

90
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

EQUIPOS UTILIZADOS EN LAS PRUEBAS DE
DISOLUCION: VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
FRANCISCA TERESA RIVAS RESENDIZ**



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE

Prof. INES FUENTES NORIEGA

VOCAL

Prof. HELGI HELEN JUNG COOK

SECRETARIO

Prof. SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO

1^{ER} SUPLENTE

Prof. LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMIREZ

2do SUPLENTE

Prof. JOSE MANUEL MORALES HERNANDEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Bibliotecas; De la UNAM, ENEP Zaragoza, UAM Xochimilco, CINVESTAV del IPN, CAFET, INFOTEC, Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.

Asesor del tema



M. en C. HELÉN HELGI JUNG COOK

Sustentante



FRANCISCA-TERESA RIVAS RESENDIZ

A MIS PADRES:
Por su amor y comprensión

A MIS HERMANOS:
Por todo su cariño, por su apoyo
en todo momento y por la confianza
que siempre tuvieron en mí para
alcanzar algo tan importante

A HELEN HELGI :
En la cual encontré todo el apoyo
y estímulo para la realización de
este trabajo

Gracias

A MIS AMIGOS:
En los cuales encontré una
ayuda franca

INDICE GENERAL

I	Introducción	1
II	Generalidades	
1 0	Disolución	2
1 1	Teoría de la disolución	3
1 2	Condiciones " Sink	4
2 0	Factores que afectan la velocidad de disolución	4
2 1	Factores relacionados a las pruebas fisicoquímicas	5
2 2	Factores relacionados a las formas farmacéuticas	5
2 3	Diseño y geometría de los equipos	6
2 3 1	Efectos de los parámetros de prueba sobre la velocidad de disolución	7
3 0	Disolución de otras formas farmacéuticas	8
4 0	Desarrollo de nuevos métodos de disolución	9
III	Equipos de disolución oficiales y no oficiales: ventajas y desventajas	
	Equipos utilizados en las pruebas de disolución	10
	Canastilla giratoria (equipo 1 USP)	11
	Equipo de paletas (equipo 2 USP)	16
	Cilindro recíprocante (equipo 3 USP)	24
	Celda de flujo continuo (equipo 4 USP)	31
	Paleta sobre disco (equipo 5 USP)	39
	Cilindro giratorio (equipo 6 USP)	41

Disco recíprocante (equipo 7 USP)	42
Botellas giratorias	46
Canasta estacionaria - Filtro giratorio	47
Canastilla magnética	49
Combinación filtro giratorio - Canasta magnética	50
Disco giratorio	53
Canasta - Paleta	56
Equipo NVDT (para tabletas vaginales)	57
Equipo de Muranishi	59
Equipo de Collins - Deasy	61
Celda de Franz	63
Celda Enhancer	68
Celda de Difusión de Morell (para formas tópicas)	74
Celda de Mumtaz (Para Tabletas Eucuales Biadhesivas)	76
Sistema de Dialisis	78
Calibradores	80
Automatización	88
IV Conclusiones	91
V Bibliografía	93

INTRODUCCION

Las pruebas de disolución son de gran importancia en la actualidad, ya que proveen información útil acerca de las características de un fármaco con el fin de evitar futuros problemas de biodisponibilidad, estas pruebas también aportan información para la evaluación del medicamento durante la etapa de desarrollo, ya que permiten seleccionar la formulación más adecuada para los estudios "in vivo"

Los estudios de disolución "in vitro" son importantes para evaluar el perfil de disolución de un fármaco puro (disolución intrínseca), así como del fármaco ya integrado a una forma farmacéutica. Se utiliza para determinar la velocidad de liberación de los ingredientes activos en función del tiempo cuyos resultados proporcionan la consistencia entre lotes. Así mismo los estudios de disolución a menudo han sido considerados como paso intermedio para la elaboración de un sistema de liberación terapéuticamente efectivo.

La disolución es uno de los procesos que intervienen directamente en la biodisponibilidad, este fenómeno ha sido estudiado y hasta la fecha se sigue añadiendo literatura al respecto.

La continua aplicación de las pruebas de disolución ha traído como consecuencia el diseño de equipos útiles para evaluar la disolución de las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas por lo que en la actualidad se cuenta ya con equipos diseñados para ello.

Debido a los constantes cambios que se han dado en el área, a la fecha no existe en la literatura una compilación por lo que se realizó el siguiente trabajo cuyo **OBJETIVO** fue Efectuar una revisión de los equipos utilizados para realizar las pruebas de disolución "in vitro", incluyendo equipos oficiales evaluando las ventajas y desventajas del uso de cada uno de ellos y comentando la funcionalidad, operación, sensibilidad de éstos.

1. DISOLUCION

La disolución es el proceso por el cual un sólido con ciertas características de solubilidad entra en solución. **Noyes and Whitney** en 1897 sugieren que la velocidad de disolución de una sustancia se determina por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución al gradiente de solubilidad de un sólido. Esta ecuación basada en la primera ley de difusión de Fick es todavía la fórmula básica de los tratamientos matemáticos del fenómeno de disolución (2)

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t)$$

Donde	dc/dt	es la velocidad de disolución de la sustancia
	K	es una constante de proporcionalidad o de disolución
	C_s	es la concentración de saturación (máxima solubilidad)
	C_t	es la concentración al tiempo t
	$C_s - C_t$	es el gradiente de concentración

A mediados de éste siglo se empezaron a examinar los efectos del comportamiento de disolución de sustancias sobre la actividad biológica de formas farmacéuticas. J. Edwards en 1951 con referencia a sus trabajos con tabletas de aspirina reportó que debido a su baja solubilidad la acción analgésica de las tabletas de aspirina estaba controlada por su velocidad de disolución dentro del estómago y el intestino aunque no respaldó sus estudios con experimentos in vivo.

Desde finales de los 60's las pruebas de disolución han tomado un papel importante para la comprensión de la absorción de las sustancias. A pesar de varios reportes donde se correlacionan exitosamente estudios in vivo/in vitro, la disolución no significa que se logre eficiencia terapéutica, aunque es una herramienta importante que proporciona información valiosa sobre la disponibilidad biológica de una sustancia así como una consistencia de lote a lote.

En la actualidad la disolución está considerada como una de las pruebas de control de calidad más importantes que se efectúan a las formas farmacéuticas.

1.1 TEORIA DE LA DISOLUCION

En el campo de disolución de sólidos, existen varias teorías que tratan de explicar el fenómeno de disolución.

Nernst (1) enunció la teoría de la película de difusión en la cual se asume que existe una capa líquida de longitud h , en la cual la velocidad en dirección x (perpendicular a la superficie del sólido) es insignificante, a distancias mayores de h , existe un rápido movimiento del solvente, debido a esto, no existe un gradiente de concentración en ésta región, por lo tanto la velocidad de disolución está determinada por un movimiento de difusión de las moléculas en la capa líquida.

Brunner, utilizando la primera ley de difusión de Fick y la teoría de la película de Nernst incluyó en su ecuación el coeficiente de difusión D , el espesor de la capa de difusión h , el volumen del medio de disolución V , obteniéndose la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = K_2 \frac{DS}{Vh} (C_s - C_t)$$

En donde la constante de proporcionalidad K_2 es conocida como la Constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada sustancia química.

La velocidad de disolución intrínseca (k) puede definirse como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo condiciones constantes de área superficial. Una definición más específica que describe la verdadera y no la velocidad aparente de disolución intrínseca, puede ser expresada como la velocidad de transferencia de masa de la superficie de un sólido a la fase líquida.

El conocimiento de la velocidad de disolución intrínseca es de vital importancia en el desarrollo de nuevas sustancias ya que puede optimizar la efectividad farmacológica de nuevas formas farmacéuticas. **Kaplan y Wood** (2) sugieren que la absorción de sustancias con velocidad intrínsecas de menos de 0.1 mg/min/cm² son de disolución limitada, mientras que velocidades intrínsecas de 1 ó más mg/min/cm² están libres de problemas de disolución.

1.2 CONDICIONES SINK (1)

El término condición "Sink" se originó por el hecho, ya conocido desde hace mucho tiempo por los farmacólogos, de que la concentración de una sustancia en ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino lograba el equilibrio en un tiempo corto, ya que el tracto gastrointestinal actuaba como un inmersor natural, provocando que la sustancia se absorbiera instantáneamente al momento en que se disuelve. Por lo tanto, bajo condiciones "in vivo", no hay concentración remanente y el efecto retardante del gradiente de concentración sobre la velocidad de disolución no existe.

Para simular la condición "Sink" in vivo, las pruebas de disolución in vitro se hacen utilizando un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio de disolución se renueva constantemente con solvente fresco a una velocidad específica, de tal manera que la concentración del soluto nunca alcanza más de 10 a 15 % de su máxima solubilidad. Si tal parámetro se mantiene, se dice que la prueba de disolución se lleva a cabo en condiciones sink, sin influencia del gradiente de concentración.

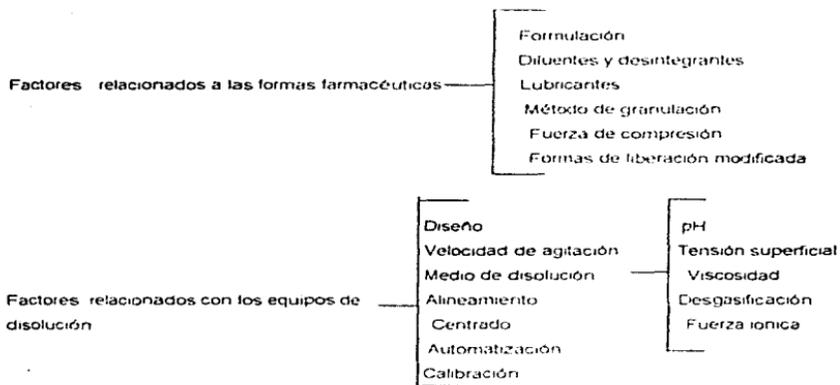
Las pruebas de disolución pueden efectuarse en condiciones "Sink" o No. Cuando se trabaja en condiciones sink, se obtienen cinéticas de orden cero lineales y cuando no, se obtienen cinéticas de primer orden semilogárfmicas y lineales.

2. FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN (1, 3)

Los factores que afectan la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas pueden clasificarse de la siguiente manera:

Factores relacionados a las pruebas fisicoquímicas de las sustancias

Solubilidad
Tamaño de partícula
Estado cristalino



2. 1 Las propiedades fisicoquímicas de la sustancia son de gran importancia para poder controlar la velocidad de disolución de una forma farmacéutica, las ecuaciones descritas anteriormente muestran que la solubilidad acuosa de la sustancia es el principal factor que determina la velocidad de agitación. En la actualidad algunos estudios muestran que los datos de solubilidad de una sustancia pueden ser utilizados en la determinación de la biodisponibilidad. El área superficial de una sustancia se aumenta al reducir su tamaño de partícula, por lo que, reduciendo el tamaño de partícula se pueden lograr mejores resultados de disolución. La cristalinidad estado amorfo, estado de hidratación y estructuras polimórficas influyen también en la disolución.

2. 2 La influencia de la formulación y el proceso de elaboración sobre la velocidad de disolución y biodisponibilidad de los ingredientes activos ha sido bien documentado desde los inicios de los 60's, aunque la magnitud e importancia de estos efectos debe determinarse individualmente para cada producto.

La formulación de una forma farmacéutica puede alterar significativamente la disolución. La concentración y tipo de excipientes utilizados en la elaboración de una forma farmacéutica puede cambiar los resultados, los aglutinantes, desintegrantes, lubricantes utilizados puede subir o bajar el porcentaje de disolución de un producto.

Los factores que intervienen en el proceso de elaboración de una forma farmacéutica influyen sobre la disolución de los ingredientes activos, el método de granulación, el tamaño de partícula, densidad, contenido de humedad, fuerza de compresión utilizada en un proceso de tableteado contribuye a cambiar las características de velocidad de disolución de un producto final.

Desde inicios de los 60's (1) las preparaciones farmacéuticas con características de liberación controlada fueron introducidas con el propósito de optimizar la biodisponibilidad, controlando la concentración de un fármaco en la sangre por más tiempo. Las formas farmacéuticas de liberación modificada describen a las formas farmacéuticas elaboradas con estos fines. Estas pueden ser de 2 formas: formas de liberación prolongada o sostenida, y formas de liberación retardada (productos entéricos).

