

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL EN FORMA DE TABLETAS DE 40 mg. PARA CUATRO MARCAS DEL MERCADO NACIONAL

Héctor Galván López*
Noralba Sierra M.*
Miguel Garay Gómez*
Néstor Ramírez Prieto*

The results of the analyses showed, with a probability of errors 1% and 5%, that the kinetic model which explains the process of dissolution the propranolol hydrochloride is of the order zero for the product C; the order one for the products A and D. The product B to adjust kinetic model the order the cubic-root and shows the shortest time of dissolution 50 % ($t_{50\%}$), delivering most rapidly the active principle.

RESUMEN

Mediante un diseño experimental de bloques al azar se realizó el estudio cinético de disolución del clorhidrato de propranolol: empleando el equipo N°1 de la USP XXII-XXXIII, a 100 ± 1 rpm, temperatura de 37 ± 1 °C y ácido clorhídrico diluido (1:100) como medio de disolución.

Los datos obtenidos se analizaron con base en los modelos comúnmente reportados para este tipo de procesos (orden cero, uno, dos y de la raíz cúbica).

Se puede afirmar con un error del 1% y 5% que el modelo cinético más probable que explica el proceso de disolución del clorhidrato de propranolol es de orden cero para el producto C y de orden uno para los productos A y D. El producto B se ajusta al modelo cinético de orden de la raíz cúbica y presenta el menor tiempo de disolución 50% ($t_{50\%}$), por lo cual libera más rápidamente el principio activo.

SUMMARY

A study of dissolution kinetic of propranolol hydrochloride was performed, by means of random-block experimental design, employing the USP XXII and XXIII apparatus N° 1, at 100 ± 1 rpm and using dilute hydrochloric acid (1 in 100) as dissolution medium maintained at 37 ± 1 °C.

The results obtained were analyzed with based on the common models recommended for this type of processes (order zero, one, two and the cubic-root).

INTRODUCCION

El estudio de biodisponibilidad de medicamentos se hace difícil de establecer en los organismos humanos, debido a la carencia de voluntarios, costos y tiempo requerido; por tanto se hace necesario la utilización de métodos más rápidos, sensibles y reproducibles. Es así como los estudios de disolución permiten su aplicación en los laboratorios de control de calidad y son útiles para predecir las características de absorción de fármacos, mostrando con claridad las deficiencias en la liberación y disponibilidad fisiológica del principio activo en la formulación (1, 2, 3, 4).

La naturaleza y magnitud del efecto de la velocidad de disolución en la absorción gastrointestinal de un fármaco, puede determinarse correlacionando una de las características de disolución del fármaco en una forma farmacéutica, con la velocidad y el grado de absorción de este en la misma forma farmacéutica y mediante la observación de respuestas clínicas basadas en datos de niveles sanguíneos o de excreción urinaria (1, 4, 5).

Si bien los ensayos de disolución se encuentran ampliamente difundidos hoy en día, son escasos los estudios que se han realizado en nuestro país, sobre medicamentos a base de clorhidrato de propranolol y siendo un fármaco de enorme atención clínica por su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial y las profilaxis del infarto de miocardio y de la migraña (6, 7), se propuso obtener el mejor modelo isotermocinético que caracterice la liberación del principio activo de las formas farmacéuticas evaluadas.

* Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, A.A. 14490. Santafé de Bogotá. Colombia.

PARTE EXPERIMENTAL

La prueba de disolución, se realizó en tabletas de clorhidrato de propranolol 40 mg elaboradas por cuatro laboratorios locales que cumplen con los requisitos de la USP XXIII (8) y con los parámetros rutinarios de control de calidad utilizados en la industria farmacéutica. Las muestras por cada laboratorio se identifican como A, B, C, y D.

Los estudios de disolución se hicieron en el equipo N° 1 de la USP XXII-XXIII, a una velocidad de 100 ± 1 rpm; medio de disolución ácido clorhídrico (1-100) y a 37 ± 1 °C.

Las muestras del medio de disolución se tomaron de acuerdo al protocolo representado en el diseño de bloques (Gráfico 1). Los tiempos de muestreo seleccionados para el ensayo fueron: 1 ; 3 ; 5 ; 7 ; 9 ; 12 ; 15 ; 20 ; 30 ; 60 ; 90 y 120 minutos. La asignación de la forma farmacéutica a los vasos de disolución fue aleatoria en cada bloque.

