# TRABAJO PRACTICO DE DISOLUCION DE MEDICAMENTOS

**Objetivos del trabajo práctico de disolución:**

1.- Conocer las partes que componen el equipo de disolución.

2.- Aprender a calibrar y usar el equipo de disolución.

3.- Interpretar los resultados de una prueba de disolución de acuerdo a la tabla de aceptación de la USP.

4.- Trabajar con los modelos que mejor describen la disolución de fármacos de liberación convencional: cinéticas de orden cero y uno.

**Prueba de disolución de medicamentos**

Esta prueba está diseñada para determinar el cumplimiento con los requerimientos de disolución establecidos en la USP en la monografía individual para comprimidos y cápsulas, excepto cuando se establece en la etiqueta que los comprimidos son masticables. Los requerimientos para disolución no se aplican a cápsulas de gelatina blanda a menos que se especifique en la monografía individual.

El equipo para hacer disolución consta de las siguientes partes:

- 1 módulo agitador (motor) al cual se conecta el aparato que gira. Este módulo permite trabajar con distintas velocidades de agitación expresadas en rpm.

- 1 módulo calefactor que permite mantener la temperatura del baño de agua donde se sumergen los vasos con el medio de disolución a 37ºC ± 0.5.

- Vasos

- Canastillos y paletas

El **aparato 1** de la USP consta de:

- 1 vaso de vidrio u otro material transparente inerte.

- 1 motor

- 1 vástago metálico

- 1 canastillo cilíndrico

El vaso se sumerge parcialmente en el baño de agua que permite mantener la temperatura a 37 ± 0.5ºC durante el desarrollo de la prueba de disolución y además mantiene el fluido del baño en movimiento suave y continuo. Ninguna parte del equipo, incluyendo el entorno que rodea al equipo, puede contribuir a producir movimiento, agitación o vibración.

El vaso es cilíndrico, con fondo semiesférico. Tiene 160 a 175 mm de altura y 98-106 mm de diámetro interno y tiene una capacidad nominal de 1000 mL. Tiene un borde en la parte superior y se puede usar una tapa para retardar la evaporación.

El vástago al cual se conecta el canastillo no puede sufrir una desviación de más de 2 mm con respecto al eje vertical del vaso y debe girar suavemente y sin desplazamiento.

El módulo que regula la velocidad debe mantener la velocidad especificada en la monografía dentro de un margen de ± 4%.

El vástago y el canastillo deben ser de acero inoxidables y si no especifica otra medida, el canastillo debe ser de 40 mesh. También puede utilizarse un canastillo recubierto con oro.

La forma farmacéutica a ensayar se pone dentro del canastillo seco al comienzo de la prueba. La distancia entre el fondo interior del vaso y el canastillo se debe mantener a 25 ± 2 mm durante la prueba.

**Aparato 2:**

Se utiliza el mismo equipo que en el aparato 1 excepto que el elemento agitador corresponde a una paleta formada por el aspa y el vástago. Debe cumplir con los requisitos de verticalidad y posición descritos en el Aparato 1.

El aspa y el vástago comprenden una sola unidad que puede estar recubierto con algún material inerte. La forma farmacéutica se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación. Si se produjera flotación, se puede mantenerla en el fondo del vaso con una hélice de material inerte como algún tipo de alambre.

Existen comprimidos estándar para calibrar el equipo: ellos son de tipo desintegrable (prednisona) y no desintegrable (ácido salicílico). El equipo se considera adecuado si los resultados obtenidos con estos comprimidos están dentro de ciertos límites previamente fijados.

**Medio de disolución:**

Se debe utilizar el que especifica la monografía. Si el medio de disolución es una solución tampón, el pH debe ajustarse al indicado ± 0.05. Es importante eliminar gases disueltos en el medio de disolución porque alteran los resultados de la prueba; para ello, el agua con que se preparará el medio debe previamente desairearse. Una alternativa es hervir el agua por 15 minutos y envasarla en caliente en un recipiente hermético.

**Tiempo:**

Cuando se especifica un tiempo de muestreo único, se puede finalizar la prueba a un tiempo menor al especificado en la monografía, si es que se ha cumplido el requerimiento. Si se especifican 2 o más tiempos de muestreo, se debe tomar las muestras a los tiempos especificados con una tolerancia de ± 2%

**Calibración del equipo:**

- Compruebe que el equipo se encuentra nivelado y no experimenta vibración.

