

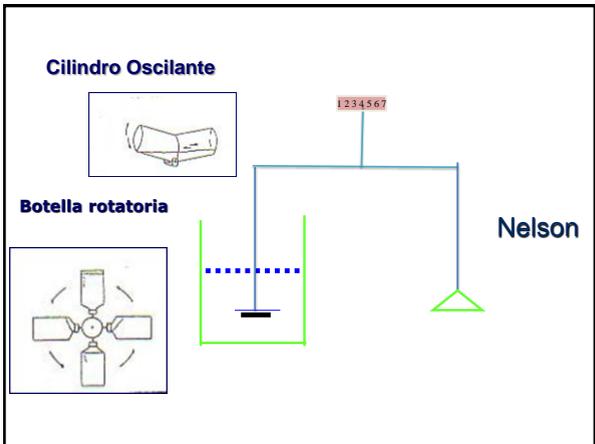
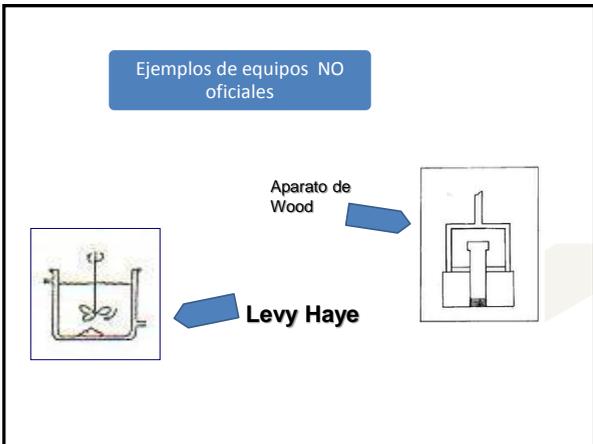
Disolución de Medicamentos

Prof. María Teresa Andonaegui A.



¿Qué factores que la afectan la disolución?

- A modo de ejemplo, la disolución puede depender de...**
- Medio de disolución**
 - pH
 - Temperatura
 - Viscosidad
 - Tensión superficial
 - Intensidad de la agitación
 - Sólido a disolver**
 - Naturaleza química
 - Tamaño de partícula
 - Polimorfismo
 - Solvatos
 - Factores tecnológicos**
 - Desintegrantes
 - Aglutinantes
 - Sistema compresión
 - Otros....



Importancia Prueba de Disolución

FDA

Desarrollo de producto.

Puede ser un indicador del desempeño "in vivo"

Prueba de control de calidad

Aseguramiento de calidad, evaluación lote a lote

Estabilidad

Requisito regulatorio

DISOLUCIÓN

• **Absorción:** a partir del fármaco **disuelto**

• Requisitos de disolución basados en el comportamiento **in vitro** de **formulaciones clínicamente exitosas**

• Desafío del farmacéutico es encontrar una **relación** entre una característica **in vitro** de una forma farmacéutica y su comportamiento **in vivo**.

• Se ha ido simplificando el criterio para la elección de los **medios de disolución**

