

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD Y ESTABILIDAD TÉRMICA DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA Y GELUCIRES

Inés C. Rodríguez Galán, Tomás A. Bueno Ibáñez y Antonio Cerezo Galán

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
18071 Granada. España*

Introducción

Los sistemas matriciales se reconocen como un recurso muy valioso para modificar la liberación de los fármacos, habitualmente con el propósito de prolongar la liberación y/o incrementar el intervalo de dosificación. La íntima dispersión del fármaco en el soporte es una peculiar característica de estos sistemas, en los que siempre se requiere inercia del soporte preseleccionado y ausencia de interacción fármaco/soporte. Por ello, en la fase de preformulación, además de caracterizar los componentes de la formulación, se precisa determinar la ausencia de interacción de los productos implicados (fármaco y soporte) como referente de la estabilidad.

Los gelucires son excipientes anfífilos cuya composición cualitativa puede considerarse única, formados por mezclas definidas de mono, di y triésteres de glicerol con ácidos grasos saturados y mono y diésteres de polietilenglicol con ácidos grasos. Las diferencias cuantitativas influyen en sus propiedades, punto de fusión y HLB, ambos con incidencias tecnológicas y biofarmacéuticas. Los gelucire de bajo HLB pueden dar origen a formas de liberación controlada, disminuyendo la velocidad de liberación del fármaco (1 a 3), por el contrario los de HLB alto, más hidrófilos, incrementan este parámetro (4, 5).

En este trabajo se realiza un estudio de compatibilidad de sistemas matriciales de clorhidrato de ranitidina y gelucires (gelucire 50/02 y gelucire 50/13) por difracción de Rayos X, y de estabilidad térmica por DSC. Las

combinaciones binarias, de diferente composición porcentual de los gelucires citados, constituirán los soportes lipofílicos de sistemas matriciales, cuyas diferencias en el HLB pueden influir en la cinética de disolución de los sistemas contenidos en cápsulas de gelatina dura, buscando la liberación prolongada del fármaco.

Material y métodos

Clorhidrato de ranitidina (Guinama, Barcelona) antagonista de los receptores H_2 de la histamina localizados en el estómago. Gelucire 50/02 y gelucire 50/13 (Gattefossé S.A. Madrid) con HLB de 2 y 13. Ambos con punto de fusión de 50 °C, temperatura que permite el calentamiento para fusión y combinación entre ellos y de al menos diez grados por encima del punto de fusión (6), para que en estado fluido se proceda al mezclado con el fármaco sin afectar a la estabilidad de este. La integridad física del producto esta garantizada, con un margen suficiente, en el sentido de no producir ablandamientos durante la conservación. anteriores se les incorpora 23 % de clorhidrato de ranitidina. La bases lipófilas se funden en baño termostático a 60 °C, incorporándole, el clorhidrato de ranitidina con agitación. Se enfría hasta temperatura ambiente, agitando hasta solidificación. Tras 48 horas en frigorífico se conserva a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz.

Análisis de difracción de R-X (método polvo) mediante un difractómetro de rayos X Philips PW 1730, CuK α , filtro Ni, voltaje de 35 KV y

corriente de 15mA, entre un rango angular de 4-50 ° 2?, constante tiempo 2, sensibilidad 1000 cps (para los sistemas matriciales y principio activo) y 2000 cps (para los soportes). Para la correcta lectura del espaciado (d_{hk}) se ha recurrido a Cuarzo Fisher como patrón interno.

Tabla 1. Composición de los soportes matriciales

Mezclas G/GH	Gelucire 50/02 (G)	Gelucire 50/13 (GH)	HLB
G 100	100	0	2
G:GH / 75:25	75	25	4,75
G:GH / 50:50	50	50	7,5
G:GH / 25:75	25	75	10,25
GH 100	0	100	13

Análisis calorimétrico diferencial de barrido (DSC) efectuado con un calorímetro Mettler FP 80. Muestras, de 5 mg de peso (7), en cápsulas de aluminio, se someten calentamiento a velocidad de : 2 °C min⁻¹ desde 30 °C hasta 90 °C (soportes) y 5 °C min⁻¹ desde 30 °C hasta 160 °C (sistemas matriciales y principio activo) .

