

Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos conteniendo 150 mg de Ranitidina

María G. VOLONTÉ*, Laura SANCHEZ, María E. PASQUALE, Martín GAVIRIA

*Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos. Facultad Ciencias Exactas
(Universidad Nacional de La Plata) - 47 y 115
(1900) La Plata - Provincia de Buenos Aires - República Argentina*

RESUMEN. Ranitidina (RNT) es un derivado del furano, antagonista de los receptores H₂, que inhibe de manera competitiva la interacción de la histamina con estos receptores. Es selectivo y tiene efecto mínimo sobre los receptores H₁, disminuye la secreción ácida, tanto basal como provocada por diversos estímulos. Es ampliamente utilizado clínicamente en pacientes con úlcera péptica, enfermedad por reflujo esofágico y dispepsia. El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las veinticinco marcas de comprimidos conteniendo 150 mg de RNT, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobadas para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de RNT, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo RNT 150 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos.

SUMMARY. "Pharmaceutical Equivalence of Ranitidine 150 mg Tablets". Ranitidine (RNT) is a furane derivate, selective histamine H₂-receptor antagonist that is widely used to treat gastric and duodenal ulcers, in the esophagic reflux and dyspepsia. The aim of this study was to compare the twenty five products, RNT tablets 150 mg, which were available in the argentine pharmaceutical market, looking to the pharmaceutical equivalence between them. The following tests were made: evaluation of packaging specifications, description of tablets, identification and quantification, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. We conclude that there is not pharmaceutical equivalence between all the studied products at the moment of the present study.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo forma parte de una línea de investigación que tiene como objetivo realizar estudios de equivalencia de productos medicamentosos que, por sus implicancias farmacológicas ó su alto consumo, requieren con mayor preponderancia de esta evaluación. Para llegar a la conclusión que medicamentos que contienen la misma cantidad del mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica y que están destinados a ser administrados por la misma vía, son Equivalentes Farmacéuticos, se deberá comprobar que todos cumplan en forma similar con estándares de calidad, tales como: identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución, perfil de disolución y que todos brinden

al consumidor la información sobre las condiciones de almacenamiento para garantizar una óptima conservación.

En este sentido ya hemos publicado los resultados obtenidos con todos los productos que contienen carbamacepina¹, diazepam² y clorhidrato de propranolol³, en su forma farmacéutica comprimidos y que se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico argentino.

En el presente trabajo hemos realizado el estudio de Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo ranitidina (RNT) en la dosis de 150 mg, que en la actualidad se presentan en un número muy elevado de productos ya que suman veinticinco marcas de distintos laboratorios elaboradores.

PALABRAS CLAVE: Antagonista de los receptores H₂, Equivalentes Farmacéuticos, Ranitidina.

KEY WORDS: H₂-receptor antagonist, Pharmaceutical equivalents, Ranitidine.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: E-mail: kv@biol.unlp.edu.ar

Por otra parte la RNT, que ha sido clasificada como de Clase III, es decir droga con alta solubilidad y baja permeabilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ⁴, podría ser considerada, según recientes recomendaciones, para que cuando se formule como comprimido de liberación inmediata y de rápida disolución, sea exceptuada de los estudios de bioequivalencia *in vivo* y solamente con estudios *in vitro* de disolución pueda ser considerada bioequivalente del producto de referencia ⁵. Frente a esta posibilidad cobran mayor importancia los estudios de Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo esta droga.

RNT es un derivado del furano, antagonista de los receptores H₂, que inhibe de manera competitiva la interacción de la histamina con estos receptores. Es selectivo y tiene efecto mínimo sobre los receptores H₁, disminuye la secreción ácida, tanto basal como provocada por diversos estímulos. Es ampliamente utilizado clínicamente en pacientes con úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dispepsia. Muy eficaz en el tratamiento agudo y prolongado de las úlceras duodenal y gástrica, hipersecreción gástrica, y en el daño de la mucosa gástrica inducida por stress ⁶⁻⁸.