2.3 Diseño y geometría de los equipos: Las pruebas de desintegración en los 60's, eran las pruebas in vitro oficiales de la USP y la mayoría de las farmacopeas en el mundo (4). Servían para predecir la liberación in vivo y el comportamiento de un producto. Estas pruebas eran económicas, rápidas y no requerían de personal capacitado.

Al paso de los años, los avances en la investigación de liberación de fármacos, y el mayor énfasis sobre el efecto terapéutico por medio de pruebas in vitro han hecho que las pruebas de disolución generen más popularidad, ya que se puede controlar la producción de un producto.

Para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, varios investigadores desarrollaron equipos y métodos rudimentarios que se han transformado en equipos sofisticados y totalmente automatizados (1, 3).

La mayoría de los métodos oficiales (5), construyen sus equipos de la misma manera, sus principales componentes son: contenedores, agitadores, medios de disolución, controles de temperatura y sistemas de detección analítica.

El diseño y la geometría de los equipos ha estado cambiando con el tiempo y se pueden clasificar de acuerdo a la hidrodinámica asociada al equipo, se reconocen 2 categorías principales: los métodos de vaso, sistemas cerrados y los sistemas de flujo continuo de compartimentos abiertos.

El diseño de los equipos afectan los resultados de disolución a través de muchos factores. Estos incluyen la geometría y estructura del contenedor, el tipo e intensidad de agitación, así como, la composición y volumen del medio de disolución, influyendo sobre la dispersión de partículas desintegrables, la homogeneidad del fluido de disolución y en la reproducibilidad del sistema de corrida en corrida. Los equipos más utilizados actualmente son los equipos de canastillas y paletas USP, y el sistema abierto o flujo continuo.

Debido a la gran cantidad de pruebas requeridas actualmente, la automatización de los equipos ha llegado a ser muy necesaria, llegando a obtenerse fácilmente de diferentes maneras y por varias técnicas, debido a la naturaleza modular de los equipos, este mecanismo se ha facilitado. Aunque todavía hoy en día, el arranque, preparación de medios e introducción de formas farmacéuticas se hace manualmente. El resto del proceso, incluyendo el retiro de la muestra, control de ciertos pH, condiciones "sink", adquisición de datos y cálculos son totalmente automatizados. Estos procesos no solo ahorran dinero, tiempo y esfuerzo de los analistas sino que mejora la eficiencia y se aumenta la reproducibilidad de los procedimientos de prueba.

2.3.1 EFECTOS DE LOS PARAMETROS DE PRUEBA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

La relación entre intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía de acuerdo al tipo de agitación utilizada, el grado de flujo laminar o turbulento en el sistema, la forma y diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Cuando se utiliza un dispositivo de agitación como en los equipos de canastilla, paletas, filtros giratorios, la velocidad de agitación genera un flujo que cambia continuamente la interfase líquido-sólido entre el solvente y la sustancia.

Dado a que la solubilidad es dependiente de la temperatura, se debe mantenerse un control cuidadoso, dentro de un rango de $\pm 0.5^\circ\text{C}$. El efecto de variaciones en temperatura del medio de disolución depende principalmente de las curvas temperatura/solubilidad y de los excipientes en la formulación.

La selección de un fluido apropiado para las pruebas de disolución depende en mayor parte de la solubilidad de la sustancia, así como de razones prácticas y económicas, para simular las condiciones in vivo. Se hace énfasis en mantener condiciones de pH, tensión superficial, viscosidad

y condiciones sink. Debe elegirse un pH apropiado para cada sustancia, y de ser necesario tensoactivos y agentes humectantes que disminuyan el ángulo de contacto y mejoren el proceso de penetración del medio de disolución en la matriz. En el caso de procesos de disolución de difusión controlada, la velocidad de disolución disminuye al aumentar la viscosidad.

3. DISOLUCIÓN DE OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS. Suspensiones, Formas tópicas, Supositorios, Parches

Aunque la mayoría de los estudios de disolución durante las dos últimas décadas se han concentrado en tabletas y cápsulas (6), algunos estudios han señalado la importancia de las características de disolución de sustancias administradas en otro tipo de formas farmacéuticas (1,7).

Para suspensiones se han utilizado los equipos de paletas a velocidades entre 25 y 50 rpm. El equipo de Stahl de filtro giratorio (1) sin la canastilla, ha ganado amplia aceptación ya que genera agitación laminar y funciona también como un filtro que no se tapa, lo importante es mantener las condiciones sink.

Para geles, cremas, ungüentos y otras formas tópicas se han utilizado equipos los cuales representan una función importante en el desarrollo de formulaciones y para pruebas rutinarias de control de calidad para asegurar la uniformidad del producto terminado. Estos estudios proveen información útil en los parámetros fisicoquímicos involucrados en la absorción percutánea, tales como el coeficiente de difusión y la solubilidad del fármaco en el vehículo utilizado. Todavía no existe un equipo específico para estas formas farmacéuticas, se han propuesto modificaciones al equipo 2 USP (8), para la disolución de geles, cremas, ungüentos. Al revisar la literatura se observa que se han empleado 2 técnicas generales. En la primera la muestra se coloca en contacto directo con la fase receptora que actúa como medio "sink" acuoso, la segunda utiliza varios tipos de barreras para aislar la fase donadora del medio receptor. La barrera puede ser una membrana polimérica (9).

Para la disolución de supositorios, se han tomado en cuenta sus características fisicoquímicas tales como suavidad, licuefacción, homogeneidad, etc. También se han implementado modificaciones a los equipos existentes, como la modificación al equipo 1 de canastillas USP (9), en

la cual emplea ranuras en lugar de mallas, este sistema tiene la ventaja de ser capaz de evaluar supositorios que flotan o tienen baja gravedad específica que interfiere con la hidrodinámica de flujo en el método de paletas.

4. DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS DE DISOLUCIÓN (1)

Las pruebas de disolución, además de servir como métodos de control rutinario también son útiles para seleccionar la formulación apropiada, asegurar la uniformidad de lotes regulares de producción. Al desarrollar un nuevo método de disolución, es necesario elegir un equipo de disolución adecuado. Los equipos oficiales y otros equipos que se usen en investigación difieren con respecto a: la forma y geometría de los vasos de disolución, el tipo de intensidad de agitación, la posición de la muestra, la dispersión de las partículas, el volumen del medio de disolución y la habilidad para cambiar el solvente para mantener las condiciones sink. Los equipos deben ser económicos y tener la habilidad para mantener una condición hidrodinámica efectiva, deben asegurar una reproducibilidad de resultados, mantener una temperatura controlada, asegurar un mínimo de vibración, etc. Estos equipos deben permitir la conservación de las condiciones sink, permitiendo el intercambio continuo del fluido de disolución con solvente fresco ya que la técnica de muestreo es importante, estos equipos deberán contar con dispositivos de filtros y sondas para analizar correctamente las muestras tomadas. Se deberán tomar en cuenta también los factores, aparatos de prueba, estabilidad, para desarrollar la técnica apropiada, considerando que debe haber una correlación de datos *in vivo*/ *in vitro* para posteriormente hasta donde sea posible, establecer condiciones que lleven a una bioequivalencia.

**III EQUIPOS DE DISOLUCION OFICIALES Y NO
OFICIALES; VENTAJAS Y DESVENTAJAS**

Equipos de Disolución Oficiales y No Oficiales. Ventajas y Desventajas

Los equipos de disolución generalmente se clasifican de acuerdo a su hidrodinámica, entre los que se encuentran el de matraz cubierto, los sistemas compartamentales, de celda de flujo continuo abierto, los basados en el concepto de diálisis.

Estos equipos de disolución in vitro pueden clasificarse también de acuerdo a su estatus oficial ó no oficial.

En la **tabla I** se presentan los diferentes equipos de disolución utilizados tanto para realizar pruebas farmacopéicas oficiales, así como algunos de los empleados en investigación.

TABLA I
Equipos utilizados en las pruebas de disolución

Sistema de disolución in vitro	Método	Status
Canastilla Giratoria	Método 1 USP	Oficial (FEUM, USP, BP)
Equipo de Paletas	Método 2 USP	Oficial (FEUM, USP, BP)
Cilindro Reciprocante	Método 3 USP	Oficial (USP)
Celda de Flujo Continuo	Método 4 USP	Oficial (USP, BP)
Paleta sobre Disco	Método 5 USP	Oficial (USP)
Cilindro Giratorio	Método 6 USP	Oficial (USP)
Disco Reciprozo	Método 7 USP	Oficial (USP)
Frascos Giratorios	Método (sm)	Oficial (FEUM)
Canastilla Estacionaria - Filtro Giratorio		No Oficial (ref 70)
Canastilla Magnética		No Oficial (ref 70)
Disco Giratorio		No Oficial (ref 70, 71, 72)
Filtro Giratorio - Canastilla Magnética		No Oficial (ref 75)
Canasta - Paletas (Alas)		No Oficial (ref 76, 77)
Muranishi		No Oficial (ref 79, 80)
NVDT		No Oficial (ref 78)
Equipo Collins-Deasy		No Oficial (ref 81)
Celda de Franz		No Oficial (ref 82, 83, 85)
Celda Enhancer (Celda de disolución)		No Oficial (ref 82, 94, 95)
Celda de Difusión de Morell		No oficial (ref 97)
Celda de Mumtaz		No Oficial (ref 98)

* ref. = Referencia bibliográfica.

A continuación se describen los equipos más utilizados en éstas pruebas mencionando las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

CANASTILLA GIRATORIA (EQUIPO 1)

DESCRIPCIÓN: En 1970, la USP adoptó este método para medir la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas (1). El equipo utiliza una canastilla de acero inoxidable malla 40, en la cual se coloca la forma farmacéutica y que gira dentro de un vaso conteniendo el medio de disolución. El vaso es de vidrio cilíndrico de fondo hemisférico tiene capacidad para 1000 ml de medio de disolución, está equipado con una tapa que retarda la evaporación del medio y tiene un orificio para introducir el termómetro; la altura del vaso es de 16 a 17.5 cm de altura, y de 9.8 a 10.6 cm de diámetro interno y es sumergido en un baño de agua para mantener el medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. La canastilla está dividida en dos partes, la parte superior está unida al eje del movimiento y la parte inferior es el cilindro de acero inoxidable malla 40, unido a la parte superior por 3 grapas. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe de ser 25 ± 0.1 mm. También consta de un eje transmisor y un regulador de velocidad variable (fig. 1).

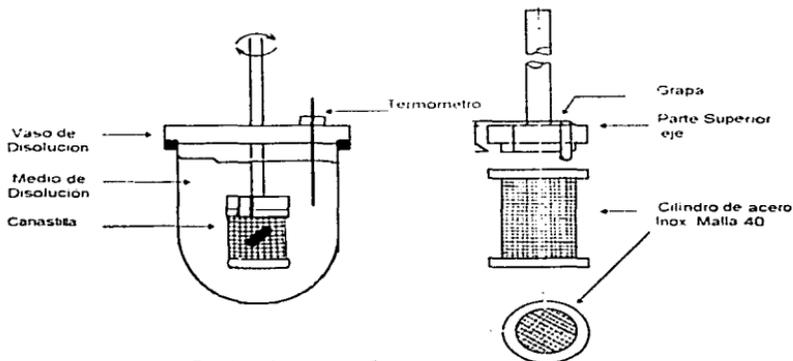


Fig. 1. Canastilla Giratoria

Funcionamiento: El medio de disolución se coloca dentro de los vasos y mantiene la temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ con ayuda de un baño de agua. Se coloca la forma farmacéutica dentro de la canastilla y se sumerge en el vaso, inmediatamente empieza a rotar a una velocidad controlada. Una vez transcurrido un tiempo especificado, la canastilla se detiene y se toma la muestra inmediatamente para preparar las diluciones correspondientes que serán cuantificadas en un espectrofotómetro ó cromatógrafo de líquidos (u

VENTAJAS:

- La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada
- Es útil en tabletas o cápsulas que tienden a flotar
- La forma farmacéutica está completamente inmersa en el medio de disolución lo cual es esencial para el intercambio entre la fase sólido-líquido para producir resultados reproducibles
- Se cuenta con calibradores USP para este equipo
- Pueden efectuarse estudios de formas farmacéuticas de liberación sostenida
- Es útil en el estudio de mecanismos de liberación de fármacos en matrices poliméricas
- Es fácil de utilizar
- Existe poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica
- La temperatura se controla fácilmente
- Se puede automatizar
- El sitio de muestreo está definido

DESVENTAJAS:

- Algunas formas farmacéuticas pueden producir gránulos o agregados que pueden ocluir la malla, alterando los resultados
- Las partículas que han logrado pasar la malla tienden a agruparse en el perímetro de la canastilla
- El material del que está hecho puede ser atacado por ácido clorhídrico 1N (por lo que es recomendable utilizar canastillas de oro)
- Se forma una cámara de aire en la parte superior de la canastilla

- Cuando se combina una alta velocidad de agitación y un polvo de baja densidad se genera un patrón de flujo turbulento que da lugar a falta de reproducibilidad en los resultados.
- La diferencia en tamaños de vanilla (la cual es el eje de movimiento y sostiene a la canastilla) ocasiona resultados poco reproducibles.
- No presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- La exactitud y la precisión de los resultados, están influenciados por factores instrumentales como la vibración, velocidad de agitación, temperatura y excentricidad de la canastilla.
- El aire disuelto en el medio de disolución, provoca que las burbujas que se forman, tiendan a rodear la canastilla impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.

