



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

***ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
COMERCIALES DE RANITIDINA A TRES PH'S DIFERENTES***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

YADIRA LUGO SOTO



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Jurado asignado:

Presidente Prof. Inés fuentes Noriega

Vocal Prof. Helgi Helen Jung Cook

Secretario Prof. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

1er. Suplente Prof. Maria de Lourdes Mayet Cruz

2º. Suplente Prof. Lauro Misael del Rivero Ramírez

Sitio en donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio 112, conjunto E, Facultad de Química; Ciudad
Universitaria; CP 04510**

Asesor: Dra. Inés Fuentes Noriega

Supervisor Técnico: M. en C. Ma Lourdes Mayet Cruz

Sustentante: Yadira Lugo Soto





El presente trabajo se realizó bajo la dirección de la Dra. Inés Fuentes Noriega y de la M. en C. Ma Lourdes Beatriz Mayet Cruz en los laboratorios 112 y 113 del Departamento de Farmacia en la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México





Hay instantes hermosos que se eternizan como en una suerte de euforia silenciosa, con su respiración singular, su honda sonrisa, su tiempo íntimo, su porosidad absoluta, sus puertas abiertas al exterior: qué brisa, cuánto intercambio, qué humana maravilla...

Son instantes desgajados de algún fruto que quisieron prohibirnos, sin éxito. Son instantes voluptuosos, con piel de serpiente primeriza, olor a tierra húmeda y aliento de dioses. Instantes de un paraíso complejo, y a la vez sencillo, muy sencillo, tan laboriosamente construido a remolque del ánimo y la voluntad desmedida, del amor con rostro visible, del sexo palpable y la introspección más rotunda, como también herencia legítima del inacabable viaje quimérico de quienes supieron empezar de nuevo sus vidas sepultando, de una vez y para siempre, las ruinas del pasado. De quienes supieron morir para así renacer a una nueva vida y a un viejo anhelo, el de siempre.

Viajo en los brazos de un pensamiento múltiple que me trae imágenes ávidas de ser traducidas. Y concierto los rigores del encuentro con especial hincapié en los contenidos, sin menoscabo de las formas. Sé de las corazas y de las espadas que las atraviesan. Sé de los conceptos y del murmullo que los envuelve. Sé de la acción que persigo y de las palabras que me guían. Ignoro donde desembocarán con exactitud los ríos, pero hablo desde un mar que me rodea igual que me penetra, y me inspira tanta confianza ahora, como resquemor antes, cuando todavía creía jugar con las algas que me atenazaban, y yo no lo sabía. Son cosas que pasan.

Hay instantes hermosos que cubren de fantásticas serpentinas el espectro de la existencia. Que diluyen las fronteras, y nos hacen mejores sin cambiarnos un ápice. Sólo devolviéndonos lo que siempre fue nuestro. Pero es superfluo intentar explicar lo que cada uno debe vivir por sí mismo, desde fuera del tiempo y del lenguaje.

Gracias!!

A mi Dios por la dicha de vivir, por el amor con que cada me cubres y me guías; por no olvidar que estoy aquí.

A mis padres que formaron mi carácter, alentaron mis sueños y jamás detuvieron mi camino; gracias por ese ejemplo de lucha incansable... soy el reflejo de los dos.

A mis hermanos Benjamín y Samuel que forman parte de lo que soy; porque al pensar en ustedes no puedo más que sonreír. Gracias por el cariño que nos tenemos, por compartir tanto conmigo.

A Bk mi conciencia; a Sil mi compañía; a Sarita mi cómplice; por ocupar ese espacio fraternal que tanto desee y que por ustedes ahora es tres veces el amor de una hermana. Gracias por el café, los lugares especiales, las llamadas a media noche, las lágrimas compartidas...!! Hermanas se alinearon los planetas!!

A Dragon por ser parte de esta aventura, por el respeto y cariño regalado. Gracias por confiar en mi fuerza y por impulsarme a lograr mis metas. Gracias por ser parte de mi vida...

A Juan Pablo por momentos, pláticas, silencios, etc. que permitieron convertir en agradables los malos ratos. Caramelo... lo que importa es volar juntos...

A cada uno de los que con una palabra, un gesto o un abrazo hicieron posible que llegara hasta este punto: Ismael, Miriam, Halina, Carlos, Félix, Elena, Moisés, Claudia, Norma, Chistarían, Tonatihu, Denisse, Elusai, Nadia, Elizabeth, Zabdi, ... Angeles.





A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

A la Doctora Inés Fuentes Noriega

A la M. en C. Ma de Lourdes Mayet Cruz

Al proyecto PAPI 6390-05 por el apoyo para la realización de esta tesis.

“no mirando nosotros las cosas que se ven, sino las que no se ven; pues las cosas que se ven son temporales, pero las que no se ven son eternas”





INDICE

AVREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABLAS

LISTA DE GRAFICOS

CAPITULOS

1 RESUMEN

2 MARCO TEORICO

2.1 INTRODUCCION

2.2 GENERALIDADES

2.2.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

2.3 LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

2.3.1 SOLUBILIDAD:

2.3.2 PERMEABILIDAD

2.3.3 DISOLUCION

2.4 CRITERIOS PARA JUSTIFICAR LA BIOEXTENCION DE ACUERDO A LA OMS

2.5 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN: FACTOR DE SIMILITUD

2.6 RANITIDINA

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4 HIPOTESIS

5 OBJETIVOS





6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 PRODUCTOS EVALUADOS:

6.2 EQUIPOS Y REACTIVOS

7 DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 CONDICIONES DE PRUEBA

7.2 PROCEDIMIENTO

8 RESULTADOS

9 DISCUSION DE RESULTADOS

10 CONCLUSIONES

11 BIBLIOGRAFIA

ANEXOS





CAPITULO 1

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de noviembre de 2005 emitió la revisión 4 de la guía “Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability”, en la que se proponen los lineamientos y métodos para definir la intercambiabilidad entre productos; así como las características que deben cumplir los productos para ser candidatos a bioexención; es decir exentos de realizar pruebas in-vivo para demostrar su bioequivalencia.

LA OMS propone que para las formas de liberación inmediata que contienen principios activos con alta solubilidad y baja permeabilidad (Clase 3 de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmaceutica), pueden demostrar su bioequivalencia a través de la evaluación de los perfiles de disolución. Las condiciones del análisis dependen principalmente del tipo de disolución del principio activo.

De acuerdo a lo anterior, se seleccionó Clorhidrato de Ranitidina para demostrar su bioexención, debido a que reúne las características antes mencionadas además de ser altamente soluble

En el presente trabajo se evaluaron y compararon los perfiles de disolución de seis productos comerciales de Ranitidina (Aclroral, Dinaxin, GI, Raudal, Ranifur y Rainsen) con el innovador (Azantac) en tres medios de disolución: HCl 0.1N, pH 1.2, Solución amortiguadora de Acetatos, 0.05M, pH 4.6, Solución amortiguadora de Fosfatos, pH 6.8.





La temperatura de trabajo fue de 37 ± 5 °C y se utilizó el Aparato II a 75rpm.

Las muestras fueron obtenidas a siete tiempos (5,10 15, 20 30, 45 y 60 minutos) y analizadas utilizando espectrofotometría ultravioleta a $314\text{nm} \pm 1\text{nm}$.

Los resultados obtenidos muestran que de los seis productos evaluados, solo uno (Ranifur) cumple con la especificación (no menos del 85% de la cantidad indicada en el marbete y con un resultado de la prueba de $f_2 \geq 50$ para cada medio de disolución).

De acuerdo con los resultados anteriores, no es factible, recomendar la bioexención para medicamentos que contienen Clorhidrato de Ranitidina como principio activo.





CAPITULO 2

MARCO TEORICO

2.1 INTRODUCCION

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende entre otros aspectos de la liberación del principio activo del producto y de la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas; así como de la permeabilidad en el tracto gastrointestinal⁴. Debido a la naturaleza de estos factores, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del comportamiento *in vivo*; siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

En base a estas consideraciones generales, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* en las formas farmacéuticas orales sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la cantidad disuelta en un tiempo determinado. El criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, lote a lote; así como una guía en el desarrollo de nuevas formulaciones³. Es aplicable también para asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de que se realizan ciertos cambios: en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Sin embargo las pruebas de disolución no proporcionan la información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve. Para obtener esta información es útil determinar el perfil de disolución; ya que considera diversos tiempos de muestreo.





Diversos estudios han demostrado que si se realiza una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre dos medicamentos, a condiciones previamente establecidas; y estos son semejantes, es adecuado suponer que su biodisponibilidad y que existe correlación en vivo-in vitro.

El ensayo de disolución constituye una técnica relativamente rápida y económica para la evaluación de materias primas y formas farmacéuticas. Este ensayo ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a la gran cantidad de aplicaciones prácticas que posee. En ciertos casos la aprobación de los fármacos por las autoridades sanitarias correspondientes, un ensayo de disolución *in vitro* es una condición suficiente para aceptar su comercialización. Para algunos fármacos solo es necesario demostrar su biodisponibilidad si no logran una adecuada disolución cuando se comparan con el estándar de prueba. Los perfiles de disolución pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones *in vitro* de los productos genéricos.

Dado el reconocimiento de la sensibilidad de las pruebas de disolución cuando se pretende un estudio de biodisponibilidad-bioequivalencia; diversas organizaciones de reconocimiento oficial, se han dado a la tarea de establecer normas que regulen el uso de este tipo de pruebas como justificación de calidad e la intercambiabilidad de los medicamentos.





La Organización Mundial de la Salud, establece las normas referentes a los estudios de bioequivalencia considerando las pruebas de disolución. Dichos lineamientos se encuentran plasmado en la guía “Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability”, contempla las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los productos incluyendo las excepciones; es decir criterios para considerar la bioextensión a productos específicos.

En el caso de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, la OMS, provee la información necesaria para la toma de decisión acerca de los ensayos que justifican la bioextensión de los medicamentos descritos; dicha información se encuentra en la guía “Proposal to Waive in vivo Bioequivalence Requirements For the model List of Essential Medicines Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”.

Cabe mencionar que el propósito general de la OMS, es revisar los parámetros, criterios y métodos de evaluación de los medicamentos; por lo que en el presente trabajo se realizó la evaluación de Ranitidina con el fin de proponer su bioextensión.





2.2 GENERALIDADES

Los estudios para medir la Biodisponibilidad y/o establecer la Bioequivalencia de un producto son elementos importantes de apoyo a la investigación de nuevos fármacos y sus aplicaciones.

Como parte de las investigaciones realizadas a productos farmacéuticos administrados oralmente, los estudios de biodisponibilidad se enfocan en determinar el proceso mediante el cual se libera un fármaco de una forma farmacéutica oral y se traslada al sitio de acción. Estos resultados proveen un cálculo de la fracción absorbida del fármaco, así como su posterior distribución y eliminación.

Por otro lado los estudios para establecer la bioequivalencia entre dos productos son importantes para evaluar determinados cambios antes de la aprobación de un producto y ante determinados cambios en el proceso de fabricación posteriores a la aprobación en la investigación de nuevos fármacos y sus aplicaciones¹².

En los estudios de bioequivalencia, se compara el perfil de exposición sistémica, de un producto en estudio con el de un producto de referencia. Para que dos productos farmacéuticos administrados oralmente sean bioequivalentes, el ingrediente activo o fracción activa del fármaco en estudio debe mostrar la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia.





2.2.1 BIOEQUIVALENCIA

Se define la bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente".

Dada la importancia de la bioequivalencia se han diseñado diversos procedimientos para su evaluación. El propósito de estos estudios es demostrar la bioequivalencia entre un producto genérico farmacéuticamente equivalente y el fármaco autorizado de referencia correspondiente. Para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la determinación de la bioequivalencia utilizando un enfoque in vitro (estudios de disolución) es apropiada; en base al sistema de clasificación biofarmacéutica.

2.2.2 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA^{1,2,3,15}

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es un marco científico para clasificar los fármacos con base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal y comprende cuatro sub clasificaciones para el principio activo:





Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad

Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad

Clase 3 Alta solubilidad, baja permeabilidad

Clase 4 Baja solubilidad, baja permeabilidad

La combinación de la disolución del producto con las propiedades del principio activo (API), permiten contar con tres mayores factores que gobiernan el índice y extensión de la absorción para formas de liberación inmediata.

Con respecto a las propiedades de disolución; las formas de liberación inmediata deben ser caracterizadas en: muy rápida y rápida.

Con base de los principios científicos de solubilidad y permeabilidad y características de disolución de las formas de liberación inmediata, la BSC, propone un enfoque para prescindir de las pruebas de bioequivalencia in vivo¹⁴.

2.3 LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

2.3.1 SOLUBILIDAD^{1,12,16}

Se considera que un fármaco presenta una **alta solubilidad** cuando es soluble en un volumen de solución acuosa ≥ 250 mL; en un rango de pH de 1.2 a 6.8. La solubilidad debe determinarse a $37^{\circ}\text{C} \pm 1$; por triplicado como mínimo.





2.3.2 PERMEABILIDAD^{1,12,16}

Se considera que un fármaco presenta una **alta permeabilidad** cuando presenta una absorción en humanos de 85% o más en un volumen de solución acuosa ≥ 250 mL; en un rango de pH de 1.2 a 6.8. La solubilidad debe determinarse a $37^{\circ}\text{C} \pm 1$; por triplicado como mínimo.

2.3.3 DISOLUCION^{1,12,16}

- Disolución muy rápida: Se considera que un fármaco presenta una **disolución muy rápida** cuando se disuelve más del 85% del contenido indicado en el marbete, en 15 minutos o menos; al utilizar aparato I a 100rpm o aparato II a 75rpm.

La evaluación debe realizarse en un volumen de no mayor de 900ml, a tres diferentes medios: HCl 0.1N, pH 1.2, Solución amortiguadora de Acetatos, 0.0 5M, pH 4.6, Solución amortiguadora de Fosfatos, pH 6.8.

- Disolución rápida: Se considera que un fármaco presenta una **disolución muy rápida** cuando se disuelve más del 85% del contenido indicado en el marbete, en 30 minutos o menos; al utilizar aparato I a 100rpm o aparato II a 75rpm.

La evaluación debe realizarse en un volumen de no mayor de 900ml, a tres diferentes medios: HCl 0.1N, pH 1.2, Solución amortiguadora de Acetatos, 0.0 5M, pH 4.6, Solución amortiguadora de Fosfatos, pH 6.8.





Las pruebas de disolución son indicadores de la calidad de lote a lote, donde el enfoque puede modificar las pruebas, con procedimientos definidos, en una especificación del fármaco para permitir la liberación de los lotes. Además se utilizan las pruebas de disolución para proveer control de procesos y seguridad cualitativa.

En algunos casos la disolución puede funcionar como señal de bioequivalencia; la cual se presenta cuando existe una correlación in vitro-in vivo.