A cada una de las muestras tomadas del medio de disolución se le determinó la cantidad de clorhidrato de propranolol disuelta a los diferentes tiempos, por la medida de la absorbancia que presentan a una longitud de onda de 289 nm y posterior interpolación sobre la curva de calibración realizada para tal fin (9).

GRÁFICO 1

BLOQUE	TABLETAS POR CADA LABORATORIO			
1	T_{1A} t_0 t_1 · · t_n	T_{1B}	T_{1C}	T_{1D}
2	T_{2A} t_0 t_1 · · t_n	T_{2D}	T_{2B}	T_{2C}
3	LA SECUENCIA SE DISTRIBUYE ALEATORIAMENTE PARA SU PROCEDIMIENTO			
4				
5				
6	T_{6A} t_0 t_1 · · t_n	T_{6B}	T_{6C}	T_{6D}

T_1, T_2, \dots, T_n = Tabletas ensayadas por laboratorio.

t_1, t_2, \dots, t_n = Tiempos de toma de muestra.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Control de calidad. Todas los productos se evaluaron según los criterios indicados en la USP XXIII, adicionalmente se sometieron a pruebas no oficiales vigentes.

Los resultados correspondientes a estos parámetros determinaron que los productos inspeccionados se encuentran dentro de los límites permitidos para los ensayos y las variaciones obtenidas no son significativas, siendo estos parámetros estimativos de la aplicación y el control de las buenas prácticas de manufactura, uniformidad del lote, estabilidad química, física y biológica de los productos (9).

2. Curva de calibración espectrofotométrica. En la tabla número 1, se reportan los datos de absorbancia versus concentración de propranolol para las tres curvas de calibración obtenidas en los diferentes períodos de ensayo. Estos resultados indican que son reproducibles empleando el mismo método y equipo, presentándose una buena precisión en las respuestas para cada dilución.

Al evaluar los estimadores de la regresión se encontró:

a. El coeficiente de regresión lineal (r) = -0,9998. Este demuestra que la relación absorbancia vs. concentración se ajusta al modelo lineal.

b. La pendiente $b = 0,0206$, indica una buena correlación respecto a las diferentes réplicas de la curva de calibración y por lo tanto es un parámetro de precisión de la técnica.

c. La ordenada al origen (A) = 0,0266, indica que la recta no pasa por el origen y que su desviación se debe únicamente a un error sistemático.

TABLA 1.- Curva de Calibración (Propranolol Clorhidrato)

Concentr. (ug/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Desv. $\times 10^{-3}$	RSD%
6,0	0,152	0,151	0,150	1,0	0,66
12,0	0,271	0,275	0,270	2,6	0,97
18,0	0,397	0,400	0,397	1,7	0,43
24,0	0,522	0,525	0,520	2,5	0,48
30,0	0,646	0,649	0,645	2,1	0,32
36,0	0,768	0,771	0,766	2,5	0,33
42,0	0,890	0,898	0,888	5,6	0,63
Interc.	0,027	0,027	0,025		
Pendien.	0,021	0,021	0,020		
Cof. Regr	1,000	0,999	0,999		

GLOBAL

Intercepto.	0,0266
Pendiente	0,0206
Coefic. regresión	0,9998

 3. Cinética de Disolución del Clorhidrato de Propranolol.

3.1 Perfiles de Disolución. En la Tabla 2, se recopilan los resultados obtenidos para el proceso de disolución y en la Figura 1 se describe el comportamiento encontrado. Estos resultados corresponden al porcentaje promedio de clorhidrato de propranolol disuelto en los diferentes tiempos de estudio.

Del análisis de dichas gráficas observamos que el comportamiento de disolución presenta tres períodos a saber:

a. Un período de latencia, en donde la cantidad de propranolol entregada al medio de disolución es pequeña, a causa posiblemente de la poca área de superficie disponible. Los productos B, C, y D no presentan este tiempo de latencia.

b. Período de incremento de disolución: en donde hay un aumento creciente en la cantidad de propranolol entregada por la forma farmacéutica, aquí se ha desintegrado casi en su totalidad la tableta y por consiguiente hay un aumento considerable en el área disponible para disolución.

c. Período de no disolución: en donde la cantidad de propranolol disuelta está alrededor de los 40 mg, este valor no es constante a través del tiempo, posiblemente debido a que el principio activo no es cedido completamente por existir cierto grado de retención por parte de los excipientes y las fluctuaciones ocasionadas por el proceso experimental (9).