DISOLUCIÓN

■ Condición SINK

■ Condición NON SINK

MÉTODOS OFICIALES

Farmacopea Norteamericana

Farmacopea Británica

Farmacopea Europea

Farmacopea Japonesa

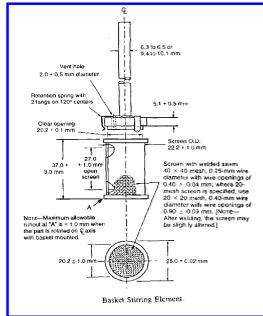
USP

Métodos de DISOLUCIÓN

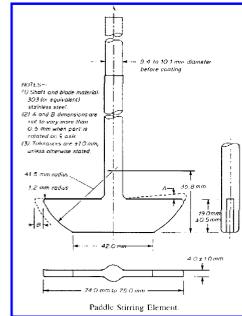
Partes del equipo de disolución

- Módulo Calefactor
- Módulo Agitador
- Vasos
- Paletas o Canastillos

Aparato 1 - Canastillo

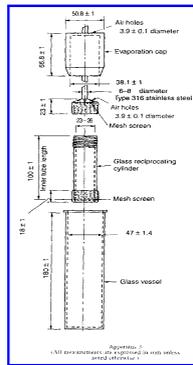


Aparato 2 - Paleta

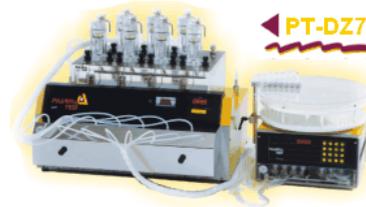


Aparato 3 - Cilindro Oscilante

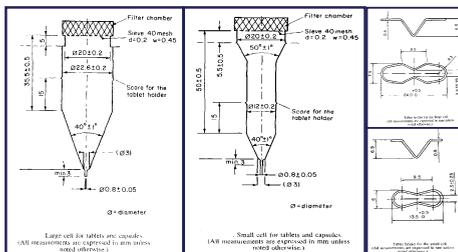
- Cilindro oscilante
- Conjunto de vasos cilindricos de vidrio fondo plano
- Conjunto de cilindros de vidrio con uniones de acero inoxidable y cribas de un material no adsorbente (muestra en cilindro).
- Motor



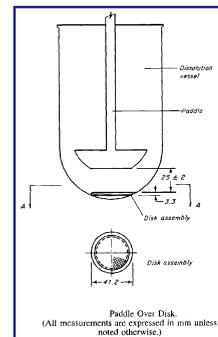
Aparato 4



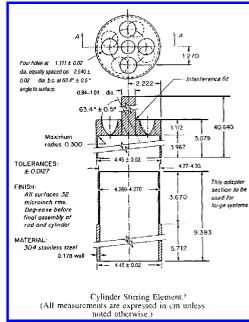
Aparato 4 Celda de Flujo Continuo



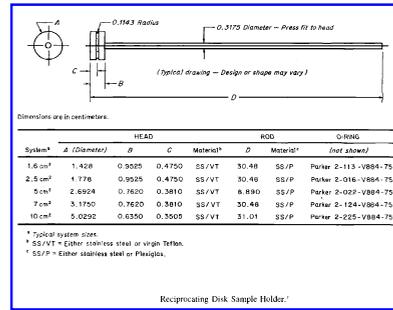
Aparato 5 - Paleta sobre Disco



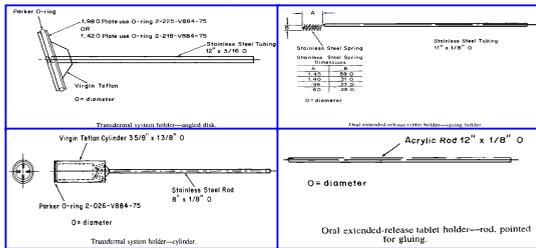
Aparato 6- Cilindro



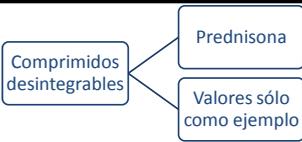
Aparato 7 Soporte de Oscilación Vertical



Aparato 7 Diferentes Soportes de Oscilación Vertical



Calibradores



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

Calibración Liberación prolongada

- Clorfeniramina tabletas liberación prolongada, (unidad simple)
- Teofilina: Liberación prolongada (unidades múltiples)

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 a considerar:

Medio de Disolución (Agua Desaireada, preparación, medición, volumen y temperatura)

Equipo (nivelación, vibración)

Vasos (material, temperatura, centrado)