2.4 CRITERIOS PARA JUSTIFICAR LA BIOEXENCION DE ACUERDO A LA OMS^{1,2}

Para extensión de estudios in vivo de bioequivalencia y farmacocinética, los productos de liberación inmediata deben presentar una muy rápida o rápida disolución in vitro; dependiendo de la BSC y las propiedades del principio activo. Los datos in vitro pueden demostrar la similitud de los perfiles de disolución entre el producto de prueba y el innovador.

La bioexención basada en la BSC considera:

La solubilidad y permeabilidad de fármaco; la similitud de los perfiles de disolución de los productos comparados en pH 1.2 HCl, a pH 4.5 en buffer de acetatos y a pH 6.8 en buffer de acetatos; los excipientes usados en la formulación y el peligro de una incorrecta decisión de bioexención en términos de índice terapéutico y de las indicaciones de principio activo.





La comparación de los perfiles de disolución de dos productos (prueba y referencia) deben realizarse bajo las siguientes condiciones: Aparato II (paletas) a 75 rpm; aparato I (canastas) a 100 rpm en tres medios de disolución cuyo pH es de 1.2, 4.5 y 6.8 a 37°C.

Las muestras deben ser colectadas en un suficiente número de intervalos que puedan caracterizar completamente el perfil de disolución del producto: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.

Para realizar la comparación de los productos mediante sus perfiles de disolución; es necesario utilizar una herramienta estadística que permita emitir una conclusión resultados por lo cual se utiliza la prueba del factor de similitud (f_2).

Para poder aplicar la prueba de f_2 los datos obtenidos para el primer tiempo deben presentar un CV menor de 20%; y menor del 10% CV para los subsecuentes puntos. Un valor de f_2 de 50 o mas (50-100) refleja igualdad o equivalencia de las dos curvas y de esta manera la equivalencia del estudio in vitro de los dos productos. El factor de similitud debe ser calculado a partir de la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \right]_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0.5} 100$$

Donde R_t y T_t son el porcentaje acumulado de la sustancia disuelta a cada uno de los tiempos seleccionados (n) de los productos comparados (referencia y de prueba) respectivamente. Si al comparar el producto demuestra tener una disolución muy rápida (mas del 85% disuelto en 15 minutos o menos); la comparación de los perfiles no es necesaria.





La mayor aplicación de la BCS es proporcionar un criterio para la bioexención de los productos. Kasim, lindenberg tienen parcialmente clasificada la lista de fármacos sobre la lista de la OMS de acuerdo a los datos de solubilidad y permeabilidad. La guía de la HHS-FDA recomienda la bioextención únicamente a productos que se encuentran clasificados en la Clase 1; sin embargo después de diversas revisiones se recomienda la bioexención no solo para productos con fármacos clase 1; se incluyen:

De acuerdo a la BCS:

Aquellos productos que contienen principios activos de Clase 3 y estos productos presentan una disolución muy rápida (mas del 85% disuelto en un tiempo ≤ 15 minutos) a pH de 1.2, 4.5 y 6.8 a 37°C; o presentan una disolución rápida (mas del 85% disuelto en un tiempo ≤ 30 minutos) a pH de 1.2, 4.5 y 6.8 a 37°C; y aquellos productos contienen principios activos de Clase 2 y son ácidos débiles; lo cual implica que presentan disolución rápida (mas del 85% disuelto en pH 6.8 y en no mas de 30 minutos); y si el perfil de disolución es similar a un producto evaluado a pH de 1.2, 4.5 y 6.8 a 37°C¹ quedan exentos de realizar estudios in vivo.

2.5 COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN: FACTOR DE SIMILITUD

Diversos estudios han demostrado que si se realiza una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre dos medicamentos, a condiciones previamente establecidas; y estos son semejantes, es adecuado suponer que su biodisponibilidad es similar.





En la comparación de perfiles de disolución se emplean métodos dependientes o independientes de modelos matemáticos. Existen multiplicidad de modelos para la búsqueda de la ecuación de velocidad que mejor defina el proceso, entre ellos se encuentran, los que poseen un fondo físico-químico (orden cero, uno y raíz cúbica) y los que carecen de esta premisa (función de Weibull), que además suministran informaciones suplementarias acerca de las propiedades físico-químicas del sistema que facilitan la optimización de la formulación. Recientemente, *Jeffrey W. Moore* describió un modelo matemático no dependiente del modelo, donde se utilizan factores de ajuste (f_1 : factor de diferenciación, f_2 : factor de similitud). Se estableció que 2 curvas son iguales siempre y cuando $f_2 = 50$ (límite inferior) y como límite superior f_2 cercanos a 100.





2.6 RANITIDINA^{8,9,10,11}

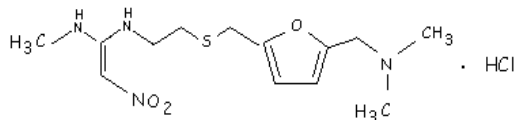


Figura 1: Formula estructural del Clorhidrato de Ranitidina

N,N-Dimetil-5-[2-(1-metilamino-2-nitrovinilamino)etil]tiometil]

furfurilamina, clorhidrato;

Fórmula: $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$

Peso molecular: 350.87

Punto de fusión: 140 - 143 °C

Descripción: Polvo de color cremoso, de sabor ácido y amargo, prácticamente inodoro.

Solubilidad: Soluble en agua, metanol y Acido clorhídrico diluido.

Propiedades y Usos: Está indicada en todas aquellas afecciones que cursen con hipersecreción ácido-gástrica o donde se precise una reducción de ésta, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera esofágica por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison.

La ranitidina se diferencia químicamente de la histamina y de otros fármacos antihistamínicos (cimetidina), en que es un furano sustituido en lugar de ser un derivado del imidazol.

Actúa reduciendo la secreción de ácido clorhídrico a nivel del estómago, mediante el bloqueo competitivo de los receptores H₂ de la histamina.





La ranitidina es un antagonista de la histamina en el receptor H₂, similar a la cimetidina y la famotidina, siendo sus propiedades muy parecidas a las de estos fármacos. Sin embargo, la ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H₂ y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocrom P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos que la cimetidina. La ranitidina está indicada en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales en los que la secreción gástrica de ácido está incrementada. Sin embargo, en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, los inhibidores de la bomba de protones parecen ser más efectivos que los antagonistas H₂. De igual forma, para erradicar los *Helicobacter pylori* que producen las úlceras pépticas se prefieren los regímenes con inhibidores de la bomba de protones, reservándose la ranitidina y los demás antagonistas H₂ para tratar gastritis, ardor de estómago, etc. ya que muchos de ellos, incluyendo la ranitidina se pueden utilizar sin receta médica.

Mecanismo de acción: Inhibe de forma competitiva la unión de la histamina a los receptores de la células parietales gástricas (denominados receptores H₂) reduciendo la secreción de ácido basal y estimulada por los alimentos, la cafeína, la insulina o la pentagastrina. La ranitidina reduce el volumen de ácido excretado en respuesta a los estímulos con lo cual, de forma indirecta, reduce la secreción de pepsina.





La ranitidina no tiene ningún efecto sobre la gastrina, ni afecta el vaciado, la motilidad gástrica, la presión intraesofágica, el peristaltismo o las secreciones biliares y pancreáticas. Tampoco tiene propiedades anticolinérgicas. La ranitidina muestra un efecto cicatrizante sobre la mucosa gastrointestinal, protegiéndola de la acción irritante del ácido acetilsalicílico y de otros fármacos anti-inflamatorios no esteroídeos.

Los antagonistas H₂ sólo no erradican el *Helicobacter pylori* y se deben utilizar siempre asociados a un régimen antibiótico adecuado con 2 o más antibióticos como la amoxicilina + claritromicina, amoxicilina + metronizadol, u otras combinaciones.

La ranitidina estimula ligeramente la secreción de prolactina, pero no tiene ningún efecto sobre la secreción de gonadotropina, TSH o GL. Tampoco afecta los niveles plasmáticos de cortisol, aldosterona, andrógenos o estrógenos.

Farmacocinética: la ranitidina se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración intramuscular muestra una biodisponibilidad del 90-100% en comparación con la misma dosis intravenosa, mientras que por vía oral, la biodisponibilidad es del 50-60% debido a que el fármaco experimenta un metabolismo de primer paso. La absorción digestiva de la ranitidina no es afectada por los alimentos.

El fármaco se distribuye ampliamente en el organismo, encontrándose niveles significativos del mismo en el líquido cefalorraquídeo y en la leche materna. Los efectos inhibidores sobre la secreción gástrica de





ácido duran entre 8 y 12 horas. La ranitidina se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta a través de la orina y en las heces, parte en forma de metabolitos, parte en forma de fármaco sin alterar. Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta en la orina sin alterar. La semi-vida del fármaco es de 2 a 3 horas, aumentando hasta las 5 horas en los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 35 ml). La secreción renal de la ranitidina se lleva a cabo por secreción tubular y por filtración glomerular.

En los pacientes con insuficiencia hepática se observan pequeñas alteraciones, no significativas desde el punto de vista clínico, en algunos de los parámetros farmacocinéticas.

Dosis recomendada: Para el tratamiento de úlceras gástricas o duodenales, las dosis medias son de 150 mg de ranitidina base dos veces al día. En los pacientes que han respondido positivamente a la terapia es recomendable seguir con una dosis de mantenimiento de 150 mg diarios por la noche.

Para el síndrome de Zollinger-Ellison, la dosis será de 150 mg tres veces al día, incrementándola en caso necesario hasta 900 mg diarios.





Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave, o en los que se sospeche la presencia de formaciones neoplásicas. No es recomendado para mujeres en estado de gestación debido a atraviesa la barrera placentaria, ni en período de lactancia porque puede ser excretada por la leche.

Efectos secundarios:

Se han registrado algunos casos de amenorrea de tipo hiperprolactinéxico y ginecomastia. Es relativamente inocua habiéndose detectado efectos hepatotóxicos.

Ocasionalmente puede aparecer dolor de cabeza y erupción cutánea.





CAPITULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los medicamentos que contienen principio activo Clorhidrato de Ranitidina son de amplia comercialización en México debido a que un alto índice de la población mexicana padece síntomas relacionados con la gastritis; por lo tanto, ha aumentado la fabricación y distribución de medicamentos genéricos que contienen Ranitidina.

Ante dicha situación es necesario asegurar la equivalencia terapéutica entre los productos genéricos y el innovador; lo cual se realiza a través de estudios de bioequivalencia.

La legislación mexicana a través de la **NOM-177-SSA1-1998** establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

Sin embargo, para el caso del presente trabajo se considera como base lo establecido por la Organización Mundial de la Salud en donde se mencionan criterios para demostrar la intercambibilidad entre medicamentos no solo mediante estudios de bioequivalencia sino que además considera extensiones para productos que cumplen con características específicas.

La ranitidina de acuerdo al BCS se considera Clase 3 (alta solubilidad, baja permeabilidad y muy soluble); por lo que es candidato para realizar pruebas in vitro (perfiles de disolución) que justifiquen su bioexención.

Las pruebas in vitro (perfiles de disolución) nos permitirán visualizar el comportamiento de liberación del fármaco de diferentes productos farmacéuticos de le mercado nacional.





CAPITULO 4

HIPOTESIS

Considerando las características de solubilidad, permeabilidad y disolución; los productos que contienen Ranitidina como principio activo; son candidatos para obtener la bioexención. Este tipo de medicamentos pueden ser exentos de realizar pruebas de in-vivo mediante la evaluación de los perfiles de disolución; de acuerdo a lo lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud.





CAPITULO 5 OBJETIVOS

- 5.1** Evaluar y determinar los perfiles de disolución del producto innovador y seis productos comerciales que contienen Ranitidina.

- 5.2** Demostrar que son candidatos a exención de pruebas in-vivo; de acuerdo a los lineamientos especificados por la Organización Mundial de la Salud.





CAPITULO 6

MATERIAL Y MÉTODOS:

6.1 PRODUCTOS EVALUADOS:

Se evaluaron siete productos comerciales que contienen como principio activo Clorhidrato de Ranitidina; de los cuales uno es el producto innovador y los seis restantes son los productos de prueba, incluyendo un producto G.I.

En la Tabla 1 se presentan los productos estudiados y los nombres con los que cada uno se identificará en el presente trabajo.

Tabla1: Productos evaluados en el estudio

Producto	Laboratorio	Lote	Nombre
Azantac (innovador)	Glaxo Smith Kline	01001016	Azantac
		01006146	Azantac 2
Acloral	Liomont	K11002	Acloral
Dinaxin	Rayere	5769	Dinaxin
Genérico Intercambiable	Apotex	SK2149	G.I
Raudal	Novag Infancia	311305	Raudil
Ranifur	Ivax	601077B	Ranifur
Ranisen	Senosiain	S51618	Ranisen





6.2 EQUIPOS Y REACTIVOS

6.2.1 Sustancia de referencia

Clorhidrato de Ranitidina, lote 12Y65 con una pureza de 100.2 por ciento.

6.2.2 Reactivos:

Acetato de Sodio Trihidratado

Ácido Acético Glacial

Ácido Clorhídrico

Agua Destilada

Fosfato de Sodio Monobásico Monohidratado

Hidróxido de Sodio, perlas

6.2.3 Equipos:

Espectrofotómetro Shimadzu modelo UV-1601

Disolutor Pharma Aliance Group modelo TDT-08L

Balanza analítica sartorius modelo A210p

Potenciometro digital Termo orion, modelo 410

Membrana con poro de 35 μm

Jeringas de 5 mL

Muestreadores de plástico de 9 cm de longitud

Cronómetro





CAPITULO 7

DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 CONDICIONES DE PRUEBA

Se determinaron los perfiles de disolución del medicamento innovador y los productos de prueba de acuerdo a las condiciones descritas en la tabla 2.

Tabla 2: Condiciones de trabajo

Parámetro	Condición de desempeño
Aparato	II (Paletas)
Medio de disolución	HCl 0.1N, pH 1.2
	Solución amortiguadora de Acetatos, 0.0 5M, pH 4.6
	Solución amortiguadora de Fosfatos, pH 6.8
Volumen del medio	900 mL
Velocidad	75 rpm
Temperatura	37 °C ± 5
Tiempos de muestreo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
Volumen extraído	3 mL
Unidades evaluadas	6
Longitud de onda	314 nm





7.2 PROCEDIMIENTO

Antes de realizar la prueba, se verificó la velocidad de rotación de cada uno de los vástagos del disolutor utilizando un cronómetro calibrado, posteriormente se colocó en los seis vasos el medio de disolución previamente desgasificado. Mediante el sistema térmico del equipo, se calentó el medio a la temperatura a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Una vez que se alcanzó el equilibrio, se inició la rotación de las paletas y de manera secuencial, con intervalos de 30 segundos, se adicionaron las tabletas a cada uno de los vasos.

Instantes antes de que se cumplieran los tiempos indicados de muestreo se utilizó una jeringa conectada a un muestreador y se realizó una purga. De inmediato se tomaron las muestras de la zona intermedia, localizada entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta, a no menos de 10mm de la pared lateral del vaso.

