

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN ESTABLE DE RANITIDINA HCL FORMA II

Vicente José Gutiérrez Coronado; Guillermo Torrado Durán; Joaquín García Torrent.

Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá.

Resumen / Abstract

La ranitidina clorhidrato forma I es una sustancia que ha demostrado ser un agente altamente efectivo en la curación de la úlcera y en el tratamiento de otras afecciones donde se desea una reducción de la secreción gástrica y de la liberación de ácido. Durante varios años ha estado disponible, bajo prescripción médica, en todo tipo de formulaciones y actualmente también se comercializa como Especialidad Farmacéutica Publicitaria, a una concentración de 75 mg/comprimido.

El objetivo de los estudios de desarrollo es elaborar una formulación estable en forma de comprimidos, que contengan como principio activo ranitidina hidrocloruro forma II, y demostrar la estabilidad de la misma durante el periodo de validez propuesto, así como la fabricación de la formulación propuesta que debe ser estable, eficaz y segura, con una concentración de 75 miligramos por unidad de dosis (comprimidos).

Introducción

La ranitidina existe en dos formas polimórficas conocidas como Forma I y Forma II. En este trabajo se utiliza la Forma II para la fabricación de los comprimidos

Las drogas y los excipientes farmacéuticos pueden cristalizarse en distintas estructura cristalográfica (organismo polimorfo, modificación cristalina). Aunque los organismos polimorfos de una sustancia comparten la misma fórmula química, las diferencias en la estructura cristalina

pueden afectar a los parámetros fisicoquímicos de la sustancia tales como solubilidad, coeficiente de disolución, densidad, dureza, forma, características ópticas y eléctricas, espectros electromagnéticos, difractograma, etc. . (Haleblan y McCrone 1969)⁽¹⁾, lo cual puede afectar a características farmacéuticas importantes de la droga tales como biodisponibilidad y estabilidad, así como la tecnología de la formulación de la forma de dosificación (Byrn et al., 1995)⁽²⁾.

Se ha demostrado que la ranitidina-HCl puede existir en dos modificaciones polimórficas, formas I e II (Hohnjek et al. 1986)⁽³⁾, Carstensen y Franchini 1995)⁽⁴⁾ así como en varias formas pseudopolimórficas, por ejemplo en las modificaciones cristalinas que contienen las moléculas de solventes como etanol o isopropanol (Madan y Kakkar 1994)⁽⁵⁾.

El polimorfo II presenta dos ventajas respecto a la I. Puede ser preparado y aislado usando ácido clorhídrico concentrado en lugar de cloruro de hidrógeno gas, que se requiere para la forma I. Además posee mejores características de secado y filtración. Estas dos ventajas hacen que la forma II sea más sencilla de manejar en formulación farmacéutica ⁽⁶⁾.

El proceso para producir la forma II es por cristalización de una solución de ranitidina I en alcohol isopropílico. La ranitidina isoforma II tiene características de ser más dura y más densa, y de proporcionar cristales clasificados más grandes, que le da una filtración aceptable y mejores características de secado. Se distingue de la forma I por dos características que reflejan

estas características: densidad aparente y densidad aparente compactada.

Sin embargo, la información detallada concerniente a las diferencias en la estructura molecular ⁽⁷⁾ (Fig.1 y Fig.2) puede obtenerse a partir del microscopio de luz polarizada, pero técnicas como la Espectroscopia IR son de mayor sensibilidad en la detección de cambios en la estructura molecular. El espectro IR se muestra en la Fig.3 ⁽⁸⁾