MATERIALES Y METODOS

Sustancia de Referencia

RNT clorhidrato (Fig. 1) Sustancia de Referencia para ensayos fisico-químicos, de título 99,45% sobre droga tal cual (sdct), origen Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

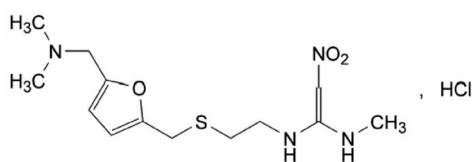


Figura 1. Fórmula estructural de Ranitidina Clorhidrato.

Muestras

La muestra en estudio consistió en tantos envases como fueran necesarios para realizar los ensayos de calidad, todos del mismo lote, de cada una de las marcas conteniendo RNT de 150 mg, disponibles en farmacias, donde fueron directamente adquiridas. Se analizaron comprimidos de las veinticinco marcas aprobadas y comercializadas, todas ellas dentro de su período de validez, a las que se designó con letras A, B, C, etc.

Método Analítico

Se desarrolló y validó un método analítico de espectroscopia UV a 314 nm en Agua destilada. Se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu 1240 MINI, cuyas pruebas de calibración se realizaron de acuerdo al procedimiento establecido en la Farmacopea Británica (BP) ⁹.

Validación del Método analítico

Se determinaron los siguientes parámetros de validación: linealidad, precisión y selectividad, de acuerdo a la Farmacopea de Estados Unidos (USP) ¹⁰ y a la Farmacopea Argentina (FA VII ed. Vol. 1) ¹¹.

Para evaluar linealidad se calculó una curva de calibración usando cinco niveles de concentración de RNT sustancia de referencia: 4,60; 7,25; 9,15; 14,50 y 18,30 µg/ml, expresadas como RNT base, en agua destilada.

Se determinó la precisión del sistema, midiendo seis veces (n = 6) una misma solución de RNT, a tres niveles de concentración, a la longitud de onda de trabajo, 314 nm, y expresándola como coeficiente de variación (CV%)

Mediante el método que relaciona las absorbancias a dos longitudes de onda (λ), entre la solución de referencia y la solución muestra, se determinó la selectividad del método. Las longitudes de onda seleccionadas fueron: $\lambda_1 = 230$ nm y $\lambda_2 = 314$ nm.

Preparación de la Solución de Referencia

Pesar exactamente alrededor de 25 mg de RNT sustancia de referencia y disolverlos en 50 ml de agua destilada. Realizar una dilución 1:50 con el mismo solvente y leer la absorbancia a 314 nm.

Preparación de la muestra

En un mortero se pulverizan 10 comprimidos de la especialidad a analizar. Se pesa una cantidad de polvo equivalente a 50 mg de RNT, se disuelve con 50 ml de agua destilada en un matraz de 100 ml. Se sonica durante 10 min. Se lleva a volumen con el mismo solvente. Se mide una porción adecuada y se centrifuga a 5000 rpm durante 10 min. A partir del sobrenadante se realiza una dilución 1:50 con agua destilada y se determina la absorbancia a 314 nm. El procedimiento se realiza por triplicado (n=3).

Ensayos de Control de Calidad

Se realizaron los siguientes ensayos de calidad: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad del prin-

cipio activo, contenido de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

Identidad del principio activo

La identidad de la RNT fue evaluada por el método de espectroscopía derivativa, (Derivada 1^{ra}). Se utilizó un Espectrofotómetro UV-VIS Termo Spectronic Helios β. Se realizó la superposición de los espectros de la solución de referencia y de la preparación muestra, preparadas según las condiciones descritas anteriormente.

Contenido de principio activo

Las especificaciones de BP2003¹² y de USP28¹³, respecto de la cantidad de RNT que debe estar presente en las especialidades analizadas, son las siguientes: 95,0 a 105,0% y 90,0 a 110,0% sobre el valor declarado (%SVD), respectivamente. En ambas especificaciones expresada como RNT base (C₁₃H₂₂N₄O₃S).

Se llevó a cabo la valoración por triplicado (n = 3) de cada muestra, frente a una solución de referencia de RNT, mediante el empleo del método analítico propuesto.