Las muestras obtenidas se filtraron inmediatamente, utilizando un swinex; el cual contaba con una membrana de poro de $35\mu\text{m}$

Para las muestras en las que se usó solución amortiguadora de fosfatos como medio de disolución, fue necesario realizar diluciones las cuales mantuvieron la relación 1:20 (250 μL de la maestra + 4750 μL del medio de disolución).

Para el caso de las muestras en las que se utilizó HCL 0.1 N como medio de disolución no se realizaron diluciones.





Adicionalmente, el mismo día, se preparó una curva de calibración, utilizando Clorhidrato de Ranitidina como sustancia de referencia y el disolvente fue el medio disolución utilizado.

Se determinó la absorbancia de cada muestra y de la curva de calibración, utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 314 nm; utilizando una celda de cuarzo de 1 cm; como blanco se utilizó medio de disolución. Se realizaron los cálculos necesarios para determinar la concentración de cada muestra, así como el por ciento disuelto del medicamento con respecto a la dosis nominal del principio activo de acuerdo a lo que indica la NOM 177





CAPITULO 8

RESULTADOS:

8.1 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Azantac; lote 01001016.

8.1.1 Condiciones de prueba

Aparato: 2 (paletas)

Medio de disolución: HCl 0.1 N

Temperatura: 37 °C ±2

Velocidad de agitación: 75 rpm

Volumen del medio: 900ml

A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo muestreado, para cada tableta analizada.



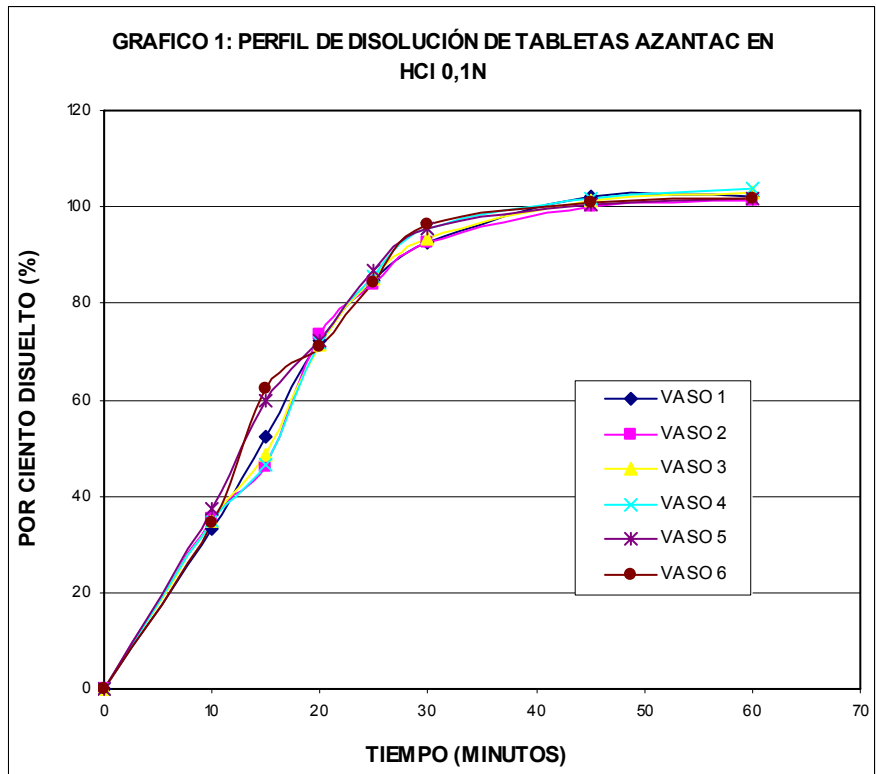


Tabla 3: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Azantac

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	33.12	52.27	72.07	84.82	92.59	101.94	102.03
2	0	35.33	46.16	73.44	83.89	92.59	100.10	101.25
3	0	34.70	48.67	71.42	85.12	93.37	101.18	102.94
4	0	34.86	46.32	72.04	85.44	95.38	101.65	103.86
5	0	37.23	59.67	72.42	86.68	95.54	100.58	101.87
6	0	34.38	62.33	70.88	84.19	96.14	100.73	101.87
PROMEDIO	0	34.94	52.57	72.05	85.02	94.27	101.03	102.30
DESVEST	0	1.23	6.34	0.80	0.91	1.46	0.63	0.85
% CV	0	3.52	12.06	1.11	1.07	1.55	0.63	0.83

Tabla 4: Curva de calibración 1

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.067
35.85	0.135
71.7	0.274
89.62	0.342
143.4	0.55
179.25	0.677
r ² =	0.999911
m=	0.003801
b=	0.000179





8.2 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Acloral; lote K11002.

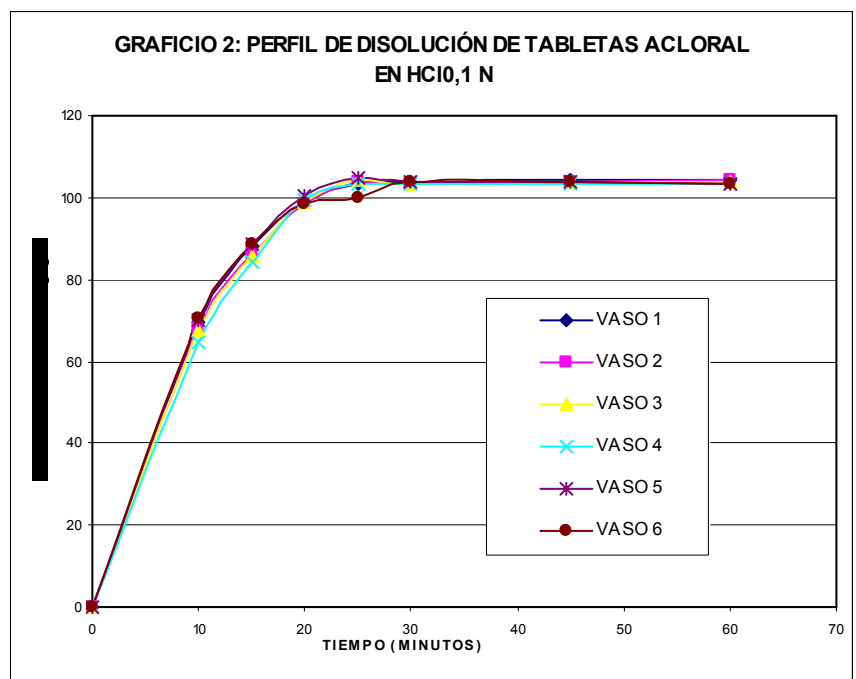
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo muestreado, para cada tableta analizada.

Tabla 5: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Acloral

tiempo (min) / No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	69.49	88.33	99.09	103.37	103.89	104.22	104.09
2	0	68.23	85.98	98.46	103.83	103.59	103.61	104.09
3	0	67.76	85.52	98.92	104.14	103.44	104.07	103.79
4	0	64.63	84.25	99.38	103.22	103.43	103.31	103.33
5	0	70.27	88.80	100.64	104.61	103.90	103.77	103.18
6	0	70.42	88.64	98.47	99.98	103.72	103.77	103.33
PROMEDIO	0	68.47	86.92	99.16	103.19	103.66	103.79	103.63
DESVEST	0	1.97	1.75	0.74	1.51	0.19	0.30	0.37
% CV	0	2.88	2.02	0.74	1.46	0.19	0.29	0.36

Tabla 6: Curva de calibración 2

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.069
35.85	0.138
71.7	0.278
89.62	0.35
143.4	0.553
179.25	0.686
$r^2 =$	0.999934
$m =$	0.003832
$b =$	0.002263





8.3 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Apotex; lote SK2149.

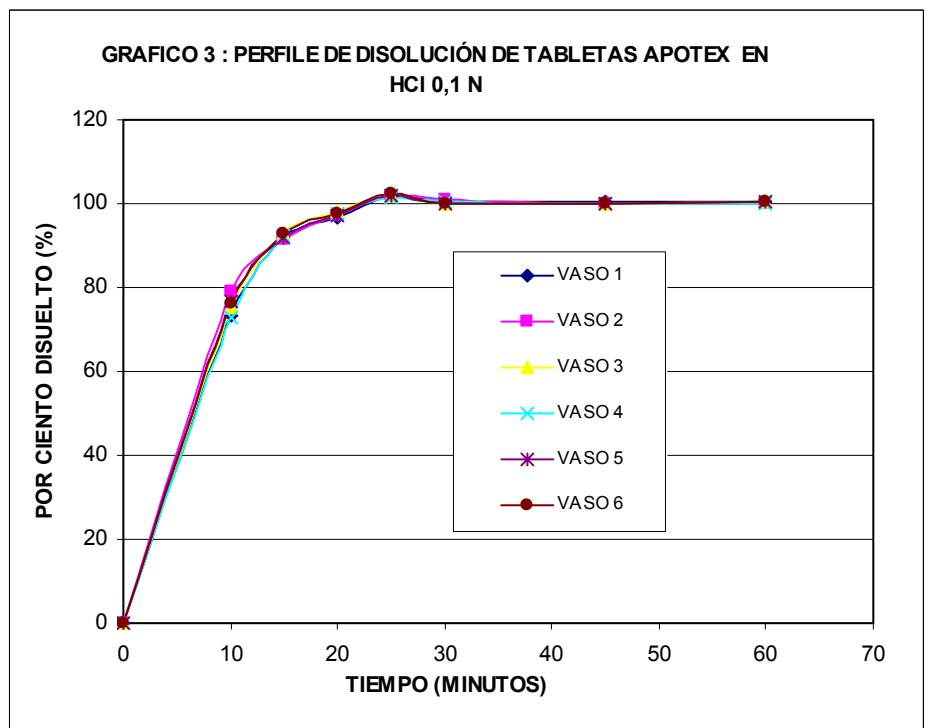
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo muestreado, para cada tableta analizada.

Tabla 7: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Apotex

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	73.13	91.67	96.89	101.97	100.50	100.24	100.28
2	0	78.82	91.55	97.05	101.82	100.81	100.09	100.13
3	0	75.34	92.94	98.15	101.98	100.20	100.24	100.28
4	0	72.66	92.45	97.68	101.51	100.35	99.78	99.82
5	0	76.45	91.69	97.20	102.13	100.04	99.78	100.43
6	0	75.98	92.85	97.68	102.29	100.20	100.08	100.59
PROMEDIO	0	75.40	92.19	97.44	101.95	100.35	100.03	100.26
DESVEST	0	2.07	0.58	0.43	0.24	0.25	0.19	0.24
% CV	0	2.75	0.63	0.44	0.24	0.25	0.19	0.24

Tabla 8: Curva de calibración 3

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.069
35.89	0.135
71.7	0.272
89.62	0.34
143.4	0.549
179.25	0.678
r ² =	0.999947
m=	0.003798
b=	0.000116





8.4 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Dinaxin; lote 5769.

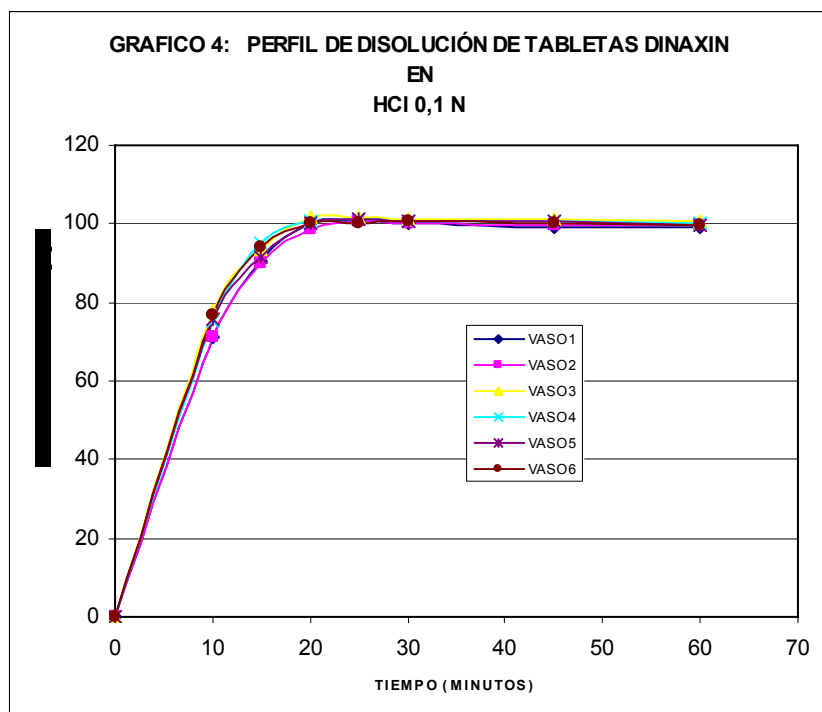
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 9: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Dinaxin

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	71.16	90.32	100.07	100.65	100.09	99.37	98.96
2	0	71.32	89.85	98.82	100.64	100.09	99.53	99.42
3	0	77.79	93.81	101.65	101.75	101.18	101.22	100.65
4	0	75.11	95.05	100.72	101.12	100.87	100.61	100.04
5	0	75.74	91.44	100.39	101.12	100.87	100.61	99.88
6	0	76.85	94.27	100.40	100.34	100.71	100.30	99.88
PROMEDIO	0	74.66	92.45	100.34	100.94	100.63	100.27	99.80
DESVEST	0	2.56	2.01	0.84	0.46	0.41	0.64	0.52
% CV	0	3.43	2.17	0.84	0.45	0.41	0.64	0.52

Tabla 10: Curva de calibración 4

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.067
35.85	0.135
71.7	0.274
89.62	0.342
143.4	0.55
179.25	0.677
$r^2=$	0.999911
$m=$	0.003801
$b=$	0.000179





8.5 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranifur; lote 311305.

