

CONSTRUCCIÓN SIMULTÁNEA DE DOS CURVAS DE DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS UTILIZANDO DILUCIÓN EN LINEA Y METODOS QUIMIOMÉTRICOS DE ORDEN SUPERIOR. HIDROCLOROTIAZIDA-CARVEDILOL

Natalia L. Calvo, Rubén M. Maggio y Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR) y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531(S2002LRK), Rosario, República Argentina. E-mail: kaufman@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras su administración oral depende de la liberación del principio activo desde el producto formulado, de la disolución del mismo y de la permeabilidad del sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de los primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del desempeño *in vivo*. En base a esta consideración general, las pruebas de disolución *in vitro* para las formas sólidas de dosificación oral (comprimidos y cápsulas), se utilizan para (1) evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; (2) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y (3) asegurar la calidad y el desempeño consistentes del producto después de ciertos cambios [1]. Habitualmente la evaluación de dichas pruebas se lleva a cabo mediante espectroscopía UV-VIS o Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (CLAE). La espectroscopía UV-VIS presenta la desventaja de ser poco selectiva, y sensible a interferencias debido a otros componentes activos o excipientes de la forma farmacéutica ensayada. Por otro lado CLAE demanda un alto consumo de solventes orgánicos y la necesidad de utilizar mano de obra calificada.

Conjeturamos que la conjugación de un método quimiométrico de orden 2 [2] a determinaciones de disolución en el UV-VIS sería capaz de resolver ambos tipos de problemas. Por ello, en este trabajo presentamos los resultados del desarrollo y evaluación de una alternativa para construir simultáneamente dos curvas de disolución *in vitro* a partir de comprimidos de la asociación farmacológica anti-hipertensiva entre Hidroclorotiazida (HCT) y Carvedilol (CAR), utilizando el monitoreo espectrofotométrico UV-Vis en línea, acoplado a un método quimiométrico de orden superior como MCR-ALS [3].

Resultados

Las pruebas de disolución se llevaron a cabo en las condiciones establecidas por la Farmacopea Norteamericana (USP 32), evaluándose 12 comprimidos por lote [4].

Las disoluciones fueron monitoreadas entre 200 y 400 nm utilizándose un espectrofotómetro UV-VIS (Shimadzu 1601PC) y se estableció una circulación continua de líquido desde el disolutor al espectrofotómetro mediante una bomba peristáltica Minipuls 3.

Paralelamente se prepararon y midieron con el mismo sistema dos conjuntos de soluciones de calibración conteniendo los principios activos (HCT y CAR) en concentraciones que cubrieron el intervalo previsto para los analitos a disolver desde los comprimidos comerciales.

Debido a las elevadas absorbancias presentadas por las concentraciones máximas de los analitos en la prueba de disolución, se realizó una dilución en línea con medio de disolución. De este modo, las concentraciones resultantes de la mencionada dilución respetaron la ley de Beer. La Figura 1 esquematiza la metodología de trabajo empleada para la adquisición de los datos.

