

MODELOS ISOTERMICOS CINETICOS DE DISOLUCION DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA EN TABLETAS

Héctor Galván López, Noralba Sierra Martínez*, Edith Patricia Camacho P.* y Gloria Patricia Zapata**

* Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Farmacia, AA 14490 Santafé de Bogotá, Colombia

RESUMEN

Mediante un diseño experimental de bloques completamente aleatorizados, se determinó la cinética de disolución del Clorhidrato de Ranitidina en tabletas en dos medios de disolución. En medio acuoso, todos los productos investigados siguen una cinética de disolución de orden uno con un error del 1% y del 5%. En medio ácido, con un error del 1% y del 5% el producto A sigue una cinética de disolución de orden uno, mientras que los productos B y C siguen la cinética de disolución de la raíz cúbica. En general las tabletas de Clorhidrato de Ranitidina se disuelven más rápidamente en medio acuoso.

Palabras o Frases Claves: Ranitidina - Cinética de Disolución - Disolución de Tabletass.

SUMMARY

KINETIC ISOTHERMIC MODELS OF DISSOLUTION OF RANITIDIN HYDROCHLORIDE TABLETS

By means of a random block experimental design the kinetic dissolution of Ranitidine Hydrochloride was determined in two dissolution mediums. In the aqueous medium all the products investigated follow the kinetic dissolution of order one with an error of 1% and 5%. In acidic medium with an error of 1% and 5% the product A follows the dissolution kinetic of order one, while the products B and C follow a kinetic dissolution of order cubic root. In general the Ranitidine Hydrochloride tablets soluble more rapidly in aqueous medium.

Key Word or Phrases: Ranitidine - Kinetic Dissolution - Tablets Dissolution.

INTRODUCCION

El clorhidrato de ranitidina, antagonista de los receptores H_2 , es un fármaco de amplia aceptación en

nuestro medio para el tratamiento de la úlcera duodenal y el manejo de las condiciones hipersecretoras, enfermedades que actualmente se presentan en alto porcentaje en la población colombiana (1-4).

Teniendo en cuenta que el estudio de biodisponibilidad de medicamentos es difícil de realizar en el organismo humano, por varios factores como: riesgos, carencia de voluntarios, costos, tiempo requerido, etc., se hace necesario utilizar métodos más rápidos, sensibles y reproducibles, como lo son las pruebas de disolución de las cuales, se disponen de modelos experimentales que reflejan lo más rigurosamente posible las condiciones in vivo. Además, el proceso de disolución en la respuesta terapéutica de las formas farmacéuticas sólida es muy importante, ya que si este proceso, se encuentra bloqueado, la absorción del fármaco no tiene lugar, y si este proceso es lento o incompleto, el nivel sanguíneo alcanzado por el fármaco será insuficiente para lograr el efecto terapéutico adecuado.

El establecimiento de la respectiva cinética de disolución permite evaluar el "Q" farmacopeico, comparar las constantes de disolución y/o el tiempo de disolución 50% ($t_{50\%}$) y obtener el mejor modelo isotermocinético que caracterice la liberación de un fármaco (5-7).

PARTE EXPERIMENTAL

Para el ensayo de disolución se tomaron tabletas de clorhidrato de ranitidina de 150 mg de tres marcas comerciales diferentes identificadas como A, B y C, que cumplieron con las pruebas generales de control de calidad para tabletas y con los requisitos exigidos por la USP XXIII (8).

Los ensayos de disolución se realizaron en el equipo N° 2 de la USP XXIII a una velocidad de 50 ± 1 rpm y a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en dos medios de disolución (agua y ácido clorhídrico 0.1N).

El diseño experimental utilizado fue de bloques completamente aleatorizados. En donde cada bloque contiene las siguientes variables: Medio de disolución,

Recibido para su publicación: 16 de junio de 1997

Aprobada su publicación: 18 de julio de 1997

marcas comerciales y tiempo de toma de muestras para los ensayos de disolución. Este diseño garantiza que el conjunto de variables latentes (condiciones ambientales y otras variables no controlables) presentes durante la realización de cada uno de los experimentos afecten en igual forma todas las variables presentes en cada bloque (día).

