

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DEL CONTENIDO DE CLORHIDRATO DE
TETRACICLINA EN FORMAS FARMACEUTICAS TIPO CAPSULA DE
GELATINA DURA, ELABORADAS Y DISTRIBUIDAS POR
LABORATORIOS NACIONALES**



Informe de tesis

Presentado por

NINETH ROSSINA ZUCHINI MORALES

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, septiembre de 1,997



06
T(1807)
C.4

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO:	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIO:	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL I:	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II:	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III:	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV:	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V:	BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

ACTO QUE DEDICO

A: Dios.

A: Mis padres: Rita Victoria y Horacio Humberto.

A: Mi esposo: José Fernando.

A: Mis hijos: Luis Fernando y José Antonio.

A: Mis Hermanos: Horacio Humberto y Silvia Ileana.

A: Mis amigos: Maribel y Héctor.

AGRADECIMIENTO

Al Lic. Estuardo Serrano Vives, por su valiosa colaboración.

A los Departamentos de Farmacia Industrial y Análisis Aplicado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A Droguería Baror por su apoyo incondicional.

I N D I C E

	Página
1. Resumen	2
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
4. Justificaciones	7
5. Objetivos	8
6. Hipótesis	9
7. Materiales y Métodos	10
8. Resultados	13
9. Discusión	15
10. Conclusiones	17
11. Recomendaciones	18
12. Referencias	19
13 Anexos	22

1. RESUMEN

Con el objeto de determinar si el contenido de Clorhidrato de Tetraciclina en formas farmacéuticas tipo cápsulas de gelatina dura, elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales, cumple con las especificaciones establecidas para ser utilizadas con fines terapéuticos, se investigó en el Departamento de Registro y Control de Medicamentos los laboratorios nacionales que comercializan este tipo de producto elaborado en sus instalaciones. De acuerdo con los datos obtenidos por dicho departamento, son cuatro los laboratorios nacionales que fabrican cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de tetraciclina como principio activo, por lo que se muestrearon 300 cápsulas de 5 diferentes lotes (60 de cada uno) por cada laboratorio y se analizaron en grupos de 20 para hacer un total de 60 determinaciones. Como resultado se obtuvo un 99% de contenido de clorhidrato de tetraciclina en las cápsulas analizadas y se observó que cumplen con las normas de calidad establecidas en cuanto al contenido de principio activo.

2. INTRODUCCION

Debido al amplio espectro antimicrobiano de la tetraciclina, que incluye además de bacterias grampositivo y gramnegativo, rickettsias, micoplasmas, clamidias y aun protozoarios; su utilización antiguamente tuvo auge por su uso sin diagnóstico bacteriológico.

En la actualidad este antibiótico tiene algunas indicaciones importantes tales como: ser el medicamento de primera elección en el tratamiento del Cólera, Brucelosis , Tifus endémico, Tracoma, Tosferina y otras infecciones bacilares como Chancro blando y Granuloma inguinal.

En Guatemala, la Tetraciclina es utilizada con frecuencia, por lo que es incluida en diferentes formas farmacéuticas por los laboratorios nacionales. Este antibiótico se utiliza comúnmente como una sal clorhidratada en tabletas y en cápsulas de gelatina dura.

Si se considera la importancia de una dosificación correcta en todos los medicamentos y tratándose de un antibiótico como la Tetraciclina, la cual es ampliamente conocida y utilizada por la población guatemalteca, se evaluó por medios espectrofotométricos el porcentaje de dicho principio activo, con respecto a lo declarado en su etiqueta, en cápsulas de gelatina dura que contienen Clorhidrato de tetraciclina, producidas y distribuidas por laboratorios nacionales, de acuerdo a la información proporcionada por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos.

El resultado de este estudio se consideró valioso en cuanto a la información generada para determinar la calidad del medicamento en mención, que se produce nacionalmente.

3. ANTECEDENTES

Dentro de la bibliografía consultada en bibliotecas y centros de información, no se encontraron reportadas investigaciones o trabajos vinculados con la evaluación de clorhidrato de tetraciclina en cápsulas de gelatina dura. Algunos de los trabajos de tesis desarrollados en la Facultad de Farmacia referentes al tema de Control de Calidad se resumen a continuación:

“EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO UTILIZADO COMO MATERIA PRIMA PARA LA MANUFACTURA DE ANTIACIDOS EN LA INDUSTRIA NACIONAL.”

