 S.C. = SUMA DE CUADRADOS
 C.M. = CUADRADO MEDIO O VARIANZA

F = RAZON DE VARIANZA (C.M./C.Mresidual)
 F* = TOMADO DE LA REFERENCIA (11)

2. La Ampicilina administrada en tabletas oblongadas es bioequivalente con la Ampicilina administrada en cápsulas de gelatina dura.
3. La Ampicilina administrada en tabletas convencionales es bioinequivalente con las demás formas de presentación investigadas.
4. M. MAYERSOHN and L. ENDRENYI. Can. Med. Assoc. J., 109, 989 (1973).
5. P. L. WHYATT, G. SLYWA, A. MELIKIAN and M.C. MEYER. J. Pharm. Sci., 65, 652 (1976).
6. R. DUGAL, J. BRODEUR and G. CAILLE. J. Clin. Pharmacol. 14, 513 (1974).
7. W.J. JUSKO and G.P. LEWIS. J. Pharm. Sci., 62, 69 (1973).
8. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXI. Mack Publishing. Washington, D.E. 1985 Pág. 60, 61.
9. L. ANGELUCCI and M. BALDIERI. J. Pharm. Sci., 23, 471 (1971).
10. REMINGTON FARMACIA, Edit. MEDICA PANAMERICANA, Ed. 17th, Vol. 1. Buenos Aires, (1987), pág. 179.
11. DOCUMENTA GEYGY, Tablas Científicas, Ed. Ciba Geygy. Basilea Suiza, 1975. pág. 40, 41.

BIBLIOGRAFIA

1. H. GALVAN L, A. SALAZAR, A. AVILA. Biodisponibilidad comparativa de ampicilina trihidrato en cápsulas de 250 mg. Tesis de Depto. de Farmacia U. Nal. Bogotá, 1978.
2. H. GALVAN L, M. MOYA, D. MARTINEZ. Biodisponibilidad comparativa de ampicilina trihidrato en suspensión. Tesis Depto. de Farmacia U. Nal. Bogotá, 1978.
3. J.J. AVILA, C.R. CADORNIGA y J.C. LOPEZ. IL FARMACO. 28, 49 (1973).

4. M. MAYERSOHN and L. ENDRENYI. Can. Med. Assoc. J., 109, 989 (1973).
5. P. L. WHYATT, G. SLYWA, A. MELIKIAN and M.C. MEYER. J. Pharm. Sci., 65, 652 (1976).
6. R. DUGAL, J. BRODEUR and G. CAILLE. J. Clin. Pharmacol. 14, 513 (1974).
7. W.J. JUSKO and G.P. LEWIS. J. Pharm. Sci., 62, 69 (1973).
8. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXI. Mack Publishing. Washington, D.E. 1985 Pág. 60, 61.
9. L. ANGELUCCI and M. BALDIERI. J. Pharm. Sci., 23, 471 (1971).
10. REMINGTON FARMACIA, Edit. MEDICA PANAMERICANA, Ed. 17th, Vol. 1. Buenos Aires, (1987), pág. 179.
11. DOCUMENTA GEYGY, Tablas Científicas, Ed. Ciba Geygy. Basilea Suiza, 1975. pág. 40, 41.