Uniformidad de unidades de dosificación

Siguiendo los criterios establecidos por USP y FA se llevó a cabo el control de uniformidad de unidades de dosificación, mediante el método de Uniformidad de Contenido, ya que en todos los productos la cantidad de RNT corresponde a menos del 50% del peso de la unidad del comprimido. Se utilizó una solución de referencia de RNT preparada en la forma habitual, mientras que la solución de la muestra, en este caso, se prepara de la siguiente manera: se pesan de forma individual 10 comprimidos de la especialidad a analizar, cada uno de ellos se coloca en un matraz de 100 ml, se agregan aproximadamente 50 ml de agua destilada y se sonica durante 20 min. Se lleva a volumen con agua destilada y se centrifuga una porción adecuada a 5000 rpm durante 10 min. A partir del sobrenadante se realiza una dilución 0,75:100 y se determina la absorbancia a 314 nm.

Test de Disolución

Se realizó el Test de Disolución, según USP, utilizando 900 ml de agua destilada como medio de disolución, 50 rpm y aparato 2 (paletas). Las especificaciones para su cumplimiento son: no menos del 80% de la cantidad declarada debe disolverse en 45 min (Q₄₅). Se utilizó un equipo de disolución Sotax AT7 (Sotax AG, Basilea, Suiza).

Perfil de Disolución

Se realizó en las condiciones del ensayo de Disolución tomando muestras a los 5, 15, 30, 45 y 60 min, con reposición de medio fresco.

Evaluación de rótulos y prospectos

Se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos, tanto del envase primario como secundario y de los prospectos de las distintas especialidades.

Descripción de los comprimidos

Se efectuó una observación detallada de los comprimidos para describir las características de los mismos.

RESULTADOS

El análisis de regresión nos demostró que el método presenta una respuesta, expresada como Absorbancia, lineal con respecto a la concentración, con una ordenada al origen de $0,02079 \pm 0,1012$ y una pendiente de $0,04816 \pm 0,00853$, cada parámetro con su respectivo intervalo de confianza para el 95% de probabilidad y con un coeficiente de determinación $r^2 = 0,991$. Se realizó un Análisis de Residuales, siendo la sumatoria de los mismos: $-5,55 \times 10^{-17}$. Además se realizó el Análisis del Factor Respuesta, el cual se mantuvo constante a lo largo del rango de concentración de trabajo, con ambos métodos confirmamos los resultados de la regresión.

La precisión del sistema a las tres concentraciones ensayadas fueron: para 4,60 µg/ml 0,37%, para 9,15 µg/ml 0,12% y para 18,30 µg/ml 0,09%.

Los cocientes obtenidos entre las Absorbancias a 230 y 314 nm, tanto de la solución de referencia como de la solución muestra, realizados con el objetivo de evaluar selectividad, no presentan diferencias significativas, demostrando que no existen interferencias por parte de los excipientes u otras impurezas que pudieran estar presentes.

El estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de todos los productos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos, figuran en la Tabla 1. Salvo los casos que se aclara expresamente en la tabla, las recomendaciones indicadas son iguales en el envase secundario (caja) como en el prospecto.

Los resultados obtenidos del ensayo de identidad nos indican que todos los productos cumplen con este ensayo. En la Figura 2 se observan los espectros superpuestos del producto A y de RNT, solución de referencia.