- Controle la verticalidad de los ejes.

- Compruebe el centrado de los vasos.

- Revise el medio de disolución para verificar que no tiene gases disueltos.

- Calibre el material en que medirá el medio de disolución.

- Asegúrese que la temperatura es de 37 ± 0.5ºC en cada vaso y que dispone de las tapas para prevenir la evaporación.

- Mida las alturas de los elementos agitadores y establezca la altura desde donde retirará la alícuota de muestra.

- Controle la velocidad de agitación.

**Procedimiento para cápsulas y comprimidos no recubiertos.**

Ponga el volumen establecido de medio de disolución en el vaso del aparato especificado en la monografía. Instale el equipo, equilibre el medio de disolución a 37 ± 0.5ºC y retire el termómetro. Ponga 1 tableta o cápsula en el aparato, teniendo cuidado de que no queden burbujas de aire adheridas a la forma farmacéutica e inmediatamente opere el aparato a la velocidad especificada al tiempo establecido; retire una alícuota de muestra de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del canastillo o paleta y a una distancia no inferior a 1 cm de la pared del vaso. Si se necesita sacar muestras a más de un tiempo de muestreo, reponga exactamente el volumen retirado con medio de disolución a la misma temperatura.

Determine la cantidad de principio activo disuelto de acuerdo al método analítico descrito en la monografía.

**Interpretación**

A menos que se especifique algo diferente en la monografía, se cumplen los requerimientos si las cantidades de principio activo disuelto en las unidades ensayadas cumplen con la tabla de aceptación. La prueba se divide en 3 etapas: S1, S2, y S3 y en total pueden ensayarse 24 unidades. La cantidad Q es la cantidad de principio activo disuelto expresado como porcentaje de lo declarado y los valores 5, 15 y 25% de la tabla son también porcentaje de lo declarado, de modo que están expresados en los mismos términos que Q.

**Tabla de Aceptación**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Etapa** | **Unidades ensayadas** | **Criterios de aceptación** |
| S1 | 6 | Ninguna unidad es inferior al Q + 5% |
| S2 | 6 | El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es inferior a Q-15% |
| S3 | 12 | El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q y no más de 2 unidades son inferiores a Q-15% y ninguna unidad es inferior a Q-25%. |

# Cinética de disolución de comprimidos de ranitidina

El estudio consiste en evaluar un comprimido de ranitidina disponible en el mercado farmacéutico. El comprimido será ensayado de acuerdo a las condiciones de la USP 24. Se tomarán muestras de 10 mL a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos, las que serán repuestas con exactamente el mismo volumen de medio de disolución a 37ºC.

Si es necesario, las muestras obtenidas deberán ser diluídas adecuadamente con el medio de disolución y serán cuantificadas por espectrofotometría UV a 314 nm, utilizando como blanco el medio de disolución utilizado para la prueba.

Deberá preparar una curva de calibración siguiendo las indicaciones de la USP y de acuerdo con las características del principio activo que se adjuntan en hojas anexas.

Será necesario determinar si es necesario diluir las muestras para caer dentro de los rangos de la curva de calibración. Con los datos obtenidos llenará la tabla de recolección de datos cuyo modelo se adjunta y que tiene por finalidad obtener el comportamiento cinético; además deberá concluir si los comprimidos cumplen o no con los requisitos de la USP 24. Para este último punto deberá compartir los datos con sus compañeros de modo de obtener el porcentaje disuelto al tiempo que indica la monografía para un total de 6 comprimidos (incluyendo el que usted trabajó).

**Instrucciones:**

1. El baño de agua debe estar a una temperatura de 37°C.

2. Instalar el aparato indicado en la monografía de la USP 24 y calibrarlo, midiendo su altura respecto del fondo de los vasos; verificar el centrado de los ejes, la velocidad de rotación y que el equipo esté nivelado.

3. El aparato consta de seis vasos de vidrio los que deben ser llenados con el volumen indicado del medio de disolución. Cuidar que el nivel del agua del baño sea suficiente para cubrir adecuadamente los vasos donde se realizará la prueba de disolución.