Este equipo ha sido muy utilizado y se cuenta con mucha información en la literatura, en cuanto a sus ventajas y desventajas, aquí citaremos algunos de estos trabajos:

En 1980 **Smith y colab.** realizaron un estudio sobre este equipo, comparando el vaso USP y el vaso de la BP (British Pharmacopoeia). El vaso de la BP es plano mientras que el de la USP es hemisférico. Utilizando tabletas comerciales disponibles de fenilbutazona y prednisona, hicieron pruebas de disolución a diferentes condiciones de agitación (50 y 110 rpm). Los resultados obtenidos indican que la forma del vaso puede afectar la velocidad de disolución de algunos tipos de tabletas en el equipo de canastillas, observándose también la acumulación de polvo en el fondo del vaso USP durante la prueba, mientras que en el vaso BP la tendencia de polvo era acumularse en las esquinas, lo que demuestra una falta de uniformidad en el flujo de ambos vasos.

Uno de los problemas que se tiene al usar el equipo 1 es el aire atrapado en las canastillas. En ciertas formas farmacéuticas se forman burbujas de aire en la parte superior de las canastillas provocando resultados bajos al finalizar la prueba. Para eliminar este problema **A.C. Sarapu y L. Clark (1)** proponen en 1980 una modificación a la canastilla. Alargan la parte superior de la canastilla para eliminar el espacio muerto que queda entre esta parte y la canastilla. En otras formas farmacéuticas recubiertas fue necesaria otra modificación fabricando la parte superior de la canastilla de forma ligeramente cónica de tal manera que en el centro de la parte superior estuviera 1mm más resaltada. Los autores concluyen que la modificación en forma cónica de la parte superior de la canastilla pueda ser lo suficientemente útil para garantizar su uso general.

A. Palmieri (14) realizó una modificación a éste equipo, debido a que en la disolución de algunos supositorios la naturaleza de ciertas bases grasas, bloquea completamente la malla de la canastilla, impidiendo la liberación del principio activo al medio de disolución, por lo que propone una canastilla de teflón con las mismas dimensiones de la canastilla USP y doce ranuras lineales de 0.25 mm de ancho (fig. 2) lo cual permite una porosidad del 52%, encontrando de esta manera que éste equipo proporciona datos reproducibles.

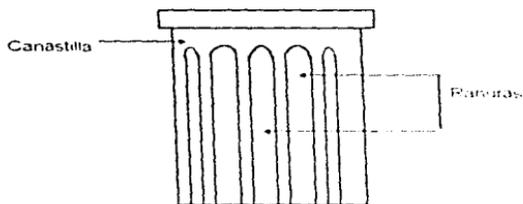


Fig. 2 Canastilla de teflón Ranurada

J.T. Cartensen, Rohit Kothari y colab. (15) determinaron la dependencia del tiempo y la temperatura sobre la disolución, demostrando que estos son parámetros importantes que afectan la reproducibilidad. Otro de los parámetros que estudiaron y que afectan la reproducibilidad de resultados es la longitud de la varilla. Cuando se usa una varilla de mayor tamaño se obtienen resultados más altos existiendo una correlación entre desintegración y disolución en formas farmacéuticas del tipo desintegrantes.

James P. McCarthy (16) describe un sistema totalmente automatizado para efectuar las pruebas de disolución en el equipo 1 de la USP. El sistema utiliza una computadora y un sistema de muestreo, electrónicamente controlado para realizar todas las tareas de una prueba de disolución. El procedimiento puede calibrarse fácilmente y los resultados obtenidos por este sistema

son comparables a los resultados obtenidos por técnicas de muestreo manual. La ventaja de la automatización es la obtención de resultados reproducibles y exactos, que además de facilitar la tarea a los químicos, ahorra tiempo de análisis, principalmente en los estudios de formas farmacéuticas de liberación prolongada que requieren tiempos de 24 horas más para la toma de muestras. Este sistema es extensivo para el aparato 2 de la USP (paletas).

Existe una gran número de posibilidades de estudios, en este equipo **Liang Huang y colab.** realizaron una investigación para estudiar los mecanismos de liberación de fármacos de matrices poliméricas, utilizando el equipo 1 USP a 50 rpm en tres medios de disolución diferentes, encontrando que los perfiles de liberación y cinética de liberación de mezclas tableteadas de fármaco/polímero se ven influenciadas por los rangos de concentración de fármaco/polímero, las características de solubilidad del fármaco y el medio de disolución.

Betageri y colab. realizaron estudios de disolución de perlas y cápsulas de ácido mefenámico de liberación prolongada en este equipo, con la ayuda de agentes tensioactivos utilizando como medio de disolución un buffer de fosfatos pH 7.2 y una velocidad de 100 rpm, encontrando que con los agentes tensioactivos aumenta la disolución del ácido mefenámico al aumentar la solubilidad de éste en el medio de disolución y permitir un contacto completo de la sustancia con el medio.

EQUIPO DE PALETAS (EQUIPO 2)

DESCRIPCIÓN: El método de paletas fue el segundo oficialmente aceptado por la USP. (El método aparece por primera vez en el suplemento 4 de la USP XIX y NF XIV). Este equipo utiliza el mismo sistema que el equipo 1, vasos cilíndricos de vidrio de fondo hemisférico, tapas, eje transmisor, excepto que sustituye la canastilla de acero inoxidable por una paleta de material inerte (fig. 3), que sirve como elemento de agitación (16). La paleta se coloca de manera tal que su eje no este a más de 2 mm de cualquier punto del eje del vaso y care suavemente sin vibraciones importantes. Se mantiene la misma distancia de 25 mm \pm 2 mm de la paleta al fondo del vaso con la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

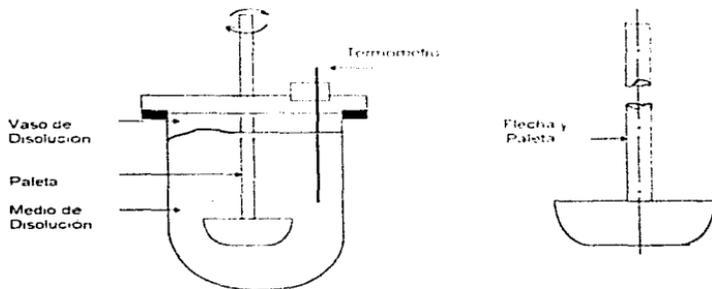


Fig. 3 Diagrama esquemático, Equipo de Disolución "Paletas"

FUNCIONAMIENTO: La forma farmacéutica se deposita en el vaso conteniendo el medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Cuando la muestra llega al fondo del vaso inicia la agitación. En el caso de que la forma farmacéutica flote, se puede utilizar un pedazo pequeño de alambre de material inerte para sujetarla. Después de un tiempo determinado se detiene la agitación y se toma la muestra para su análisis. (11-19)

VENTAJAS:

- El material de las paletas es completamente inerte, por lo que no presenta problemas de interferencia con los métodos analíticos.
- Presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de las formas farmacéuticas.
- Es útil para varios tipos de formas farmacéuticas como son: cápsulas, tabletas, suspensiones orales.
- Se cuenta con calibradores tipo desintegrante.
- Fácil de usar, facilidad para colocar las muestras.
- Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- La temperatura es fácil de controlar.
- El sitio de muestreo está definido.

DESVENTAJAS:

- En solución del medio impide obtener condiciones sink en fármacos con baja solubilidad.
- Distorsiona en un tanto del fármaco a bajas velocidades.
- En algunas ocasiones se requiere de sustitución del medio de disolución, lo cual requiere un factor de corrección para las determinaciones de concentración.
- Existen errores asociados a este equipo como: la alineación, el centrado de los vasos, desviaciones en la curvatura de los vasos.
- La superficie de la paleta genera un volumen de flujo que provoca variación en el intercambio sólido-líquido dando resultados no reproducibles.
- Algunas cápsulas y tabletas tienden a flotar, variando los resultados.
- En equipos automatizados puede taparse el filtro de la sonda de muestreo.

Existen en la actualidad muchos trabajos relacionados con éste equipo.

Cox y Furman (26) demostraron que el alineamiento de la paleta en éste equipo es crítico para obtener resultados de disolución reproducibles. Se encuentran grandes variaciones en los

resultados debido a pequeñas variaciones en la alineación del equipo. El eje del equipo no debe tener más de 0.2 cm del eje vertical del vaso en cualquier punto.

A. Serino(21) propone una herramienta que se encarga de centrar el vaso de disolución en éste equipo y así corregir el mal alineamiento de los vasos. Este diseño ofrece las siguientes ventajas. El ajuste de la varilla con esta herramienta evita que el alineamiento cambie mientras se ajusta. El diseño circular alinea la circunferencia total del vaso en una sola operación. La dimensión de la herramienta permite que sea utilizada para alinear la placa base. Este dispositivo se desliza en la varilla hacia la boca del vaso, y el vaso se alinea apretando unos tornillos. En la figura 4 se presenta el esquema del equipo.

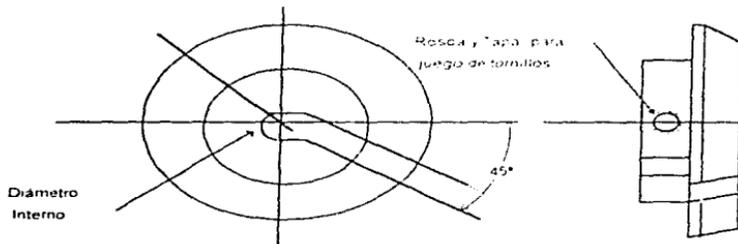


Fig. 4. Esquema de equipo para centrar.

Las concentraciones aceptables de gases disueltos en el medio de disolución no están bien definidas en las pruebas oficiales. La USP reconoce que los gases disueltos pueden influenciar los resultados de las pruebas de disolución. **Cox y Colab.** (22) realizaron un estudio para establecer que tanto afectan los gases disueltos en el medio de disolución utilizando para ello tabletas de 10 mg de prednisona en el equipo 2. Encontrando que los resultados no sólo pueden ser cambiados por la concentración de gases que excede el punto de saturación sino concentraciones por debajo

de éste, los cambios señalados pueden ser hacia resultados altos o bajos, dependiendo del tipo de condiciones en que se efectúan las pruebas, recomendando un medio desgasificado para un método reproducible.

Los vasos de disolución hechos de vidrio o plástico son aceptados por la USP para hacer las pruebas de disolución. Los vasos de vidrio con un fondo interno de curvatura más plana que un esférico puede causar diferencia en los resultados. Los vasos con curvatura más pronunciada pueden causar menores diferencias (24). Los vasos de plástico son más uniformes que los vasos de vidrio y poseen una curvatura que se aproxima más a la solicitada por la USP, por lo cual pueden utilizarse en las pruebas de disolución, cuando la sustancia no se adsorbe y el vaso no es atacado por el medio de disolución.