Velocidad de agitación

Interferencia de cápsulas

Tiempo de la prueba

Toma de muestra

Iluminación

Sistema filtrante

Método de cuantificación

Estándar

Protocolo disolución

Considerar

Excentricidad de los agitadores

Centrado de los agitadores

Contaminación del medio

Velocidad de agitación

Gases disueltos en el medio

pH del medio

Evaporación

Temperatura

Posición del muestreo

Filtros tuberías

Método 1 Canastillo

Canastillos y vástagos (estado, limpieza, colocar, medir altura, marcar el vástago, alineación 90°)

Colocar comprimido o cápsula en canastillo

Colocar vástagos con canastillos a la altura prevista, tapar vasos

Hacer girar vástagos a la velocidad indicada

Burbujas de aire

Método 2 Paleta

Paletas: estado, colocar.

Funcionamiento del motor (rpm)

Cápsulas, sistema para evitar flotación

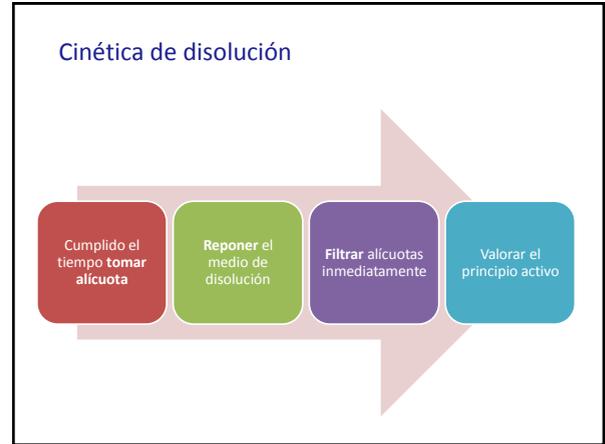
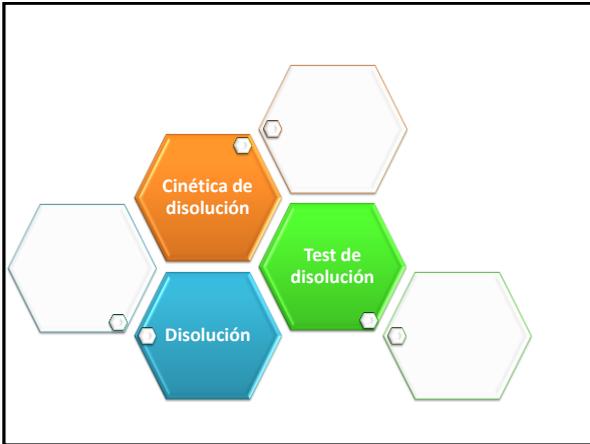
Observaciones durante el estudio

Control de temperatura al inicio y final de los ensayos

Control de temperatura en vasos de diferente posición

Control de velocidad del motor

Observación de la forma farmacéutica al final del ensayo



Tablas de Aceptación

Liberación Convencional 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%

TABLA DE ACEPTACIÓN USP PARA MUESTRA COMBINADA

ETAPA	NUMERO DE 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

Comprimidos con recubrimiento entérico

Método A

Etapa Ácida:

- Medio: 750 ml de Ácido Clorhídrico 0.1N
- Tiempo: 2 horas

Etapa Buffer:

- Agregar 250 ml de Fosfato Tribásico de Sodio 0.2 M y ajustar a pH 6.8 ± 0.05 con Ácido Clorhídrico 2N o Hidróxido de Sodio 2N (Operación en máximo 5 minutos)
- Tiempo: 45 minutos

Comprimidos con recubrimiento entérico

Método B

Etapa Ácida:

- Medio: 1000 ml de Ácido Clorhídrico 0.1N
- Tiempo: 2 horas

Etapa Buffer:

- Medio: 1000 ml de Buffer Fosfato pH 6.8
- Tiempo: 45 minutos

TABLA DE ACEPTACIÓN USP
FORMULACIONES ENTÉRICAS

Etapa	Número	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

Etapa básica

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%

Tabla de aceptación USP
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.
- **Cloruro de Potasio comprimidos**
- **Citrato de Potasio comprimidos**

