

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE LA AMPICILINA ANHIDRA Y TRIHIDRATO EN DOS FORMAS DE PRESENTACION.

Héctor Galván López*
Julio César Hernández V.*
Carlos Adolfo Duarte R.*

RESUMEN

Mediante un diseño factorial 2×2 con seis repeticiones, se comprobó con un error del 1% y del 5%, el efecto de la forma farmacéutica, el estado de hidratación y la interacción Estado de Hidratación - Forma Farmacéutica sobre la constante de velocidad de disolución de la Ampicilina.

SUMMARY

Using a factorial design 2×2 with 6 trials, it was shown that with a 1% and 5% errors are significant differences between the pharmaceutical forms, hydration states and the interaction pharmaceutical form-hydratation state over the dissolution velocity constant of the ampicilina.

INTRODUCCION

Se ha reconocido internacionalmente (1,2,3,4,5) que la constante de velocidad de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida (cápsula o tableta), es dependiente de una serie de factores, entre ellos podemos citar: el Estado de Hidratación del fármaco y su forma de presentación, así como también, del tamaño de partícula del fármaco y la concentración y tipo de auxiliares de formulación (6, 7).

En general, podemos decir que la constante de velocidad de disolución, es un parámetro biofarmacéutico que refleja todo tipo de interacciones que puedan suceder entre el fármaco con todos y cada uno de los auxiliares de la formulación supuestamente "Inertes".

PARTE EXPERIMENTAL

La prueba de disolución, se le realizó a tabletas y cápsulas de Ampicilina Anhidra y Trihidrato que

cumplen con los requisitos de la USP XXI y elaborados por cuatro laboratorios diferentes, las cuales se codificaron así: A = Ampicilina Anhidra en tabletas, B = Ampicilina Trihidrato en tabletas; C = Ampicilina Anhidra en cápsulas y D = Ampicilina Trihidrato en cápsulas. Esta prueba, se realizó en el aparato de disolución, descrito por la USP XXI (8), usando como medio de disolución, agua destilada a 37°C, recién hervida.

Las muestras del medio de disolución, se tomaron de acuerdo al protocolo representado en el diseño 1. A cada una de las muestras tomadas del medio de disolución, se les determinó su contenido de Ampicilina por el método espectrofotométrico, a una longitud de onda de 320 nm. en buffer de fosfato de pH 5.2 (9).

DISEÑO 1

		ESTADO DE HIDRATAACION	
		ANHIDRA	TRIHIDRATO
F O R M A F A R M A C E U T I C A	C A P S U L A S	$t_1 \ t_2 \ \dots \dots \ t_N$ C_1 C_2 C_3 . .	$t_1 \ t_2 \ \dots \dots \ t_N$
	T A B L E T A S	$t_1 \ t_2 \ \dots \dots \ t_N$ T_1 T_2 T_3 . . . T_6	$t_1 \ t_2 \ \dots \dots \ t_N$

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_6$ = Cápsulas ensayadas

$T_1, T_2, T_3, \dots, T_6$ = Tabletillas ensayadas

$t_1, t_2, t_3, \dots, t_N$ = Tiempos de toma de muestra

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

TABLA I. PORCENTAJE DE AMPICILINA DISUELTO

Forma Farmacéutica: Tableta
 Estado de Hidratación: Anhidra
 Código: A
 Medio de Disolución: Agua destilada
 Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 pH: 5,2

	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	
Tiempo (Min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	Promedio
1	28.9	39.0	39.0	34.1	35.7	23.3	33.3
2	52.7	53.4	54.3	50.3	62.8	39.7	52.2
3	64.2	81.4	80.2	82.6	82.6	56.8	74.6
4	80.3	86.1	86.1	93.8	88.5	75.5	85.0
6	83.7	96.2	92.2	94.7	95.0	87.7	91.6
8	92.4	98.8	94.0	94.7	95.0	90.5	94.2
10	93.9	99.2	99.1	94.8	95.1	90.7	95.5
15	99.1	99.2	99.1	94.6	95.0	90.6	96.3
25	100.0	99.3	99.2	94.7	95.1	90.5	96.5
30	100.0	99.2	99.1	94.7	95.1	90.6	96.5
40	100.0	99.3	99.1	94.6	95.0	90.5	96.4
50	100.0	99.2	99.1	94.7	94.7	90.5	96.4