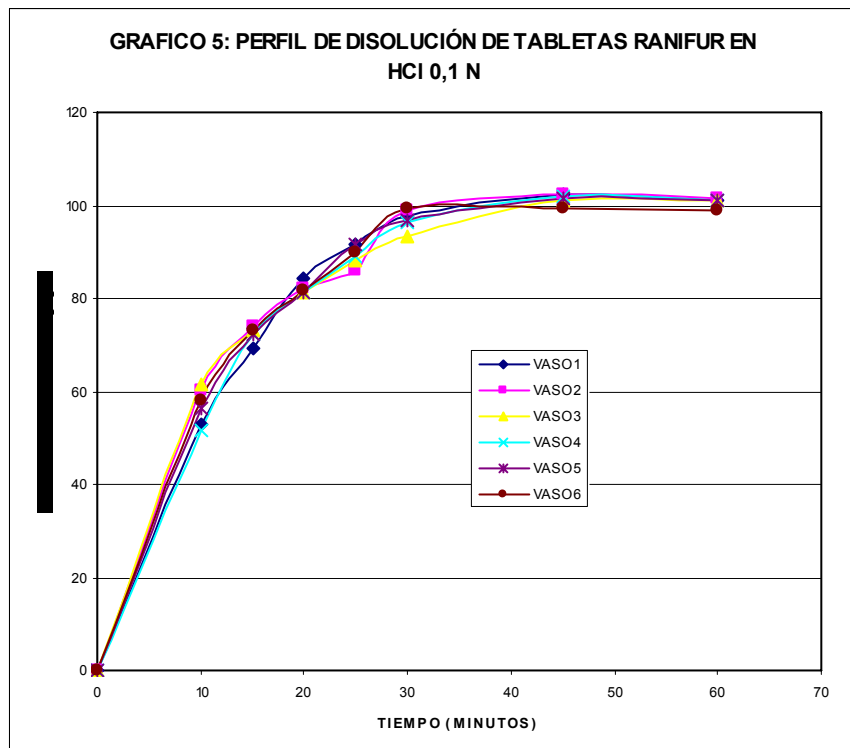
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 11: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranifur

tiempo (min) / No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	52.99	69.15	84.30	91.67	97.68	102.53	101.07
2	0	60.24	73.89	82.30	85.92	98.73	102.39	101.37
3	0	61.66	72.96	81.20	88.08	93.18	101.13	100.90
4	0	51.57	72.28	81.35	89.17	96.28	101.76	101.06
5	0	56.30	72.46	81.20	91.65	96.91	101.30	101.21
6	0	58.03	73.10	81.82	90.11	99.52	99.32	99.06
PROMEDIO	0	56.80	72.31	82.03	89.43	97.05	101.40	100.78
DESVEST	0	3.63	1.50	1.09	2.03	2.04	1.06	0.78
% CV	0	6.40	2.08	1.33	2.27	2.10	1.05	0.77

Tabla 12: Curva de calibración 5

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.068
35.85	0.136
71.7	0.276
89.62	0.342
143.4	0.552
179.25	0.678
$r^2=$	0.999888
$m=$	0.003803
$b=$	0.001179





8.6 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranisen; lote 601077B.

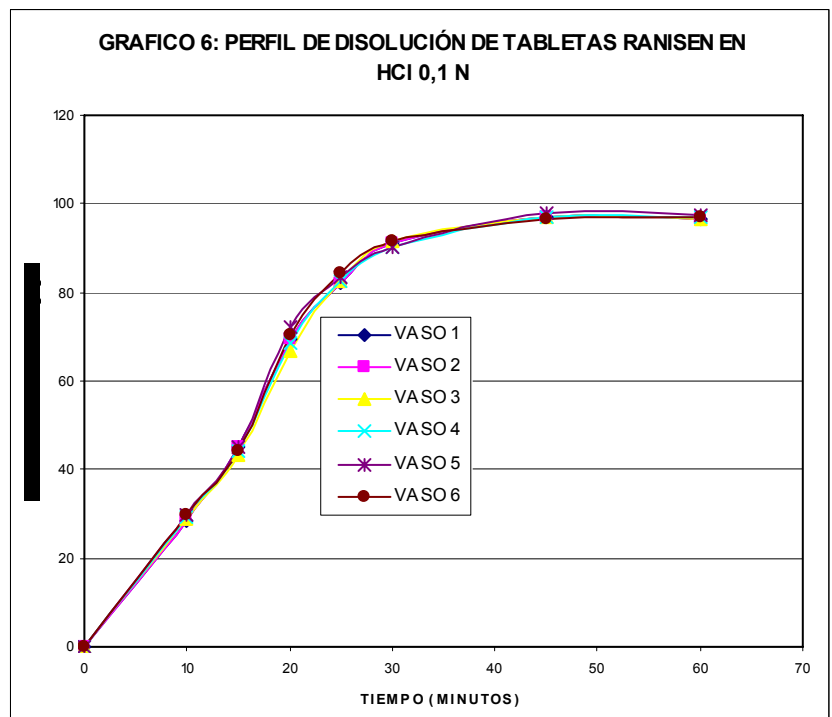
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 13: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranisen

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	28.97	43.66	71.60	83.67	91.28	97.36	97.47
2	0	28.32	44.93	69.38	82.24	91.27	97.05	96.69
3	0	28.97	43.18	66.68	82.54	91.43	96.90	96.54
4	0	29.29	44.30	68.43	82.39	90.17	97.20	97.00
5	0	29.93	45.26	72.09	83.52	90.34	97.98	97.47
6	0	29.93	44.14	70.17	84.14	91.44	96.43	96.84
PROMEDIO	0	29.23	44.24	69.72	83.08	90.99	97.15	97.00
DESVEST	0	0.57	0.71	1.84	0.72	0.52	0.47	0.36
% CV	0	1.95	1.60	2.64	0.87	0.58	0.49	0.37

Tabla 14: Curva de calibración 6

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.063
35.85	0.131
71.7	0.262
89.62	0.355
143.4	0.527
179.25	0.669
r ² =	0.998995
m=	0.003737
b=	-0.000404





8.7 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Raudil; lote 311305.

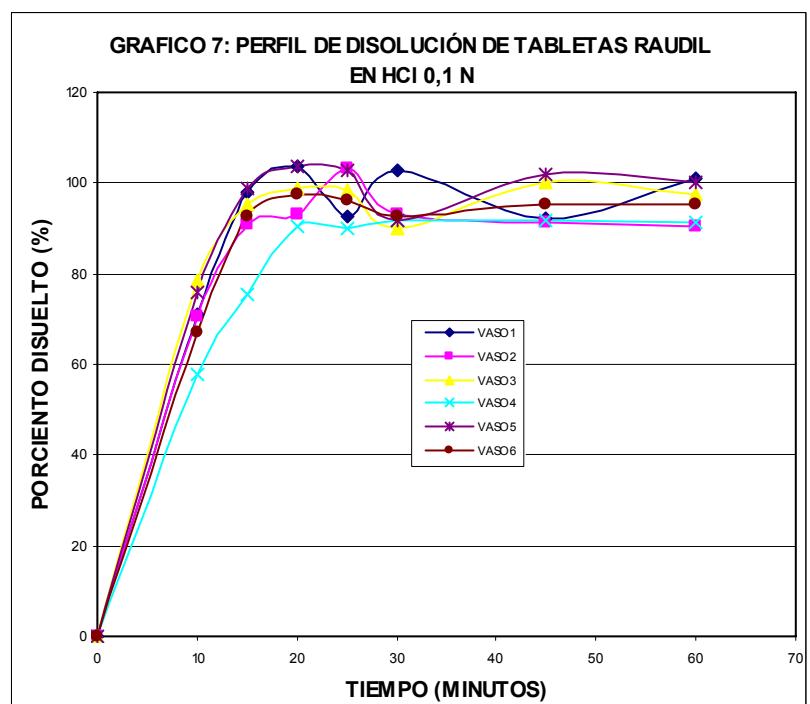
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 15: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución de HCl 0.1N a diferentes tiempos de muestreo. Producto Raudil.

tiempo (min) \ No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	70.86	97.90	103.50	92.65	102.80	92.09	101.00
2	0	70.37	91.06	93.26	103.38	92.93	91.23	90.23
3	0	78.72	95.34	98.79	98.58	90.18	100.14	97.41
4	0	57.76	75.35	90.58	90.00	91.89	91.71	91.35
5	0	75.78	98.74	103.67	102.95	91.65	101.90	99.95
6	0	67.10	92.83	97.48	95.99	92.73	95.37	95.17
PROMEDIO	0	70.10	91.87	97.88	97.26	93.70	95.41	95.85
DESVEST	0	6.69	7.85	4.84	4.95	4.17	4.21	4.04
% CV	0	9.54	8.55	4.95	5.09	4.45	4.42	4.22

Tabla 16: Curva de calibración 7

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
17.92	0.063
35.85	0.131
71.7	0.262
89.62	0.355
143.4	0.524
179.25	0.655
$r^2 =$	0.998732
$m =$	0.003663
$b =$	





8.8 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Azantac; lote 01001016.

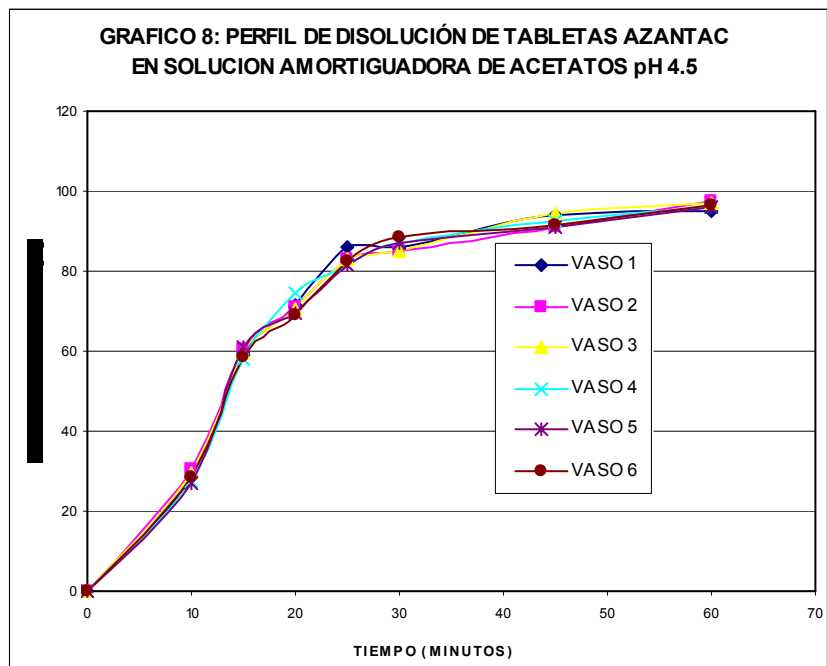
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 17: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Azantac

tiempo (min) / No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	28.62	58.91	71.46	85.89	85.89	94.18	94.89
2	0	30.51	60.57	70.98	83.05	85.18	91.10	97.25
3	0	29.56	59.38	70.51	82.82	85.18	94.41	96.78
4	0	27.67	58.20	74.53	81.63	86.84	92.52	95.83
5	0	27.20	60.80	69.33	81.40	86.84	90.86	96.07
6	0	28.38	58.67	68.85	82.34	88.50	91.57	96.31
PROMEDIO	0	28.65	59.42	70.94	82.86	86.41	92.44	96.19
DESVEST	0	1.22	1.05	2.02	1.62	1.27	1.55	0.82
% CV	0	4.26	1.77	2.84	1.96	1.46	1.67	0.85

Tabla 18: Curva de calibración 8

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.05
2	0.102
4	0.203
8	0.407
10	0.506
$r^2=$	0.999988
$m=$	0.050700
$b=$	0.000100





8.9 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Acloral; lote 01001016.

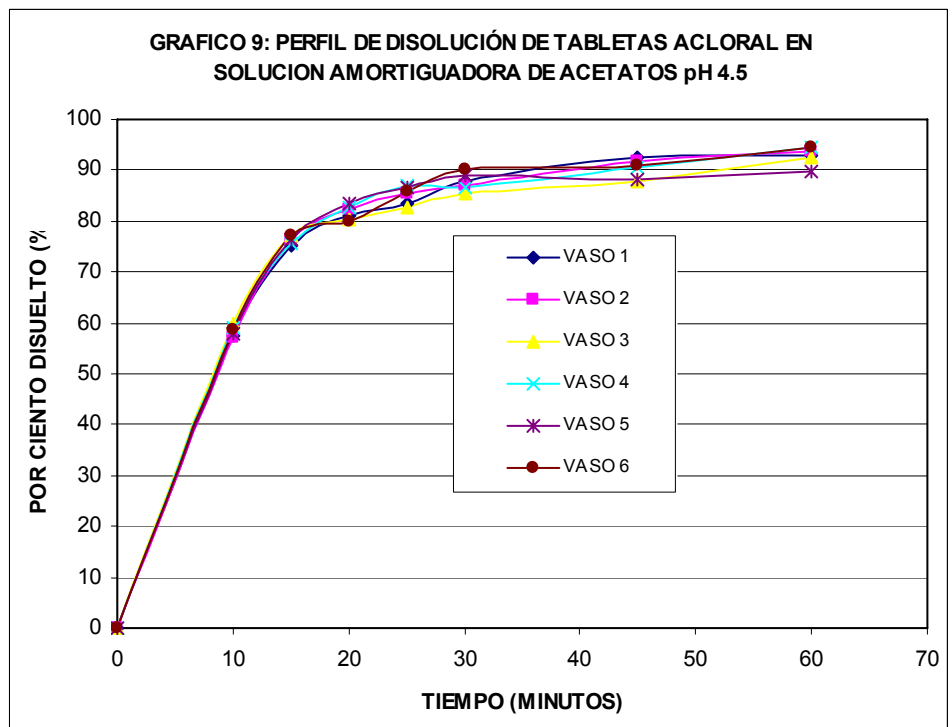
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 19: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Acloral

tiempo (min) \ No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	57.38	75.00	81.20	83.34	87.63	92.39	92.87
2	0	57.14	76.43	82.39	85.48	87.15	91.92	93.82
3	0	60.00	77.15	80.48	82.86	85.25	87.63	92.63
4	0	59.05	75.48	82.86	86.91	86.44	90.72	94.54
5	0	57.86	76.43	83.58	86.44	88.82	88.34	89.77
6	0	58.81	77.15	80.01	85.72	90.01	90.96	94.54
PROMEDIO	0	58.37	76.28	81.75	85.13	87.55	90.33	93.03
DESVEST	0	1.10	0.87	1.41	1.66	1.70	1.93	1.79
% CV	0	1.89	1.15	1.73	1.94	1.94	2.13	1.92

Tabla 20: Curva de calibración 9

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.104
4	0.204
8	0.406
10	0.505
$r^2=$	0.999983
$m=$	0.050383
$b=$	0.002083





8.10 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Apotex; lote 01001016.