La velocidad de agitación, tiene un efecto directo sobre la disolución de algunas sustancias (24) lo que no implica necesariamente que a mayor velocidad de agitación mayor disolución. Este equipo presenta problemas hidrodinámicos causados por el diseño de la paleta, y la forma del vaso de disolución. En la práctica el equipo tiende a ser muy sensible a variables externas e internas, con grandes cambios en los perfiles de disolución, los cuales pueden ser ocasionados por pequeños cambios en factores tales como velocidad rotacional, vibración, desgasificación e inserción de sondas de muestreo (25).

En estudios recientes de disolución **Wang y Coffin**, (26) han demostrado que una velocidad de agitación de 50 rpm para tabletas puede generar un cono de material insoluble en el fondo del vaso. Este cono es el resultado del flujo de fluido radial presente en el vaso cónico USP. Esta región no agitada es visible en formas farmacéuticas del tipo desintegrante, por lo que cualquier factor que altere éste cono tal como cambio de velocidad, vibración, tipo y duración de desgasificación o sonda de muestreo insertada puede tener una gran influencia en el perfil de disolución.

Arnold H., Tinh T. y Glenn S. (25) proponen el uso de un nuevo vaso llamado "PEAK", (Este vaso tiene un cono moldeado en el fondo para controlar estas dimensiones exactas) cuya comparación contra el vaso convencional USP se señala en la siguiente tabla II. Cuyo esquema se presenta en la figura 5

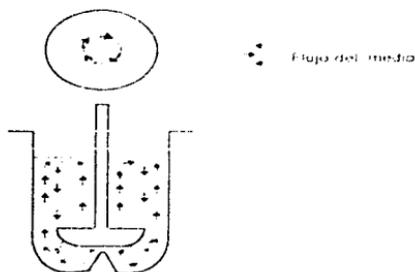


Fig 5 Vaso PEAK

TABLA II

	Vasos PEAK	Vaso Conventional USP (equipo 2)
Hidrodinámica	Elimina el cono no agitado Hay una mejor reproducibilidad y velocidad de disolución	La formación de cono insoluble puede causar problemas de reproducibilidad y precisión
Velocidad de agitación y desgasificación	La velocidad de disolución no está influenciada por la presencia de burbujas de aire La velocidad de disolución es la misma si el medio está o no desgasificado Elimina la necesidad de desgasificación del medio de disolución	Los cambios en la velocidad de agitación y las burbujas de aire que tienden a formarse en un medio no desgasificado cambian las características de flujo del medio y aceleran la dispersión del cono conduciendo a errores e incrementos en la velocidad de disolución comparado contra medios desgasificados Requiere la desgasificación del medio de disolución

Sondas de muestreo	Admite el uso de sondas de muestreo para equipos automáticos, en diferentes posiciones y localización del vaso	Hay influencia de las sondas de muestreo ya que perturba los patrones de flujo, los cuales ejercen una influencia definitiva sobre la velocidad de disolución.
---------------------------	--	--

Ya que éste equipo es muy utilizado en las pruebas de disolución, al transcurso de los años, se le han adicionado dispositivos para automatizar el equipo completamente, estos van desde los métodos de muestreo con el uso de sondas, hasta los detectores que analizan automáticamente las muestras por métodos UV ó de HPLC.

Von E. Lamparter y colab. (20) han modificado el vaso y la paleta para efectuar el enjuague y toma de muestra, diseñaron una paleta que contiene unos canales dentro de sí para la toma de muestra y que tras la caída sea acarreada a través de la vanilla hacia un detector UV para los análisis correspondientes.

T. Savage y C. Wells (21) estudiaron el efecto del tamaño de la sonda de muestreo y su localización dentro del vaso, probando varias sondas en diferentes lugares, encontrando que se producen cambios hidrodinámicos en sondas de mayor tamaño que cuando son utilizadas sondas capilares de menor diámetro.

Las sondas de muestreo permanecen dentro del vaso de disolución durante toda la prueba provocando distorsión en la hidrodinámica de la solución. Se han propuesto (22) sondas de fácil acceso al vaso que se sumerjan sólo durante el tiempo de muestreo, para evitar esos cambios hidrodinámicos, que provocan resultados poco reproducibles, y que en algunos casos producen resultados altos cuando se muestrea automáticamente que cuando se realiza manualmente, además existe una relación directa entre el volumen desplazado por la sonda de muestreo y el aumento de la disolución (23), por lo que el volumen de desplazamiento en las sondas debe ser lo más pequeño posible para evitar las interferencias señaladas.

Una forma de evitar el uso de sondas de muestreo que desplazan volumen es tomar la muestra a través de la vanilla que lleva la paleta (fig. 6) (31). Se coloca un prefiltro en la vanilla y se succiona la muestra a través de una bomba y es llevada a un detector UV ó HPLC para ser analizada regresando la muestra posteriormente.

Un método para analizar 2 ó más componentes de una forma farmacéutica sin afectar una separación cromatográfica ha sido presentada por Su Chin-Lu y colab (32) en donde las alícuotas del vaso de disolución son automáticamente transferidas a un espectrofotómetro UV-Visible de diodos los espectros se miden y las alícuotas regresan a los vasos de prueba.

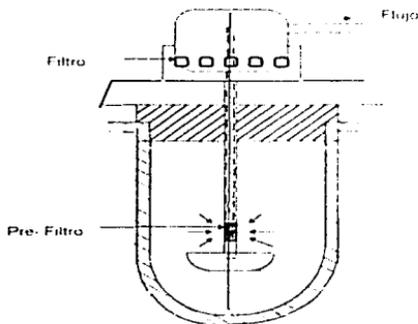


Fig. 6 Dibujo esquemático de toma de muestra a través de la vanilla

Paul K. Aldridge y Colab. (33) han desarrollado un sistema totalmente automático desarrollado con fibras ópticas uv para ahorrar tiempo en los análisis. El sistema incluye el equipo de disolución una sonda de inmersión un acoplador de fibra óptica, un espectrofotómetro UV-Visible de diodos con software para controlar todos los parámetros involucrados en el proceso de disolución

El equipo 2 puede ser utilizado para determinar perfiles de disolución de suspensiones orales de bases resínicas (34). Los autores **Ogger y Colab.** estudiaron una variedad de medios de disolución para determinar la disolución de 2 suspensiones orales de fármacos con bases resínicas, encontrando que los resultados más altos obtenidos fueron en la que los medios de disolución tenían mayor fuerza iónica y que los resultados variaban con el anión presente, indicando que la disolución está controlada por un mecanismo de intercambio iónico.

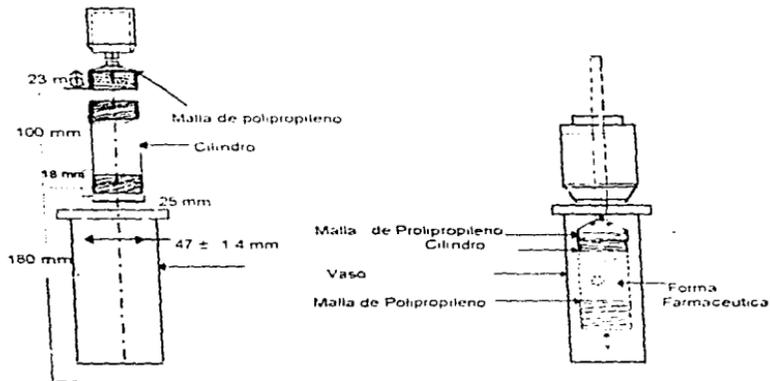
El método de paletas provee un monitoreo visual continuo de la forma farmacéutica durante el proceso de disolución en comparación con el método de canastillas, sin embargo para formas farmacéuticas sólidas no desintegrantes que contienen un alto porcentaje de gomas hidrofílicas que tienden a pegarse en la pared del vaso de disolución, el método no es muy conveniente, ya que una parte del área superficial total no se expone al medio de disolución. Para resolver éste problema **Shenouda y colab.** (35) proponen una modificación al equipo de paletas colocando una pantalla de acero inoxidable de malla 10 de abertura en el fondo del vaso de disolución, estableciendo una plataforma elevada para las tabletas. Con este dispositivo se permite que el área superficial total de la tableta este expuesta al medio, evitando que se pegue a las paredes del vaso.

En el equipo 2 USP (paletas) se menciona que es necesario utilizar un dispositivo para que algunas formas farmacéuticas no floten, se puede utilizar una pequeña pieza suelta de material no reactivo que de pocas vueltas a la muestra. Se han desarrollado varias formas de estos "hundidores" (36). **R Soltero y colab.** realizaron trabajos con varias formas de éstos dispositivos para encontrar cuales son los más ventajosos, siempre y cuando se cumplieran con ciertas características como: No interferir en el perfil de disolución, ninguna porción de la muestra debe atraparse debajo ó dentro de éstos dispositivos, las formas farmacéuticas deben caer siempre en el centro del fondo del vaso de disolución, los resultados deben ser reproducibles, fáciles de fabricar y estar disponibles en varios tamaños para todas las formas farmacéuticas.

Estos autores encontrarón que existen 2 tipos de dispositivos que hunden a ciertas formas farmacéuticas longitudinales y laterales. Los de forma longitudinales (**U clip**), permiten disoluciones más rápidas, más completas y con menor variación que las de forma lateral (hélice de acero inoxidable), además permiten una mejor observación y evitan la flotación de la forma farmacéutica.

CILINDRO RECIPROCANTE (EQUIPO 3 USP) (BIO - DIS)

DESCRIPCIÓN: El método del cilindro recíprocante fue el tercero oficialmente aceptado por la USP (El método aparece en el suplemento 4 de la USP XXII) El diseño de este equipo está basado en el equipo de desintegración descrito en la USP, consiste de 6 tubos cilíndricos de vidrio que suben y bajan verticalmente (37-39) los tubos cilíndricos de vidrio contienen la forma farmacéutica a ser analizada encerrada entre dos mallas como se ilustra en la figura 7 y en la figura 8 se encuentra el dibujo esquemático de todo el equipo



Durante la prueba, los tubos cilíndricos se sumergen en los vasos que contienen el medio de disolución y suben y bajan a una frecuencia de 5 a 40 ciclos/ min a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ Los tubos cilíndricos se sumergen en las filas sucesivas de vasos durante la prueba con un corto tiempo de drenado después de cada fila y antes de la inmersión en la siguiente. Las muestras pueden colectarse manualmente o bien en forma automática

Las mallas están diseñadas para ensamblar perfectamente en la parte superior exterior de los cilindros, están hechas de material no absorbente y no reactivo. Ninguna parte del equipo incluyendo el medio ambiente en el que se coloque, debe contribuir a movimientos, vibraciones, para permitir únicamente el movimiento vertical del cilindro. El dispositivo de control del motor debe permitir que la velocidad de alternancia se cumpla con un $\pm 5\%$ de variación.

El diseño de este equipo lo hace especialmente aplicable para pruebas en formas farmacéuticas de liberación controlada y prolongadas, ya que se puede realizar la prueba a diferentes pHs y de esta manera visualizar la influencia del pH en la liberación del fármaco.

Funcionamiento: Al iniciar de la prueba, los tubos cilíndricos, descienden lentamente dentro de los vasos conteniendo 250 ml de medio de la primera fila y comienza el movimiento recíproco. Al final del tiempo especificado para esta fila los tubos cilíndricos con la forma farmacéutica, se empujan sobre los mismos vasos en la que descienden lentamente y comienza su acción recíproca. Dado que existen seis filas de vasos el volumen del medio que puede utilizarse en una prueba es de 1500 ml. Si en el volumen anterior no se logran conclusiones (sink) se pueden utilizar volúmenes de medio de disolución fresco, en múltiplos de 250 ml sustituyendo el medio de liberación muy lento. Esto es posible debido a que el sistema puede programarse para continuar la operación, regresando a la 1ª fila, repitiendo el ciclo entero con medio fresco.

Este equipo tiene la capacidad de proveer numerosas opciones programables en tiempo, velocidad de agitación y cambio de medios, que son necesarios durante el desarrollo de la metodología de disolución para estudiar las correlaciones in vitro - in vivo (40), particularmente para formas farmacéuticas de liberación sostenida (42).