TABLA II. PORCENTAJE DE AMPICILINA DISUELTO

Forma Farmacéutica: Tableta
 Estado de Hidratación: Trihidrato
 Código: B
 Medio de Disolución: Agua Destilada
 Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 pH: 5,2

	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	
Tiempo (min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	Promedio
1	17.5	17.5	20.2	14.2	17.2	29.6	19.4
2	38.8	26.6	34.1	20.9	28.3	44.0	32.1
3	47.3	34.0	40.4	24.4	36.7	54.5	49.5
4	56.7	37.1	42.0	29.4	40.6	59.1	44.1
5	63.1	43.1	50.6	33.2	45.5	64.0	49.9
6	66.5	47.9	55.1	38.6	49.0	68.6	54.3
8	73.3	54.1	59.8	47.0	53.0	74.4	60.3
10	79.1	61.6	67.7	51.8	63.2	78.5	67.0
15	83.9	76.2	80.1	63.5	70.6	84.5	76.8
20	85.4	82.5	86.0	73.1	79.4	86.1	82.1
25	90.2	87.0	88.4	82.9	81.5	88.0	86.3
30	90.3	90.5	88.5	82.9	86.0	89.5	87.9
40	92.6	91.0	92.7	88.0	86.5	91.0	90.3
50	93.0	91.2	92.8	92.0	89.8	91.5	91.7
60	94.9	93.2	97.7	91.8	89.9	92.4	92.6
70	94.9	94.8	97.5	97.2	89.8	93.4	94.6
80	96.5	94.7	97.4	91.7	91.7	93.5	95.1
90	96.4	94.6	97.3	96.9	93.5	94.6	95.5
100	98.5	97.0	98.4	98.0	94.0	94.5	96.7
110	98.5	90.0	98.5	98.6	95.5	97.0	97.7
120	98.6	97.7	98.3	99.0	95.0	96.9	97.63

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En las Tablas I, II, III, IV se reportan los porcentajes de Ampicilina disueltos, a los diferentes tiempos de toma de muestra, los perfiles de disolución correspondientes a estas tablas, se representan en la Figura 1; en dicha figura se observa en todos los casos, un incremento gradual en el porcentaje de ampicilina cedido al medio de disolución por cada una de las formas farmacéuticas investigadas; que el 75% de la Ampicilina es entregado así: producto "A" en 4 minutos; producto "B" en 15 minutos; producto "C" en 22 minutos y producto "D" en 30 minutos. El límite dado por la USP XXI (8) es de 45 minutos.

Con los datos reportados en las Tablas I, II, III, IV, se calcularon, los porcentajes de Ampicilina no disueltos, y éstos, a su vez se sometieron a un análisis gráfico y a un análisis estadístico (10, 11), con el fin, de buscar el modelo cinético de disolución más probable, que represente, el conjunto de datos ex-

perimentales. Este análisis dio como resultado; un modelo cinético monoexperimental, con constante de velocidad de disolución de primer orden, para cápsulas y tabletas de Ampicilina Anhidra y para cápsulas de Ampicilina Trihidrato; un modelo cinético bioexponencial con constantes de velocidad de disolución de primer orden, para las tabletas de Ampicilina Trihidrato. Los perfiles de disolución correspondientes a estos modelos, se representan en la Figura 2. Con el mejor modelo cinético de disolución, se calcularon para cada una de las formas farmacéuticas investigadas, sus constantes de velocidad de disolución, cuyos resultados, se reportan en la Tabla V.

A estas constantes de velocidad de disolución, se les hizo un análisis de varianza. Los resultados de este análisis, se reportan en la Tabla VI.