4. Preparar un sistema filtrante con papel filtro, para que cada muestra sea filtrada inmediatamente.

Importante!!! Descarte los primeros dos mL (aproximados) que pasen por el filtro.

5. Cuando se alcance la temperatura deseada, poner un comprimido dentro de cada vaso.

6. En cada tiempo señalado debe tomarse una muestra de 10 mL; el volumen retirado debe reponerse con medio de disolución fresco, a la misma temperatura.

7. Las muestras obtenidas, deben ser diluidas adecuadamente y leídas a una longitud de onda de 314 nm, contra el medio de disolución utilizado como blanco.

8. Terminado el ensayo, desconectar el equipo, lavar con agua destilada los vasos y las paletas. Poner en estufa para secar.

9. Preparar una solución madre de ranitidina, disolviendo el principio activo en el medio de disolución, de acuerdo con las sugerencias de la USP 24.

**I Curva de Calibración:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Diluciones de la solución madre | Absorbancia(314 nm) | Concentración (mg/mL) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**II Estudio Cinético: Planilla de colección de datos.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tiempo de muestreo (min) | Dilución | Concentración promedio | % disuelto |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Tabla de Colección de datos.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| t min | AB | D1 | 1 Fd | 2 Conc | 3 2\*Fd | 4 3\*al | 5 sum4 | 6 3\*Vt | 7 5+6 | 8 7/C∞ | 9 \* | 10 \*\* |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\* 100‑(8\*100)

\*\* log (9)

**Equivalencias**

AB= absorbancia

D1= dilución

1.= Factor de dilución.

2.= Concentración de la solución leída (mg/ml).

3.= Concentración en el vaso sin corregir por alícuota(s) tomada(s) anteriormente (mg/ml).

4.= Cantidad en la alícuota tomada (mg).

5.= Suma de las cantidades extraídas en las alícuotas precedentes (mg).

6.= Cantidad en el vaso, sin corregir por alícuota (mg).

7.= Cantidad total disuelta en el vaso, corregida, considerando las alícuotas extraídas anteriormente.

8.= % disuelto con respecto a C∞.

9.= % no disuelto.

10.= Logaritmo % no disuelto (cuando corresponda

Grafique:

a.- log del porcentaje no disuelto (columna 10) versus el tiempo.

b.- porcentaje no disuelto (columna 10) versus el tiempo.

De los gráficos obtenga:

r =

m =

n =

kd =

t50% =

t.l. =

**Los Informes de trabajo práctico deben contener:**

1. Curva de calibración para ranitidina en medio de disolución.

2. Tablas con el tratamiento de los datos.

3. Gráficos de % disuelto de ranitidina versus tiempo (perfiles de disolución).

4. Determinar orden cinético y tiempo de latencia.

5.- Determinar si los comprimidos cumplen con las especificaciones de la USP.

5. Discusión y conclusiones.

El trabajo práctico y el informe se hará en grupos de 2 personas. El texto deberá presentarse en Word. Los cálculos y figuras deberán hacerse en Excel.

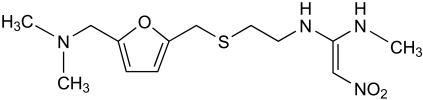
***RANITIDINA***

*Monografía del libro:* **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**

*N*-[2-[[[-5-[(Dimethylamino)methyl]-2–furanyl]methyl]thio]ethyl]-*N*′-methyl–2–nitro–1,1–ethenediamine

C13H22N4O3S=314.4

CAS—*66357–35–5*



A solid. M.p. 69° to 70°.

**Ranitidine Hydrochloride**

*Synonyms.* AH-19065; Ranitidini Hydrochloridum.

*Proprietary names.* Ausran; Azantac; Azuranit; Digestosan; Gertac; Ranaps; Rani; Ranic; Ranihexal; Raniplex; Raniprotect; Ranitic; Ranopine; Ranoxyl; Rantec; Sostril; Ulcidine; Ulcirex; Ulsal; Xanomel; Zaedoc; Zandin(e); Zantac; Zantic; Zidac.

C13H22N4O3S,HCl=350.9

CAS—*66357–59–3*

A yellowish–grey powder. M.p. 133° to 134°.

Freely soluble in water and acetic acid; soluble in methanol; sparingly soluble in ethanol; practically insoluble in chloroform.

