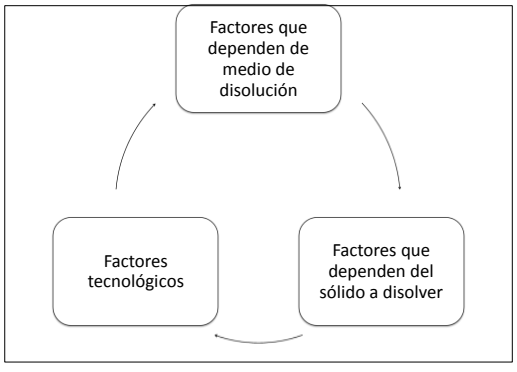
Disolución de Medicamentos

Prof. María Teresa Andonaegui A.

Fármaco disuelto

Absorción



Calidad de una forma farmacéutica. Evolución

Valoración

Estabilidad

Desintegración

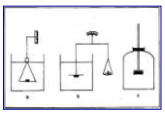
Disolución

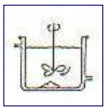
Biodisponibilidad

Calidad

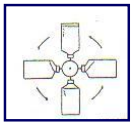
Disolución | **Según objetivo**

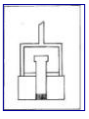
DISOLUCIÓN



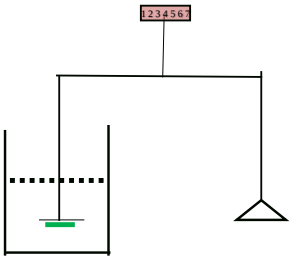


Primeras pruebas



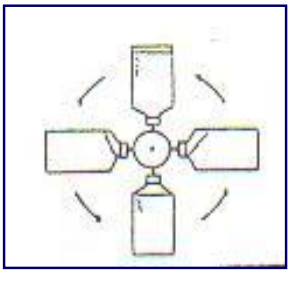


Nelson

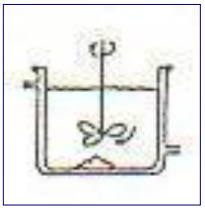


Cilindro Oscilante

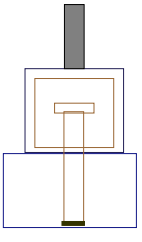
Botella rotatoria



Levy Haye



Aparato de Wood



Aparatos USP

1970 - USP XVIII 1ª Primera prueba oficial

1975 - USP aparatos 1 y 2

1990 - USP XXII aparatos 3, 4, y 5

1995 -USP XXIII Aparatos 6 y 7

Importancia Prueba de Disolución

- **Desarrollo del producto. Selección**
- **Puede ser un indicador del desempeño "in vivo".**
- **Prueba de control de calidad**
- **Aseguramiento de calidad, evaluación de lote a lote**
- **Utilizada para probar estabilidad del producto.**
- **Requisito regulatorio**

Prueba disolución

- **Inicio:** Requisitos
- **Criterio actual: Buscar** relación in vivo in vitro de una forma farmacéutica.
- **Medios de disolución**: Evolución, cambios de criterios de elección.

REQUISITOS equipos de disolución

- Simple
- Altamente reproducible
- Adaptable a automatización
- Flexibilidad
- Permitir sacar muestra representativa
- Aplicable a diferentes formas farmacéuticas
- **Sensible**
- **Reproducible**
- **Correlación in vivo in vitro**

Equipos de Disolución

CLASIFICACIÓN

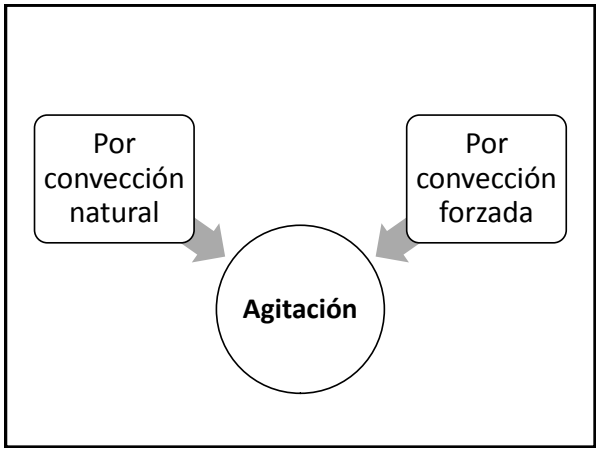
Área superficial

Constante
(K disolución intrínseca)

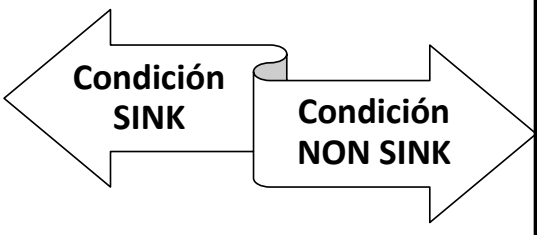
- Aparato de Wood
- Nelson

Disminuye
(K disolución aparente)