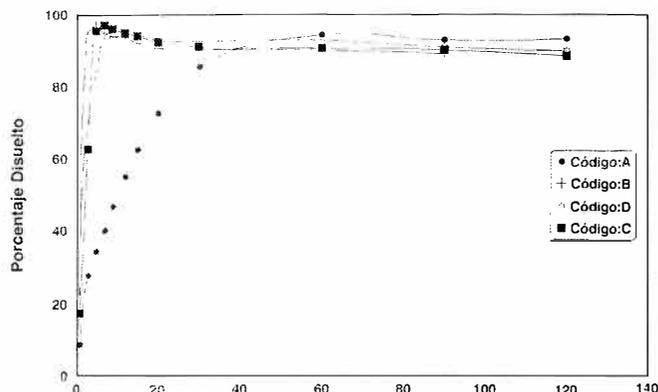


Figura 1. Porcentaje de Propranolol disuelto vs tiempo (minutos).

TABLA 2.-Porcentaje de Propranolol Disuelto

Formas farmacéuticas:	Tabletas
Medio de disolución:	HCl (1:100)
Temperatura:	37 ± 1°C
Velocidad:	100 ± 1 r.p.m.

TIEMPO (min)	PRODUCTO			
	A	B	C	D
1	7,10±3,30	20,84±4,40	10,20± 6,24	29,10±7,59
3	18,00±6,22	92,83±4,12	32,40±16,33	61,25±5,99
5	27,77±5,83	92,95±4,50	67,38±36,67	76,35±5,93
7	33,52±6,83	92,41±4,32	73,90±31,12	86,00±5,26
9	39,89±6,89	90,90±4,55	77,04±25,44	88,66±5,09
12	39,89±6,83	90,18±4,45	91,59± 4,37	89,52±5,81
15	49,77±6,88	90,06±4,44	93,20± 5,13	91,40±6,65
20	65,67±7,40	88,61±4,46	92,31± 5,28	88,12±6,36
30	80,93±4,26	87,49±4,09	91,38± 5,46	87,44±6,27
60	92,68±3,81	86,63±3,95	90,36± 5,17	86,72±6,27
90	92,46±4,50	85,58±3,96	89,17± 5,35	85,76±6,00
120	91,59±4,83	84,61±4,06	88,48± 5,52	84,58±6,15

 3.2 Análisis Cinético de las Isotermas de disolución

Los porcentajes de propranolol. HCl disueltos se utilizaron para el ajuste a diferentes modelos cinéticos reportados comúnmente para este tipo de procesos. (9, 10). Con el fin de valorar cada una de las variables investigadas en el presente trabajo, los datos de disolución se sometieron a un análisis de varianza (ANAVA) utilizando el paquete estadístico S.A.S. (Statistical Analysis System). De acuerdo con el siguiente modelo experimental.

$$R = + FF + D + tn + E$$

En donde:

M = media poblacional

FF = Forma farmacéutica ==> 4

D = día en que de efectuó la prueba ==> 6

tn = tiempo de toma de muestra ==> 12

E = error experimental

R = respuesta ==> % disuelto

Los resultados correspondientes a este análisis, se reportan en la Tabla 3, en donde se observa claramente:

a. Una diferencia altamente significativa entre las diferentes Marcas de propranolol estudiadas, ya que la probabilidad de que todas las Marcas produzcan igual porcentaje de disolución es muy baja.

b. Una diferencia altamente significativa entre los tiempos de toma de muestra, ya que la probabilidad de que se presente el mismo porcentaje de disolución a los diferentes tiempos es muy baja.

Es de notar, que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los días en que se desarrolló la prueba.