Muestra	Descripción de los Comprimidos	Condiciones de Almacenamiento
A	Recubiertos, amarillo anaranjados, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger de la luz.
B	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados	NO DA INFORMACIÓN NI EN EL PROSPECTO NI EN LA CAJA
C	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar entre 15 y 25 °C y al abrigo de la luz.
D	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Caja: conservar a temperatura y humedad ambiente. Prospecto: conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30 °C.
E	Recubiertos, rosa pálido, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en sitio fresco entre 4 y 25 °C, al abrigo de la luz.
F	Recubiertos, anaranjados, redondos, bicóncavos, no ranurados, olor desagradable.	Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente controlada entre 10 y 25 °C.
G	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15 y 30 °C).
H	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en lugar fresco y seco.
I	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Caja: NO DA INFORMACIÓN Prospecto: No se requiere condiciones especiales de almacenamiento.
J	Recubiertos, anaranjados, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Mantener a temperatura ambiente controlada entre 15 y 30 °C, al abrigo de la luz y humedad.
K	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C).
L	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en su envase original, protegido de la humedad a temperatura no mayor de 30 °C.
M	Recubiertos, amarillo anaranjados, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Caja: conservar a una temperatura entre 15 y 30 °C. Prospecto: Conservar a una temperatura entre 15 y 30 °C al abrigo de la luz, en su envase original
N	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en lugar fresco y seco al abrigo de la luz.
O	Recubiertos, beige claro, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Mantener entre 15 y 30 °C.
P	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en envases fotoprotectores con cierre ajustado.
Q	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25 °C Caja: NO DA INFORMACIÓN Prospecto: Proteger del calor y de la luz directa. No guardar en el baño o en lugares de elevada humedad.
R	Recubiertos, rosas , redondos, bicóncavos, no ranurados.	Caja: Conservar en lugar fresco y seco. Proteger de la luz. Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco.
S	Recubiertos, anaranjados, redondos, bicóncavos, ranurados, olor desagradable.	Caja: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25 °C. Prospecto: Conservar en lugar seco a una temperatura de 8 a 30 °C, en su estuche original.
T	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, uni ranurados, olor desagradable.	Caja: Mantener en ambiente fresco y seco. Prospecto: Mantener a una temperatura entre 15 y 30 °C, lejos de la luz directa y el calor.
U	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, logo en ambas caras bajo relieve.	Caja: No se requiere condiciones especiales de almacenamiento. Prospecto: Mantener a una temperatura inferior a 30 °C.
V	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, ranurados, logo en ambas caras bajo relieve	Caja: Mantener en ambiente fresco y seco. Prospecto: Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25 °C. Variación admitida entre 15 y 30 °C.
W	Recubiertos, amarillos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Caja: NO DA INFORMACIÓN Prospecto: Conservar a temperatura ambiente, fuera del alcance de la luz directa y en lugar fresco y seco (preferentemente hasta 30 °C).
X	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, no ranurados.	Mantener entre 15 y 30 °C. Conservar en envases fotoprotectores con cierre ajustado.
Y	Recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos no ranurados.	Conservar a temperatura ambiente, en lugar seco y al abrigo de la luz.

Tabla 1. Descripción de los comprimidos e información sobre las condiciones de almacenamiento de los productos.

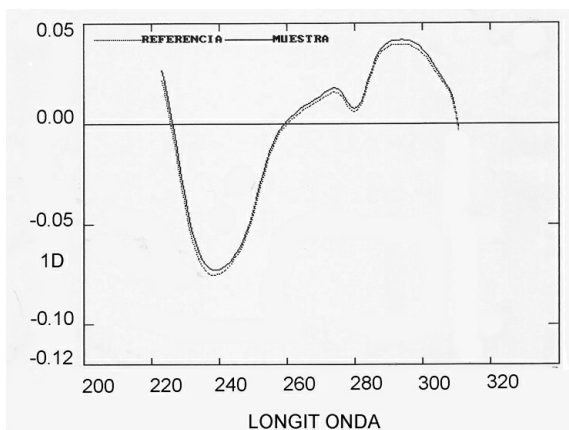


Figura 2. Derivada Primera del Producto A (Muestra) y de la Solución de Referencia de Ranitidina.

En las Tablas 2, 3 y 4 figuran los resultados obtenidos luego de realizar los ensayos de control de calidad. Debido a la gran cantidad de productos ensayados los resultados de los perfiles de disolución son volcados en la Tabla 5, y no en un gráfico, para su mejor comprensión. Se tabulan los valores medios, para los 6 comprimidos ensayados y la desviación estándar de la media (Sm) y en el caso de los productos que pasaron a la etapa S2 se promedian los 12 valores obtenidos.