- Métodos USP



Condición DISOLUCIÓN



Toma de muestra

- Manuales
- Automáticos

MÉTODOS OFICIALES

Farmacopea Norteamericana

Farmacopea Británica

Farmacopea Europea

Farmacopea Japonesa

Aparatos de Disolución

Aparatos de disolución de la USP

Aparato 1 - Canastillo
Aparato 2 - Paleta
Aparato 3 - Cilindro Oscilante
Aparato 4 - Celda de Flujo Continuo
Aparato 5 - Paleta sobre Disco
Aparato 6 - Cilindro
Aparato 7 - Soporte de Oscilación Vertical

23

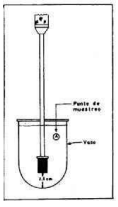
Partes del equipo de disolución

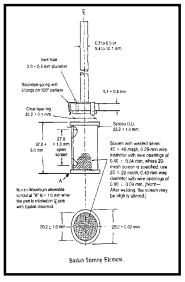
- Baño temperatura controlada
- Módulo Calefactor
- Módulo Agitador
- Vasos
- Soportes de muestra

Detalles de cada equipo en USP

Aparato 1

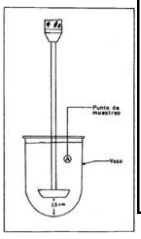
1. Vaso
2. Eje motriz metálico
3. **Canastillo cilíndrico** acero inoxidable, malla 40
4. Temperatura 37±0.05ºC
5. Baño termoregulado

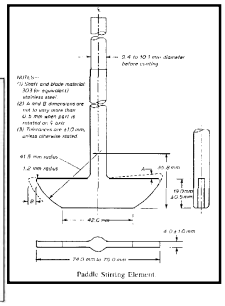




Aparato 2

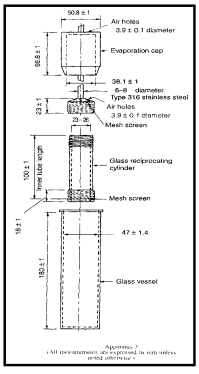
- Vaso
- Eje motriz metálico
- **Paleta metálica**, recubierta por un polímero fluorocarbonado
- Temperatura 37±0.5ºC
- Baño ermoregulado





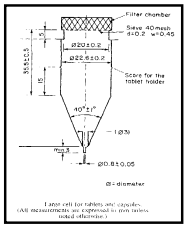
Aparato 3

- **Cilindro oscilante**
- Conjunto de vasos cilíndricos de vidrio fondo plano
- Conjunto de cilindros de vidrio con uniones de acero inoxidable y cribas de un material no adsorbente (muestra en cilindro).
- Motor



Aparato 4

- Celda de Flujo
- Reservorio y bomba para medio de disolución
- Sistema de filtrado incluido
- Baño que mantiene medio a 37 ± 0.5 ºC



Aparato 4

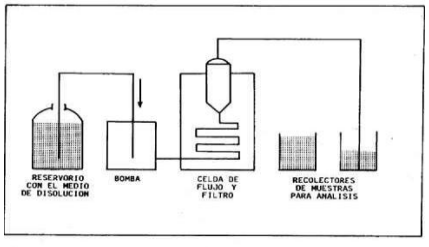
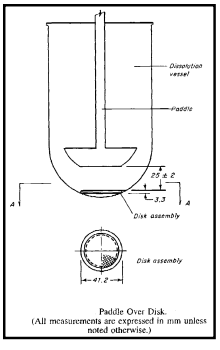


Figura 1.11 Esquema de la columna de flujo continuo.

Aparato 5

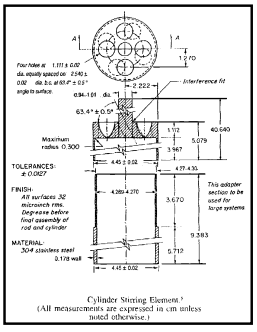
- Paleta sobre disco
- Idem Aparato 2
- Excepto Disco en el fondo del vaso



Paddle Over Disk.
(All measurements are expressed in mm unless noted otherwise.)