Resultados y discusión

1. Análisis DSC

Los termogramas de los soportes matriciales se muestran en la figura 1. Puede observarse un pico endotérmico a 48,5 °C que corresponde al gelucire 50/02 y otro a 44,7 °C al gelucire 50/13 (8), similares endotermas son comentadas por otros autores (7 a 12). En las mezclas binarias figuran endotermas correspondientes al punto de fusión de ambos gelucires con intensidades relativas a su cuantía en soporte.

La figura 2 recoge los termogramas y la tabla 2 los parámetros de DSC de los sistemas matriciales y el clorhidrato de ranitidina. En este no existe más transición térmica que la endoterma de fusión a 140,7 °C, lo cual corresponde a la forma polimorfica 2 (13). Los sistemas matriciales muestran manifestaciones térmicas en dos zonas del temograma. Por un lado a 140-141 °C coincidente con el punto de fusión de la forma 2 del clorhidrato de ranitidina, indicando que no se afecta

Tabla 2. Parámetros DSC

Mezclas gelucires	P. fusión (°C)		ΔH (J/g)	
G 100	48,5		87,6	
G:GH / 75:25	49,1		49,5	
G:GH / 50:50	43,0	49,6	17,9	22,0
G:GH / 25:75	43,9	49,2	31,9	3,65
GH 100	44,7		63,3	
Sist. matriciales				
G 100	49,2	140,1	49,2	24,4
G:GH / 75:25	50,0	139,0	88,3	26,1
G:GH / 50:50	44,1	49,9	140,7	6,88
G:GH / 25:75	47,8	140,7	20,5	29,7
GH 100	44,9	141,5	55,5	15,8

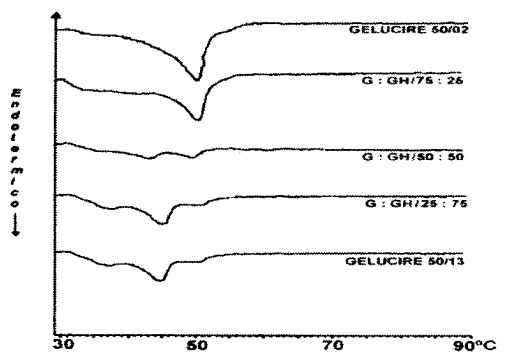


Figura 1. Termogramas DSC soportes

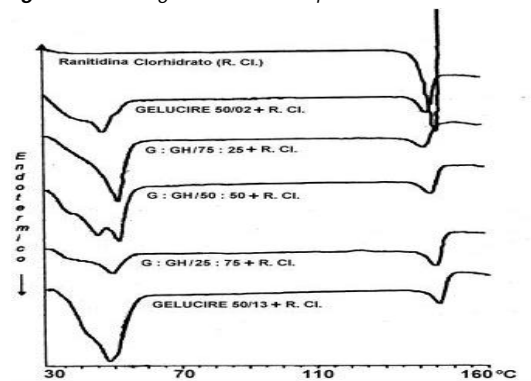


Figura 2. Termogramas DSC sistemas matriciales

por la manipulación requerida para su inclusión en el excipiente lipofílico. De otro lado, entre 44-50 °C intervalo de temperaturas donde se manifiestan las transiciones endotérmicas de cada uno de los gelucires en mezcla. No habiendo desplazamientos ni ningún otra manifestación se reconoce que no existen interacciones entre el soporte y el activo del sistema matricial