La concentración del clorhidrato de ranitidina disuelta a los diferentes tiempos de toma de muestras y en los diferentes medios de disolución se obtienen, mediante interpolación sobre la correspondiente curva de calibración de las medidas de las absorbancias presentadas a una longitud de onda de 314 nm.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. **Control de calidad:** Todas las marcas comerciales cumplieron con los requisitos de control de calidad exigidos por la USP XXIII (8) en lo referente a: Identificación por cromatografía en capa delgada, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), test de cloruros, variación de peso, ensayo de disolución, uniformidad de contenido y valoración de principio activo, estas dos últimas por cromatografía líquida de alta eficiencia (9).

2. **Curvas de calibración espectrofotométricas:** La Figura 1 representa la curva de calibración para el clorhidrato de Ranitidina en medio acuoso y la Figura 2. la curva de calibración en medio ácido. Las ecuaciones son: $A = 0.0048 C - 0.00297$ y $A = 0.0032 C - 0.01$ respectivamente.

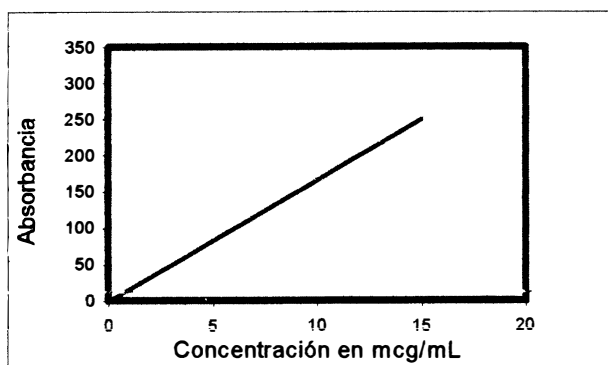


Figura 1. Curva de Calibración del Clorhidrato de Ranitidina en medio acuoso.

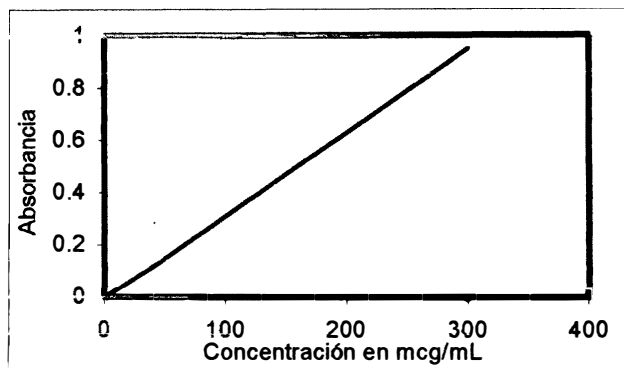


Figura 2. Curva de Calibración del Clorhidrato de Ranitidina en medio ácido.

3. Cinética de disolución del clorhidrato de ranitidina.

3.1 **Perfiles de disolución:** Las Figuras 3 y 4 corresponden al porcentaje promedio de clorhidrato de ranitidina disuelto a los diferentes tiempos de estudio para el proceso de disolución en medio acuoso y ácido respectivamente.

Al analizar estas gráficas se observa que el comportamiento de disolución tanto en medio acuoso, como en medio ácido presenta tres periodos así:

a. Un período de latencia en el cual se presenta la desintegración y disgregación de la forma farmacéutica; estos procesos se ven afectados por la cantidad y tipo de auxiliares de formulación empleados en la elaboración de cada producto.

El proceso de desintegración y disgregación es más lento para el clorhidrato de ranitidina disuelto en medio ácido, especialmente para las tabletas B y C, mientras que en medio acuoso estos procesos se efectúan en menor tiempo.

b. Período de incremento de disolución. En este hay un aumento progresivo de la cantidad de clorhidrato de ranitidina entregada por la forma farmacéutica; debido a la disgregación casi en su totalidad de los granulados provenientes de la desintegración de la tableta aumentando el área de superficie lo que facilita la disolución. Como se observa las tres marcas comerciales en estudio poseen una alta velocidad de disolución, alcanzando a disolver aproximadamente el 90% de principio activo en un lapso de tiempo de 2 a 20 minutos en medio acuoso y de 2 a 25 minutos en medio ácido.

c. Período de no disolución: en este período la cantidad de clorhidrato de ranitidina disuelto a través del

tiempo fluctúa alrededor de la cantidad de principio activo contenido en el medicamento.