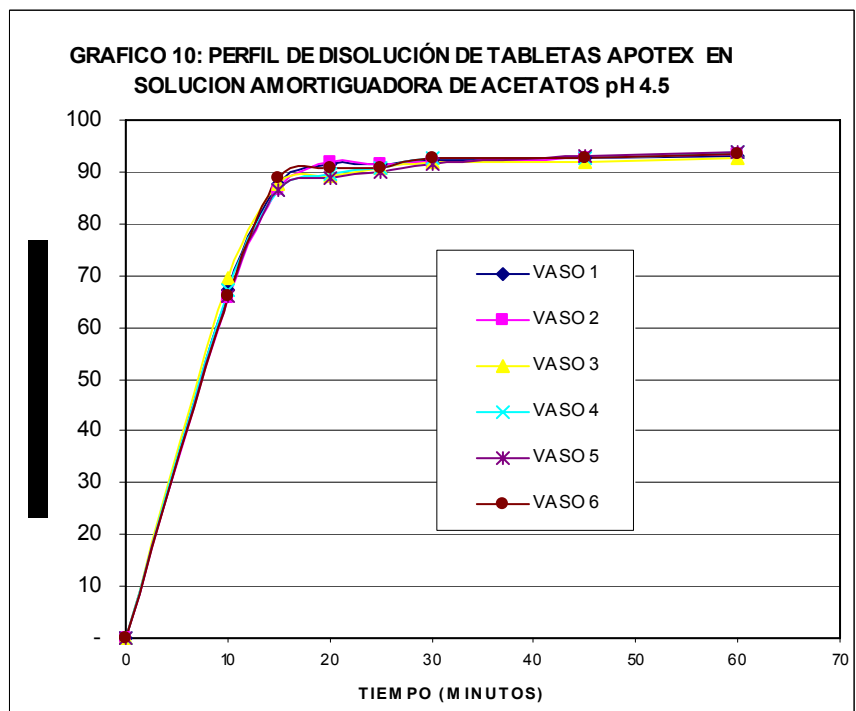
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 21: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Apotex

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	67.29	87.79	91.36	91.60	92.32	92.56	93.03
2	0	65.62	86.60	92.08	91.36	92.08	92.79	93.51
3	0	69.44	87.55	89.22	90.65	91.84	92.08	92.79
4	0	67.29	86.36	89.70	90.89	92.56	92.56	93.75
5	0	65.86	86.36	88.74	89.93	91.60	93.03	93.75
6	0	66.10	88.74	90.65	90.89	92.79	92.79	93.51
PROMEDIO	0	66.94	87.23	90.29	90.89	92.20	92.64	93.39
DESVEST	0	1.30	0.88	1.18	0.53	0.41	0.30	0.36
% CV	0	1.94	1.01	1.31	0.59	0.44	0.32	0.38

Tabla 22: Curva de calibración 10

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.107
4	0.202
8	0.406
10	0.506
$r^2=$	0.999928
$m=$	0.050350
$b=$	0.002650





8.11 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Dinaxin; lote 01001016.

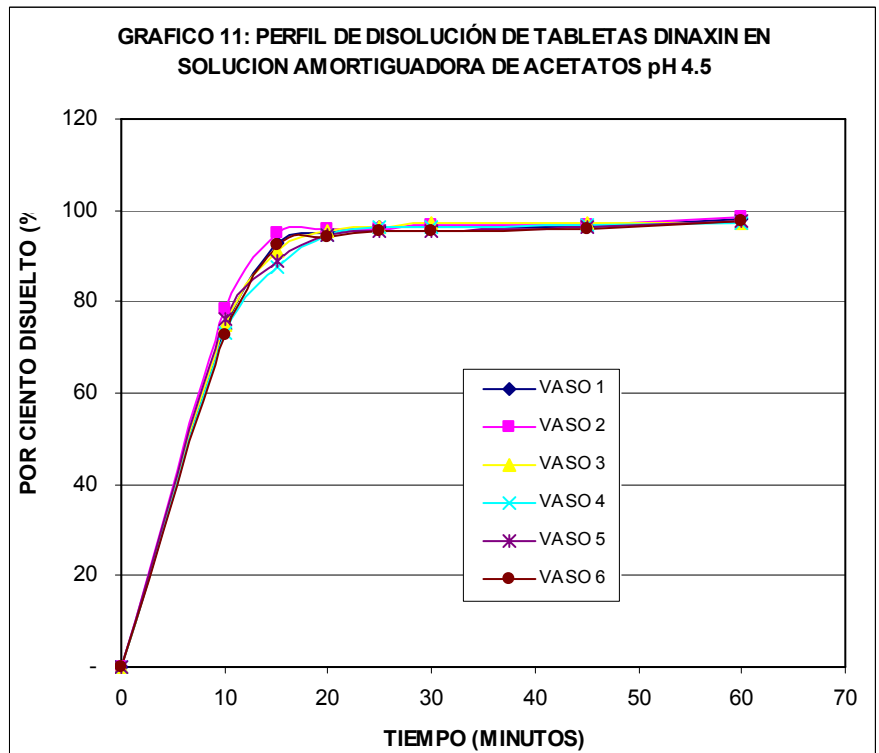
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 23: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Dinaxin

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	74.04	93.01	95.15	96.57	96.57	96.57	97.99
2	0	78.55	95.15	96.09	96.09	96.81	96.81	98.70
3	0	74.75	91.11	95.62	96.57	97.04	97.04	97.28
4	0	73.33	87.56	94.67	96.33	96.33	96.81	97.04
5	0	76.17	88.98	94.43	95.38	95.38	96.57	97.52
6	0	72.85	92.54	94.20	95.62	95.62	95.86	97.75
PROMEDIO	0	74.95	91.39	95.03	96.09	96.29	96.61	97.72
DESVEST	0	1.93	2.54	0.67	0.45	0.60	0.37	0.54
% CV	0	2.57	2.78	0.70	0.47	0.63	0.39	0.55

Tabla 24: Curva de calibración 11

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.103
4	0.202
8	0.407
10	0.506
r ² =	0.999983
m=	0.050600
b=	0.000800





8.12 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranifur; lote 01001016.

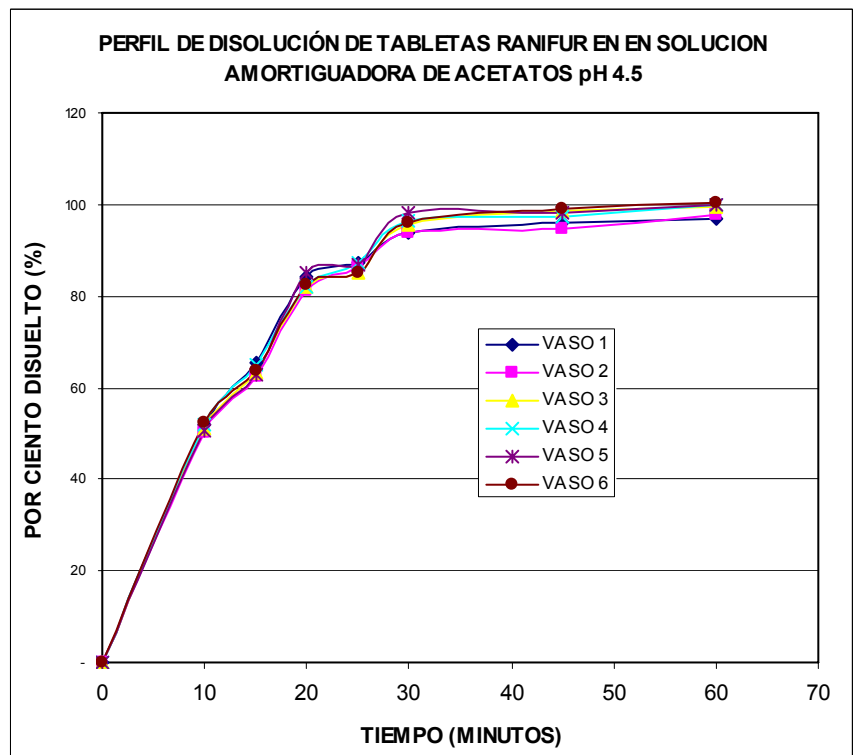
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 2: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranifur

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	51.96	65.52	84.31	87.16	93.82	95.96	96.92
2	0	50.30	62.43	80.98	86.21	93.82	94.78	97.63
3	0	51.01	63.38	81.93	85.02	95.49	98.58	99.53
4	0	51.96	65.04	81.93	87.40	96.44	97.39	100.01
5	0	50.77	62.90	85.02	86.93	98.34	98.11	99.77
6	0	52.20	63.62	82.64	85.02	95.96	99.06	100.25
PROMEDIO	0	51.37	63.81	82.80	86.29	95.65	97.31	99.02
DESVEST	0	0.71	1.11	1.42	0.97	1.56	1.50	1.27
% CV	0	1.38	1.74	1.71	1.12	1.63	1.54	1.28

Tabla 26: Curva de calibración 12

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.052
2	0.103
4	0.202
8	0.407
10	0.505
$r^2=$	0.999978
$m=$	0.050450
$b=$	0.001550





8.13 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranisen; lote 01001016.

Volumen del medio: 900ml

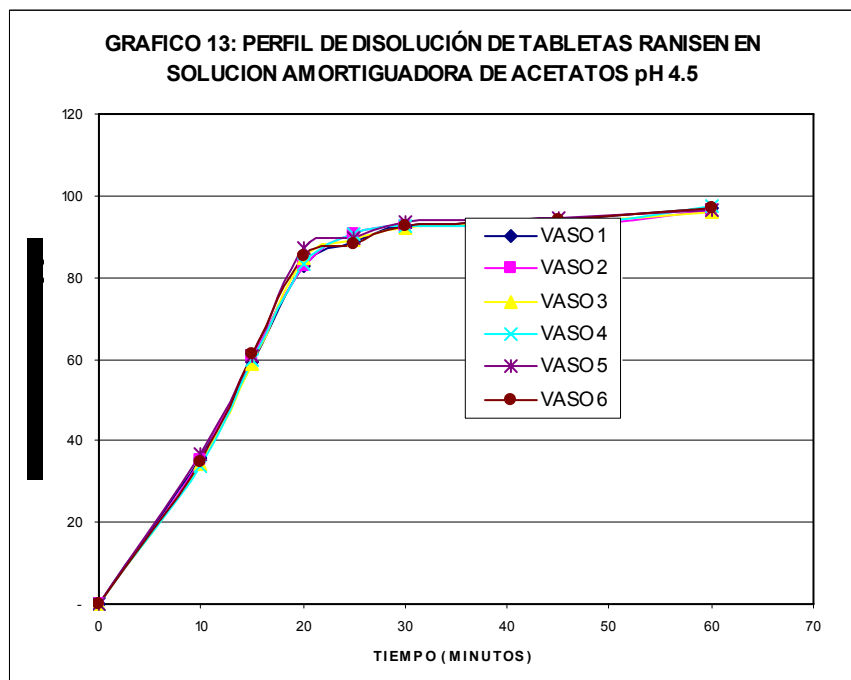
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 27: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranisen.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	35.91	59.15	82.85	88.78	92.81	94.00	97.08
2	0	35.44	60.57	82.85	90.44	92.34	92.34	96.60
3	0	34.49	58.91	84.75	89.02	92.10	93.76	96.13
4	0	34.02	59.86	83.33	90.44	92.34	92.81	97.32
5	0	36.86	60.57	87.12	89.49	93.52	94.71	96.60
6	0	34.96	61.04	85.46	88.31	92.81	94.00	96.84
PROMEDIO	0	35.28	60.02	84.40	89.41	92.65	93.60	96.76
DESVEST	0	0.94	0.78	1.56	0.81	0.47	0.79	0.38
% CV	0	2.65	1.30	1.85	0.90	0.50	0.85	0.39

Tabla 28: Curva de calibración 13

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.102
4	0.203
8	0.405
10	0.507
$r^2=$	0.999999
$m=$	0.050617
$b=$	0.000517





8.14 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Raudil; lote 01001016.

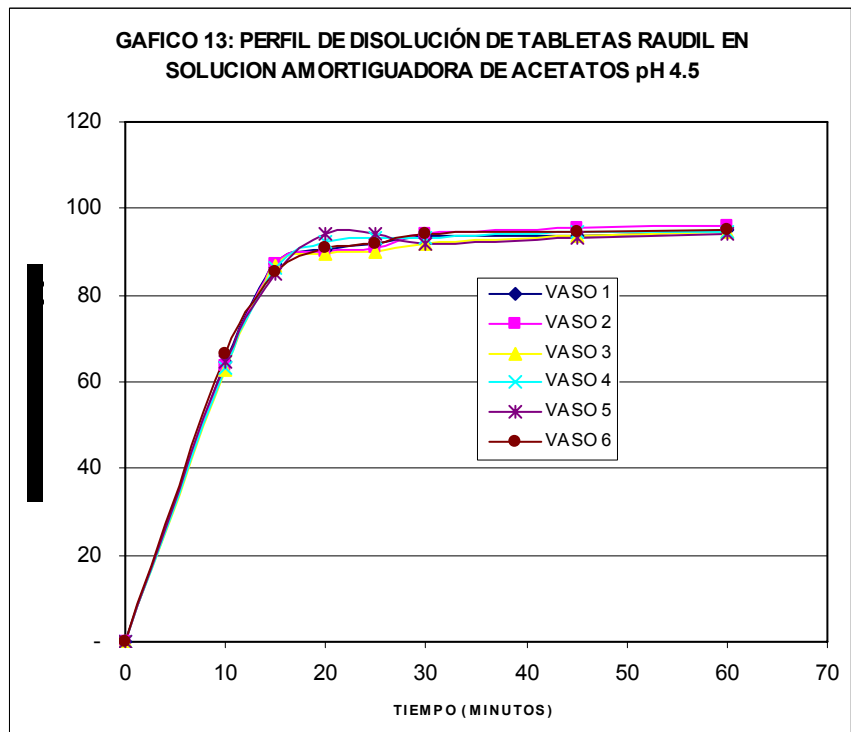
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 29: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Raudil.

tiempo (min) \ No Vaso	0	10	15	20	25	30	45	60
1	0	64.44	87.10	90.64	91.82	93.47	93.71	94.89
2	0	63.73	87.34	90.17	91.11	94.18	95.60	95.83
3	0	62.79	86.86	89.46	89.93	91.82	93.71	94.65
4	0	63.02	86.39	92.53	93.00	93.00	94.42	94.65
5	0	64.44	84.74	93.95	93.95	92.06	93.24	94.18
6	0	66.33	85.45	90.88	91.82	93.95	94.65	94.89
PROMEDIO	0	64.12	86.31	91.27	91.94	93.08	94.22	94.85
DESVEST	0	1.17	0.93	1.52	1.28	0.89	0.78	0.50
% CV	0	1.82	1.08	1.66	1.40	0.96	0.82	0.53

Tabla 30: Curva de calibración 13

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.052
2	0.101
4	0.207
8	0.406
10	0.51
$r^2=$	0.999958
$m=$	0.050833
$b=$	0.001033





8.15 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Azantac; lote 01001016.