TABLA 3.- Análisis de Varianza del Modelo del Diseño Experimental

Fuente de variación	g.l.	s.c.	c.m.	F	Pr>F*
SCtotal	287	211693,317			
SCmodelo	19	152618,159	8032,535	36,44	0,0001
SCerror	268	59075,158	220,429		
Marca	3	35526,606	11842,202	53,72	0,0001
Día	5	1486,829	297,366	1,35	0,2440
Tiempo	11	115604,724	10509,520	47,68	0,0001

$$R^2 = 0,721 \quad CV = 55,413 \quad CM = 14,847\% \quad ND = 26,793$$

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 F calculado

Con los datos reportados de disolución, se calcularon los porcentajes de clorhidrato de propranolol no disueltos y estos, a su vez se sometieron a un análisis gráfico y a un análisis estadístico (9, 11, 12, 13), con el fin de buscar el modelo cinético de disolución más probable, que represente el conjunto de datos experimentales (Tabla 4). Este análisis dio como resultado un modelo cinético con constante de velocidad de disolución de orden cero para el producto C; de orden uno para los productos A y D; y de orden de la raíz cúbica para el producto B. Con el mejor modelo cinético de disolución, se calcularon para cada una de las formas farmacéuticas investigadas, los tiempos de disolución 50 % ($t_{50\%}$), cuyos resultados se reportan en la Tabla 5.

TABLA 4.- Parámetros Analizados en la Selección del Modelo Cinético de Disolución del Clorhidrato de Propranolol

Modelo	ANAVA	Cód.	R ²	CV	I %	-m
Cero	0	A	89,47	13,17	85,40	2,431
*Uno	1	A	95,80	4,29	97,91	0,048
Dos	0	A	82,05	29,50	48,00	0,001
Raíz	1	A	89,39	3,88	95,98	0,061
Cúbica						
Cero	0	B	74,21	59,13	85,21	18,028
Uno	0	B	47,47	34,87	85,67	0,357
Dos	1	B	42,02	70,92	62,00	0,045
*Raíz	1	B	71,43	25,03	97,03	0,610
Cúbica						
*Cero	1	C	87,44	56,53	81,75	6,206
Uno	1	C	83,20	36,08	95,27	0,217
Dos	1	C	87,09	96,39	46,08	-0,019
Raíz	1	C	82,14	34,47	90,97	0,183
Cúbica						
Cero	0	D	81,80	31,28	67,65	7,187
*Uno	1	D	80,01	12,83	92,42	0,206
Dos	1	D	63,00	54,77	89,28	0,013
Raíz	0	D	84,94	10,32	89,44	0,229
Cúbica						

Nota:

*: Modelo escogido

I: Se acepta parcialmente el modelo al nivel de significación del 5 % y el 1 %

0: No se acepta el modelo al nivel del 5 % y del 1 %

R²: Coeficiente de determinación

CV Coeficiente de variación del modelo cinético de disolución.

I: Intercepto sobre el eje Y (porcentaje)

m: Pendiente de la ecuación del modelo

TABLA 5.- Tiempo de Disolución 50 % (minutos)

Tableta #	A	B	C	D
1	14,745	1,331	3,174	2,531
2	12,600	1,141	7,961	3,696
3	14,745	1,057	7,481	2,563
4	14,745	1,119	3,182	3,424
5	16,902	1,479	3,476	3,287
6	11,360	1,468	3,501	3,678
Promedio	14,183	1,266	4,796	3,196

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

Al comparar los tiempos de disolución 50 % ($t_{50\%}$) calculados por las ecuaciones de ajuste, se observa que el producto que más rápidamente libera el principio activo (menor $t_{50\%}$ de disolución) es el B, seguido de D, C y el producto de entrega retardada del fármaco es A.

En la Tabla 6, se encuentra el análisis de varianza (ANAVA), para los tiempos de disolución 50 %; de su observación y análisis se deduce que hay diferencias altamente significativas ($F_{cal} > F_{ref}$) entre las formas farmacéuticas investigadas.