**Ranitidine Bismuth Citrate**

*Synonyms.* GR-122311X; (Ranitidine Bismutrex)

*Proprietary names.* Pylorid; Tritec.

Compound with bismuth (3+)citrate (1:1)

C13H22N4O3S.C6H5BiO7=712.5

CAS—*128345–62–0*

**Dissociation Constant.**

pKa2.3, 8.2.

**Partition Coefficient.**

Log *P*(octanol/water), 0.3.

**Thin–layer Chromatography.**

System TA—Rf 50; system TE—Rf 30; system TAJ—Rf 02; system TAK—Rf 00; system TAL—Rf 10.

**Gas Chromatography.**

System GA—RI 2087.

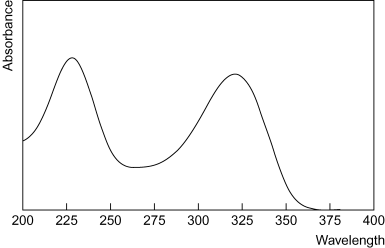
**High Performance Liquid Chromatography.**

System HA—k 2.3; system HAA—Retention time 3.7 min; system HAX—Retention time 5.9 min; system HAY—3.3 min; system HY—RI 175; system HZ—Retention time 1.8 min.

Column: (analytical) C18 (μBondapak, 250 × 4.6 mm i.d., 10 μm); (guard) C18 (μBondapak, 6 × 5.0 mm i.d., 10 μm). Mobile phase: disodium hydrogen phosphate (21 mM):TEA:acetonitrile, pH 3.5 (1000:60:150), flow rate 1.3 mL/min. Retention time: 6.7 min. [A. Ahmadiani and H. Amini,*J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.*,2001, 751, 291–296].

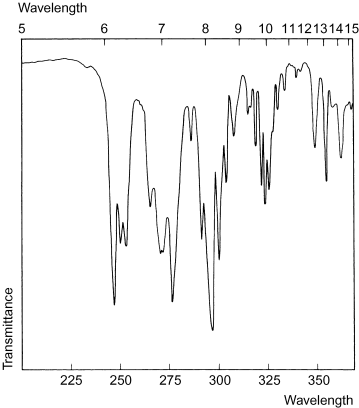
**Ultraviolet Spectrum.**

Water—313 nm (A11=499a).



**Infra–red Spectrum.**

Principal peaks at wavenumbers 1220, 1620, 1192, 1570, 1590, 1260 cm−1 (ranitidine hydrochloride, KBr disk).



**Quantification**

High performance liquid chromatography.

In plasma or urine: limit of detection 5 μg/L for ranitidine, 15 μg/L for desmethylranitidine, UV detection—G. W. Mihaly *et al*.,*J. Pharm. Sci.*,1980, 69, 1155–1157. In urine: ranitidine and metabolites, UV detection—P. F. Carey *et al*.,*J. Chromatogr., 1981, 225; B Biomed Appl.*,14, 161–168. In plasma or serum: limit of quantification 10 μg/L—T. L. Lloyd *et al*.,*Biomed. Chromatogr.*,1992, 6, 311–316. In plasma: limit of detection 10 μg/L, UV detection—D. Farthing *et al*.,*J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*,1997, 688, 350–353. In serum: limit of detection 2 μg/L, UV detection—C. Lopez-Calull *et al*.,*J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*,1997, 693, 228–232. In plasma or urine: ranitidine and its *N*-oxide and *S*-oxide metabolites, limit of detection for ranitidine 32 μg/L, fluorescence detection—P. Vinas *et al*.,*J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*,1997, 693, 443–449. In plasma: limit of detection 1 μg/L—C. F. Wong *et al*.,*J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*,1998, 718, 205–210. In plasma: limit of detection 5 μg/L, UV detection—A. Ahmadiani and H. Amini,*J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*,2001, 751, 291–296. In plasma: limit of detection 2 μg/L, UV detection—L. G. Hare *et al*.,*J. Pharm. Pharmacol.*,2001, 53, 1265–1272.

Radioimmunoassay.

In biological fluids: limit of detection 2 μg/L—W. N. Jenner *et al*.,*Life Sci.*,1981, 28, 1323–1329.