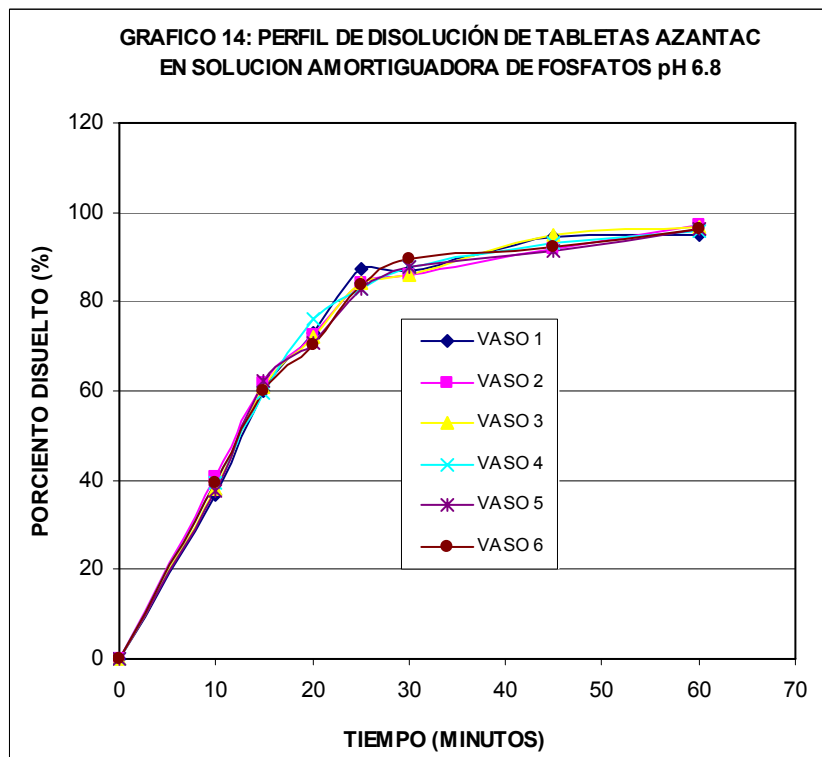
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 31: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Azantac

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	36.55	60.21	72.87	87.25	86.84	94.69	94.92
2	0	40.72	61.94	72.39	84.35	86.10	91.59	97.27
3	0	38.02	60.71	71.90	84.10	86.10	94.93	96.81
4	0	39.25	59.49	76.02	82.92	87.77	93.03	95.85
5	0	37.77	62.17	70.69	82.65	87.77	91.36	96.08
6	0	39.49	59.98	70.20	83.61	89.46	92.09	96.32
PROMEDIO	0	38.63	60.75	72.34	84.15	87.34	92.95	96.21
DESVEST	0	1.35	0.99	1.88	1.51	1.17	1.42	0.74
% CV	0	3.49	1.63	2.60	1.79	1.34	1.53	0.77

Tabla 32: Curva de calibración 14

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.103
4	0.198
8	0.392
10	0.494
$r^2=$	0.999949
$m=$	0.048917
$b=$	0.003017





8.16 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Acloral; lote 01001016.

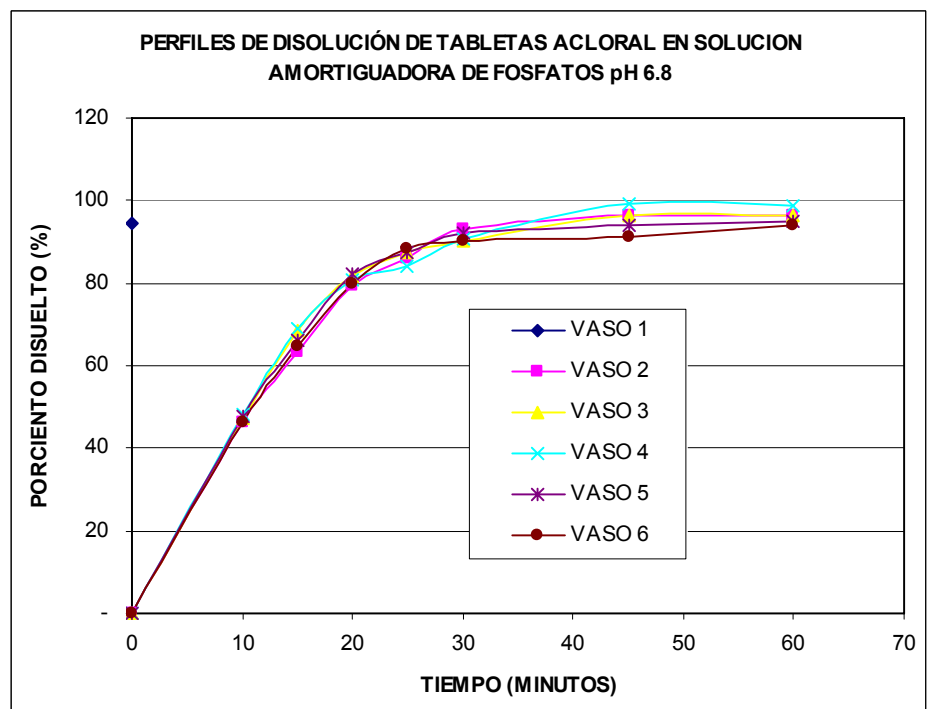
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 33: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Acloral.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	46.84	66.86	81.41	86.83	92.85	94.99	94.47
2	0	46.35	63.44	79.45	86.09	93.09	96.43	96.37
3	0	47.33	68.33	81.90	87.31	90.46	96.41	96.61
4	0	48.07	69.06	80.69	83.93	90.92	99.28	98.76
5	0	47.58	66.13	82.13	87.32	92.14	93.79	94.93
6	0	46.35	64.66	79.70	88.51	90.22	91.16	94.21
PROMEDIO	0	47.09	66.41	80.88	86.67	91.61	95.34	95.89
DESVEST	0	0.63	1.95	1.03	1.42	1.14	2.51	1.57
% CV	0	1.35	2.94	1.28	1.64	1.24	2.63	1.64

Tabla 34: Curva de calibración 15

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.05
2	0.106
4	0.2
8	0.392
10	0.495
$r^2=$	0.999859
$m=$	0.048883
$b=$	0.004183





8.17 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Apotex; lote 01001016.

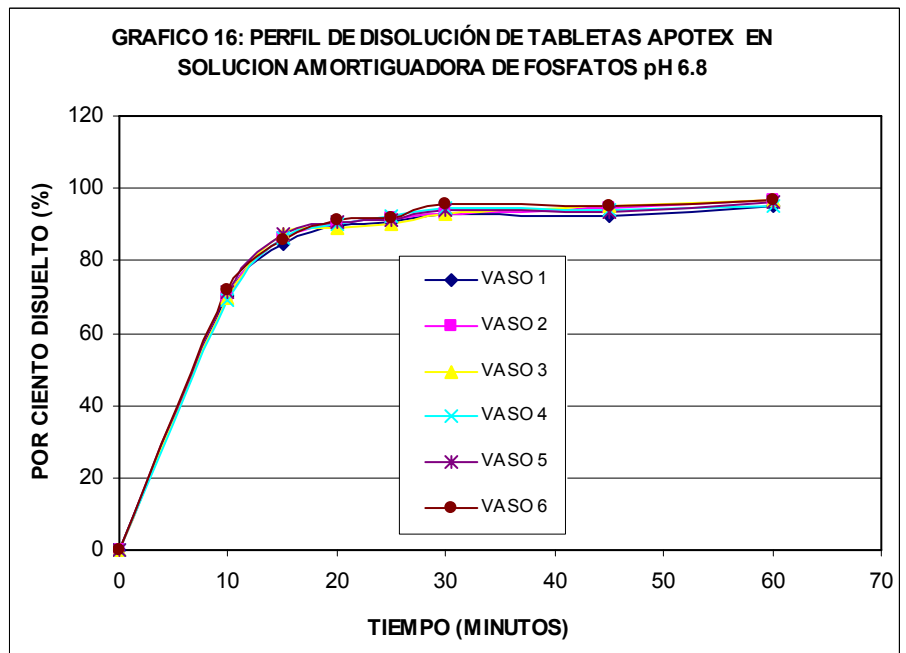
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 35: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Apotex.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	70.24	84.69	89.66	90.88	93.03	92.52	94.85
2	0	69.50	86.16	89.91	91.61	92.79	94.43	97.00
3	0	69.75	87.14	89.18	90.39	93.03	95.15	96.53
4	0	69.01	86.40	90.40	92.58	94.72	94.20	95.10
5	0	71.23	87.39	90.89	91.13	94.23	93.72	96.05
6	0	71.72	85.92	91.13	91.62	95.44	94.93	96.77
PROMEDIO	0	70.24	86.28	90.19	91.37	93.87	94.16	96.05
DESVEST	0	0.95	0.88	0.68	0.69	0.99	0.87	0.82
% CV	0	1.36	1.02	0.75	0.75	1.06	0.92	0.85

Tabla 36: Curva de calibración 16

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.107
4	0.202
8	0.392
10	0.495
r ² =	0.999842
m=	0.048733
b=	0.005733





8.18 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Dinaxin; lote 01001016.

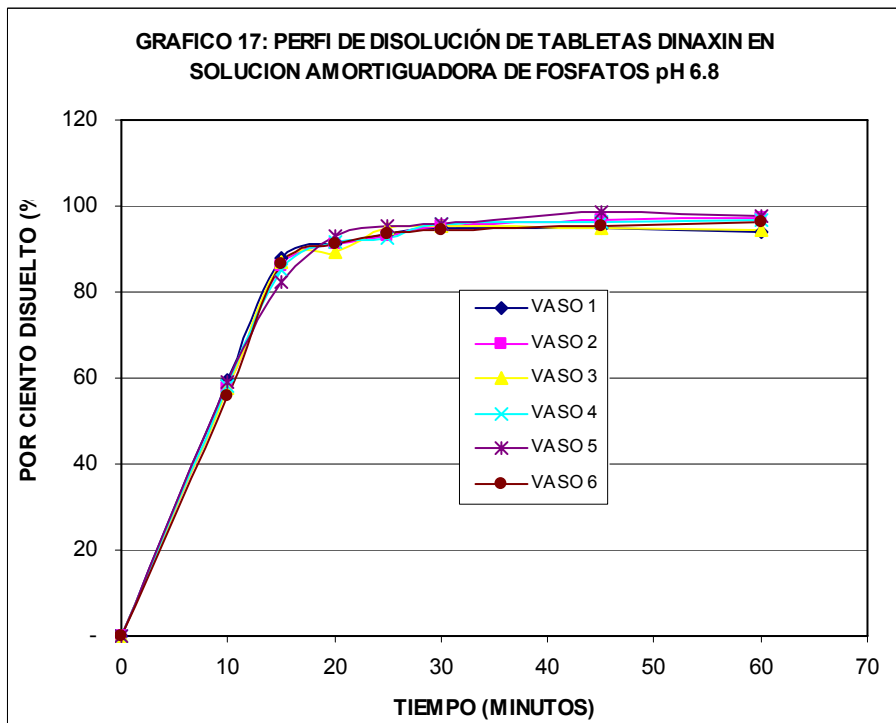
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 37: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Dinaxin.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	59.41	87.93	91.23	93.39	94.80	94.75	93.74
2	0	57.70	85.97	90.98	93.15	95.52	96.66	97.31
3	0	57.45	87.18	89.53	94.83	95.29	94.75	94.45
4	0	57.94	84.99	91.70	92.43	95.99	96.19	96.59
5	0	58.92	82.32	93.14	95.33	95.77	98.57	97.79
6	0	55.98	86.44	91.22	93.63	94.56	95.23	96.35
PROMEDIO	0	57.90	85.80	91.30	93.79	95.32	96.02	96.04
DESVEST	0	1.10	1.81	1.06	0.99	0.51	1.34	1.46
% CV	0	1.90	2.11	1.16	1.06	0.53	1.40	1.53

Tabla 38: Curva de calibración 17

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.105
4	0.202
8	0.393
10	0.496
$r^2=$	0.999899
$m=$	0.048967
$b=$	0.004567





8.19 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranifur; lote 01001016.

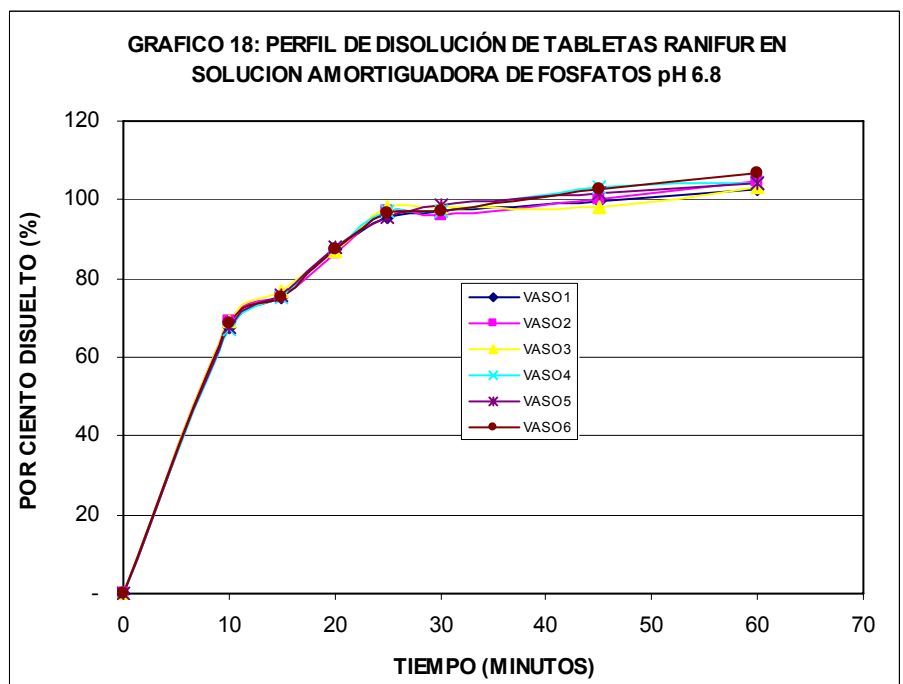
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 39: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranifur.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	67.73	75.02	87.21	95.45	97.11	99.90	102.90
2	0	68.95	75.03	86.49	97.13	96.16	100.13	104.79
3	0	69.20	76.98	86.74	98.09	98.08	98.24	103.12
4	0	67.24	75.02	87.94	97.13	97.12	102.99	104.33
5	0	67.73	76.00	87.94	95.45	98.54	101.57	104.09
6	0	68.47	75.03	87.21	96.41	97.35	102.52	106.93
PROMEDIO	0	68.22	75.51	87.26	96.61	97.40	100.89	104.36
DESVEST	0	0.71	0.74	0.55	0.95	0.76	1.64	1.32
% CV	0	1.03	0.99	0.63	0.99	0.78	1.62	1.27

Tabla 40: Curva de calibración 18

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.056
2	0.103
4	0.1098
8	0.388
10	0.485
$r^2=$	0.979365
$m=$	0.049103
$b=$	-0.017157





8.20 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Ranisen; lote 01001016.

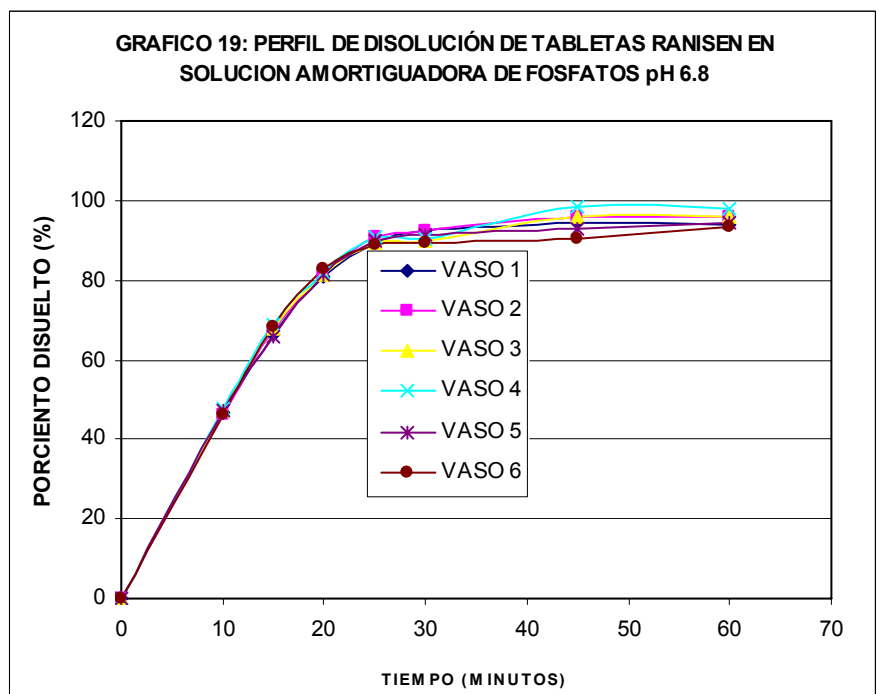
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 41: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Ranisen.

