

## Centellografía en el Desarrollo Farmacéutico: Estudios *In Vitro* e *In Vivo* de Comprimidos de Ranitidina

Mariella A. TERÁN<sup>1</sup>, Andrea PAOLINO<sup>1</sup>, Eduardo O. SAVIO<sup>1</sup>, Javier P. GAUDIANO<sup>2</sup>,  
Alba S. LEÓN<sup>1</sup> & Malcom FRIER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Radioquímica, Facultad de Química, Av. Gral Flores 2124,  
CC 1157, CP 11800, Montevideo, Uruguay. <sup>2</sup> Centro de Medicina Nuclear,  
Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, CP 11800, Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup> Radiopharmacy Unit, Medical Physics Department,  
Queens Medical Centre, Nottingham NG7 2UH, UK.

**RESUMEN.** El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la utilidad de los estudios centellográficos *in vitro* e *in vivo* en el desarrollo de una formulación farmacéutica. Se eligió como trazador del proceso el radiofármaco <sup>99m</sup>Tc-ácido dietilentriaminopentacético, que se incorporó a 4 formulaciones (F<sub>1</sub> a F<sub>4</sub>) de comprimidos de ranitidina. Se llevaron a cabo estudios de estabilidad del radiofármaco en polvos, granulados y comprimidos. Las formulaciones en las cuales se verificó su estabilidad durante 24 h (F<sub>2</sub> y F<sub>4</sub>) fueron utilizadas para ensayos *in vitro* de disolución y desintegración y estudios en 6 voluntarios sanos. La desintegración *in vitro* e *in vivo* fue monitoreada por centellografía gamma. El radiofármaco presentó diferentes cinéticas de disolución a partir de F<sub>2</sub> y F<sub>4</sub>, siendo las respectivas constantes del mismo orden que para la ranitidina en cada formulación en estudio. La centellografía permitió establecer una correlación entre las constantes de desintegración *in vitro* e *in vivo*. Esto permitiría predecir el comportamiento en el tracto gastro-intestinal de cada formulación a partir de la desintegración *in vitro*. Los estudios centellográficos brindan información relevante con economía de tiempo en etapas de desarrollo.

**SUMMARY.** "Scintigraphy in Pharmaceutical Development Stage / *In vitro* / *In vivo* Studies of Ranitidine Tablets". Scintigraphic studies *in vitro* and *in vivo* were carried out to evaluate their utility in the development of pharmaceutical forms. A radiopharmaceutical (<sup>99m</sup>Tc-dietilentriaminopentacetic acid) was incorporated as the tracer in four tablet formulations (F<sub>1</sub> to F<sub>4</sub>) of ranitidine. Stability of the radiopharmaceutical with the excipients, granulates and tablets was assessed. Those formulations where the tracer verified stability during 24 hours (F<sub>2</sub> and F<sub>4</sub>) were tested through dissolution and desintegration studies. Scintigraphic images were acquired in gamma camera after administration of ranitidine tablets to 6 healthy volunteers. The radiopharmaceutical showed different dissolution profiles from F<sub>2</sub> and F<sub>4</sub>. The dissolution constants for ranitidine and the radiopharmaceutical had similar values in each formulation. A correlation between *in vitro*/*in vivo* desintegration was established. This would enable to predict gastro-intestinal transit from *in vitro* desintegration data. Scintigraphic studies give relevant information in short time during development stages of a pharmaceutical dosage.

### INTRODUCCIÓN

Los estudios de desarrollo de nuevas formulaciones implican transitar etapas de evaluación en el laboratorio y aquellas que cumplan con una serie de requisitos se estudiarán en voluntarios. Las etapas de desarrollo son costosas durante el "screening" necesario de un conjunto de parámetros. Los aspectos económicos se multiplican al abordar los estudios *in vivo*. Por estos motivos cualquier metodología que aporte información relevante y permita abreviar las etapas de preformulación significa un ahorro de esfuerzos económicos, humanos y de tiempo. La centellografía gamma provee rápidamente información complementaria sobre la formulación

farmacéutica que no se puede obtener por otros medios. Esta técnica puede ser usada con éxito en etapas de desarrollo, desde estudios iniciales de factibilidad hasta la determinación de parámetros específicos del producto terminado. La información generada apoya la investigación y desarrollo, los protocolos en la etapa de registro y la promoción del producto.

La centellografía gamma es una técnica imagenológica utilizada en medicina nuclear que consiste en administrar al paciente un radiofármaco (trazador radiactivo del proceso en estudio) y monitorear externamente el tránsito y distribución del mismo en el organismo, obteniéndose información anatómica y funcional a partir

**PALABRAS CLAVE:** Desarrollo, Disolución, Forma Farmacéutica.

**KEY WORDS:** Development, Dissolution, Pharmaceutical Forms.