2.- Rayos X

Sutananta y cols. (7) indican que la presencia de glicéridos en los Gelucires les confiere un complejo comportamiento cristalino. En los difractogramas de los soportes de gelucire (fig. 3) se reconocen escasos picos, tendentes a bandas que ocupan un rango angular relativamente amplio, lo que es representativo de productos de baja cristalinidad (8). Como su composición es similar, gelucire 50/02 y 50/13 originan picos

Tabla 3. Máximos de difracción de RX

Gelucire 50/02		Gelucire 50/13		Clorhidrato ranitidina	
d_{hkl} (nm)	$^{\circ}2\theta$	d_{hkl} (nm)	$^{\circ}2\theta$	d_{hkl} (nm)	$^{\circ}2\theta$
1,45	6,09	1,65	5,35	1,04	8,40
0,46	19,29	0,46	19,13	0,60	14,60
0,42	21,15	0,41	21,57	0,57	15,40
0,38	23,40	0,38	23,35	0,43	20,40
		0,33	26,45	0,38	23,50

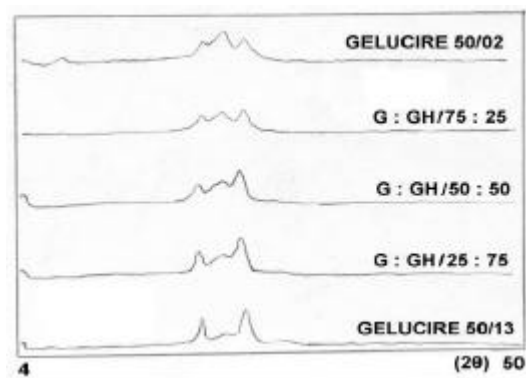


Figura 3. Difractograma RX soportes de gelucires

característicos (tabla 3) en una misma zona angular de 19 a 25 ($19,29$ $23,40$ G y $19,13$ $23,35$ GH) (14). Esta zona angular es identificativa de los llamados "espaciados cortos" y corresponden a

la distancia más corta entre el ácido graso y la cadena de carbonos (10). La combinación de ambos excipientes conforman un difractograma con los picos representativos de ambos cuya intensidad reflejan las diferencias cuantitativas de los dos tipos de gelucire. No se han detectado

fenómenos de extinción de reflexiones ni aparición de nuevos máximos.

El difractograma de clorhidrato de ranitidina (fig. 4) responde a un producto cristalino y coincide, fundamentalmente, con la forma polimórfica 2 (13) siendo sus picos máximos $20,40$ y $23,50$ 2θ (15).

Los sistemas matriciales originan difractogramas cuyos perfiles responden, a productos con menor cristalinidad al quedar atenuado el clorhidrato de ranitidina por los excipientes lipofílicos. En ellos se reconocen máximos identificativos de los productos constitutivos (principio activo y gelucires).

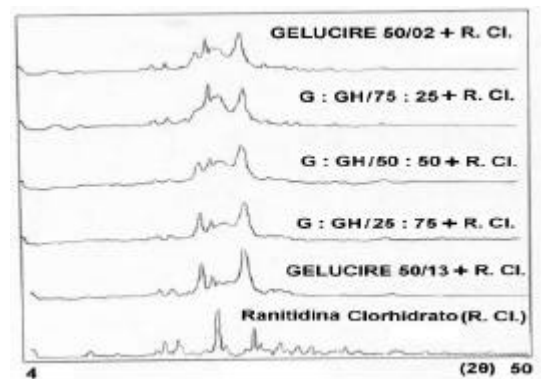


Figura 4. Difractogramas RX sistemas matriciales

La estructura cristalina del clorhidrato de ranitidina en los sistemas matriciales (polimorfo 2) coincide con los resultados de los DSC, pudiéndose indicar que la presencia de gelucires y la fusión implicada en la elaboración de los sistemas matriciales no induce ninguna reorganización en la forma cristalina del clorhidrato de ranitidina. La detección en los sistemas matriciales de gelucires y activo confirman su inmiscibilidad en el estado sólido.