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	46.56	66.41	80.84	89.32	92.20	94.30	93.78
2	0	46.08	67.14	81.32	91.00	92.45	95.73	95.67
3	0	47.05	67.87	81.33	89.57	89.82	95.71	95.91
4	0	47.78	68.60	81.81	91.00	90.31	98.55	98.04
5	0	47.29	65.69	81.55	90.05	91.49	93.12	94.25
6	0	46.08	68.10	82.77	88.86	89.58	90.50	93.53
PROMEDIO	0	46.81	67.30	81.60	89.97	90.98	94.65	95.20
DESVEST	0	0.63	1.00	0.60	0.81	1.13	2.49	1.56
% CV	0	1.34	1.49	0.73	0.90	1.24	2.63	1.63

Tabla 42: Curva de calibración 19

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.051
2	0.106
4	0.2
8	0.395
10	0.499
$r^2=$	0.999886
$m=$	0.049300
$b=$	0.003700





8.21 Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina; producto Raudil; lote 01001016.

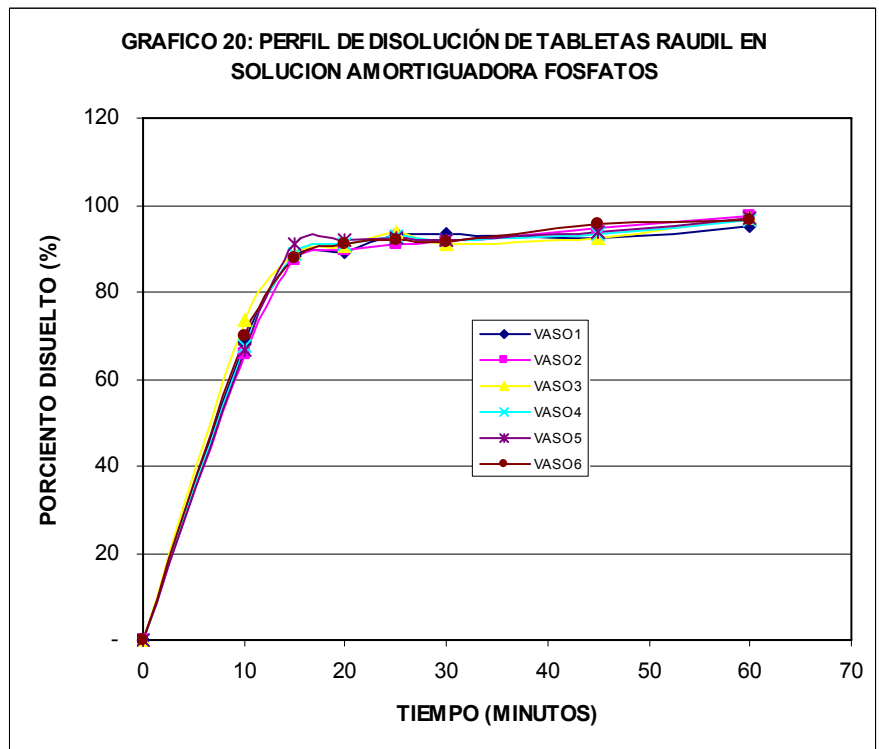
A continuación se presentan los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada tableta analizada.

Tabla 43: Porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a diferentes tiempos de muestreo. Producto Raudil..

tiempo (min)	0	10	15	20	25	30	45	60
No Vaso								
1	0	68.73	88.24	89.31	93.40	93.14	92.62	95.18
2	0	65.79	87.25	89.79	91.24	91.69	94.52	97.32
3	0	73.63	88.75	90.77	93.65	91.23	92.61	96.83
4	0	67.75	88.72	91.26	92.93	92.18	93.33	96.60
5	0	66.52	91.15	91.75	92.45	92.18	93.81	97.08
6	0	69.71	87.76	91.25	91.73	91.46	95.47	96.38
PROMEDIO	0	68.69	88.65	90.69	92.57	91.98	93.73	96.56
DESVEST	0	2.57	1.24	0.86	0.87	0.63	1.03	0.69
% CV	0	3.74	1.40	0.95	0.94	0.68	1.09	0.72

Tabla 44: Curva de calibración 20

Conc. (µg/mL)	Absorbancia (λ)
1	0.05
2	0.105
4	0.2
8	0.392
10	0.495
$r^2=$	0.999885
$m=$	0.048933
$b=$	0.003733





8.22 A continuación se presenta el promedio de los resultados obtenidos en forma tabular. Se indica el porcentaje disuelto en cada tiempo de muestreo, para cada producto analizado; en los diferentes medios de disolución.

Tabla 45: Promedio del porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina a diferentes tiempos de muestreo en solución de HCL 0.1 N

Producto t (min)	Acloral	Apotex	Azantac	Dinaxin	Ranifur	Ranisen	Raudil
0	0	0	0	0	0	0	0
10	68.47	75.40	34.94	74.66	56.80	29.23	70.10
15	86.92	92.19	52.57	92.45	72.31	44.24	91.87
20	99.11	97.44	72.05	100.34	82.03	69.72	97.88
25	103.19	101.95	85.02	100.94	89.43	83.09	97.26
30	103.66	100.35	94.27	100.63	97.05	90.99	99.70
45	103.79	100.03	101.03	100.27	101.40	97.15	95.41
60	103.63	100.26	102.30	98.80	100.77	97.00	95.85

Tabla 46: Promedio del porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina a diferentes tiempos de muestreo en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Producto t (min)	Acloral	Apotex	Azantac	Dinaxin	Ranifur	Ranisen	Raudil
0	0	0	0	0	0	0	0
10	58.37	66.94	28.65	74.95	51.37	35.28	64.12
15	76.28	87.23	59.42	91.39	63.81	60.02	86.31
20	81.75	90.29	70.94	95.03	82.80	84.40	91.27
25	85.13	90.89	82.86	96.09	86.29	89.41	91.94
30	87.55	92.20	86.41	96.29	95.65	92.65	93.08
45	90.33	92.64	92.44	96.61	97.31	93.60	94.22
60	93.03	93.39	96.19	97.72	99.02	96.76	94.85

Tabla 47: Promedio del porcentaje disuelto de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina a diferentes tiempos de muestreo en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Producto t (min)	Acloral	Apotex	Azantac	Dinaxin	Ranifur	Ranisen	Raudil
0	0	0	0	0	0	0	0
10	47.09	70.24	38.63	57.90	68.22	46.81	68.69
15	66.41	86.28	60.75	85.80	75.51	67.30	88.65
20	80.88	90.19	72.34	91.30	87.26	81.60	90.69
25	86.67	91.37	84.15	93.79	96.61	89.97	92.57
30	91.61	93.87	87.34	95.32	97.40	90.98	91.98
45	95.34	94.16	92.95	96.02	100.89	94.65	93.73
60	95.89	96.05	96.30	96.04	104.36	95.20	96.56





8.23 Prueba de f2

De acuerdo a los resultados obtenidos se realizó la prueba de f2 de lo cual se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 48: Calculo del factor de similitud aplicado a cada producto en los tres medios de disolución.

Medio de disolución Producto	HCL	Acetatos pH 4.5	Fosfatos pH 6.8
Acloral	32.62	39.54	59.32
Apotex	26.93	31.59	34.57
Dinaxin	30.33	27.31	37.86
Ranifur	42.46	44.77	36.68
Ranisen	61.72	55.05	57.45
Raudil	31.9	32.39	34.34





CAPITULO 8

DISCUSION DE RESULTADOS

Después de obtener los resultados de los perfiles de disolución del producto innovador evaluados a tres diferentes pH; se observa que este alcanza el 85% disuelto después de los 30 minutos de iniciada la prueba. Lo cual que indica que de acuerdo a lo descrito por la OMS y con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica los productos que contienen como principio activo Ranitidina son candidatos realizar las pruebas de disolución para de esta manera justificar su bioexención.

De acuerdo a lo anterior se procedió a evaluar a seis productos comerciales que contienen Ranitidina como principio activo; siguiendo los criterios y condiciones de prueba establecidas en la guía de la OMS; la cual establece los criterios que deben cumplir los productos de Clase 3 (Alta solubilidad y baja permeabilidad) de lo cual se obtiene lo siguiente:

En las tablas 45 se observa que al evaluar el perfil de disolución en solución de HCl 0.1N, solo de los productos Alcloral, Apotex, Dinaxin y Raudil se disuelven mas del 85% al cumplirse los 15 minutos de prueba.

Cuando se utilizó solución amortiguadora de acetatos como medio de disolución, se observa (tabla 46) que los productos Alcloral, Apotex, Dinaxin, Ranisen y Raudil se disuelven mas del 85% al cumplirse los 15 minutos de prueba.





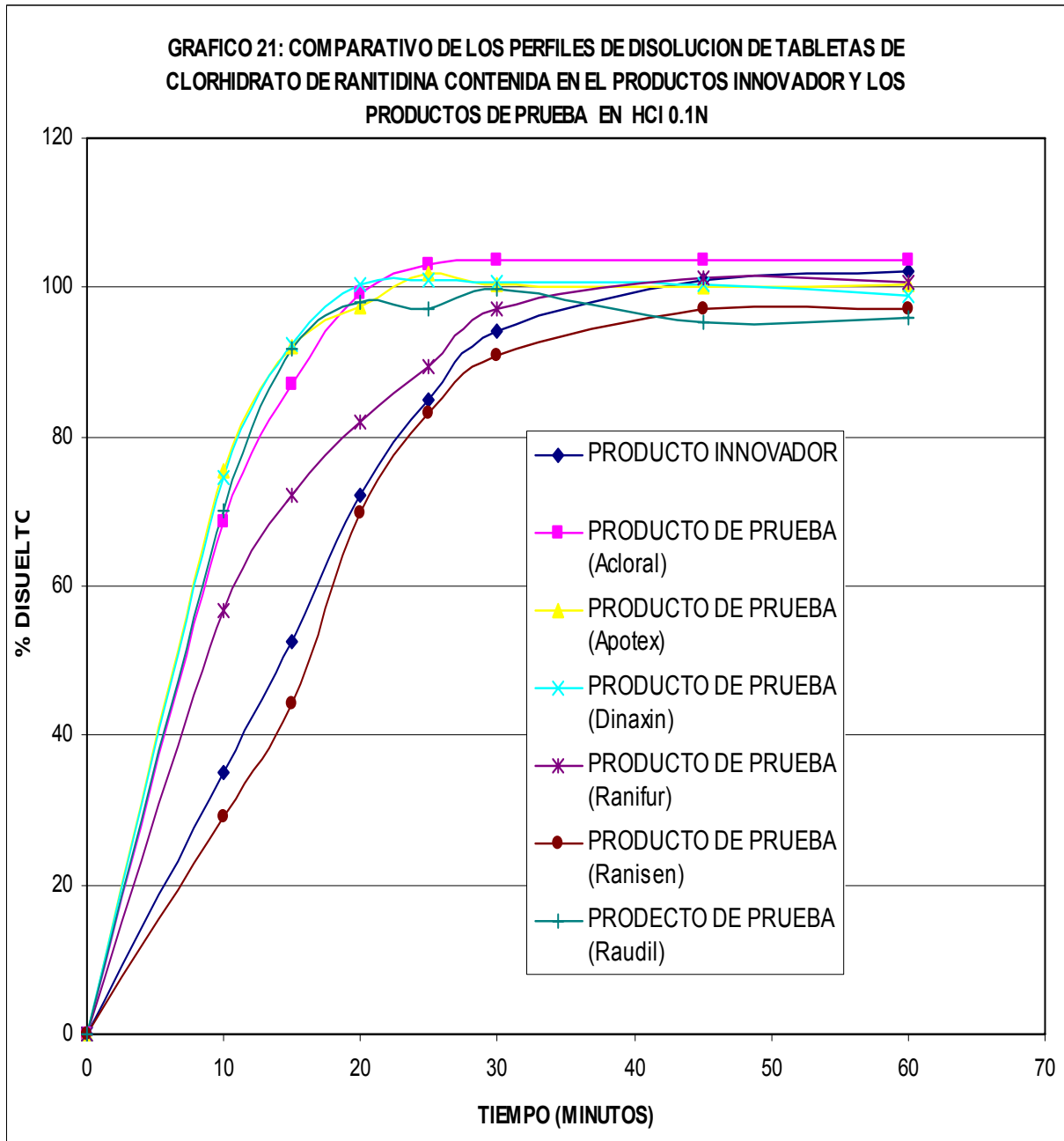
Por otro lado en la tabla 47 se observa que al utilizar como medio de disolución, solución amortiguadora de fosfatos, Alcloral, Apotex, Dinaxin, Ranisen y Raudil se disuelven mas del 85% al cumplirse los 15 minutos de prueba.