DISCUSIÓN

El estudio de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las recomendaciones de la OMS que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos ¹⁴. Partiendo del concepto que la indicación correcta debería ser “conservar entre 15-30 °C, protegido de la luz y la humedad”, los resultados de este análisis nos demuestran, en primer lugar, que existen productos donde no es coincidente la información brindada en la caja con la del prospecto y por otro lado si tenemos en cuenta que los factores que más perjudican a este principio activo son la luz y la humedad, no todos los productos lo indican. Para afirmar esto nos remitimos a las recomendaciones de conservación que figuran en la monografía de los comprimidos de RNT, tanto de BP como de USP ^{12,13}. Respecto a la temperatura, no en todos los productos recomiendan proteger de la temperatura y además no hay coincidencia en el rango de temperatura óptima para su conservación. Mientras que en algunos productos se recomienda conservarlo

en lugar fresco, a temperatura ambiente ó a temperatura ambiente controlada, en otros se especifican temperaturas que oscilan entre 4 a 30 °C ó una indicación de “proteger del calor”, sin mayores precisiones e incluso en dos productos se expresa que no se requieren condiciones especiales de almacenamiento. Esta diversidad de recomendaciones respecto a la temperatura debería ser unificada por parte de los productores o exigida por las autoridades sanitarias, sobre todo teniendo en cuenta que para las Farmacopeas internacionales referencias como “sitio fresco” significa entre 8 y 15 °C, que “temperatura ambiente” es la temperatura predominante en el lugar de trabajo y que entonces lógicamente esta temperatura será distinta según el sitio geográfico en el cual se almacene el producto, y que “temperatura ambiente controlada” está establecida expresamente entre 20 y 25 °C.

Luego de este análisis concluimos que los

Muestra	Contenido de ranitidina (%SVD ± CV) ⁽¹⁾ - (n=3)	Uniformidad de unidades de dosificación	
		Rango (%SVD)	CV ⁽²⁾
A	96,7 ± 0,69 ^a	85,0 - 98,5 ^b	4,89
B	91,6 ± 0,80	95,6 - 99,8	1,31
C	100,6 ± 0,74	89,0 - 103,8	4,60
D	99,3 ± 1,64	99,8 - 104,3	1,73
E	102,6 ± 0,15	78,9 - 105,9	7,74
F	99,1 ± 2,42	86,6 - 101,1	4,23
G	95,7 ± 0,72	85,1 - 99,3	4,57
H	88,8 ± 1,70 ^c	83,7 - 92,2	3,44
I	97,9 ± 0,91	91,0 - 102,9	3,36
J	93,5 ± 0,95	87,1 - 105,6	5,37
K	100,8 ± 0,69	92,0 - 100,2	2,88
L	97,7 ± 1,02	96,1 - 99,4	0,97
M	97,4 ± 0,98	95,0 - 101,9	2,50
N	98,1 ± 0,92	86,5 - 92,1	2,28
O	97,8 ± 1,25	90,0 - 109,3	5,02
P	96,5 ± 0,18	90,2 - 103,1	4,38
Q	98,8 ± 0,85	92,8 - 104,8	3,95
R	100,8 ± 1,46	93,4 - 99,8	2,20
S	99,9 ± 0,26	96,2 - 106,0	3,26
T	103,6 ± 1,70	96,8 - 110,8	3,92
U	97,7 ± 1,19	94,4 - 111,0	4,83
V	100,16 ± 2,59	93,33 - 103,33	3,14
W	102,1 ± 1,38	88,4 - 98,2	3,13
X	104,1 ± 0,14	97,8 - 102,5	1,56
Y	104,8 ± 1,01	94,6 - 111,7	5,72

Tabla 2. Resultados del contenido de Ranitidina y del ensayo de uniformidad de unidades de dosificación. (1) Porcentaje sobre valor declarado ± coeficiente de variación, (2) CV del valor medio para n=10. Especificaciones: ^a 95,0-105,0% SVD (BP) y 90-110% SVD (USP); ^b 85-115% SVD y CV ≤ 6%; ^c n=6.