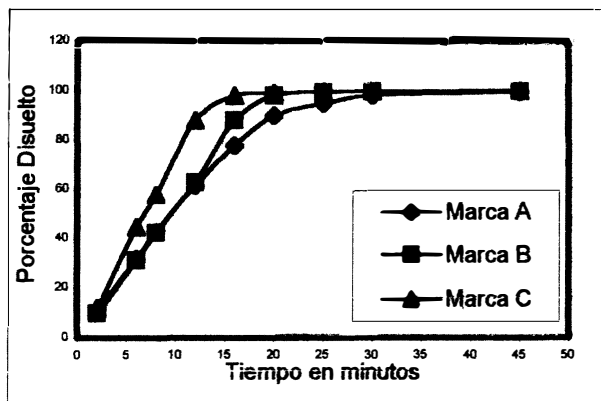


Figura 3. Porcentaje de Clorhidrato Ranitidina disuelto vs. Tiempo en medio acuoso.

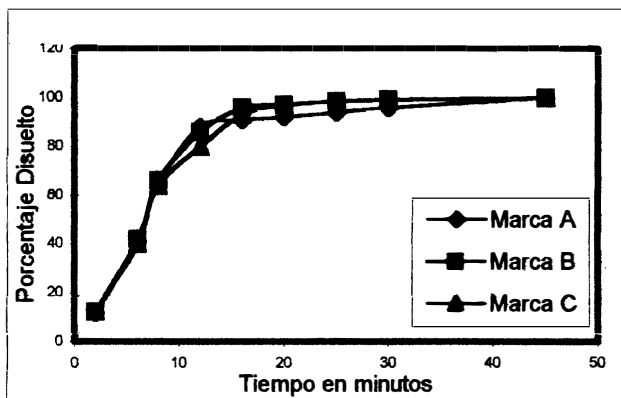


Figura 4. Porcentaje de Clorhidrato de Ranitidina disuelto vs. Tiempo en medio ácido.

3.2. Análisis cinético de las isotermas de disolución: Con los porcentajes de clorhidrato de ranitidina disueltos, se realizó un análisis de varianza con el fin de valorar las variables investigadas en el presente trabajo, utilizando el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System) basados en el siguiente modelo experimental:

$$y = \mu + \beta + \kappa + \tau + \omega + \varepsilon$$

donde:

y = respuesta (porcentaje de clorhidrato de ranitidina disuelto)

μ = media poblacional

β = medio de disolución = 2

κ = marca comercial = 3

τ = bloque (día) = 6

ω = tiempo de toma de muestra = 9

ε = error experimental

Los resultados del análisis de la varianza, correspondiente al modelo experimental, se reportan en la Tabla 1. De la observación y análisis de dicha tabla se concluye que existen diferencias altamente significativas entre la respuesta media obtenida para los diferentes medios de disolución; para las diferentes marcas y para los diferentes tiempos de toma de muestra. Igualmente que no hay diferencia significativa entre la respuesta media obtenida para los diferentes días investigados.

Tabla 1. Análisis de varianza del modelo de diseño experimental

Fuente de Variación	g.l	S.C.	C.M.	F*	Pr > F*
Marca Comercial	2	2450,8	1225,4	9,5	0.0001
Medio de Disolución	1	5074,7	5074,7	39,2	0.0000
Tiempo	8	288862,7	36107,8	278,8	0.0000
Día	5	1009,1	201,8	1,5	0.1716
Error residual	307	39756,6	129,5		
Total	323	337154,1			

En donde:

g.l = grados de libertad

S.C. = suma de cuadrados

C.M. = cuadrado medio o varianza

F = razón de varianza

Pr > F* = Probabilidad de encontrar un F de referencia mayor que el F* calculado.

Con el fin de encontrar el modelo isoterma cinético más probable, los datos de porcentaje de clorhidrato de ranitidina no disuelto obtenidos a los diferentes tiempos, para las diferentes marcas comerciales y en los medios de disolución, se sometieron a un análisis gráfico y a un análisis estadístico. De este análisis se obtuvo que el mejor modelo isotermocinético (con un $\alpha = 0.05$ y $\alpha = 0.01$) que explica el comportamiento de la disolución del clorhidrato de ranitidina en medio acuoso para todas las marcas comerciales evaluadas es de orden uno; y en medio ácido para el producto A es de orden uno y del orden de la raíz cúbica para los productos B y C.