VENTAJAS:

- Facilidad de cambios de pH en el medio de disolución
- Ya que el medio de disolución se puede cambiar fácilmente se han incorporado gradientes de pH a estos sistemas (41)
- El diseño del equipo lo hace útil para formas de dosis de liberación prolongada
- La forma farmacéutica dentro de los tubos puede moverse libremente y no está en contacto con las paredes de los tubos
- Se usan volúmenes pequeños, de aproximadamente 250 ml para cada tubo cilíndrico

- Se eliminan los problemas de vibración (centrado etc) que tienen los equipos 1 y 2 (40)
- Se elimina el problema de formación de cono por algunas formas farmacéuticas que tiene el equipo 2 (40)
- La velocidad de disolución no se ve afectada por gases disueltos en el medio (40)
- El control de temperatura es sencillo
- El sistema puede ser automatizado
- Se cuenta con calibradores

DESVENTAJAS:

- Solo puede utilizarse para evaluar formas de liberación sostenida
- Los cambios en la velocidad de agitación pueden alterar los resultados de disolución
- El cambio de tubos es un poco laborioso y no está especificado el tiempo de drenado
- La preparación de medios de disolución lleva mucho tiempo
- Los filtros son muy costosos

La USP realizó un estudio en colaboración con 12 laboratorios para establecer un rango de confiabilidad para dos nuevos calibradores a ser utilizados en el equipo 3 de la USP(43) El estudio se terminó en julio de 1993 (cada laboratorio reporto 6 resultados individuales de cada prueba) Se probaron 3 candidatos para calibradores oficiales:

- ⇒ Tabletas de liberación prolongada de Maleato de Clorfeniramina de 15 mg (Dosis simple)
- ⇒ Perlas de liberación prolongada de Fosfato de Disopiramida (Dosis Multiple)
- ⇒ Perlas de liberación prolongada de Teofilina (Dosis Multiple)

Las tabletas de Maleato de Clorfeniramina se prepararon a 5 ciclos/min y 30 ciclos/min

Las perlas de Disopiramida a 25 ciclos /min

Las perlas de Teofilina a 15 ciclos/min

Las perlas de liberación prolongada de Fosfato de Disopiramida resultaron ser poco apropiadas debido a las siguientes razones: la calibración del equipo consume tiempo y las perlas no proveen ninguna información que no la den los otros 2 calibradores así mismo se encontraron grandes variaciones inter e intralaboratorios

Las tabletas de Maleato de Clorfeniramina presenta mejores resultados, se rompen después de 1 ó 2 horas, sin embargo una parte de las tabletas se adherían a las mallas, produciendo resultados bajos, para ésta prueba se utilizó malla 20 en los cilindros, y como medio de disolución agua, encontrándose que el porcentaje disuelto a 1hr fue de 22 a 30 % y a las 4 hr entre 51 y 67 % a 5 ciclos/min, mientras que a 2 hr fue entre 37 y 61 % y de 79 a 100 % a las 6hr a 30 ciclos/min.

Las perlas de Teofilina se probaron a 15 ciclos/min, utilizando malla 40 en los cilindros, como medio de disolución se utilizó ácido clorhídrico 0.1 N, obteniéndose resultados de 18 a 28 % a las 2 hr y de 70 a 89 % a las 6 hr.

En la actualidad estos 2 calibradores, son oficiales para determinar la funcionalidad del equipo 3.

En la USP XXIII, se indica que en casos donde las perlas o tabletas se adherían a las mallas, no deben incluirse en los resultados.

Esbelin y colab. (14) realizaron estudios de disolución con éste equipo, y lo compararon contra el método clásico de botellas giratorias, efectuando además una correlación in vivo - in vitro. Probaron diferentes formulaciones de liberación prolongada de teofilina a diferentes pH's y utilizando aceite de cacahuete para simular una ingestión de alto contenido de grasas, encontrando una correlación lineal entre los porcentajes disueltos con el método de botellas giratorias y los resultados obtenidos con el BIO-DIS, así mismo encontraron una mejor correlación con los resultados de pruebas in vivo en el equipo 3 que con el método de botellas giratorias. En sus conclusiones indican que el equipo BIO-DIS ofrece más ventajas que el método de botellas giratorias, las formas farmacéuticas pueden moverse libremente y no tienen contacto con las paredes, mientras que con el equipo de botellas hay más contacto de las formas por lo que proponen que este equipo sea un método alternativo al método de botellas giratorias por la facilidad de manejo.

Rohrs, Clark y colab. (17) estudiaron los efectos provocados por cambios en los parámetros del equipo 3 de la USP, sobre la velocidad de liberación de 6 matrices hidrofílicas y una formulación recubierta. Probaron diferentes aberturas y tamaños de malla en la parte superior del tubo, la velocidad de agitación (ciclos/min), composición del medio de disolución, el tiempo de cambio si se utilizan gradientes de pH. No encontraron diferencias importantes entre los 6 cilindros, lo que indica que existe reproducibilidad. La malla superior del cilindro influye en los resultados cuando, la velocidad de agitación (ciclos/min) se modifica, la disminución de la abertura de las mallas resulta

Equipos de Disolución Oficiales

en una disminución de la velocidad de liberación del fármaco y la malla inferior *no tuvo influencia* en los perfiles de disolución, probablemente debido a la hidrodinámica de la acción recíproca (sube y baja) Las matrices hidrofílicas que inicialmente tienen un mecanismo de liberación sostenida se ven también influenciadas por la velocidad de agitación. Para determinar que tan agresiva es la hidrodinámica del cilindro recíproca se realizó una equivalencia con los equipos de canastillas y paletas, utilizando una ecuación que cumple con las curvas de liberación del producto.

$$Y = a + b \exp(-x/c)$$

X = Velocidad de agitación (ciclos/min)
Y = Tiempo
a = Pendiente b = Ordenada c = 1 (80%)

Utilizando esta ecuación el equivalente de velocidades de agitación en ciclos/min del equipo 3, es de 50 rpm para paletas y 100 rpm para canastillas a 8 ciclos/min. En un rango de 5 - 40 ciclos/min, las velocidades de rotación más altas para canastillas y paletas caen en el rango más bajo posible de la velocidad de agitación del equipo 3.

Ya que este equipo 3 está mejor equipado para formulaciones no desintegrantes, entre más grandes son los componentes de difusión del sistema, más pequeña es la influencia de la velocidad de agitación sobre la velocidad de liberación del fármaco.

En otro estudio elaborado por Sangrini y colab(4), se compararon tres equipos: el equipo 2 USP (paletas), el equipo de botellas giratorias y el BIO-DIS tomando en cuenta factores pertinentes que pueden afectar la disolución. Evaluaron tres formas farmacéuticas de teofilina y fenilpropanolamina a diferentes velocidades de agitación utilizando dos medios de disolución, jugo gástrico e intestinal, concluyendo que cada equipo está indicado para tipos particulares de formas farmacéuticas y que existen ventajas y desventajas de uno con respecto a otros, lo cual se resume en la **tabla III**.

Tabla III

Ventajas y Desventajas de los diferentes equipos de disolución segun Sanghvi y col.

EQUIPO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Paletas	<p>Facil de usar (colocacion de muestras, etc.)</p> <p>Poca interferencia mecánica de la muestra</p>	<p>Condiciones "sink" limitadas por la baja solubilidad del farmaco</p> <p>Distribución no uniforme del farmaco a bajas velocidades</p> <p>El muestreo requiere de sustitucion del medio lo cual requiere un factor de correccion para la determinacion de la concentracion</p>
Botellas Gratonas	<p>Se logra un completo retiro de la muestra para condiciones "sink" y no se requiere factor de correccion</p>	<p>Se requiere tiempo para el cambio del medio de disolucion que puede conducir a una perdida potencial de una fraccion de dosis</p> <p>La rotacion fisica implica posibilidad a la forma farmaceutica</p>
Bio-Dis	<p>Para obtener muestras no se requiere de atencion constante debido a sus controles automaticos</p> <p>La contaminacion entre muestras es minima</p> <p>Las formas farmaceuticas sufren un daño minimo por el movimiento fisico</p>	<p>Sólo puede utilizarse en formas farmaceuticas de liberacion sostenida</p> <p>Se puede perder fracciones de formas farmaceuticas en la parte superior del tubo interno debido a la agitacion</p>
Todos	<p>La temperatura se controla fácilmente</p> <p>Todos son muy resistentes</p>	<p>La filtración puede causar pérdidas</p> <p>El cambio en la velocidad de agitacion altera los resultados de disolucion</p>

De estos resultados se observa que el equipo 2^o está mejor equipado para formulaciones de liberación inmediata, debido a su facilidad de uso, muestreo y por tener pequeñas interferencias mecánicas, comparado contra los otros dos equipos, sin embargo no se logra una mezcla uniforme a bajas velocidades de agitación, el medio de disolución se satura con formacos de baja solubilidad.

Por otra parte las formulaciones de liberación inmediata no pueden ser evaluadas utilizando el equipo de botellas giratorias donde el muestreo es complicado y el cambio de medios de disolución conduce a una pérdida potencial de la forma farmacéutica. El efecto de la intensidad de agitación interviene directamente en los resultados. El equipo Bio-Dis (fig 8) es superior en cuanto a la evaluación de disolución de formas farmacéuticas de liberación sostenida y provee un fácil acceso a las muestras.

Los problemas mecánicos del Bio-Dis se pueden resolver con un nuevo modelo, el Bio-Dis II, específicamente el alargamiento del tubo interior y la inclusión de una malla superior para eliminar la pérdida de fragmentos de la forma farmacéutica.

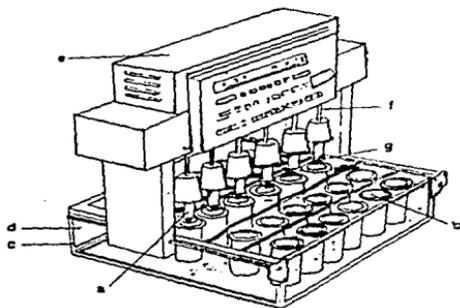


Fig 8 Dibujo esquemático del Equipo BIO-DIS (a) Cilindros de vidrio, (b) Vasos de vidrio; (c y d) Baño de agua a temperatura controlada (e) Sistema de control y programación, (f) Vainilla vertical, (g) Tamiz inoxidable

CELDA DE FLUJO CONTINUO (EQUIPO 4 USP)

DESCRIPCIÓN: Este equipo aparece como oficial en el suplemento 4 de la USP XXII (38). El equipo consiste de un recipiente, una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo continuo y un baño que mantiene al medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (39).

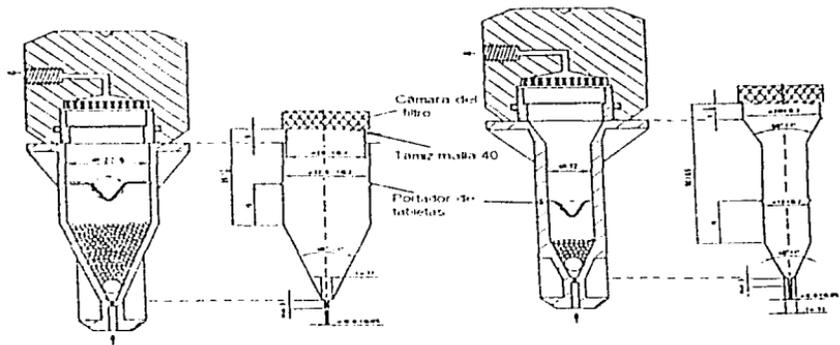


Fig. 9 Diagrama esquemático de la celda de flujo continuo

La celda de disolución es una columna de vidrio de diferentes medidas; los diámetros estándar de las celdas son de 12 y 22.6 mm, que se utilizan de acuerdo a los requerimientos de las formas de dosis y se especifican en cada monografía. En estas celdas se colocan las muestras, las celdas son de material inerte y transparente, montadas verticalmente con un juego de filtros, que previenen el escape de partículas no disueltas de la parte superior de la celda. El cono del fondo de la celda se llena normalmente con pequeñas perlas de vidrio de 1 mm de diámetro, con una perla de 5 mm colocada en la punta para regular la entrada del fluido; para tabletas que así lo requieren se dispone de un soporte (fig. 9). La celda se sumerge en un baño de agua y la temperatura de mantiene a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

FUNCIONAMIENTO: La bomba fuerza al medio de disolución hacia arriba a través de la celda. Esta bomba tiene una capacidad entre 240 y 960 ml/hr con una velocidad de flujo de 4.8 y 16 ml/min, la cual debe ser constante independientemente de la resistencia de flujo de los filtros. El perfil de flujo es sinoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos/min. El equipo utiliza un mecanismo de fijación y dos rondanas (o anillos) para asegurar el ensamblaje de la celda.