Debido a que el hidróxido de aluminio al envejecer o estar sometido a cambios de temperatura sufre transformaciones en su estructura química, modificando algunas propiedades fisicoquímicas y en consecuencia perder su capacidad para neutralizar ácido, se realizó este trabajo de investigación para evaluar la calidad fisicoquímica del hidróxido de aluminio utilizado como materia prima en la industria nacional para la manufactura de antiácidos.

EL resultado del estudio indica que el 40% de las muestras analizadas cumple algunas especificaciones, pero al no satisfacer todas por completo son consideradas como muestras que no se ajustan a las normas de calidad de la U.S.P. XXII. (14)

“EVALUACION DE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE CALIDAD DE SOLUCIONES OFTALMICAS MANUFACTURADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL EN FUNCION DE pH, ESTERILIDAD E ISOTONIA.”

Para la realización de este estudio se analizaron muestras representativas de distintas soluciones oftálmicas que son manufacturadas por seis diferentes laboratorios nacionales con el objeto de evaluar algunas características de calidad como pH, esterilidad e isotonía. Se obtuvo como resultado que 21.57% de las muestras analizadas no cumplen con la prueba de esterilidad, 100% de las muestras cumplen con el pH requerido y no son isotónicas. De esta forma se evidencia que no todos los laboratorios nacionales cumplen con los requisitos necesarios para elaborar este tipo de productos. (13)

“DETERMINACION DE LA POTENCIA ANTIBIOTICA DE LAS CAPSULAS DE CLORANFENICOL UTILIZADAS EN LOS HOSPITALES NACIONALES.”

Por medio de una encuesta dirigida al personal de las farmacias de los hospitales nacionales se establecieron las cuatro marcas de las cápsulas de cloranfenicol que eran más frecuentemente utilizadas. Luego de una recolección de muestras procedentes de los hospitales en mención, se desarrollo el estudio seleccionándose para ello el método microbiológico de Agar Difusión descrito en el FDA.

Los resultados obtenidos no presentaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de antibiótico (potencia) encontrado en las muestras analizadas, considerándose aceptables. (15)

4. JUSTIFICACIONES

Debido a que la tetraciclina es un antibiótico de primera elección en algunas enfermedades tales como el Cólera y se utiliza con frecuencia en el país, se hace necesario comprobar la calidad de dosificación en los preparados farmacéuticos utilizados por la población, como es el caso de las cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de tetraciclina, maquiladas por laboratorios nacionales.

Dado que en la actualidad el costo de los antibióticos es bastante elevado y un alto porcentaje de la población es de escasos recursos, es importante evaluar la efectividad de los productos nacionales que son los que están a su alcance.

Derivado de las consecuencias de ingerir dosis inexactas de tetraciclina que podrían representar perjuicios graves en la salud del paciente, verificar el contenido de este antibiótico en las cápsulas se consideró valioso para garantizar la eficacia de un tratamiento médico.

5. OBJETIVOS

- 5.1 Comprobar que las cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de tetraciclina, elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales, contienen no menos de 90% del contenido de principio activo especificado en la etiqueta.

- 5.2 Generar información confiable que evidencie que los productos farmacéuticos nacionales cumplen con las normas de calidad establecidas.

6. HIPOTESIS

Las formas farmacéuticas, tipo cápsula de gelatina dura, que contienen clorhidrato de tetraciclina, elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales, cumplen con un 90%, como mínimo, del contenido de principio activo especificado en su etiqueta, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

7.1.1 Conformado por las cápsulas de gelatina dura que contienen como principio activo clorhidrato de tetraciclina, elaboradas por los cuatro laboratorios nacionales que producen este tipo de medicamento.

7.2 MEDIOS

7.2.1 RECURSOS HUMANOS

7.2.1.1 Autora: Rossina Zuchini Morales.

7.2.1.2 Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives.