De la observación y análisis de esta Tabla, se deduce: que existen diferencias altamente significativas

TABLA III. PORCENTAJE DE AMPICILINA DISUELTO

Forma Farmacéutica: Cápsula
Estado de Hidratación: Anhidra
Código: C
Medio de Disolución: Agua destilada
Temperatura: 37°C \pm 0,5°C
pH: 5,2

	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6	
Tiempo (min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	Promedio
2	1.0	1.6	7.1	3.5	5.0	6.6	4.1
3	13.4	19.6	18.6	17.2	15.0	11.4	15.9
4	24.1	33.0	32.8	30.1	33.4	30.3	30.6
5	38.9	48.4	50.0	50.0	40.0	45.0	45.4
6	41.1	51.7	53.5	53.5	44.1	50.0	49.0
7	40.3	55.2	59.0	54.5	52.0	57.8	54.5
8	49.0	51.7	60.0	55.0	53.0	58.0	54.5
10	55.5	58.7	68.8	55.1	62.2	68.6	61.4
15	55.9	59.2	69.3	58.1	63.5	69.2	62.7
20	68.1	66.2	78.4	67.7	74.3	79.3	72.3
25	76.8	74.2	84.6	78.4	80.1	86.6	80.1
30	78.4	74.3	86.5	81.6	80.2	92.6	82.3
40	85.2	89.0	92.0	91.5	88.0	96.5	90.2
50	94.5	94.6	95.5	95.0	94.5	97.0	95.2
60	96.5	96.5	97.0	96.0	97.5	97.5	98.8
70	98.5	97.4	95.5	97.0	98.4	98.0	97.0
80	99.6	99.2	99.1	98.9	99.2	99.1	99.2
90	99.7	99.8	99.9	99.9	99.8	99.9	99.8
100	99.8	99.8	99.8	99.9	99.8	99.8	99.8
110	99.7	99.8	99.9	99.8	99.8	99.9	99.8
120	99.7	99.8	99.9	99.9	99.8	99.9	99.8

TABLA IV. PORCENTAJE DE AMPICILINA DISUELTO

Forma Farmacéutica:	Cápsula	Medio de Disolución:		Agua destilada		
Estado de Hidratación:	Trihidrato	Temperatura:		37°C ± 0,5°C		
Código:	D	pH:		5,2		
	Cápsula 1	Cápsula 2	Cápsula 3	Cápsula 4	Cápsula 5	Cápsula 6
Tiempo (min)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto
2	5.7	1.2	5.7	2.5		5.2
3	9.6	6.3	11.6	7.8	9.2	7.9
4	15.7	22.1	17.8	9.1	14.0	14.2
5	21.6	29.3	33.4	9.5	20.3	28.5
6	21.3	30.4	35.4	12.5	21.2	29.2
7	37.3	46.1	48.1	22.8	30.8	33.5
8	38.0	47.8	50.6	23.9	32.0	34.0
10	40.5	51.6	33.6	34.5	40.8	42.1
12	41.0	52.8	51.9	34.2	34.8	41.7
15	42.1	65.3	63.9	56.0	37.1	42.0
20	66.3	67.2	64.1	57.0	57.8	62.6
25	66.8	68.6	65.2	58.1	59.3	64.8
30	91.0	89.2	84.3	79.8	81.9	83.2
40	91.4	91.4	85.1	81.3	83.7	84.8
50	93.7	91.9	86.5	90.8	87.4	92.0
60	93.8	92.5	87.4	91.9	88.3	93.6
70	93.9	93.6	88.2	92.4	89.6	94.5
80	99.0	97.1	97.6	97.4	96.8	97.5
90	99.1	98.8	98.7	97.7	97.2	98.6
100	99.2	98.7	98.6	97.7	97.1	98.6
110	99.1	98.8	98.7	97.5	97.3	98.5
120	99.1	98.8	98.6	97.7	97.2	98.6

TABLA V. CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION (Min⁻¹)

		ESTADO DE HIDRATACION	
		ANHIDRA	TRIHIDRATO
F O R M A	C		
	A	0.0597	0.0389
	P	0.0618	0.0427
	S	0.0638	0.0432
	U	0.0673	0.0470
	L	0.0681	0.0476
F A R M A C E U T I C A	A	0.0717	0.0518
	S		
	T		
	A	0.3223	0.1141*
	B	0.3319	0.1613
	L	0.4184	0.1942
I C A	E	0.5142	0.2048
	T	0.5175	0.2444
	A	0.5637	0.2487

* Corresponden a la primera parte del modelo, en donde, el área de superficie generada por la desintegración y disgregación es sumamente grande.

($F > f^*$), entre las tres variables investigadas, es decir, que la constante de velocidad de disolución de la Ampicilina, depende de la forma farmacéutica, de su estado de hidratación y de las combinaciones entre su estado de hidratación y forma farmacéutica.