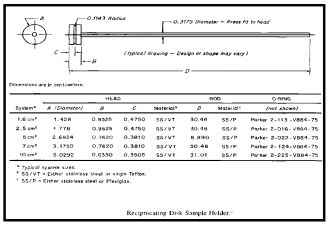
Aparato 6

- Cilindro
- Aparato1 sustitución de canastillo por un cilindro de acero inoxidable



Aparato 7

- Soporte de oscilación vertical
- Conjunto de recipientes calibrados, de vidrio u otro material inerte.
- Conjunto de soportes para muestras.
- Motor que da un movimiento oscilante



Aptitud del equipo

Calibradores USP, certificado con límites para cada lote

Comprimidos desintegrables
Prednisona. Ejemplo

Aparato	50 rpm % disuelto	100 rpm % disuelto
1		**38 - 55**
2	**38 - 48**	

Comprimidos no desintegrables:
Acido salicílico. Ejemplo

Aparato	**% disuelto en 30 minutos 100rpm**
1	23-29
2	17-24

Calibración Liberación prolongada

- Clorfeniramina tabletas liberación prolongada
- Teofilina: Liberación prolongada

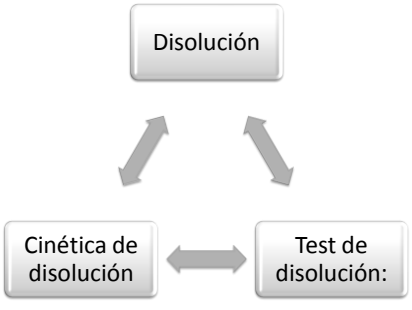
Medios de disolución utilizados en la USP

- Agua
- Ácido clorhídrico 0.1N
- Tampones pH 4-8
- Para p.a. de baja solubilidad, aumento de volumen o incorporación de tensoactivos.

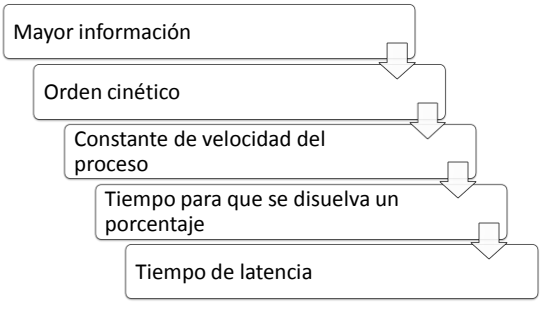
Factores importantes en pruebas de disolución

1. Medio de Disolución (Agua Desaireada, volumen y temperatura, pH)
2. Equipo (nivelación, vibración)
3. Vasos (material, temperatura, centrado)
4. Velocidad de agitación
5. Interferencia de cápsulas
6. Tiempo
7. Toma de muestra
8. Iluminación
9. Sistema filtrante
10. Método de cuantificación validado
11. Estándar

PRUEBAS de DISOLUCIÓN



Cinética de Disolución



Cinética de disolución

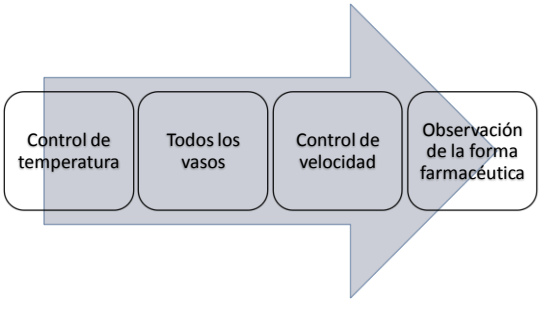
Cumplido el tiempo tomar alícuota

Reponer el medio de disolución

Filtrar alícuotas inmediatamente

Valorar el principio activo

Observaciones durante prueba de disolución



Tablas de Aceptación USP

Test de disolución

Condiciones → Etapas

↓

Tablas ← Q Tolerancia

Liberación Conventional USP

ETAPA	NÚMERO COMPRIMIDOS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad inferior a Q+ 5%
S2	6	Promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	Promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades menor que Q-15% y ninguna unidad es menor que Q-25%

Ejemplo requisitos disolución liberación convencional

- Amoxicilina comprimidos
- Medio: Agua; 900ml
- Aparato 2 – 75 rpm
- Tiempo: 90 minutos
- Q: 80%

Tabla de aceptación USP para Muestra combinada

ETAPA	NÚMERO COMPRIMIDOS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S1	6	Cantidad promedio disuelta no menor a Q+ 10%
S2	6	Cantidad promedio disuelta es igual o mayor que Q + 5%
S3	12	Cantidad promedio disuelta (S1 +S2 + S3) es igual o mayor que Q

Ejemplo muestra combinada

- Alprazolam comprimidos
- Medio: Buffer Fosfato pH 6 500ml
- Aparato 1 – 100 rpm
- Tiempo: 30 minutos
- Q: 80%

Comprimidos con recubrimiento entérico

- Etapa Ácida: 2 horas
- Etapa Buffer: 45 minutos

TABLA DE ACEPTACIÓN USP
Formulaciones entéricas. Etapa ácida

Etapa	Número comprimidos	Criterio de aceptación
A1	6	Ninguna unidad superior a 10% disuelto
A2	6	Promedio de 12 unidades (A1 + A2) no mayor a 10 % disuelto y ninguna mayor a 25% disuelto
A3	12	Promedio de 24 unidades (A1+A2+A3) no mayor a 10% disuelto y ninguna mayor al 25% disuelto