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

Errores en disolución

Medio de disolución

Volumen

Gases disueltos

pH

Composición

Temperatura

Evaporación

Equipo

Excentricidad de los agitadores

Verticalidad de los vástagos

Centrado de los vasos

Vibración del sistema

Velocidad de agitación

Temperatura

Vasos

Varios

Ubicación de elementos de agitación

Lugar de toma de muestra

Formas farmacéuticas que flotan

Sistema de filtración

Método analítico

Interferencia

Calibración equipo

Iluminación

Comparación de perfiles de disolución

Comparación **perfiles de disolución**

Modelo
dependiente

- Orden uno
- Orden cero
- Modelos difusionales

Modelo
independiente

- Factor de similitud f_2
- Factor de diferencia f_1

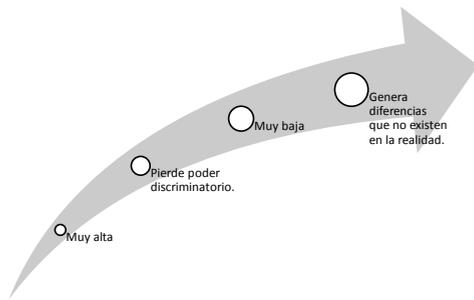
¿Discrimina la prueba de disolución?

Problemas

Favorecer tanto la solubilización que la prueba pierda su poder discriminador

Poner tantas **dificultades** a la disolución de forma que se puedan observar diferencias importantes in vitro que después no se vean reflejadas en una diferencia clínicamente significativa.

Velocidad de agitación



FDA



Comparación de perfiles de disolución

Utilidad

Comparar una partida de referencia con una de prueba

Comparar un batch de fabricación pre y post modificación

Comparar diferentes potencias (dosis) de un producto para evaluar si puede evitarse un nuevo estudio de BE

Factor de diferencia: f_1

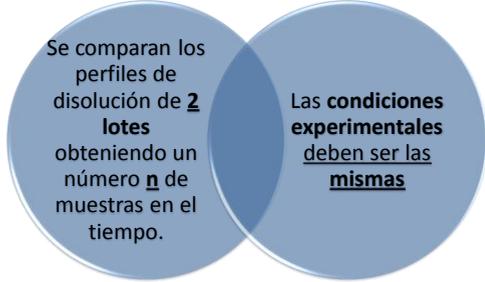
Factor de similitud: f_2

Método modelo **independiente** que utiliza índices matemáticos para definir f_1 y f_2 .

Ambos factores se derivan de:

Diferencias absolutas promedio (f_1)

Diferencias de los cuadrados medios (f_2).



Condiciones experimentales

- Determinar el perfil de disolución de dos productos, **12 unidades cada uno**.
- Utilizar los **mismos tiempos** de obtención de muestras
- Obtener los **promedios de disolución para cada punto**
- La **variabilidad aceptable** de los datos promedio es de 20% CV para los tiempos más tempranos (ej. 10 minutos) y de no más de 10% CV para los otros puntos.
- Calcular f1 y f2 utilizando máximo un punto superior al **85% disuelto**.

Si $T_{t1}, T_{t2}, \dots, T_{tn}$ (Test) y $R_{t1}, R_{t2}, \dots, R_{tn}$ (Referencia) representan las medidas de disolución a los diferentes tiempos (t_1 hasta t_n) para el producto de prueba (T: test) y de referencia (R).