Es conveniente tener la bomba separada de la celda de disolución lo que proporciona flexibilidad y sirve para proteger la unidad de disolución contra cualquier vibración originada por la bomba. Para asegurar una perfecta manipulación, la bomba no debe estar en posición más alta que los recipientes (47).

En los métodos de flujo continuo, es esencial mantener los volúmenes constantes tanto como sea posible. Se utiliza tubería de polietileno (PTFE) con conexiones de 1.6 mm de diámetro interno.

En este equipo la forma farmacéutica está continuamente expuesta a solvente fresco, ya que el medio de disolución es bombeado y recogido en un recipiente por separado, mientras sale de la celda de disolución. Cuando se mantienen las condiciones completas de disolución se trata de un método no acumulativo. También se puede hacer que el fluido se desvie de regreso al recipiente original (método acumulativo) (46).

USOS:

Este equipo ha sido utilizado para la determinación de la disolución de diferentes formas farmacéuticas: Tabletas, capsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, parches, pruebas de liberación sostenida.

Uno de los requerimientos en los estudios de disolución es la condición "sink" para lograr esta condición debe existir un gradiente de concentración favorable tal que la concentración final del sólido disuelto sea entre 5 y 10 veces menor a la concentración de saturación. Para fármacos poco solubles esta condición puede lograrse explotando sus características fisicoquímicas (utilizando emulsificantes, cambiando pH etc.) sin embargo tales alteraciones resultan a menudo en medios no fisiológicos. El equipo 4 de la USP ofrece una ventaja única al utilizar grandes volúmenes del medio de disolución (48). Usando este sistema, se puede evitar el uso de emulsificantes para aumentar la solubilidad de una sustancia. Aún más, comparado con los sistemas clásicos de disolución, el sistema de flujo continuo se asemeja más al medio ambiente

fisiológico del tracto gastrointestinal, con una extracción continua de la muestra del vaso de disolución, imitando la absorción del fármaco.

VENTAJAS:

- Debido a que éstos equipo no utilizan mecanismos de agitación, las partículas de las formas farmacéuticas están expuestas a flujo laminar homogéneo, no turbulento. Se puede controlarse con precisión (a 5%).
- No existen los problemas de desviación, excentricidad de la varilla, vibraciones, posición del agitador.
- Al no existir flujos turbulentos se producen resultados reproducibles.
- Puede utilizarse para fármacos poco solubles, donde no se alcanzan las condiciones "sink" al emplearse el equipo 1 y 2 de la USP.
- Se cumple con las condiciones "sink" y pueden utilizarse volúmenes pequeños de medio de disolución.
- Se puede cambiar fácilmente el pH del medio de disolución, cambiando el recipiente alimentador del medio.
- Se eliminan los problemas que tienen los equipos que utilizan vaso.
- Se puede automatizar la toma de muestras.
- Se elimina la mayoría de los problemas asociados con la posición de la muestra en los equipos de vaso.
- La colocación de la muestra es sencilla.

DESVENTAJAS :

Las desventajas de estos equipo se deben principalmente al uso de la bomba centrífuga o peristáltica

- En varios casos es necesario un reductor de presión interna.
- La presión tiende a aumentar al final de una corrida.
- Si no se controla la presión, se obtienen resultados poco reproducibles.

- La obstrucción de filtros puede causar variación en el flujo del medio de disolución lo que puede causar daño a la bomba
- Se pueden requerir grandes volúmenes del medio de disolución para realizar pruebas de liberación prolongada durante 24 o más horas.

Aunque el equipo está disponible comercialmente a la fecha su uso ha sido limitado. Algunos trabajos que demuestran la funcionalidad del equipo de flujo continuo:

Zhang, vadino y colab (51) establecen los factores que afectan el comportamiento de disolución, los cuales incluyen la velocidad de flujo, la posición de la tableta en la celda, las perlas de vidrio, así como las propiedades físicas de la forma farmacéutica. Llegan a la conclusión de que la velocidad de flujo a través de la celda afecta considerablemente la liberación del fármaco en tabletas desintegrantes y demuestra que la posición de las tabletas en la celda sin perlas de vidrio es también importante ya que se puede afectar el patrón de flujo.

Por su parte **Posti y Speiser** (52) concluyen que el equipo de flujo continuo cumple con los parámetros de la disolución en condiciones "sink" relacionan la velocidad de flujo del medio, el área superficial efectiva de la muestra, el grosor de una capa de difusión formada, con la ecuación:

$$S_{max} = \frac{a \cdot Q \cdot h}{D(1 - a/2)}$$

Donde: S_{max} = Área superficial efectiva de la muestra en proceso de disolución
 a = Grado de saturación del efuente
 Q = Velocidad de Flujo
 h = Grosor de la capa de difusión
 D = Coeficiente de Difusión del soluto

(Esta ecuación es válida para concentraciones bajas de efuente, indica que las condiciones sink en la celda de flujo continuo es independiente de la solubilidad de las especies en disolución) Demostrando la utilidad de este método en casos donde existe una alta cantidad de principio activo en una forma farmacéutica

Ya que no existe un método oficial de disolución concerniente a sistemas de liberación de microparticulas, **Conti, Genta y colab** (53) evalúan los diferentes equipos de disolución para determinar el comportamiento de liberación in vitro de microparticulas de indometacina evaluando también la influencia de la velocidad de agitación, fuerza iónica y en presencia de tensoactivos

Utilizando cinco métodos de disolución, los equipos 1 y 2 de la USP, el de botella giratoria, la celda de flujo continuo y una incubadora con agitación. Los resultados obtenidos estuvieron influenciados por las características intrínsecas de cada equipo, las condiciones de velocidad de agitación, la presencia de tensioactivos y la fuerza iónica del sistema. Debido a que el polvo utilizado tiende a flotar el equipo de flujo continuo es el más adecuado para la determinación de la disolución de este tipo de partículas.

Utilizando la misma sustancia, indometacina y ketoprofeno **P. Giunchedi y colab.** (54) realizaron pruebas de liberación sostenida utilizando el equipo de celda de flujo continuo, colocando las microesferas sobre las perlas y seleccionando dos velocidades de flujo 45 ml/min y 15 ml/min encontrando que este método es adecuado para sistemas de liberación de microesferas.

Las pruebas de disolución para supositorios han sido de interés en la industria farmacéutica desde 1978. Anthony, Brown desarrolló una canasta con ranuras, la cual no es funcional para todo tipo de bases de supositorios, especialmente en bases con un punto de fusión relativamente bajo. Por lo que **Ronald Dunn y colab.** (55) efectuaron estudios con el equipo de disolución No 4 de la USP. Utilizaron un equipo Sotax CEE Dissotest (**fig. 10**) colocando 900 ml de agua purificada USP en un matraz de 20 lts a 37.0 \pm 0.5 $^{\circ}$ C circulando el agua al matraz a través de la celda y regresándolo al matraz (sistema cerrado) colocaron los supositorios en el centro de la celda y monitorearon la liberación de los fármacos, concluyendo que el equipo puede ser útil para el control de calidad del producto al final ya que se obtienen resultados reproducibles.

Otra prueba de disolución utilizando este equipo fue realizado por Nersingh y colab. (56) utilizando Undecanato de Testosterona en ácido oleico en capsulas de gelatina dura y blanda. Emplearon una mezcla de isopropanol y ácido clorhídrico 0.1 M 1:1 para disolver completamente la pared de la capsula de gelatina y proporcionar filtrados homogéneos del principio activo y del excipiente oleoso. Aunque esta mezcla no es fisiológica, este medio ha sido utilizado en las monografías oficiales de la USP XX para acetato de cortisona y danazol. Para demostrar que este equipo es útil y conveniente para fármacos lipofílicos efectuaron una correlación con la absorción in vivo encontrando que los niveles plasmáticos y las velocidades de disolución in vitro son similares.

En los estudios de **K.Gjellan y colab.** (57) (58) concluyen que la celda de flujo continuo puede

crear condiciones de prueba que generen resultados consistentes con los resultados in vivo. Utilizan tres expositores de paracetamol y codeína para estudiar los efectos de estas sustancias a diferentes velocidades de flujo y establecen una correlación con la absorción in vivo. Utilizan también una solución real de paracetamol obteniendo perfiles de disolución que pudieron correlacionarse con la biodisponibilidad de este principio activo.

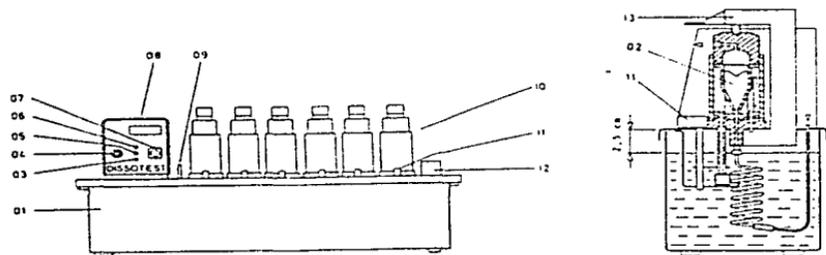


Fig. 10. Equipo Dissotest (01) Recipiente (02)Celda de disolución (03) Lámpara de alarma (04) Botón de control de temperatura (05) Indicador de temperatura (06) Lámpara de señal (07) interruptor (08) Termostato circulante (09) Indicador de nivel (10) Unidad de disolución (11) Tapones (12) Barras conectoras (13) Palanca de tensión

El equipo de disolución 41 ha sido seleccionado ya que se logran condiciones sink para sustancias poco solubles en agua, sin embargo para algunas sustancias como la Artemisinina, no garantiza la existencia de estas condiciones ya que es una sustancia de muy baja solubilidad, por lo que se requiere de un método aún más confiable para la determinación de los perfiles de disolución para este tipo de sustancias.

Desde hace algunos años en la literatura han aparecido trabajos donde se hacen comparaciones del equipo 4 USP contra otros equipos, como son los equipos 1 y 2 USP. Aquí se mencionan algunos de estos:

En 1983 **J.C. MC Elnay y A.C. Nicol** (6) evaluaron el método de flujo continuo para supositorios de benzocaina, determinando las velocidades de disolución a diferentes temperaturas y comparando los resultados obtenidos contra los resultados que se obtuvieron utilizando el equipo de canastillas (equipo 1 USP). Los autores obtuvieron perfiles de disolución muy similares con ambas técnicas. Posteriormente compararon la disolución de dos supositorios comerciales de indometacina con los mismos equipos, y encontrando resultados diferentes entre ambos productos y una mayor diferenciación en los perfiles obtenidos del equipo de flujo continuo. Estos resultados indican que la técnica de flujo continuo puede ser una herramienta más precisa para monitorear los efectos de cambio en formulaciones sobre perfiles de disolución, y podría ser el método de elección para pruebas de disolución de supositorios.

Wennergren y colab. en 1986 (7) realizaron estudios de disolución entre diferentes laboratorios utilizando el método de flujo continuo con diferentes tipos de celdas y en varias condiciones hidrodinámicas, en donde se utilizaron tabletas calibradas de prednisona. Los resultados obtenidos fueron comparados con los de equipo 2 USP, demostrando que el método de flujo continuo produce datos reproducibles. Entre los laboratorios, encontraron una relación en la velocidad de disolución, entre celdas con diferentes diámetros cuando se aplica la misma velocidad de flujo laminar del medio de disolución. También encontraron que la velocidad de flujo bajo este método es muy sensible para detectar diferencias en las propiedades de desintegración de las diferentes tabletas de prednisona examinadas.

En 1990 **M. Nicklasson y colab.** (8) realizaron un estudio comparando las técnicas de pastillas USP y de flujo continuo para determinar su funcionalidad para la determinación de la disolución in vitro de pastillas de Fenacetina, un compuesto de solubilidad intermedia. El equipo de flujo continuo utilizado fue un Sotax AG equipado con celdas diseñadas para pastillas. Las condiciones del equipo 2 USP fueron: 100 ml de medio de disolución desgasificado, 37 °C ± 0.5 °C.