**Disposition in the Body.**

Readily absorbed after oral administration. It is metabolised by *N*-oxidation, *S*-oxidation, and demethylation, its major metabolite being ranitidine *N*-oxide, but is excreted mainly as unchanged drug. After oral administration, about 30% is excreted unchanged in the urine in 24 h (dose–dependent), together with small amounts of the metabolites; after an intravenous dose, about 70 to 80% is excreted unchanged in the urine in 24 h, mainly by active tubular secretion. Ranitidine crosses the placenta and is excreted in breast milk.

The pharmacokinetics of the ranitidine component of ranitidine bismuth citrate is dose–proportional and similar to that observed after administration of ranitidine alone. Ranitidine bismuth citrate is rapidly absorbed and dissociates into ranitidine and bismuth compounds after oral administration. About 0.5% of the bismuth dose is absorbed and accumulates in plasma after repeated dosing (peak plasma concentration around 19 μg/L) and is eliminated via urine. Bismuth absorption is increased more than proportionally with the dose at 1600 mg. Low levels of bismuth can be detected in plasma and urine up to 5 months after the last dose. Because of the risk of bismuth accumulation, ranitidine bismuth citrate is not suitable for those with renal impairment or for long–term maintenance therapy.

Therapeutic concentration

Following single oral administration of an over–the–counter 75–mg preparation of ranitidine to 19 children with heartburn, a median peak plasma concentration of 0.477 mg/L was attained in 2.5 h [S. R. Orenstein *et al*.,*Aliment. Pharmacol. Ther.*,2002, 16, 899–907].

A study of IV ranitidine administration to 23 critically ill children revealed that a mean bolus dose of 1.37 mg/kg rapidly reduced gastric acidity, producing a peak plasma concentration of 0.373 mg/L at 2.3 h. Subsequent administration of ranitidine as a continuous IV infusion to 18 of the same subjects showed that a dose of 0.17 mg/kg/h and steady–state concentration of 0.287 mg/L was associated with gastric pH control. It was determined that a loading dose of 0.45 mg/kg followed by a continuous infusion of 0.15 mg/kg/h would be necessary to achieve a steady–state concentration of 0.287 mg/L [R. A. Lugo *et al*.,*Crit. Care Med.*,2001, 29, 759–764].

A total of 60 healthy males, aged between 19 and 40 years, were administered with either a 200, 400, 800 or 1600 mg dose of ranitidine bismuth citrate (equal number of volunteers for each dose), after an overnight fast and followed by a further 4 h after ingestion. The peak plasma ranitidine concentrations were 182, 480, 956 and 1983 μg/L for the doses, respectively, and these were observed between 1 and 5 h. The peak bismuth concentrations were 2.89, 2.85, 3.31 and 11.6 μg/L for the 200, 400, 800 and 1600 mg dose, respectively, and were reached 0.25 to 1.0 h after ingestion [K. M. Koch,*Br. J. Clin. Pharmacol.*,1996, 42, 201–205].

Bioavailability.

About 50% but there is considerable intersubject variability.

Half–life.

Plasma half–life, about 2 to 3 h, increased in elderly subjects, and in renal impairment.

Volume of distribution.

1 to 2 L/kg.

Clearance.

Plasma clearance, about 10 mL/min/kg.

Protein binding.

In plasma, about 15%.

Note.

For a review of ranitidine bismuth citrate in the treatment of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer, see T. G. Vondracek,*Ann. Pharmacother.*,1998, 32, 672–679; for a general review of ranitidine, see S. M. Grant *et al*.,*Drugs*,1989, 37, 801–870; for a review of the drug interaction potential of ranitidine, see U. Klotz and H. K. Kroemer,*Pharmacol.Ther.*,1991, 50, 233–244.

**Dose.**

The equivalent of 150 to 600 mg of ranitidine daily. Ranitidine bismuth citrate is used in a 7 day triple therapy regimen: 400 mg twice daily or 14 day dual therapy with [clarithromycin](http://localhost:1032/clarke/current/doc/CLK0385.htm), [amoxicillin](http://localhost:1032/clarke/current/doc/CLK0099.htm) and/or [metronidazole](http://localhost:1032/clarke/current/doc/CLK1090.htm). It is not used in those with moderate to severe renal impairment.