Las distancias absolutas entre ambos perfiles son: $R_{t1} - T_{t1}$
 $R_{t2} - T_{t2}$ $R_{tn} - T_{tn}$

Refleja la diferencia acumulativa entre ambas curvas en todos los puntos de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

Factor de diferencia f1

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{(1-n)} (T_{ti} - R_{ti})}{\sum_{(1-n)} R_{ti}} \right\} \times 100$$

Refleja la diferencia acumulativa entre ambas curvas en **todos los puntos** de tiempo

Conceptualmente es una función de la diferencia absoluta promedio entre ambas curvas

Factor de similitud f2

Es una medida de la **similitud en el % de disolución** entre ambas curvas. Es una función recíproca de la transformación de la raíz cuadrada media de la suma de las distancias cuadradas en todos los puntos.

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} (T_{ti} - R_{ti})^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} D^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

n= número de puntos
 D= diferencia del % disuelto en el mismo punto

Valores límites de f2

Fluctúa entre 0 y 100

Si los dos perfiles son idénticos las D son cero

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} D^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} 0^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$y \quad f2 = 50 \log 100 = 100$$

Valores límites de f2

- Si la disolución de un batch es completa antes que comience la disolución del otro: las D son 100 y f2 da un valor de 0,001.
- $f_2 = 50 \log \{ (1 + (1/n) \hat{\alpha}_{(1-n)} 100^2)^{-1/2} \times 100 \}$
- Conclusión: a mayor valor f2 mayor similitud

Diferencia o similitud

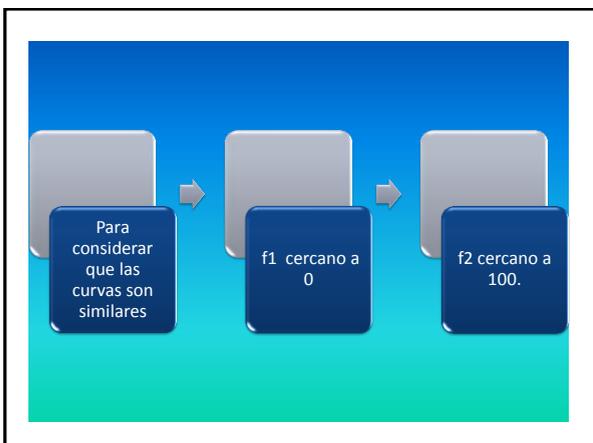
Empíricamente, una diferencia en el promedio para cada punto de disolución **no mayor al 10%** para los batches de una misma formulación sería un criterio aceptable.

Así, para 5 puntos, con una diferencia máxima de 10%:

$$f_2 = 50 \log \{ 1 + 1/5 (10) \exp 2 \times 5 \exp -1/2 \} 100$$

Da un valor de $50 \log \{ 101 \} \exp -1/2 \times 100 = 49,89$

Por lo tanto el valor de igual o mayor a 50 se obtiene de esta consideración.



Similitud



$$f_2 > 50$$



$$f_1 < 15$$

Cálculo de f1 y f2 entre dos productos de liberación convencional
Producto A: Innovador

Tiempo minutos	Producto A % disuelto	Producto B % disuelto
2	25,06	19,05
4	38,78	33,15
6	46,45	44,02
8	49,95	50,87
12	55,05	59,36
20	62,58	67,64
30	71,01	74,06
45	79,4	80,08
60	83,31	84,39

Consideraciones sobre f2

Utilizando valores de más un 85% de porcentaje disuelto, el valor de f2 va aumentando y con ello el sesgo en su cálculo, por ello es importante limitar el número de puntos muestreados considerados y que no haya más del 85% de disolución.

Limitaciones de f2

Es una función de las diferencias de medias y no toma en cuenta las diferencias en las disoluciones *dentro* de los batches de referencia y prueba.

No es necesario calcular f_2

Cuando ambos productos se disuelven sobre un 85% de la dosis declarada en 15 minutos en los 3 medios de disolución siguientes:

- HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas USP
- Buffer pH 4,5
- Buffer pH 6,8 o fluido intestinal simulado sin enzimas USP

Profesora M^a Teresa Andonaegui A.

mandonae@uchile.cl