

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DE RANITIDINA POR MÉTODOS MODELO DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE

G. Tobaruela Martínez, M. Oliva Herrera, P. Modamio Charles, C.F. Lastra, E.L. Mariño Hernández

Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona (España). <http://www.ub.es/farcli/wp0.htm>

Introducción

Los estudios de velocidad de disolución juegan un papel fundamental en el desarrollo de nuevas formulaciones, especialidades farmacéuticas genéricas, así como en el control de calidad de lotes de fabricación.

El objetivo del presente estudio ha sido la comparación de los perfiles de disolución por métodos modelo dependientes e independientes, de dos especialidades farmacéuticas de ranitidina (A referencia, B problema), formulada en comprimidos a la dosis de 150 mg.

Materiales y Métodos

El estudio se ha llevado a cabo en un equipo de disolución Hanson Research SR8Plus, que utiliza paletas como agitador (USPXXV n° II) (1). Las condiciones del ensayo han sido las siguientes:

- Velocidad de agitación: 50 rpm
- Temperatura: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Medio de disolución: Agua
- Volumen del medio: 900 mL
- Volumen de muestra: 5 mL
- Tiempo: 90 min

La ranitidina disuelta en el medio a los tiempos previamente programados, se cuantificó mediante un espectrofotómetro UNICAM 5600 a una longitud de onda de 314 nm. El rango de concentraciones de las rectas de calibrado estaba comprendido entre 448 y $11.2 \mu\text{g/ml}$.

La metodología analítica utilizada para determinar ranitidina, fue previamente validada, aplicando los ensayos de linealidad, precisión y exactitud (2).

Resultados y Discusión

Los resultados experimentales de la cantidad media de ranitidina disuelta a los tiempos de muestreo y su desviación estándar para ambas especialidades se presentan en la figura 1.

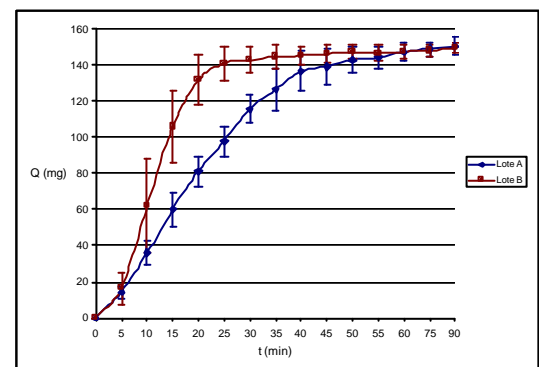


Figura 1. Curvas medias de velocidad de disolución de ranitidina 150 mg en los dos lotes ensayados.

En todos los comprimidos ($n=24$) se cumplen las especificaciones de la USP XXV respecto a los ensayos de disolución de ranitidina.

Al realizar el test de la "t" de Student de las cantidades de principio activo disueltas a un mismo tiempo, se pudo comprobar que sólo existían diferencias estadísticamente

significativas desde el minuto 10 hasta el 45 de duración del ensayo de disolución.

A partir de los datos experimentales de cada comprimido, se procedió a la comparación de los perfiles de disolución mediante un método modelo dependiente. Los datos experimentales se ajustaron a un modelo cinético (orden uno o función de Weibull) que representara el proceso de disolución.

En ambas formulaciones los valores de AIC fueron menores al ajustar los datos experimentales a la función de Weibull respecto a la de orden uno, tal y como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de AIC de las funciones de Orden 1 y Weibull para los dos lotes estudiados

	AIC	
	Weibull	Orden 1
Lote A	80.24	101.42
Lote B	72.34	109.77

La aplicación del test de la "t" de Student permitió comprobar que la diferencia de los valores de AIC entre los dos modelos era estadísticamente significativa, estableciendo que el modelo que mejor explicaba el proceso de disolución era la función de Weibull.

Los valores medios de los parámetros modelísticos de la función de Weibull se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Valores de los parámetros modelísticos de la función de Weibull

	Q_{max} (mg)	t_d (h)	β
Lote A	150.65	0.40	1.54
Lote B	147.49	0.21	2.26

El estudio estadístico de estos parámetros mediante la aplicación del test de la "t" de Student, puso de manifiesto la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el parámetro t_d .

De la misma manera, la comparación de los valores del parámetro β de ambas formulaciones arrojó diferencias estadísticamente significativas. En ambos casos el valor obtenido fue superior a la unidad, pudiéndose interpretar que no existía tendencia a un perfil sigmoideo.

Finalmente, para el parámetro Q_{max} no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo la media de los valores casi coincidentes con los datos experimentales. Los valores medios de los parámetros amodelísticos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Valores de los parámetros independientes para los dos lotes estudiados

	Lote A	Lote B
MDT (h)	0.37	0.20
$t_{10\%}$ (h)	0.09	0.08
$t_{50\%}$ (h)	0.31	0.18
$t_{90\%}$ (h)	0.70	0.36

El análisis estadístico, mediante la aplicación del test de la "t" de Student, no detectó diferencias entre las dos formulaciones para el $t_{10\%}$, pero sí que son presentes para el $t_{50\%}$, $t_{90\%}$ y MDT.

Se pueden explicar estos resultados en base a la similitud de los procesos de disolución muy al inicio de los mismos y a la diferente velocidad de disolución que presentan a partir del minuto 10 hasta el minuto 45.

La comparación de perfiles de disolución puede llevarse a cabo aplicando métodos modelo independientes. Este es el caso de las aproximaciones que utilizan el factor diferencia (f_1) y similitud (f_2) (3).

Al aplicar estos factores atendiendo las consideraciones generales del modelo, se obtuvieron los siguientes resultados:

$$f_1: 31.45 \quad f_2: 22.30$$

Los resultados de la aplicación de los factores f_1 y f_2 , no hacen más que confirmar los resultados

obtenidos al comparar los perfiles de disolución por métodos modelo dependientes

Para concluir, podemos indicar que a partir del análisis estadístico de los parámetros tanto modelísticos como amodelísticos, el proceso de disolución de ambas formulaciones se ajusta a la función de Weibull, utilizando como criterio discriminativo el mínimo valor de AIC (4).

Las diferencias detectadas en los perfiles de disolución se pueden atribuir a la diferente velocidad de disolución a partir del minuto 10, obteniendo a partir de entonces curvas no

superponibles que indican que el proceso de disolución de las dos formulaciones no es equiparable.

Bibliografía

1. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP XXV De., Rockville, (2002).
2. AEFI. Validación de métodos analíticos. AEFI, La Bisbal (Girona), 2001.
3. Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T., J. Pharmacok. Biopharm. 6 (2), 165, (1978).
4. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, <http://www.fda.gov>, (1997).