Todas estas diferencias encontradas, son el reflejo de un conjunto de interacciones entre la Ampicilina con cada uno de los auxiliares de formulación, supuestamente "Inertes", utilizados en el desarrollo de cada una de estas formas farmacéuticas, así como también, del proceso de elaboración de estos productos.

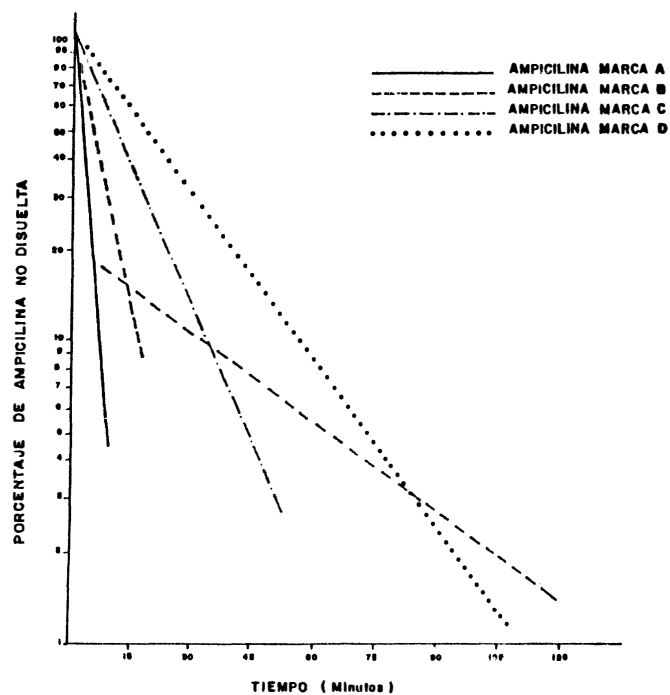
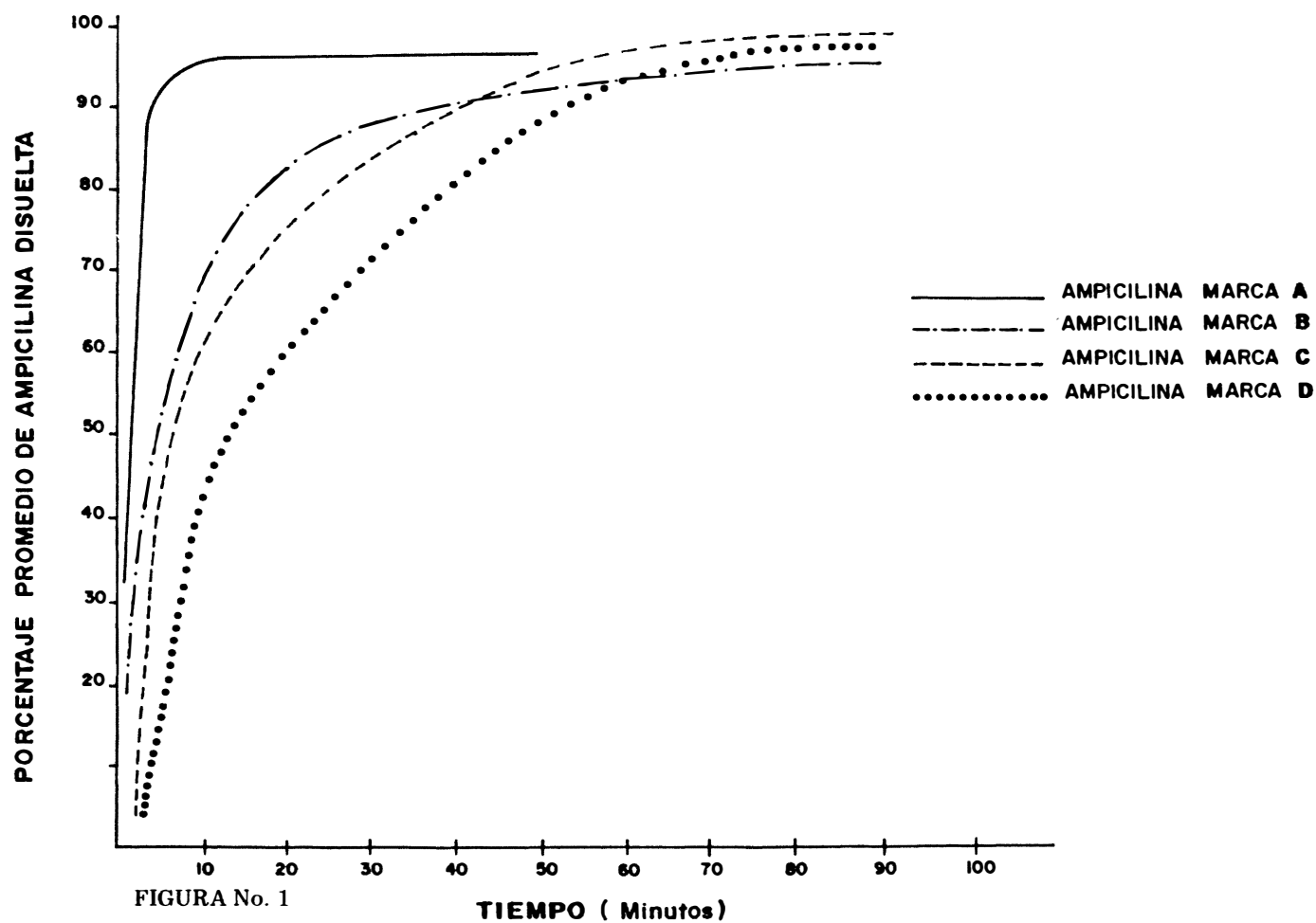