En síntesis, la difracción de rayos X (método de polvo) ha facilitado la identificación de los componentes y con ello la comprobación de la presencia de los mismos en los sistemas matriciales; no pareciendo existir interacción entre ellos ya que no se detectan nuevos máximos de reflexión ni extinción de reflexiones de los difractogramas de las sustancias aisladas. La ranitidina empleada es fundamentalmente la forma polimórfica 2.

Los estudios de rayos X y DSC confirman que el clorhidrato de ranitidina utilizado se presenta en su forma polimórfica 2. Asimismo, muestran que no existe ningún tipo de interacción en las mezclas de excipientes y entre estos y el principio activo, que pudieran influir en las características físicas de las formas de dosificación y/o en la liberación del principio activo.

Bibliografía

- Huet B., Hirvath S., y Cuiñé A.: "Formes à libération prolongée présentées en gélules. Comparaison microgranules matrice lipophile". Bulletin Technique Gattefossé 82: 51-59 (1989).
- Vila J.L. y Martínez R. y cols.: "Possible use of Gelucire in controlled-release nifedipine tablets". S.T.P. Pharma 6: 88-92 (1990).
- Vila J.L. y Delgado, B.: "Influence of melting point and HLB on the release of amoxicilina from granulates containing Gelucires as excipientes". S.T.P. Pharma 6 (5) 287-292 (1990).
- Serajuddin, A.T.M., Sheen P.C., Mufson D, Bernstein, D.F. y Augustine, M.A.: "Effect of vehicle amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water-soluble drug from solid dispersions". J. Pharm. Sci. 77: 414-417 (1988).
- Smith, A. Lampard, J.F. Carruthers K.M. y Regan P.: "The filling of molten ibuprofen into hard gelatin capsules" Int. J. Pharm. 59: 115-119 (1990).
- Brossard C., Ratsimbazafy V. y Lefort des Ylouses D.: "Modelling of theophylline compound release from hard gelatin capsules containing gelucire matrix granules" Drug Dev. Ind. Pharm. 17 (10): 1267-1277 (1991).
- Sutananta W., Craig D.Q.M., y Newton J.M.: "An investigation into the effects of preparation conditions and storage on the rate of drug release from pharmaceutical glyceride bases". J. Pharm. Pharmacol. 47: 355-359 (1995).
- Sutananta W., Craig D.Q.M., y Newton J.M.: "Characterization of Gelucire using differential scanning calorimetry". Workbook Symposium on Pharmacy and Thermal Analysis, Freiburg, pág 24-25 (1994).
- Gines J.M., Veiga M.D., Arias M.J. y Rabasco A.M.: "Elaboration and thermal study of interactions between cinnarizine and Gelucire 53/10 physical mixtures and solid dispersions". Int J. Pharm. 126 (1-2): 287-291 (1995).
- Perissutti, B., Rubessa, F. y Princivalle, F.: "Solid dispersions of carbamazepine with Gelucire 44/14 and 50/13". STP Pharma Sciences 10 (6) 479-484 (2000).
- Sutananta W., Craig D.Q.M., y Newton J.M.: "The effects of ageing on the thermal behaviour and mechanical properties of pharmaceutical glycerides". Int J. Pharma 111: 51-62 (1994).
- Wagnaire L. y Glas B.: "Gélucire®" Bulletin Technique Gattefossé 74: 7-12 (1981).
- Hohnjec, M Kuflinec J., Malnar M. cols.: "Analytical Profiles of Drug Substances". Volumen 15. Ed. Florey K. Academic Press, Inc. London. Pág 533-561 (1986).
- Vippagunta R.S., Maul A.K. Tallavajhala y cols. : "Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions" Int. J. Pharma. 236: 111-1123 (2002).
- Forster A., Gordon K., Schmierer D. y cols.: "Characterisation of two polymorphic forms of Ranitidine-HCl" The internet Journal of Vibrational Spectroscopy (2) edition 2 (2001).