7.2.2 RECURSOS MATERIALES

7.2.2.1 Espectrofotómetro UV

7.2.2.2 Balanza analítica

7.2.2.3 Cristalería general

7.2.3 RECURSOS INSTITUCIONALES

7.2.3.1 Departamento de Farmacia Industrial

7.2.3.2 Departamento de Análisis de Medicamentos.

7.2.3.3 Unidad de Análisis Instrumental.

7.3 PROCEDIMIENTO

7.3.1 DOSIFICACION DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

7.3.1.1 Preparación de la muestra:

Pesar el contenido de 20 cápsulas y medir con exactitud lo correspondiente a 60 mg de tetraciclina base y transferir a un balón aforado de 250 ml. Mezclar con 100 ml de agua destilada por 20 minutos, aforar con agua y dejar reposar dos horas. Medir 1ml y transvasar a un balón volumétrico de 10 ml, llevar a volumen con agua.

7.3.1.2 Preparación del estándar:

Pesar exactamente 0.12 g de tetraciclina patrón, colocarlos en un balón aforado de 500 ml, mezclar y aforar con agua destilada. Medir 1 ml, diluir con agua en un balón volumétrico de 10 ml.

Concentración del estándar: 0.024mg/ml.

7.3.1.3 Lectura:

Determinar la absorbancia de las soluciones en un espectrofotómetro UV a 276 nm, usar como blanco agua destilada.

7.3.1.4 Cálculos

$$\frac{A M}{A S} \times C \times 2,500 = \text{mg de tetraciclina en la muestra}$$

A M = Absorbancia de la muestra

A S = Absorbancia del estándar

C = Concentración del estándar expresada en mg/ml.

7.4 DISEÑO EXPERIMENTAL

7.4.1 MUESTREO

De acuerdo a los datos proporcionados por el Departamento de Registro y Control de Medicamentos, existen cuatro laboratorios nacionales que fabrican cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de tetraciclina como principio activo. Se muestrearon 300 cápsulas de 5 diferentes lotes (60 de cada uno) por cada laboratorio y se analizaron en grupos de 20 para hacer un total de 60 determinaciones.

7.4.2 ANALISIS DE DATOS

Se hicieron pruebas de hipótesis para cada lote contra el parámetro del 90% con $\alpha = 0.05$

H₀₁: P = 90%

H₀₂: P = 90%

P= Valor porcentual de cada lote o del total de los 5 lotes.

8. RESULTADOS

Se analizaron cápsulas de clorhidrato de tetraciclina procedentes de cuatro laboratorios fabricantes, Los resultados de dosificación para cada laboratorio son los siguientes:

LABORATORIO A

Porcentaje promedio de dosificación: 99.25%

Intervalo de confianza : [98.49, 100.01]

Tabla de resultados : Anexos 13.2.1

LABORATORIO B

Porcentaje promedio de dosificación: 99.06%

Intervalo de confianza: [98.67, 99.47]

Tabla de resultados: Anexos 13.2.2

LABORATORIO C

Porcentaje promedio de dosificación: 98.86%

Intervalo de confianza: [98.42, 99.30]

Tabla de resultados: Anexos 13.2.3

LABORATORIO D

Porcentaje promedio de dosificación: 98.98%

Intervalo de confianza: [98.45, 99.53]

Tabla de resultados: Anexos 13.2.4

9. DISCUSION

Los cuatro laboratorios seleccionados para el estudio se clasificaron en A, B, C y D; se muestrearon 300 cápsulas de cada uno, pertenecientes a 5 diferentes números de lote. Al agrupar 20 cápsulas para cada análisis, hicieron un total de 60 determinaciones, correspondieron entonces, 15 por laboratorio. Esto se observa en las tablas de resultados (Anexos 13.2.1, 13.2.2, 13.2.3 y 13.2.4).

Se considera que la molécula de clorhidrato de tetraciclina presenta enlaces múltiples y por lo tanto tiene suficientes estados excitados estables para originar absorciones en el ultravioleta, se utilizó como método de análisis la lectura en espectrofotómetro de soluciones de una concentración conocida de las muestras, comparadas con las de un estándar; las lecturas de absorción son las expresadas en las tres primeras columnas de cada una de las tablas de resultados. Posteriormente se calculó la cantidad de miligramos de tetraciclina en la muestra y su porcentaje respectivo (columnas cuarta y quinta). La técnica de análisis empleada en el presente estudio fue básicamente un análisis cuantitativo por mediciones de absorción, que en este caso fue a una longitud de onda de 276 nanómetros que corresponde al espectro ultravioleta.

Debido a que las cápsulas de gelatina dura contenían 500 miligramos de tetraciclina base y esta es una cantidad relativamente grande de principio activo, se dedujo que el contenido de las preparaciones farmacéuticas no contiene excipientes por lo que es más sencillo el control de la distribución de sustancia activa en tales formas farmacéuticas.