Muestra	%Disuelto 45 min.						Especificaciones USP
	Comprimido N°						
	1	2	3	4	5	6	
A	0,30	0,78	2,54	0,08	0,08	5,88	NO CUMPLE
B	85,20	92,04	97,67	88,84	95,12	90,67	CUMPLE
C	96,01	92,74	102,84	93,18	95,86	104,11	CUMPLE
D	104,88	94,87	100,60	86,81	98,55	91,14	CUMPLE
E	98,28	27,03	70,78	99,04	67,14	33,59	NO CUMPLE
F	90,78	77,37	83,45	97,22	83,40	94,00	NO CUMPLE
G	92,09	88,64	99,59	87,53	101,36	91,02	CUMPLE
H	26,17	34,40	30,49	38,14	30,41	30,87	NO CUMPLE
I	98,54	97,28	99,53	98,60	97,11	96,44	CUMPLE
J	91,00	93,28	105,5	86,75	100,00	100,07	CUMPLE
K	97,24	87,53	87,14	98,73	86,53	100,18	CUMPLE
L	89,63	92,36	95,58	95,61	94,32	98,11	CUMPLE
M	80,62	101,08	99,90	103,07	95,67	90,99	CUMPLE
N	94,70	88,14	82,93	91,07	92,50	92,47	CUMPLE
O	72,24	100,49	96,45	77,54	72,22	83,12	NO CUMPLE
P	87,84	88,32	92,37	97,49	86,28	88,00	CUMPLE
Q	97,73	99,62	102,80	101,74	98,97	98,62	CUMPLE
R	99,64	92,22	100,57	101,76	86,02	99,52	CUMPLE
S	90,95	80,67	79,23	87,90	88,44	87,63	NO CUMPLE
T	101,65	101,16	101,19	100,74	103,55	100,07	CUMPLE
U	96,01	92,18	87,71	93,00	96,63	98,61	CUMPLE
V	85,50	88,00	88,73	85,00	85,79	90,26	CUMPLE
W	87,75	82,91	80,88	88,19	86,06	90,37	NO CUMPLE
X	94,67	89,75	101,56	92,42	93,19	99,91	CUMPLE
Y	100,32	100,76	93,50	95,62	93,36	102,72	CUMPLE

Tabla 3. Test de disolución. Etapa S1.

Muestra	% Disuelto 45 min.						Valor Medio (S1+S2)	Especificaciones USP
	Comprimido N°							
	7	8	9	10	11	12		
F	89,75	86,48	80,50	92,17	78,44	88,03	86,80	CUMPLE
O	85,23	78,56	75,58	88,06	76,14	87,06	82,72	CUMPLE
S	87,52	93,26	87,69	86,70	87,72	89,22	87,24	CUMPLE
W	89,37	100,60	93,39	80,24	96,28	88,17	88,68	CUMPLE

Tabla 4. Test de disolución. Etapa S2.

productos J, N, O, Q, R, T, W, X, Y, son equivalentes en cuanto a la información brindada, la cual es completa respecto a temperatura, luz y humedad. En los productos B e I, tanto en la caja como en el prospecto, no aparece ninguna información sobre su conservación. Los productos D, F, H, L, P, S y V no indican protección respecto a la luz, mientras que A, C, E y M no lo hacen respecto a la humedad. G, K y U solamente indican la temperatura de conservación.

Por otra parte los productos D, H y R, declaran contener 150 mg de Clorhidrato de Ranitidina en lugar de Ranitidina base, lo correcto sería declarar Ranitidina (como clorhidrato) 150 mg,

lo cual equivale a 167,40 mg de Clorhidrato de Ranitidina.