FIGURA No. 2

TABLA VI. ANAVA DE LA TABLA V.

Fuente de Variación	gl.	S.C.	C.M.	F	0.05 F* 0.01
Forma Farmacéutica	1	0.2184	0.2184	92	4.35 8.10
Estado de Hidratación	1	0.2469	0.2649	111	4.35 8.10
Estado Hid/ Forma Farmac.	1	0.2187	0.2787	92	4.35 8.10
Residual	20	0.0475	0.0024		
Total	23	0.7495			

g.l	= Grados de Libertad
S.C.	= Suma de Cuadrados
C.M.	= Cuadrado Medio o Varianza
F	= Razón de Varianza (C.M./C.M. Residual)
F*	= Tomado de las tablas de la Referencia (12)

CONCLUSIONES

Para las muestras investigadas, y de acuerdo al análisis de varianza, podemos afirmar con un error del 1% y del 5% que: La Ampicilina en tabletas se libera más rápidamente que la Ampicilina en cápsulas; que la Ampicilina Anhidra presenta una constante de velocidad de disolución superior a la de la Ampicilina Trihidrato; que la Ampicilina Anhidra en tabletas; es el mejor sistema de liberación de la Ampicilina al medio de disolución, seguida de la Ampicilina Anhidra en cápsulas.

BIBLIOGRAFIA

1. J. W. Poole, S. Owen, J. Freyhof and J.N. Stanford, Current the therap Res. 10, 292 (1968).
2. J.W. Poole and CH. K. Bahal J. Pharm Sci 57, 1945 (1988).
3. D. Wadke and G. Reirer. J. Pharm Sci 61, 868 (1972).
4. S. Hem, E. Russo, S. Bahol and R. Levy. J. Pharm Sci 62, 267 (1963).
5. E. Shefter, H. L. Fung and G. Mok. J. PharmSci 62, 791 (1973).
6. J. Wagner. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. 4, 32 (1972).
7. Remigton Farmacia, Edit. Médica Panamericana. Ed. 17 Vol. 2 Buenos Aires. 1987. P. 896.
8. The United State Pharmacopoeia, XXI Mack Publishing. Whashington, D.E. 1985. p. 60, 61.
9. J.W. Smith, E. Grey and V. Patel. Analyst 92, 247 (1967).
10. H. Galván., J.C. Hernández y C.A. Duarte. Estudio Comparativo de la Velocidad de la Disolución de la Ampicilina Anhidra y Trihidrato en dos formas de presentación, Tesis Depto. de Farmacia U. Nal. Bogotá 1988.
11. H. Galván L. Modelos Cinéticos de Disolución de Ampicilina en Diferentes Formas de Presentación.
12. Documento Geygy. Tablas científicas. Edit. Cyba Geygy. Basilea, Suiza. 1975. p. 41-42.