Estas diferencias encontradas posiblemente son el reflejo de:

a) La gran variedad de auxiliares de formulación, así como el origen, y la calidad de estos y el principio activo (clorhidrato de propranolol) empleados en la elaboración de las formas farmacéuticas estudiadas.

b) Un conjunto de interacciones entre el clorhidrato de propranolol con cada uno de los auxiliares de formulación utilizados en el desarrollo de la forma farmacéutica.

c) El modo de incorporación de los coadyuvantes en la elaboración de las tabletas.

d) La tecnología y las condiciones de fabricación (mezcla, granulación, compresión, etc) empleadas en el desarrollo de las formas farmacéuticas sólidas, pueden ejercer muy diversos efectos sobre la velocidad de disolución del clorhidrato de propranolol contenidos en ellas.

TABLA 6.- Análisis de Varianza de los Tiempos 50 % ($t_{50\%}$)

Fuente de variación	gl	s.c	c.m.	F	$F_{\alpha=0.05}$ $F_{\alpha=0.01}$
Forma farmacéutica	3	630,868	210,289	600,826	3,10 4,94
Error		20	7,001	0,350	
SC total		23	637,869		

$F_{calc} > F_{tabl} \Rightarrow$ hay diferencia significativa

Nota: gl = Grados de libertad

s.c. = Suma de cuadrados

c.m. = Cuadrado medio o varianza

F = razón de varianza

F_{α} = Tomado de las Tablas de referencia (25)

CONCLUSIONES

1. Los productos estudiados cumplen con los requisitos de la USP XXIII: Identificación, cuantificación, uniformidad de contenido, test de disolución y con los criterios de aceptación de las pruebas que aun cuando no son oficiales hacen parte de las prácticas farmacéuticas vigentes.

2. De acuerdo a las curvas de calibración y al análisis de varianza realizado, se puede afirmar que el método espectrofotométrico de cuantificación del clorhidrato de propranolol presenta una reproducibilidad en las respuestas y una precisión aceptable.

3. Se puede afirmar con un margen de error del 1 y 5 %, que el mejor modelo isoterma-cinético que explica el comportamiento de disolución del clorhidrato de propranolol para los productos A y D es de orden uno; para el producto B es de orden de la raíz cúbica y para el producto C es de orden cero.

4. De acuerdo al análisis de varianza y la prueba del Rango Múltiple de Duncan es posible afirmar con un margen de error del 1 y 5 %, que hay diferencias significativas entre los tiempos de disolución 50 % del principio activo para las formas farmacéuticas estudiadas. El mejor sistema de liberación del clorhidrato de propranolol al medio de disolución corresponde al producto B, ya que su tiempo de disolución 50 % es menor respecto a los demás.

BIBLIOGRAFIA

1. E. Cid. Cinética de disolución de medicamentos. Programa regional de desarrollo científico y tecnológico. Monografía No. 24. Washintong D.C. OEA. (1981)
2. J. Swarbriek. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 4. New York: Marcel Dekker, Inc. (1991) pp. 121-162
3. J. M. Aiache. Biofarmacia. 2ª edición. México: Editorial El Manual Moderno. (1983) pp. 86-116
4. J. P. Remington, Remington Farmacia. Edición 17ª. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. (1987)
5. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Octava edición. México; Editorial Médica Panamericana (1991). pp. 236-241
6. Comisión Revisora Del ministerio de Salud. Formulario Terapéutico Nacional. Bogotá; Impre Andez S.A. pp. 82, 87, 95, 129.

7. HC. Ltda. Vademecum. Diccionario Farmacéutico. Edi. 33. Bogotá: Ediciones MC Ltda. (1993).
8. The United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia XXIII Rockville MD (1995) p. 1330
9. M. Garay., N. Ramirez. Estudio comparativo de la cinética de disolución del clorhidrato de propranolol en forma de tabletas para cuatro marcas del mercado nacional. Tesis de Grado. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá, D.C. (1995).
10. J.G. Wagner. Interpretation of percent dissolved time plots derive in vitro testing of conventional tablets and capsules. En Journal Pharmaceutical Sciences. **58** (10) (1969) pp. 1253-1263.
11. R.G. Steel., J.H.Torrie, Principles and procedures of statistics. 2^a edition. Mc Graw-Hill Publishing Company. USA (1980) pp. 577-585.
12. M.J. Marquez De Cantu, Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico-Biológicas. McGraw-Hill. México (1990) pp. 361-413.
13. H. Galván López., J. C. Hernandez., C. A. Duarte. Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas No **12,3** (1991)