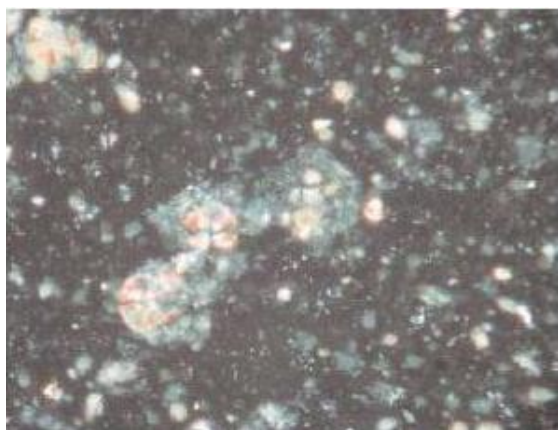


Figura 1-Cristales de Ranitidina forma I

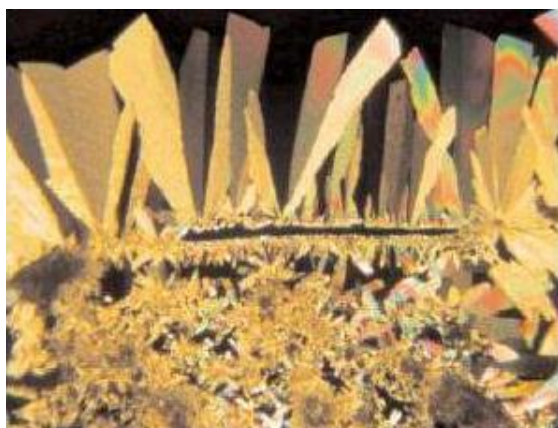


Figura 2- Cristales de Ranitidina forma II

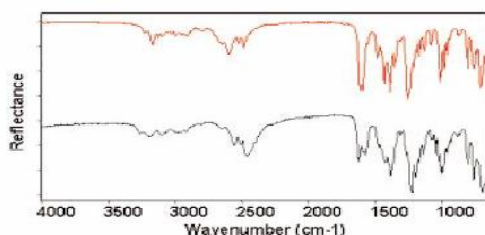


Figura 3-Espectro IR. Forma I. Forma II

Con respecto a la determinación de impurezas, las diferencias en la composición polimorfa de ciertas sustancias medicinales ⁽⁹⁾ y productos genéricos tales como la ranitidina, no son directamente relevantes en la determinación de la identidad de las impurezas en estos medicamentos.

Materiales y Métodos

Se ha pretendido la fabricación de una formulación de comprimidos que debía de ser estable, eficaz y segura, con una concentración de 75 miligramos por unidad de dosis (comprimidos).

Principio activo.

El hidrocloreuro de ranitidina es un derivado amino alquil furano sustituido que actúa inhibiendo de manera competitiva la interacción de la histamina con los receptores H₂, de forma muy selectiva, y con efecto mínimo o nulo sobre los receptores H₁ u otros tipos de receptores.

El principio activo, *ranitidina clorhidrato forma II*, es un producto bien conocido y está incluido en las principales farmacopeas (*Ph. Eur., USP, R.F.E.*)

Los ensayos analíticos, descripción de métodos y propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas del principio activo de la presente formulación coinciden fundamentalmente con los descritos en la *Ph. Eur. vigente., (1999:0946), / R.F.E. vigente (2002:0946).*

Excipientes utilizados.

Como la ranitidina es sensible a la humedad se decidió la elaboración tipo anhidra, por compresión directa.

Los mejores excipientes para este proceso fueron el Avicel PH 102, como agente de compresión directa y para adecuarse a los requerimientos de la USP se incorporó en la fase externa del comprimido la croscarmelosa sódica que como buen disgregante mejoraba mucho la velocidad de disolución. Como lubricante-antiadherente se añadió el estearato magnésico. Como el factor crítico, ya destacado, en la formulación es la humedad ambiental, durante el proceso de fabricación y almacenamiento se establecieron unas condiciones críticas

ambientales y se incorporo en la formulación el sílice coloidal.

Para aumentar el aislamiento del principio activo, y enmascarar sus propiedades organolépticas, se recubrieron los comprimidos a base de compuestos celulósicos y dióxido de titanio. Se comprobó que no interferían en la velocidad de disolución.

Acondicionamiento primario.

Basándonos en las características del ingrediente activo y de los excipientes que constituyen nuestra formulación en comprimidos recubiertos, así como en los estudios de estabilidad realizados, que incluyen los encaminados a determinar la compatibilidad con el acondicionamiento primario, se considera que el acondicionamiento primario en blister de aluminio/aluminio es perfectamente compatible y eficaz para garantizar la estabilidad durante el periodo de validez propuesto.

Todos los materiales que integran el blister cumplen con las especificaciones de las directivas y farmacopeas europeas, y están autorizados para su uso farmacéutico.

Los comprimidos se presentan en blister de aluminio/aluminio, teniendo en cuenta características previamente reseñadas.

Estudios de disolución in Vitro.

Se han realizado estudios de disolución "in vitro" para comprobar la suficiente y adecuada liberación del principio activo de la formulación farmacéutica.

El ensayo de disolución se ajusta a los requerimientos de la USP: se realiza en el aparato II (de paletas), utilizando agua desmineralizada (900 ml) como medio de disolución a 37 °C y 50 rpm. La ranitidina clorhidrato polimorfo II liberada se analiza mediante espectrofotometría UV a 314 nm.

El ensayo de rutina queda establecido para 12 comprimidos de tres lotes pilotos de 30.000 comprimidos cada uno, RAN-1, RAN-2 y RAN-3.