Respecto a los controles de calidad, se comprobó que no todos los productos se comportan en forma similar. Realizando un análisis de los resultados podemos apreciar que, en cuanto al contenido de RNT, tres productos, B, H y J, no cumplen con las especificaciones de BP, mientras que el producto H no cumple tampoco con las de USP, en el caso de este producto se ensayaron mayor cantidad de muestras siendo el resultado final de 88,8% SVD. Tampoco este producto cumplió con el Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación en su primera eta-

Muestra	Tiempo (min)				
	5	15	30	45	60
A	0	0,17±0,07	0,60±0,34	1,61±0,93	4,25±2,75
B	16,47±1,69	63,84±4,75	86,72±4,13	90,22±2,95	93,08±2,50
C	38,84±4,22	84,37±5,49	94,40±3,38	97,46±1,99	97,57±2,64
D	26,05±1,60	68,82±2,94	86,87±3,95	96,14±2,68	99,32±1,97
E	2,00±1,15	17,16±8,07	41,51±14,69	65,98±12,55	86,13±5,88
F	18,67±1,05 ^a	56,71±2,63	75,75±3,73	86,80±1,74	88,84±1,58
G	19,48±1,44	67,01±4,49	86,08±4,62	91,31±3,43	93,58±2,30
H	0,20±0,08	2,16±0,72	19,60±2,02	31,75±1,66	57,98±7,43
I	16,88±2,10	63,54±2,82	99,76±3,01	97,92±0,47	101,60±2,86
J	11,91±0,83	55,94±1,96	89,89±3,24	96,10±2,83	97,91±2,69
K	22,19±1,02	79,27±7,59	89,19±5,10	90,62±4,16	94,04±4,40
L	19,60±1,83	67,76±4,19	89,44±1,90	94,27±1,20	95,11±1,61
M	37,36±3,37	80,96±7,03	90,64±4,60	95,22±3,41	96,15±2,21
N	42,35±5,30	76,53±5,82	85,28±3,41	89,41±2,53	90,15±1,68
O	17,85±0,81 ^a	48,34±1,84	75,67±3,08	81,85±1,92	90,88±1,87
P	23,00±2,28	68,52±3,34	83,44±2,33	87,29±1,52	88,67±1,11
Q	28,53±1,36	87,99±3,56	101,32±1,15	101,36±1,95	101,46±0,82
R	18,08±1,89	65,28±4,17	93,52±2,68	98,18±3,42	98,42±2,87
S	38,01±1,71 ^a	66,45±1,52	80,65±1,33	87,24±1,06	92,45±0,83
T	87,91±0,62	94,67±0,70	100,23±0,79	101,39±0,48	103,77±0,64
U	22,00±1,02	64,25±2,18	88,48±2,40	94,02±1,59	97,57±1,32
V	28,03±0,94	44,91±0,46	66,99±1,41	87,21±0,78	100,39±0,68
W	18,83±1,31	56,18±2,82	80,44±2,70	88,68±1,66	93,37±1,43
X	44,55±8,02	85,31±5,32	92,85±2,03	95,25±1,87	97,28±1,10
Y	40,11±2,44	84,17±3,63	93,65±2,04	97,71±1,66	101,62±0,55

Tabla 5. Perfiles de Disolución de Ranitidina. %Disuelto, Valor Medio±Sm (n=6); a_n=12.

pa, ni con el Ensayo de Disolución, ya que en la etapa primera, S₁, los 6 comprimidos ensayados liberan aproximadamente un 30% de la cantidad declarada de RNT, por lo cual no se justifica pasar a las otras etapas, concluyéndose que no cumple el ensayo en ninguna de las etapas, S₁, S₂ y S₃. El producto E no cumple con el Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación en su primera etapa, tanto por el contenido de RNT como por el CV encontrado con los primeros 10 comprimidos ensayados, en cuanto a su comportamiento en la primera etapa del Ensayo de Disolución es muy variable, mientras dos comprimidos cumplen con las especificaciones los restantes cuatro no lo hacen, liberando un porcentaje tan bajo de RNT que tampoco se justifica pasar a las siguientes etapas. El producto A es el que presenta un comportamiento en el Ensayo de Disolución más problemático, ya que si bien cumple con el contenido declarado de RNT y con el Ensayo de Uniformidad de Dosis, solo libera un porcentaje extremadamente bajo de principio activo, en el caso de este producto se ensayaron tres lotes distintos, registrándose resultados de disolución similares. Realizamos una comparación de los perfiles de disolución, entre todos los productos y el producto U,