Los resultados mostraron un contenido de clorhidrato de tetraciclina de 99%, esto indica que la utilización de este antibiótico en cuanto a dosificación es confiable de acuerdo a las especificaciones establecidas que presentan un rango de 90 a 125%.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Las cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de tetraciclina elaboradas y distribuidas por laboratorios nacionales, cumplen con las especificaciones de dosificación establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos.
- 10.2 No existe diferencia significativa, en cuanto a las valoraciones del antibiótico de las diferentes marcas, que se utilizaron en este estudio.
- 10.3 Los análisis realizados demuestran que ninguno de los laboratorios utiliza excipientes para elaborar las cápsulas de clorhidrato de tetraciclina.
- 10.4 Las cuatro casas fabricantes de cápsulas de tetraciclina clorhidrato, producen estas formas farmacéuticas con un 99% de principio activo.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 En los laboratorios nacionales que no cuentan con instalaciones para control de calidad propia, se recomienda invertir en la implementación de la espectroscopía de absorción ya que es uno de los instrumentos más útiles de que se dispone para análisis cuantitativo, por su gran aplicación para una gran variedad de especies inorgánicas y orgánicas, su alta sensibilidad y su buena precisión.
- 11.2 Continuar con trabajos de esta naturaleza para establecer parámetros de comparación con respecto a lo que se especula sobre los productos de los laboratorios nacionales.
- 11.3 Someter a laboratorios transnacionales a este tipo de investigaciones pues será igualmente importante para obtener información sobre los medicamentos que consume nuestra población.

12. REFERENCIAS

1. Litter M. FARMACOLOGIA. 6 Ed . Buenos Aires: El Ateneo, 1,983.
X+1,953p. (p. 1,591-1,607).
2. MARTINDALE. 28 Ed. London: The Pharmaceutical Press, 1,982.
XXX=2,025p. (p. 1,217-1,223).
3. BRITICH PHAMACOPOEIA. London. Vols 2, Vol.1, 1988. XIX+1140p.
(p.563).
4. INDEX MERCK. U.S.A.: Merck & Co, 1989. XIX+1,603p. (p. 9,143).
5. USP XXII.
6. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS MEXICANOS. 5 Ed. México. 1,988.
1,575 p. p. 921, 922).
7. FARMACIA DE REMINGTON. 17 Ed. Buenos Aires: Panamericana .
Vols. 2, Vol . 2, 1978. 2,723p. (p. 1,630-1,638).

8. Lacfhman L, Liebreman H, Kanig J. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2 Ed. Philadelphia: Lea y Febiger, 1976. 788p.
9. Hoover J. DISPENSING OF MEDICATIO. 8 Ed. Pensylvania: Mack Publising , 1,976. 654p .
10. Shong D, West D. ANALISIS INSTRUMENTAL. Mexico: Interamericana, 1,975. 718p.
11. Helman J. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. México: Continental, 1,982.
12. Goodman y Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.6a. Ed. México: Panamericana, 1,982.
13. Aguirre IP. EVALUACION DE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE CALIDAD DE SOLUCIONES OFTALMICAS MANUFACTURADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL EN FUNCION DE pH, ESTERILIDAD E ISOTONIA. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1,991. 36p.



14. Cifuentes SM. EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO UTILIZADO COMO MATERIA PRIMA PARA LA MANUFACTURA DE ANTIACIDOS EN LA INDUSTRIA NACIONAL. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1,991. 35p.

15. Del Cid GL. DETERMINACION DE LA POTENCIA ANTIBIOTICA DE LAS CAPSULAS DE CLORANFENICOL UTILIZADAS EN HOSPITALES NACIONALES. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1,982. 47p.



13. ANEXOS

13.1 ESPECIFICACIONES PARA LAS CAPSULAS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA DE ACUERDO A USP XXI

IDENTIFICACION

Positiva para clorhidrato de tetraciclina.

DISOLUCION

No menos de 70% de lo indicado en la etiqueta de clorhidrato de tetraciclina se debe disolver en 60 minutos.

4-EPIANHIDROTETRACICLINA

No debe ser encontrado más del 3%.