Aparato: Ap. II USP (Paletas)
Medio de disolución: Agua desmineralizada
Volumen: 900 ml
Temperatura: 37 °C ± 0,5 °C

Velocidad de agitación: 50 rpm
Muestreo: 10, 20, 30 y 45 minutos.
Recogida de muestra: Colector.
Especificación USP: ≥ 80 % se disuelve en 45 minutos.
Método analítico: Espectrofotometría UV a 314 nm.

Resultados y Discusión.

Con los datos referentes a los excipientes a utilizar, sus características y compatibilidad con el principio activo y la formulación, se presenta la siguiente fórmula (Tabla 1), que corresponde a una formulación en comprimidos recubiertos cuyos núcleos se obtienen por compresión directa y a los que se aplica, en una fase subsiguiente una solución de recubrimiento, Todo ello definido en un proceso de fabricación que esquematizamos como diagrama de flujo y sobre el que se establecen los controles especificados como críticos.

Tabla 1 - Fórmula

<i>Componentes</i>	<i>Cantidad mg/comp</i>	<i>Función</i>
<i>Ranitidina HCl (forma-II)</i>	<i>83,70 mg</i>	<i>Principio activo</i>
<i>Sílice coloidal anhidra</i>	<i>0,50mg</i>	<i>Deslizante Antiapelmazante</i>
<i>Celulosa microcristalina</i>	<i>100,65 mg</i>	<i>Diluyente</i>
<i>Croscarmelosa sódica</i>	<i>20,00 mg</i>	<i>Disgregante</i>
<i>Estearato magnésico</i>	<i>0,15 mg</i>	<i>Lubrificante</i>
<i>Opadry II YS-22-18096</i>	<i>7,0 mg</i>	<i>Agte. de recubrimiento</i>
<i>Agua purificada</i>	<i>ND</i>	<i>Dte. de recubrimiento</i>
<i>Talco</i>	<i>c.s.</i>	<i>Deslizante Antiapelmazante</i>

Proceso de fabricación.

Fórmula de fabricación.

Fórmula de fabricación para un lote de 30.000 comprimidos o 6,15 Kg de mezcla de compresión.

Tabla 2- Núcleo

Componente	Mg/comprimido	g / lote
Ranitidina HCl	83,70	2.511,0
Avicel PH 102	100,65	3.019,5
Ac-di-sol	20,00	600,0
Aerosil 200	0,50	15,0
Estearato magnésico	0,15	4,5
Total núcleo	205,0 mg	6.150,0 mg

Tabla 3 - Recubrimiento

Componente	Mg/comprimido	g/lote
Opadry II YS-22-18096*	7,0	210,0
Agua purificada*	ND	1.817,0
Talco*	c.s.	8,0
Total recubrimiento	7,0 mg	2.035,0 g

ND: No detectado en el producto final.

(*) Se incluye una sobredosificación del 50% para compensar la pérdida durante el rociado.

(**) El talco se esparce alrededor de la superficie del bombo de recubrimiento para mejorar el flujo de los comprimidos. No se incluye como cantidad unitaria en la fórmula porque la cantidad presente en los comprimidos recubiertos no se puede estimar: parte adherida al tambor y parte adherida a los comprimidos y, además, desaparece parcialmente de los comprimidos en el posterior manejo de los mismos.

Material utilizado.

1. Maquinaria.

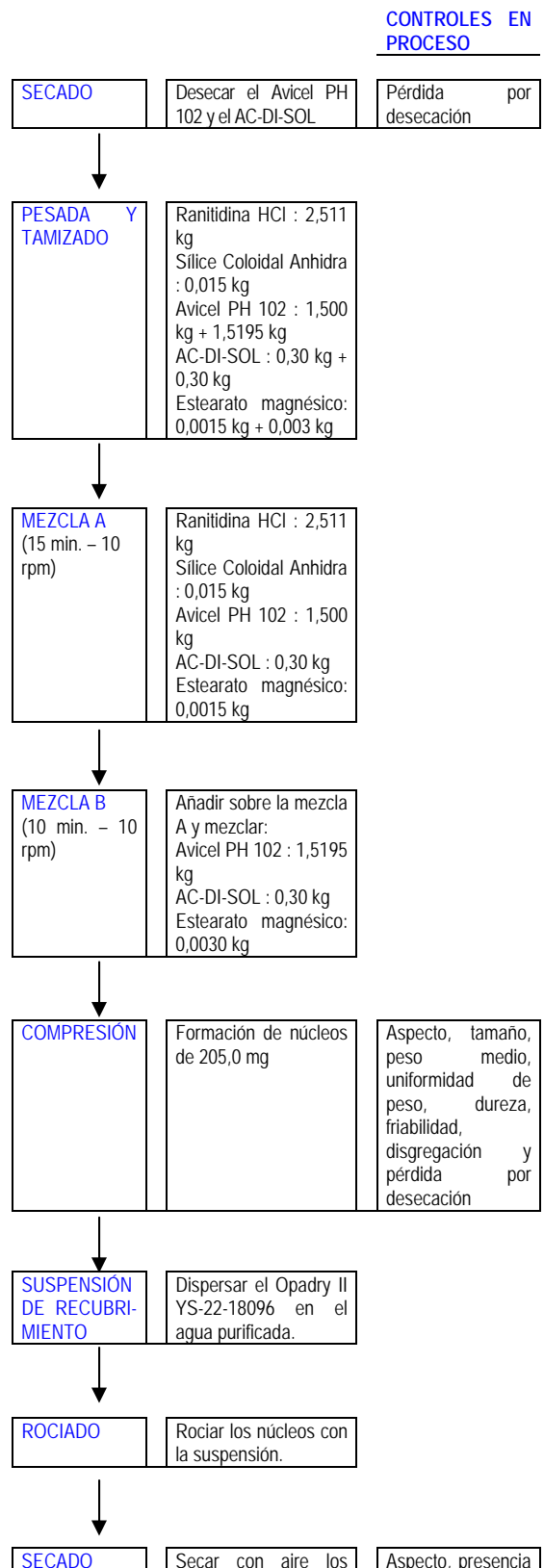
Básculas, tamizadora, máquina de comprimir, Balanza, equipo de recubrimiento, mezclador y línea de acondicionado.