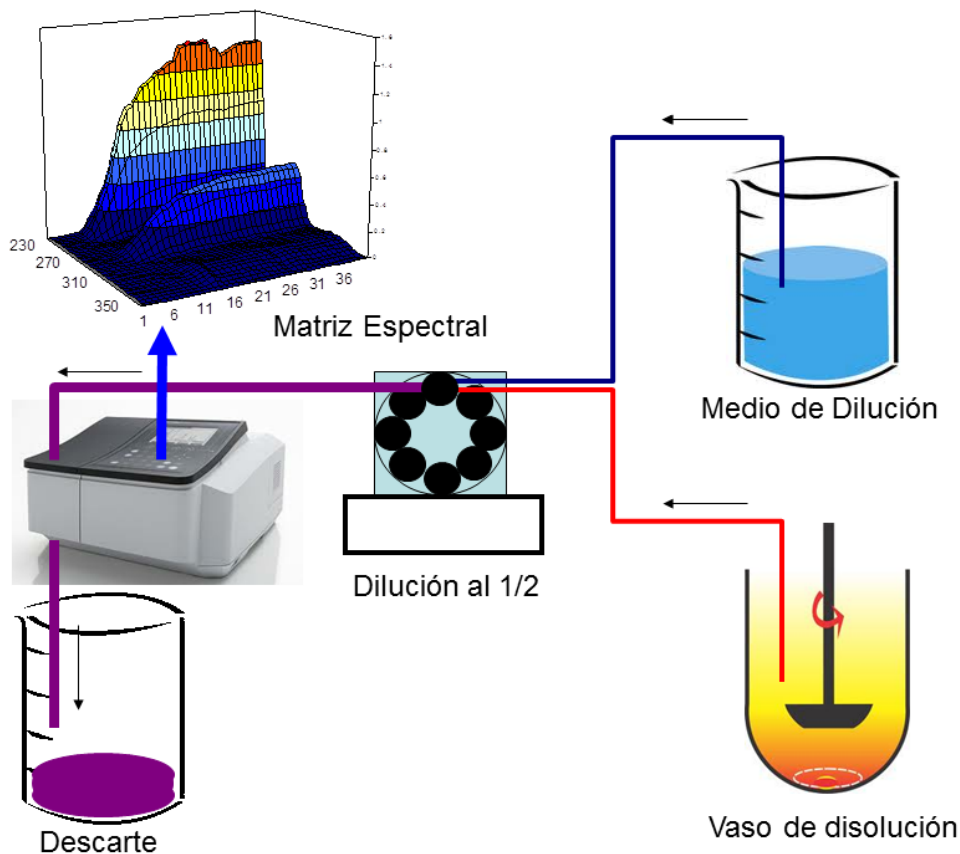


Figura 1. Diagrama de trabajo para la evaluación quimiométrica de la disolución simultánea de CAR y HCT utilizando un sistema de flujo y detección UV-Vis.

Con los datos espectrales obtenidos de este modo se construyó una matriz aumentada, conteniendo información de la calibración y la disolución. Estos datos fueron procesados mediante el algoritmo MCR-ALS y se establecieron parámetros y restricciones para el modelado (unimodalidad, no negatividad y condiciones de selectividad).

El arreglo de datos dispuestos como matriz aumentada produjo resultados satisfactorios en cuanto a los perfiles de disolución obtenidos, los que resultaron estadísticamente similares a los obtenidos por CLAE. Por su parte, los espectros de los compuestos puros obtenidos a partir del algoritmo también exhibieron similitud con los obtenidos para las soluciones de calibración, asegurando así la selectividad del método.

La exactitud y precisión del método fueron evaluadas a partir de un experimento de simulación de disolución, adicionando soluciones concentradas de CAR y HCT a un vaso del equipo de disolución, para lograr concentraciones similares a las esperadas en las distintas etapas de la disolución de un comprimido. Las recuperaciones obtenidas no resultaron ser estadísticamente diferentes a las calculadas y las dispersiones de los datos no superaron el 2% requerido por las normas oficiales.

Conclusiones

Los resultados observados permiten sugerir que el uso de MCR-ALS acoplado a la espectroscopía UV-Vis durante la evaluación de pruebas de disolución, puede ser explotado como una alternativa válida para evaluar simultáneamente la disolución de varios analitos en formulaciones farmacéuticas multicomponentes.

Esta estrategia proporciona además la oportunidad de investigar la relación entre las tasas de disolución de los componentes activos en formulaciones complejas y podría ser utilizada para correlacionar estos datos con la biodisponibilidad de los principios activo *in vivo*, lo cual resultaría en la adquisición más rápida y económica de resultados de bioequivalencia.

Referencias

- [1] a) Dressman, J. J.; Kramer, J. *Pharmaceutical dissolution testing*, Dekker, USA (2005); b) [http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory Information/Guidances/ucm200707.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/ucm200707.htm).
- [2] Bro, R. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 38 (1997) 149.
- [3] Jaumot, J.; Gargallo, R.; de Juan, A.; Tauler, R. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 76 (2005) 101.
- [4] USP Convention. USP Pharmacopoeia 32th Ed. (2009).