TABLA DE ACEPTACIÓN USP Formulaciones entéricas

Etapa Buffer (Tabla convencional)

ETAPA	NÚMERO COMPRIMIDOS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad inferior a Q+ 5%
S2	6	Promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	Promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades menor que Q-15% y ninguna unidad es menor que Q-25%

Ejemplo

RECUBRIMIENTO Entérico

Diclofenaco Sódico Comprimidos de liberación prolongada

Tabla de aceptación Nº1 LIBERACIÓN PROLONGADA

Etapa	Número	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
L1	6	Ningún valor individual cae fuera de los rangos establecidos y ninguno es menor que la cantidad establecida al final de la prueba
L2	6	Promedio de 12 unidades (L1+L2) está dentro de rangos establecidos y ninguna es menor que la cantidad establecida al final de la prueba. Ninguna es más del 10% de lo declarado por sobre o por debajo de cada rango y ninguna sobre 10% bajo la cantidad establecida al final de la prueba.
L3	12	Promedio de 24 unidades(L1+L2+L3) está dentro de rangos establecidos y no es menor que la cantidad establecida al final de la prueba. No más de 2 unidades están 10% de lo declarado por sobre o por debajo de los rangos establecidos y no más de 2 unidades 10% bajo de la cantidad establecida al final de la prueba y ninguna unidad está fuera de los rangos en más del 20% o menor del 20% de la cantidad al final de la prueba.

Requisito de disolución PROPRANOLOL comp.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
1.5	No más de 30%
4	Entre 35 y 60%
8	Entre 55 y 80 %
14	Entre 70 y 95%
24	Entre 81 y 110%

Tabla de aceptación N° 2
LIBERACIÓN PROLONGADA USP

Etapa	Número	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
L1	6	Ningún valor individual cae fuera de los rangos establecidos
L2	6	Promedio de 12 unidades (L1+L2) está dentro de rangos establecidos y ningún valor individual está fuera del rango establecido por más del 10% del promedio de rango establecido.
L3	12	Promedio de 24 unidades(L1+L2+L3) está dentro de rangos establecidos. No más de 2 unidades de 24 están fuera en más del 10% del rango promedio establecido y ninguna unidad está fuera de los rangos por más del 20% del promedio de rangos establecidos.

Tablas de aceptación especiales

- **Fenitoína comprimidos:**

Diferente método según la dosis y tabla de aceptación propia para cada dosis.

Casos especiales

Nicotina sistema Transdérmico:

Según lo declarado: cuatro test de disolución.

Diferentes tiempos muestreo

- Test 1: Aparato 7 Tabla aceptación 4
- Test 2: Aparato 6 Tabla aceptación 4
- Test 3: Aparato 5 Tabla de aceptación especial.
- Test 4: Aparato 5 Tabla de aceptación 4

MÉTODO DE DISOLUCIÓN Farmacopea Británica

Volumen: 1000 ml

Aparato 1, 2 y 4

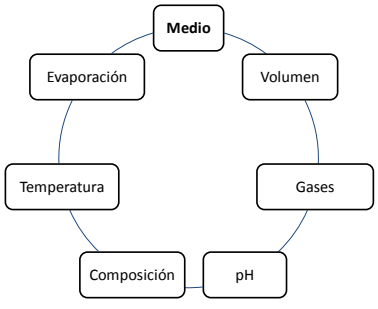
5 vasos

Más de un comprimido por vaso

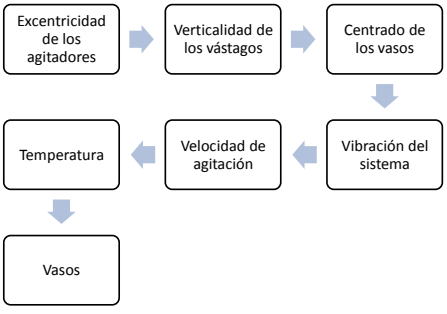
Requisito 70 % en 45 minutos

Repetición una serie

Errores en disolución



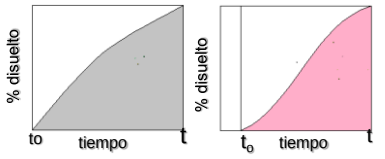
Equipo



Otras posibilidades de error

- **Ubicación de elementos de agitación**
- **Lugar de toma de muestra**
- **Formas farmacéuticas que flotan**
- **Sistema de filtración**
- **Método analítico**
- **Interferencia**
- **Calibración equipo**
- **Iluminación**

EFICIENCIA DE LA DISOLUCIÓN



Eficiencia de la disolución

$$ED = \int_0^t y\,dt \times 100 \Big/ y_{100}\,t$$