50 y 100 rpm, volúmenes de 5 ml de alícuota retirados manualmente a 5, 15, 30, 60, 90 y 120 min. Mientras que las del equipo solet AG fueron 4g de perlas de sílice de 0.0 a 4mm de diámetro en las que se depositó de 50 a 200 mg de cristales de fenacetina con una velocidad de flujo de 10 y 30 ml/min, agua desgasificada a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Sus resultados indican que el método de flujo continuo es mejor dependiendo de la forma farmacéutica y la cantidad de la sustancia, lo que genera una mayor reproducibilidad de los datos obtenidos en la disolución *in vitro*.

K. Gjellan y C. Graffner en 1993 ya investigaron las aplicaciones de los métodos de disolución utilizando los equipos 1, 2 y 4 de la USP para formulaciones rectales de ibuprofeno con bases lipofílicas e hidrofílicas, con el fin de investigar si los métodos de disolución *in vitro* establecidos para formas orales son aplicables a formas rectales. Las técnicas de paletas y tamizadas mostraron resultados más pobres, mientras que en el método de flujo continuo se apreció mayor disolución, lo que se explica por las diferentes condiciones de la masa de fusión, y por el constante flujo de medio de disolución fresco que pasa, comparando los contra la técnica de vaso donde el volumen es constante durante la prueba.

Al igual que las demás equipos de disolución, la tendencia a la automatización en el equipo 4 USP es cada vez mayor. En 1995 **Bauer** ya propuso un colector de muestras con módulos de tiempo constantes para la recolección de estas muestras y su rápido análisis por UV. Las ventajas de este equipo automático son: el ahorro de tiempo y esfuerzo en la toma de muestras, cuando existe manejo de muestras grandes (mayores de 1000 ml) que no son muy convenientes, se facilitan las operaciones, por otra parte, juegos de datos obtenidos de muchas pruebas de disolución pueden consumir espacio y lugar en un disco duro de dispositivos electrónicos, y el programa de Quick Basic que proponen ayuda a disminuir costos de todo tipo que eliminan esfuerzo y supervisión, proporcionando mayor flexibilidad en los análisis de datos.

PALETA SOBRE DISCO (EQUIPO 5 USP)

DESCRIPCIÓN: El método de Paleta sobre disco fue el quinto oficialmente aceptado por la USP (El método aparece por primera vez en el suplemento 4 de la USP XXII) (36). Este equipo se basa en el método 2 de la USP, con la diferencia de que las formas farmacéuticas se colocan sobre un disco de acero inoxidable que está colocado sobre el fondo del vaso; la paleta gira a diferentes revoluciones y queda a 25 mm del disco de acero inoxidable; la temperatura del baño se mantiene a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (36). El vaso se tapa para minimizar la evaporación (fig 11).

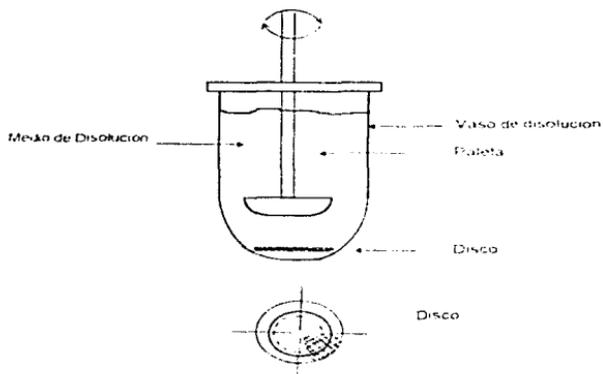


Fig 11 Diagrama esquemático Paleta sobre Disco

Este equipo está diseñado para sistemas de liberación transdérmica (Parches), ungentos, emulsiones

FUNCIONAMIENTO: La forma farmacéutica se deposita sobre el disco y se asegura con un adhesivo, se coloca en el vaso lleno de medio de disolución, manteniendo a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,

iniciando la agitación. Después de un tiempo determinado se detiene la agitación y se toma la muestra para su análisis (10).

VENTAJAS:

- El disco está diseñado para minimizar el volumen muerto entre el fondo del vaso y este.
- El material del disco y paleta es completamente inerte por lo que no presenta problemas de interferencia con los métodos analíticos.
- La temperatura es fácil de controlar.
- El sitio de colocación de la forma farmacéutica está definido.
- El tamaño y espesor de la forma farmacéutica (parche) son especificados en la monografía de c/u.
- Cualquier laboratorio que cuente con un equipo normal de disolución puede integrar este equipo 5.
- Resulta económico.
- Tanto la calibración como la problemática y funcionamiento son conocidos.

DESVENTAJAS:

- Es necesario mantener la forma farmacéutica lo más plana que sea posible para evitar interferir en la hidrodinámica del sistema.
- Se necesitan adhesivos de Euron 113 o equivalentes para asegurar el sistema.
- Es necesario mantener la superficie de liberación hacia arriba.
- A velocidades de agitación altas algunos geles se pueden mover del disco.
- Presenta los mismos problemas que el equipo 2 USP.

En la literatura existen pocos estudios relacionados con este equipo el cual debido a su facilidad de manejo fue seleccionado como una posibilidad para el estudio de sistemas de liberación transdérmica. **Weng y Parrot** (11) fueron de los primeros en utilizar la modificación al equipo 2 USP utilizando una malla 10 de alambre de acero inoxidable en lugar del disco, asegurando la muestra en un pequeño plato con la ayuda de un seguro, cuando estudiaron la liberación de sulfato de efedrina en un gel de metilcelulosa. La conclusión fue que los geles pueden ser examinados en este equipo, incluso con viscosidades diferentes mientras se coloquen adecuadamente sobre el disco.

En contraste con el equipo 1 USP (canastillas), el gel se escapa por la malla y los geles de alta viscosidad se pegan en la malla.

CILINDRO GIRATORIO (EQUIPO 6 USP)

Este equipo se basa en el método 1 de la USP. Conastillas, con la diferencia de que la conastilla se sustituye por un cilindro de acero inoxidable, en el cual se coloca la forma farmacéutica, se utiliza un adhesivo (cuprophano) para fijar la muestra. El medio de disolución se mantiene equilibrado a $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, la distancia entre el fondo interno del vaso y el cilindro se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. (Fig. 1.1) (139)

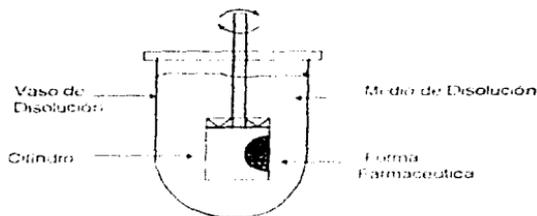


Fig. 1.1. Laboratorio. Cilindro Giratorio

FUNCIONAMIENTO: El medio de disolución se coloca dentro de los vasos y mantiene la temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con ayuda de un baño de agua. Se coloca la forma farmacéutica dentro del cilindro y se asegura con un adhesivo denominado cuprophan, se coloca cuidadosamente el lado adhesivo de la forma farmacéutica a la parte exterior del cilindro de tal manera que el eje mayor del sistema ensamble con la circunferencia del cilindro, se presiona para eliminar burbujas de aire atrapados, se coloca el cilindro en el aparato y se inicia inmediatamente la agitación. (139)

VENTAJAS:

- La muestra se mantiene confinada en un solo lugar
- Facilidad de cambiar el medio de disolución
- Es útil para formas farmacéuticas transdérmicas (parche)
- Cualquier laboratorio que cuente con un equipo normal de disolución puede integrar el equipo 6

- Resulta económico
- La calibración, variables y funcionamiento es conocido (equipo 1)

DESVENTAJAS:

- Burbujas atrapadas entre el adhesivo y el cilindro
- La necesidad de utilizar grandes volúmenes trae como consecuencia la dilución de la concentración del principio activo lo que puede crear problemas en el método analítico (poca sensibilidad)
- Presenta los mismos problemas que el equipo 1

DISCO RECIPROCANTE (EQUIPO 7 USP)

Este equipo está diseñado para formas transdermicas y también puede ser utilizado en formas sólidas orales

El equipo consiste de un juego de contenedores hechos de vidrio, un juego de sostenedores de muestras disponibles (fig 14a-14d) donde la muestra es sujeta con ayuda de cuprophán u otro adhesivo inerte (fig 13). El motor con control de arranque sirve para hacer trabajar verticalmente el sistema (11 39).

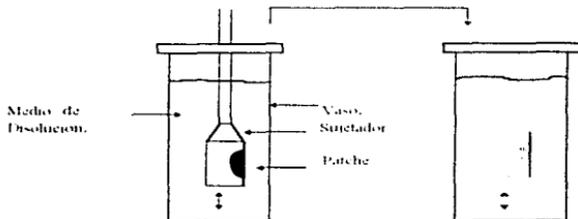


Fig 13 Dibujo esquemático , Equipo 7

Para sistemas de liberación Transdérmica, Se utilizan los Sujetadores de Disco (de Acero inoxidable o Teflón) y Cilindro (de Teflón) Ver fig (14a, 14b). Se presiona el sistema a una pieza nueva de adhesivo contra el sustrato seleccionado, se conecta el sistema a un sujetador de muestras de tamaño adecuado con un o-ring (rondana) de tal manera que la parte trasera del sistema sea adyacente a (centrada en el fondo) un sujetador de muestra de forma de disco, o centrada alrededor de la circunferencia del sujetador de muestras de forma cilíndrica.

Para sistemas de liberación de tabletas recubiertas, Se utilizan los sujetadores de Varilla (de Acrílico) y Alambre (de Acero inoxidable) ver fig (14d, 14c) donde la forma farmacéutica a ser probado se coloca, pegando el borde de la forma farmacéutica con goma de ciano acrilato en el extremo de la varilla de acrílico o colocando la forma farmacéutica en una pequeña bolsa de nylon en el extremo de la varilla de metal (conectado a una varilla de metal)

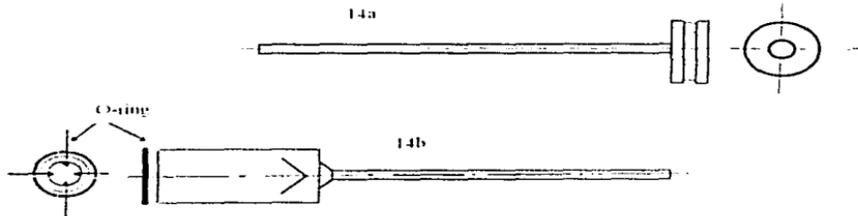


Fig. 14a, 14b Sujetador de Disco y Cilindro



Para sistemas de liberación Transdérmica, Se utilizan los Sujetadores de Disco (de Acero inoxidable o Teflón) y Cilindro (de Teflón) Ver fig (14a,14b) Se presiona el sistema a una pieza nueva de adhesivo contra el sustrato seleccionado, se conecta el sistema a un sujetador de muestras de tamaño adecuado con un o-ring (rondana) de tal manera que la parte trasera del sistema sea adyacente a (centrada en el fondo) un sujetador de muestra de forma de disco, o centrada alrededor de la circunferencia del sujetador de muestras de forma cilíndrica.

Para sistemas de liberación de tabletas recubiertas. Se utilizan los sujetadores de Varilla (de Acrílico) y Alambre (de Acero inoxidable) ver fig (14d 14e) donde la forma farmacéutica a ser probado se coloca, pegando el borde de la forma farmacéutica con goma de 2-ciano acrílico en el extremo de la varilla de acrílico, o colocando la forma farmacéutica en una pequeña bolsa de nylon en el extremo de la varilla de acrílico ó dentro de un dispositivo de metal (conectado a una varilla de metal)

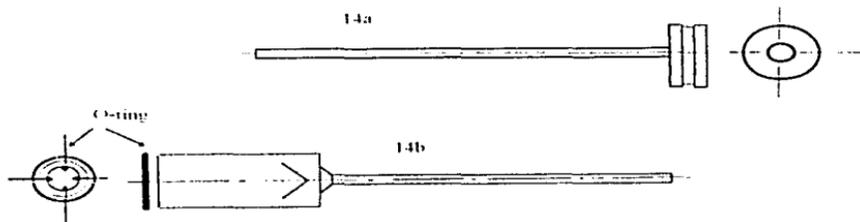


Fig 14a, 14b Sujetador de Disco y Cilindro



14d



Fig 14c, 14d Sujetador de muestras de Alambre y Vainas

En la prueba, los sujetadores conteniendo la muestra, se sumergen en vasos con el medio de disolución y suben y bajan a una frecuencia de 30 ciclos / min , la temperatura a la que se somete durante toda la prueba es de $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Los sujetadores pueden moverse entre las filas sucesivas de vasos durante la prueba. Las muestras pueden colectarse manualmente durante periodos de tiempos definidos o después de haber completado las filas de vasos, también pueden ser recolectada automáticamente. Los sostenedores de muestras y aditamentos están diseñados para ensamblar perfectamente, están hechos de material no absorbente y no reactivo. Ninguna parte del equipo incluyendo el medio ambiente en el que se coloque debe contribuir a movimientos, vibración, además del suave movimiento vertical provocado por el sujetador recíprocante de muestras (11-39).