seleccionado porque es el de referencia, mediante una aproximación matemática utilizando un modelo independiente del proceso de disolución¹⁵. Este modelo establece el cálculo de un factor de similitud (f₂) a partir de la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{n}}} \cdot 100 \right]$$

en la que *n* es el número de puntos experimentales y *Rt* y *Tt* equivalen al porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo, correspondiente al producto de referencia (U) y a cada producto evaluado, respectivamente. Este factor de similitud puede estar comprendido entre 100 para curvas superponibles y 0, pero desde un punto de vista práctico un valor comprendido entre 50 y 100 puede ser considerado indicativo de similitud de curvas. Para su aplicación hemos considerado que los tiempos de toma de muestra sean los mismos para los perfiles sometidos a

comparación y una vez alcanzado el 85% de la cantidad máxima susceptible de disolverse en el producto de referencia, tan solo hemos utilizado un punto experimental.

Los resultados de este análisis, realizado según las condiciones anteriormente descritas, nos demuestra que si bien los productos A, C, E, H, M, N, O, Q, S, T, V, X e Y no son similares con el producto U, presentando valores de f_2 entre 9 y 49, podemos hacer una diferenciación entre los que poseen perfiles de disolución más bajos que el producto de referencia y los que su perfil es mayor que el mismo, como son los productos C, M, Q, T, X e Y. Este hecho es remarkable ya que, a pesar de ser el producto U el de referencia, no presenta el perfil de disolución mayor con respecto a los productos ensayados. Con respecto a los restantes productos pueden ser considerados similares, en base al valor de f_2 obtenido.

CONCLUSIONES

No todos los productos que contienen RNT 150 mg, formulados como comprimidos, disponibles en las farmacias a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento, siendo este comportamiento una constante en los distintos estudios realizados con otros principios activos formulados como comprimidos. Tampoco todos coinciden al rotular el contenido del principio activo en base a la fracción terapéuticamente activa presente en los comprimidos. En cuanto a los ensayos de calidad, los productos A, B, E, J, H, N, O, S y V al no poder ser considerados equivalentes al resto de los productos ensayados, podrían ofrecer algún tipo de inconvenientes en el momento de su intercambiabilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Volonté M.G., M.A. Viñas, P. M. de Buschiazzo, M.V. Piersante, M.C. Escales, C. Gorriti (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 391-7.
2. Volonté M.G., C. Gorriti, M.C. Escales (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 388-94.
3. Volonté M.G., M.C. Escales, C. Gorriti (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 538-42
4. Amidon, G.L., H. Lennernas, V.P. Shah & J.R. Crison (1995) *Pharm. Res.* **12** (3): 413-20.
5. Kortejärvi H., M. Yliperttula, J.B. Dressman, H.E. Junginger, K.K. Midha, V.P. Shah, D.M. Barends (2005) *J. Pharm. Sci.* **94**: 1617-25.
6. Monografías de drogas (en CD-ROM) CIMF, Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Buenos Aires (Argentina) 2003.
7. Goodman & Gilman (1996) "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" (McGraw-Hill Interamericana, ed.) México, D.F., Vol. 1, págs. 968-71.
8. Bourdet D.L., J.B. Pritchard, D.R. Thakker (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **315** (3): 1288-97.
9. Appendix IIB (2003) *Ultra-violet and Visible spectrophotometry*, en: British Pharmacopeia, (Versión en CD-ROM).
10. USP23/NF18 (1995) *Validation of Compendial Methods*, págs. 1982-4.
11. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 (2003) <1130> *Validación de Métodos Analíticos* p. 403.
12. British Pharmacopeia (2003) *Monograph Ranitidine tablets*. (Versión en CD-ROM)
13. USP28 (2005) *Monograph Ranitidine tablets*, p. 1704-5.
14. World Health Organization (1997) *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, p. 97, Ginebra.
15. Domenech Berrozpe J., J. Martínez Lanao & J.M. Plá Delfina (1998) "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, págs. 271-2.