ENSAYO

El contenido de clorhidrato de tetraciclina en las cápsulas debe ser no menor de 90% y no mayor de 125% de lo que indica la etiqueta.

13.2 TABLAS DE RESULTADOS

13.2.1 Resultados Laboratorio A

13.2.2 Resultados Laboratorio B

13.2.3 Resultados Laboratorio C

14.2.4 Resultados Laboratorio D

13.2.1 RESULTADOS LABORATORIO A

No Muestra	Abs. M	Abs. E	mg Tetra.	%
1	730	731	59.91	99.86
2	728	731	59.75	99.58
3	732	731	60.08	100.14
4	740	731	61.48	102.48
5	720	731	59.10	98.50
6	731	731	60.00	100.00
7	721	731	59.18	98.63
8	716	732	58.69	97.81
9	730	732	59.91	99.86
10	729	732	59.75	99.59
11	718	732	58.85	98.09
12	723	732	59.26	98.77
13	710	732	58.20	97.00
14	712	732	58.36	97.27
15	741	732	60.73	101.23

Abs. M. = Absorbancia de la muestra

Abs. E = Absorbancia del estándar

mg Tetra. = miligramos de tetraciclina en la muestra

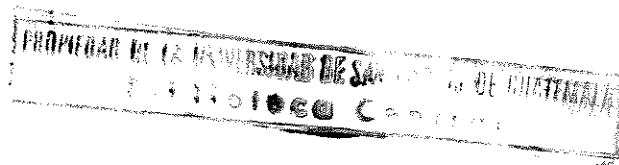
13.2.2 RESULTADOS LABORATORIO B

No Muestra	Abs. M	Abs. E	mg Tetra.	%
1	714	728	58.84	98.07
2	729	728	60.08	100.14
3	718	728	59.18	98.63
4	714	728	58.84	98.08
5	727	728	59.92	99.86
6	725	728	50.75	99.59
7	729	728	60.08	100.14
8	730	728	60.16	100.28
9	720	728	59.34	98.90
10	715	728	58.93	98.22
11	716	728	59.01	98.35
12	718	728	59.18	98.63
13	719	728	59.26	98.77
14	721	728	59.42	99.04
15	723	728	59.59	99.32

Abs. M. = Absorbancia de la muestra

Abs. E = Absorbancia del estándar

mg Tetra. = miligramos de tetraciclina en la muestra



13.2.3 RESULTADOS LABORATORIO C

No Muestra	Abs. M	Abs. E	mg Tetra.	%
1	720	731	59.10	98.50
2	729	731	59.84	99.73
3	728	731	59.75	99.59
4	731	731	60.00	100.00
5	719	731	98.36	98.36
6	723	731	98.91	98.91
7	714	731	58.60	97.68
8	726	731	59.59	99.32
9	725	731	59.51	99.18
10	724	731	59.43	99.04
11	729	731	59.84	99.73
12	715	731	58.69	97.81
13	712	731	58.44	97.40
14	716	731	58.77	97.95
15	729	731	59.84	99.73

Abs. M.= Absorbancia de la muestra

Abs. E = Absorbancia del estándar

mg Tetra.= miligramos de tetraciclina en la muestra


13.2.4 RESULTADOS LABORATORIO D

No Muestra	Abs. M	Abs. E	mg Tetra.	%
1	730	735	59.59	99.32
2	732	735	59.76	99.59
3	736	735	60.08	100.14
4	740	735	60.41	100.68
5	718	735	58.61	97.69
6	725	735	59.18	98.64
7	736	735	60.08	100.14
8	732	735	59.76	99.59
9	728	735	59.43	99.05
10	715	735	58.37	97.28
11	714	735	58.29	97.14
12	726	735	59.27	98.78
13	728	735	59.43	99.05
14	731	735	59.67	99.46
15	722	735	58.94	98.23

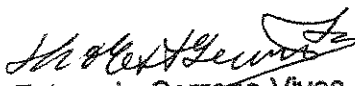
Abs. M. = Absorbancia de la muestra

Abs. E = Absorbancia del estándar

mg Tetra. = miligramos de tetraciclina en la muestra



Nineth Rossina Zuchini Morales
Autora



Lic. Estuardo Serrano Vives
ASESOR



Licda. Beatriz Batres de Jiménez
DIRECTORA



Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
DECANO

PRIMERA DE LA UNIVERSIDAD DE GUATEMALA
Biblioteca