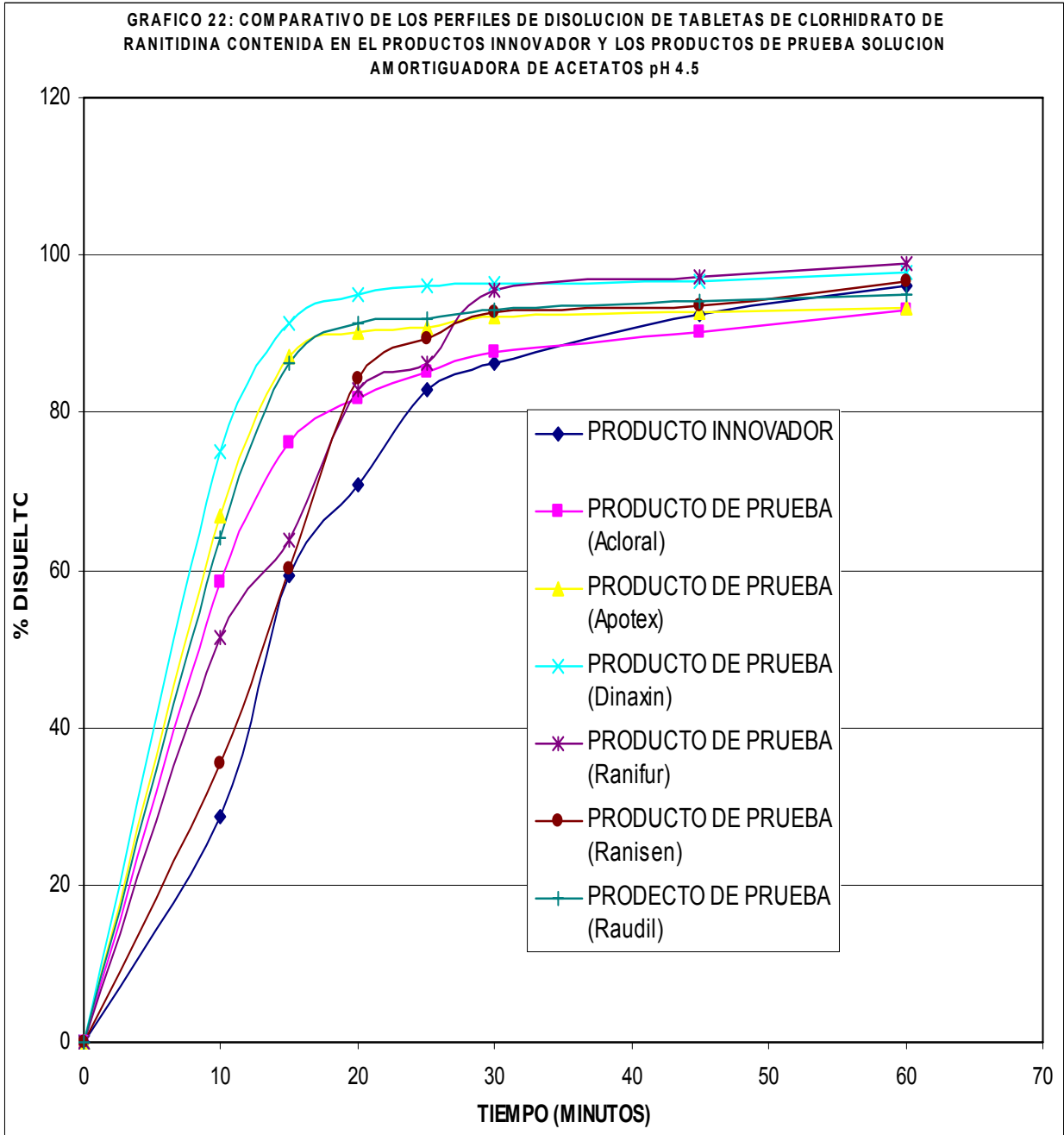
Por lo anterior se puede decir que los productos Alcloral, Apotex, Dinaxin y Raudil cumplen con lo establecido por la OMS para no aplicar la prueba de f2, sin embargo el producto innovador presenta una disolución del 85% hasta los 30% por lo que cuando se comparan los perfiles de disolución de los productos de prueba con respecto al innovador, estos presentan diferencia significativa (Ver gráficos 21, 22 y 23); por tanto se decidió que era necesario aplicar la prueba de f2 a todos lo productos.

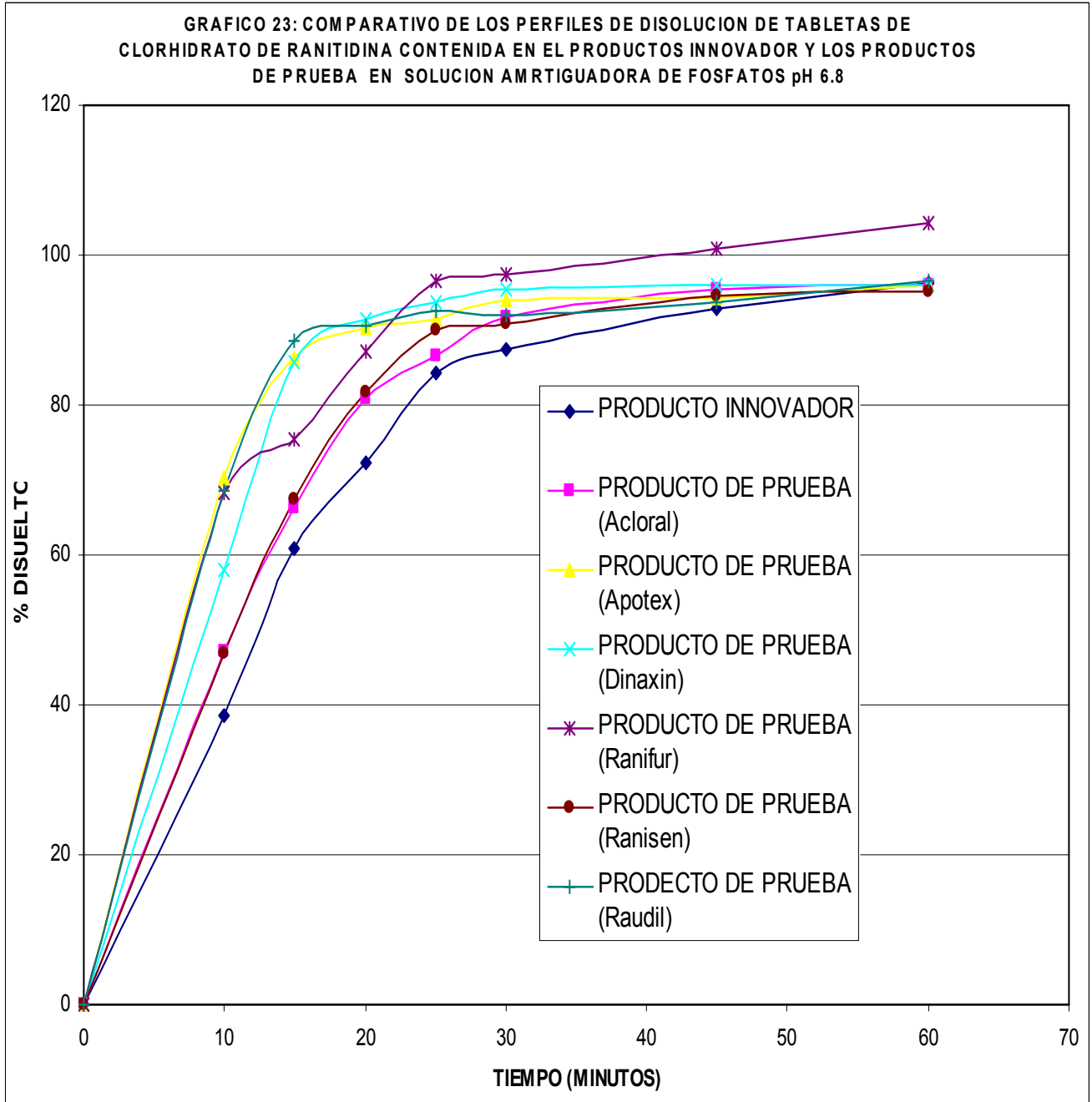
Los resultados obtenidos de la prueba de f2 se presentan en la tabla 48 y solo en Ranisen se obtiene un valor mayor a 50; lo cual corresponde con lo que se observa en los gráficos 21, 22 y 23 ya que solo el perfil de disolución del producto Ranisen es similar del producto innovador.

La OMS resalta que antes de emitir el dictamen de bioextención para un principio activo con las características antes mencionadas, es necesario considerar el índice terapéutico.









}





CAPITULO 9

CONCLUSIONES

Se determinaron los perfiles de disolución de seis productos comerciales que contienen Ranitidina como principio activo así como del innovador.

A partir de los resultados obtenidos en este trabajo se concluye que los productos comerciales Acloral, Dinaxin, Ranisen Ranifur Raudil no presenta bioequivalencia con el innovador Azantac; debido a que este último presenta una disolución del 85% de su contenido después de 25 minutos de prueba lo que difiere con los resultados obtenidos para los productos comerciales ya que estos presentan una disolución del 85% después de 15 minutos.

Al aplicar el criterio establecido mediante la prueba f2, cinco de los seis productos evaluados no cumplen con el criterio de aceptación ($f2 \geq 50$). Por lo tanto y con base en lo que se observa en los perfiles de disolución no es conveniente proponer la bioexención para los medicamentos evaluados de Ranitidina debido que no existe una similitud en el comportamiento de la disolución de los productos de prueba con el innovador.





CAPITULO 10

BIBLIOGRAFIA

- 1 World Health Organization (WHO) "Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability"
- 2 World Health Organization (WHO) "Proposal to Waive in vivo Bioequivalence Requirements For the model List of Essential Medicines Immediate Release Solid Oral Dosage Forms". (30 October 2005)
- 3 FDA. Guidance for industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 200. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Food and Drug Administration, USA (2002)
- 4 HHS/FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, March 2003.
- 5 *NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a los que debe sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario oficial de la Federación (1999)*





- 6** Organización panamericana de la salud. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo-in vitro); las bioextensiones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. Republica Dominicana 2005
- 7** Alonso R. Remington's Pharmaceutical Sciences 18° ed.
- 8** Goddman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapeutica, 9° Edicion
- 9** PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 51 ed.
- 10** Farmacología de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 8° Edición. Secretaria de Salud México
- 11** The United states Pharmacopeia 31, NF 26 , 2008 The Official Compendia of Standards, volume 3 , 3155-3161
- 12** Di Piro J.T. Biopharmaceutics. Encyclopedia of Clinical Pharmacy, pp 82-101, Marcel Dekker, USA 2003
- 13** Banakar U.V. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Pharmaceutical Sissolution Testing. Vol 49, pp 49: 1-17, 53-73, 133-179, 251-279. Dekker. USA 1992
- 14** Dresman J.B; Amidon G.L. Reptas C; Shah V.P. Sissolution Testing as a prognostic tool for oral drug absortion: inmediate release dosage forms. Pharm Res. 1998; 15, 12-22





- 15** Amidon GJ, Lennernas H, Shah VP, Xrimson JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995; 12: 413-420.
- 16** Nehal A. Kasim, Marc Whitehouse; Chandrasekharan Ramachandran, Marival Bermejo, Hans Lennernas, Ajaz S. Hussain et al . Molecular Propieties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutucs. USA 2004.





ANEXO 1

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

MEDIOS DE DISOLUCIÓN

Acido clorhídrico 0.1N pH 1.2

Se transfieren 8.5 mL de HCl concentrado (37% m/v) a un matraz volumétrico de 1000 mL, al cual se le adiciona previamente la cantidad de 300mL de agua destilada. Se realizó la mezcla y posteriormente se llevo al aforo.

Solución amortiguadora de acetatos 0.05M pH 4.5

Se pesó 2.99g de acetato de sodio trihidratado el cual se depositó en un matraz volumétrico de 1000mL; al cual se le adicionó 400mL de agua destilada, mezclando hasta disolver. A la mezcla se le adicionó 1.8 mL de ácido acético glacial y posteriormente se llevo al aforo.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.05M pH 6.8

Solución de fosfato de potasio monobásico 0.2M: Se pesó 13.61g de fosfato de potasio monobásico y se depositó en un matraz volumétrico de 500mL; se adicionó 400 mL de agua destilada, mezclando hasta disolver. Posteriormente se llevo al aforo con agua destilada.

Solución NaOH 0.2M: Se pesó 0.8g de Hidróxido de Sodio y se colocó en un matraz de 100mL; se adicionó agua destilada hasta disolver; una vez realizada la mezcla se llevo al aforo con agua destilada.

A partir de las soluciones anteriores se preparo el medio de disolución de acuerdo a lo siguiente:





Se transfirió 250mL de la solución de fosfato de potasio monobásico 0.2M a un matraz volumétrico de 1000mL. De la solución de NaOH se tomaron 112mL de la solución NaOH 0.2M. Se mezclaron ambas soluciones y se llevó al aforo con agua destilada.

DESGASIFICACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN

Colocar el medio de disolución en el garrafón No.2 del equipo desgasificador y conectar al vacío. Abrir la llave de vacío y esperar a que pase todo el medio de disolución al garrafón No.1. Cerrar la llave de vacío e invierta las conexiones de los garrafones. Repetir la operación tres ocasiones para eliminar completamente el aire.

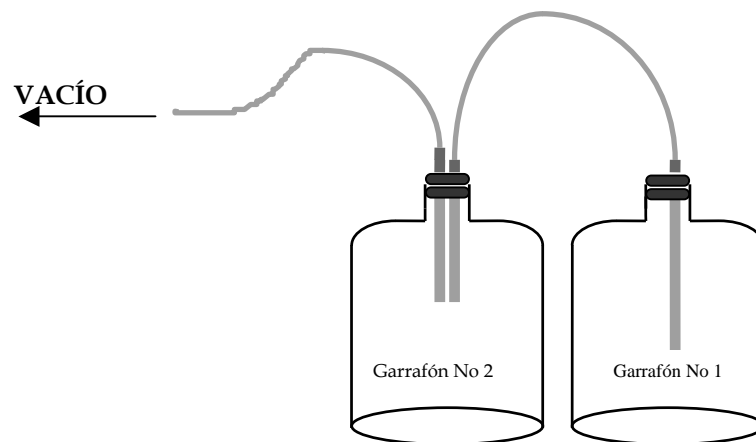


Figura 2: Equipo desgasificador





PREPARACION DE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN

Para el caso en que se utiliza Ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2 como medio de disolución:

Se preparó una solución de referencia pesando el equivalente a 20 mg de SR de Ranitidina, se colocó en un matraz de 50 mL y se llevó al aforo con solución de HCl 0.1N. Concentración final: 400 µg /mL.

A partir de esta solución se preparó la curva de calibración de acuerdo a la siguiente tabla:

Alicota (µL)	Volumen final en mL (aforo con solución de HCl 0.1N)	Concentración (µg/mL)	Por ciento
500	10	20	12.5
1000	10	40	25
2000	10	80	50
2500	10	100	62.5
4000	10	160	100
5000	10	200	125

Para el caso en que se utiliza solución amortiguadora de acetatos 0.05M pH 4.5 como medio de disolución:

Se preparó una solución de referencia pesando el equivalente a 10 mg de SR de Ranitidina. Se colocó en un matraz de 50 mL y se llevó al aforo con solución de solución amortiguadora de acetatos 0.05 M pH 4.5. Concentración final: 200µg /mL.

A partir de esta solución se preparó la curva de calibración de acuerdo a la siguiente tabla:





Alicota (µL)	Volumen final en mL (aforo con solución amortiguadora de acetatos 0.05M pH 4.5)	Concentración (µg /mL)	Por ciento
100	10	20	25
500	25	40	50
1000	25	80	100
500	10	100	125
*1000	10	160	12.5

*Para obtener esta concentración, la alicota se obtiene de la solución de 10 µg / mL

Para el caso en que se utiliza solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.8 como medio de disolución

Se preparó una solución de referencia pesando el equivalente a 20 mg de SR de Ranitidina. Se colocó en un matraz de 50 mL y llevó al aforo con solución de solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.8. Concentración final: 400 µg /mL.

A partir de esta solución se preparó la curva de calibración de acuerdo a la siguiente tabla:

Alicota (µL)	Volumen final en mL (Aforo con solución amortiguadora de fosfatos 0.05M pH 6.8)	Concentración (µg /mL)	Por ciento
100	10	20	25
500	25	40	50
1000	25	80	100
500	10	100	125
*1000	10	160	12.5

*Para obtener esta concentración, la alicota se obtiene de la solución de 10 µg /