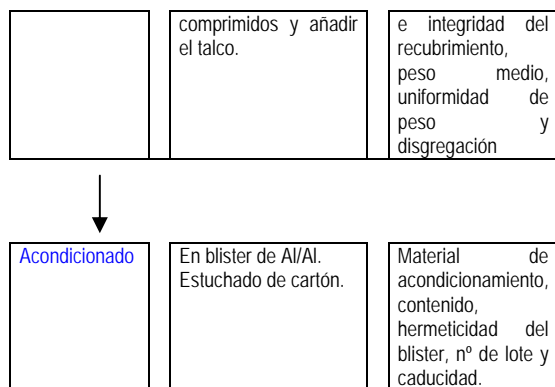
Todos estos equipos se encuentran perfectamente cualificados y limpios, y convenientemente identificados y etiquetados, los instrumentos se hallan además calibrados

2. Utillaje.

Tamices, herramientas y espátulas.

Tabla 4-Diagrama de fabricación.





Conclusiones.

- Se consigue una formulación estable en forma de comprimidos que contienen como principio activo *ranitidina clorhidrato isoforma II*.
- Se incorpora en la formulación sílice coloidal (Aerosil 200) lo que evita los problemas derivados de la humedad.
- Se consigue superar la velocidad de disolución de los comprimidos industriales existentes mediante el uso de un avanzado disgregante: la croscarmelosa sódica.
- Se consigue por primera vez una elaboración anhidra por compresión directa, utilizando Avicel y obviando los problemas de hidrólisis del principio activo.
- Se recubren los comprimidos con una mezcla de compuestos celulósicos y dióxido de titanio (Opadry) para soslayar la fotosensibilidad del fármaco, sin interferir en la velocidad de disolución.
- Se pone en marcha y se valida un método de valoración de *ranitidina clorhidrato* por HPLC.

Bibliografía

1. Haleblan, J.K. and McCrone, W., Pharmaceutical applications of polymorphism. *J. Pharm. Sci.* 58(8) 911-929 (1969).
2. Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M., Hoiberg, C. and Poochikian, G., Pharmaceutical solids; a strategic approach to regulatory considerations. *Pharm. Res.* 12(7), 945-954 (1995).
3. Hohnjec, M., Kufnec, J., Malnar, M. (*et al.*), Ranitidine. In: Florey, K (ed.), *Analytical profiles of drug substances*. Vol. 15, pp 533-561, Academic Press, New York (1986).

4. Carstensen, J.T., Franchini, M.K., Isoenergetic polymorphs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(5), 523-536 (1995).
5. Madan, T. and Kakkar, A.P., Preparation and characterization of ranitidine-HCl crystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20(9) 1571-1588 (1994).
6. <http://www.ll.georgetown.edu/federal/judicial/fed/opinions/02opinions/02-1590.html>
7. <http://www.sensir.com/newsensir/AppNotes/I02.pdf>
8. <http://www.ijvs.com/volume2/edition2/section2.htm>
9. Lawrence X. Yu., Polymorphism in ANDAs. GPhA API Workshop. March (2003)

Agradecimientos.

Deseamos reconocer a Laboratorios Raga, S.L la participación en este trabajo, por el acceso a sus instalaciones, la cercanía manifestada y el apoyo dado a la y compleción de este estudio.