Posteriormente se hallaron los tiempos de disolución 50% ($t_{50\%}$) para el modelo isotermocinético seleccionado como el más probable para cada marca comercial en su respectivo medio; y se estableció que el producto que libera con mayor rapidez el principio activo, es decir, aquel que presenta un menor valor de tiempo de disolución 50%, en medio acuoso es el producto C, seguido

de A y B; y en medio ácido es el producto A, seguido del B y C. Los datos obtenidos del $t_{50\%}$, se sometieron a un análisis de varianza (10, 12), cuyos resultados se reporta en la tabla dos. Que de su observación y análisis se deduce; que hay diferencias altamente significativas entre los promedios obtenidos para los tiempos de disolución 50% ($t_{50\%}$) tanto para los medio de disolución como para las marcas investigadas. También se observa, que el tiempo de disolución 50%, es independiente del día en que se realiza la prueba.

Tabla 2. Análisis de varianza para los tiempos 50% en minuto

Fuente de variación	g.l	S.C.	C.M.	F	$F_{\alpha=0,05}^{0,01}$
Día	5	2,202	0,440	0,099	2,57 3,78
Medio de Disolución	1	179,305	179,305	40,475	4,21 7,68
Marca Comercial	2	102,152	51,260	11,571	3,35 5,49
Error Residual	27	119,630	4,430		
Total	35	403,289			

CONCLUSIONES

– Los productos analizados A, B y C presentaron perfiles de disolución similares en los dos medios de disolución evaluados (agua y ácido clorhídrico 0.1 N).

– Los productos evaluados cumplen con el Q_0 requerido por la USP XXIII a pesar de presentar diferentes cinéticas de disolución.

– Se estableció con un error del 1% y del 5% diferencias altamente significativas entre las siguientes fuentes de variación: marca comercial, medio de disolución y tiempo de toma de muestra. Además se encontró que la variable día no afecta el desarrollo del proceso de disolución.

– El mejor modelo isotermocinético con un error del 1% y del 5% que explica el comportamiento de disolución del clorhidrato de ranitidina en medio acuoso para todos los productos evaluados es de orden uno; y en medio ácido para el producto A es de orden uno y del orden de la raíz cúbica para los productos B y C.

– De acuerdo con el análisis de varianza para los tiempos de disolución 50% ($t_{50\%}$) se establece con un error del 1 y del 5% que hay diferencias significativas

para los productos analizados con respecto al medio de disolución y la marca comercial.

– El mejor sistema de liberación del clorhidrato de ranitidina en medio acuoso corresponde a la marca comercial C y en medio ácido para la marca comercial A, ya que sus tiempos de disolución 50% ($t_{50\%}$) son menores con respecto a los demás.

– En términos generales se estableció que el clorhidrato de ranitidina evaluado presenta mayor velocidad de disolución en medio acuoso que en medio ácido.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava edición. México, Editorial Médica Panamericana (1991) pp. 875- 877 y 1650.
2. Remington, J. P. Remington Farmacia. Edición 17° Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. (1987) pp 653-654.
3. Comisión Revisora del Ministerio de Salud. Formulario Terapéutico Nacional, Bogotá Impre. Andes S.A. pp. 120-124.
4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), 23° edición, Bogotá, Editorial para los médicos Ltda. (1995). pp. 105, 1045-1047.
5. E. Cid, Cinética de disolución de medicamentos. Programa regional de desarrollo científico y tecnológico. Monografía N° 24. Washington D.C. OEA. (1981).
6. Hanson, N. A. Handboock of Dissolution Testing. Pharmaceutical Technology Publications. Springfield, Oregon (1982).
7. Wagner, J.G. Interpretation of percent dissolved time plots derive in vitro testing of convectional tablets and capsules. J. Pharm. Sci., 58, 1253 (1969).
8. The United States Pharmacopeia, United States Pharmacopeia. XXIII Rocville MD (1995) pp. 1360-1364, 1669, 1791-1793, 1838 - 1839.
9. Randerath, K. Cromatografía de capa fina. 1° edición. Urmo S.A de Ediciones. Bilbao. España. (1978). pp. 4-88 y 198-204.
10. Steel, R. G. Torrie. Principles and procedures of statistics. 2° edition. Mc Graw-Hill Publishing Company. USA (1980) pp. 577-585.
11. Marques de Cantú, M. J. Probabilidad y Estadística para ciencia Químico-Biológicas. Mc. Graw-Hill. México (1990) pp. 360-413.
12. P. Camacho., P. Zapata. Estudio Comparativo de la cinética de disolución del Clorhidrato de Ranitidina para tres marcas comerciales en forma de tabletas, Tesis de Grado. Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá, D.C. (1995).