VENTAJAS:

- Facilidad de cambiar medio de disolución
- Es útil para establecer la influencia del pH en el perfil de disolución
- Se pueden utilizar pequeños volúmenes (de 20 ml a 200 ml por vaso)
- Se puede automatizar
- La muestra queda confinada en un solo lugar
- Se puede minimizar el tiempo de permanencia en el medio por lo que se reduce la probabilidad de formar productos de degradación

DESVENTAJAS:

- En la mayoría de los casos hay que añadir solución para corregir las pérdidas por evaporación.

Samir y Manoukian (56) utilizaron el equipo de disco recíprocante para realizar los perfiles de disolución *in vitro* del Ketorolac y compararlos con los estudios *in vivo* para permeabilidad y liberación transdérmica. Usaron un muestreador automático (Hanson Research)

Para el estudio usaron un parche transdérmico al cual se le quitó la cinta protectora y se colocó en el fondo de un disco de acero inoxidable, se sumergió inmediatamente en el medio de disolución a 32 °C

El mezclado del medio de disolución se hace a la acción de sube y baja del disco, después de cada ciclo de agitación o tiempo determinado, el disco se transfiere a otro vaso conteniendo fluido receptor fresco. A intervalos predeterminados, y en cada ciclo de agitación se toma una alícuota de 1.5 ml y se transfiere automáticamente a un vial de HPLC. Esto se continuó hasta completar todos los ciclos. Los autores concluyeron que el Equipo es bueno para establecer relaciones *in vivo/in vitro* dependiendo de los parámetros farmacocinéticos a los que se somete una prueba de liberación en un parche transdérmico.

EQUIPO DE BOTELLAS (FRASCOS) GIRATORIOS^(146.60)
(PARA LIBERACIÓN PROLONGADA)

El método de botellas giratorias está aceptado como oficial en la FEUM⁽¹⁾, más no en la USP.

Se utiliza de 6 a 12 ó más botellas (Frascos cilíndricos) de aproximadamente 150 mm de largo y 30 mm de ancho en un baño regulado a temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y colocando las botellas fijadas con pinzas a una barra horizontal que gira sobre un eje a una velocidad entre 6 y 50 rpm (fig 15)

Para efectuar la extracción del principio activo emplea líquidos a pH 1.2, 2.5, 4.5, 7.0 y 7.5. Los intervalos de tiempo que se proponen son 1, 2, 3, 5 y 7.0 hr. La forma farmacéutica se coloca en las botellas y se agregan 60 ml de fluido de disolución pH 1.2 a cada una y se colocan en el equipo e inicia la rotación durante 1 hr. Al término del primer intervalo se vacían 5 botellas que se decantan a través de una malla de acero inoxidable # 40, se aparta una de ellas para efectuar el análisis de la muestra, y los contenidos de las otras 4 se colocan nuevamente en las botellas para continuar el ensayo, sustituyendo el líquido de extracción por líquido a pH 2.5. Se debe continuar de similar manera para los subsiguientes pH's, separando una botella cada vez que se cumplen los tiempos establecidos para realizar el análisis de la muestra, como se describe a continuación:

pH 1.2 para 1.0 hr
pH 2.5 para 1.0 hr
pH 4.5 para 1.5 hr
pH 7.0 para 1.5 hr
pH 7.5 para 2.0 hr
Para un tiempo
total de 7.0 hrs

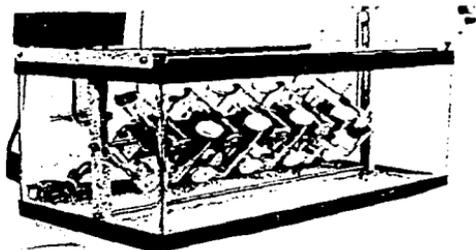


Fig 15 Equipo de disolución, Botellas Giratorias

VENTAJAS:

- Se pueden intercambiar medios de disolución con diferentes pH's
- Los volúmenes de medio de disolución son pequeños.
- Eficiencia probada en perfiles de pH y alta reproducibilidad en perfiles de disolución
- La temperatura se controla fácilmente

DESVENTAJAS:

- Solo es útil para formulaciones de liberación prolongada
- La dificultad de llenar y cambiar automáticamente los medios fue la razón para que el método no obtuviera su estatus oficial en la USP (69)

Por ser un método clásico usado en formas farmacéutica de liberación prolongada se han realizado estudios comparativos con el, demostrando ser útil ya que los resultados reportados han hecho posible que sea más fácil de discernir y corroborar resultados

Eselbin y colab. (44) realizaron un estudio comparativo del Bio-Dis con este comparando diferentes formas farmacéuticas de teofilina. Los resultados de perfiles de disolución y las correlaciones obtenidas son similares para ambos equipos, lo cual es ventaja ya que puede utilizarse para validar nuevos equipos (comparando resultados obtenidos bajo varias condiciones experimentales)

CANASTA ESTACIONARIA - FILTRO GIRATORIO (76)

El diseño básico de este equipo incluye una canastilla para muestras la cual es estacionaria, un gran volumen del fluido y un equipo de filtro giratorio con un agitador magnético externo (fig 16). El matraz con chaqueta de vidrio con capacidad de 1.5 lts. de medio de disolución tiene una cubierta removible de plexiglass, tiene varias entradas, una de ellas para la muestra, una para el tubo de vidrio diseñado para el retro de alícuotas del filtro giratorio, otro para el regreso del fluido de disolución de la celda del espectrofotómetro y otro para el termómetro.

La canastilla tiene una malla # 12 en contraste con la malla # 40 del equipo USP y se mantiene fija durante cada corrida de disolución. Debido a la colocación de la cubierta de plexiglass, la canastilla se mantiene a 2.5 cm del fondo del matraz.

La forma farmacéutica sólida se introduce en la canastilla al comienzo de la disolución. Este equipo se concentra en el matraz de disolución. El nivel de este equipo puede variar por el cambio de posición del tubo de vidrio.

El dispositivo (filtro giratorio) básicamente consiste de un filtro, una placa inferior, filtro cilíndrico debido a la parte flexible y un sello dinámico (ver fig. 16)

La rotación del filtro provee una agitación laminar de intensidad variable. Esto permite la continua filtración de las muestras del fluido de disolución y gira a una velocidad fija durante todo el experimento.

La prueba se lleva a cabo suspendiendo la forma farmacéutica sólida en la canastilla e introduciendo en el medio de disolución. Las muestras filtradas se retiran continuamente a través del tubo de vidrio a una velocidad de flujo de 40 ml/min.

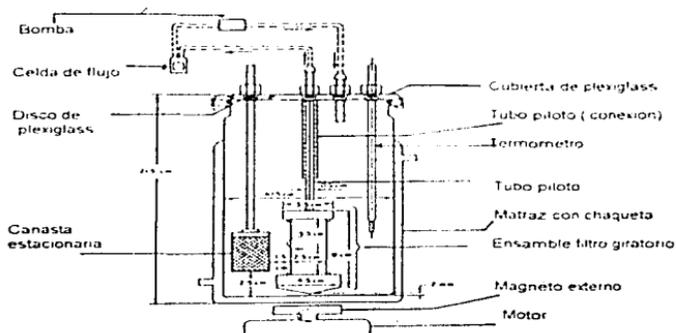


Fig 16 Diagrama Equipo Canasta estacionaria - Filtro giratorio

Las **ventajas** del equipo son

- La rotación del filtro, que previene el taponeo hidrodinámicamente
- Su fuerte agitación relativa retiene el micromedio ambiente de la muestra
- La posición exacta de la muestra

CANASTILLA MAGNÉTICA (70)

Shepherd construyó un equipo modificado de Levy como se muestra en la figura 17. Consiste de un matraz de 800 ml. con un aparato diseñado para la colocación precisa y reproducible de la tableta ó capsula. La canastilla se asegura colocando una barra magnética al fondo exterior del matraz y fijando un segundo magneto a la canastilla cilíndrica por la parte interior de éste. El segundo magneto con la canastilla fijada se orienta asimismo con exacta reproducibilidad. La canastilla de alambre de acero inoxidable es de 50 mm de largo y tiene un diámetro interno de 11mm para cápsulas y 15 mm para tabletas. Se usa en la construcción de la canastilla magnética una resina epoxica y endurecedor inerte para medios ácidos y básicos. Cada canastilla cilíndrica se equipa con malla # 8 con aberturas en los extremos del cilindro. Una propela de tres hojas con diámetro de 51 mm y hojas a 60° una de otra y 45° de la orientación vertical provee la agitación; las hojas tienen un diámetro de 18 mm y se colocan a una vanilla de 7 mm de diámetro.

La forma farmacéutica en investigación se coloca en la canasta seca y se sumerge al medio de disolución. La válvula de agitación se controla electrónicamente a 60 rpm a velocidad constante acoplada a un motor.

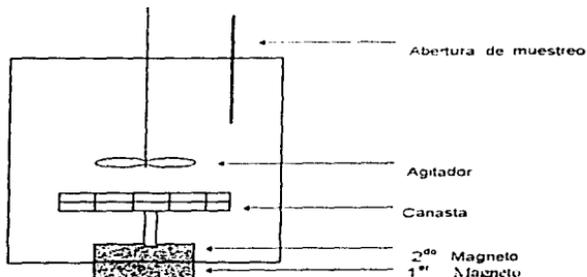


Fig 17 Diagrama Equipo de disolución Canastilla magnética

El contenedor de disolución con 600 ml del medio se sumerge a temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ y se deja equilibrar. Durante cada corrida la propeta se centra a la canastilla y se sumerge a una profundidad de 41 mm. Se puede ajustar el pH del medio de disolución sumergiendo los electrodos de un potenciómetro a una profundidad de 27 mm y 7 mm lejos de la pared del matraz. Cuando se logra el equilibrio del medio se efectúa la inmersión de la canastilla con la forma farmacéutica y se inicia la agitación.

VENTAJAS:

- La canastilla magnética permite la colocación reproducible de las tabletas en un sistema hidrodinámico.
- Esta modificación elimina la posibilidad de que las cápsulas floten.
- Este equipo tiende por sí mismo a automatizarse, así como a muestreos manuales.
- Con ciertas reservas el sistema puede ser usado para diferenciar velocidades de disolución entre productos.

DESVENTAJAS:

- En caso de canastillas con mayor diámetro interno los resultados no serían reproducibles para cápsulas, ya que éstas pueden asumir más de una posición dentro de la canasta.

COMBINACIÓN FILTRO GIRATORIO - CANASTA MAGNÉTICA

B. Vongvirat y Colab (75) diseñaron un equipo de disolución que combina las propiedades del equipo de filtro giratorio por Shah y el equipo de canasta magnética diseñada por Sheperd. Efectuaron su experimento recubriendo una cara de la tableta de tal manera que sólo la otra cara estuviera disponible para la disolución con el fin de demostrar que la posición dentro de la canasta

es importante para obtener resultados reproducibles. Demostrando que la posición de la tableta en la canasta y la agitación, son parámetros que pueden afectar los resultados.

USOS: para polvos compactos, tabletas.

Las partes principales del equipo son:

- Un matraz disponible para contener hasta 1.5 lts como contenedor del fluido de disolución con chaqueta (fig. 18.)
- Una canasta magnética (con imanes externos e internos) de malla # 8 tipo cilíndrica equipada con una puerta que se abre en un extremo del cilindro. La canasta se coloca con un alambre de nicromo por encima del imán interno del fondo del matraz. Para la localización exacta de la canasta se coloca un imán en el centro del fondo externo del matraz (fig. 18).
- Un filtro rotatorio (fig. 19) ensamblado a un motor. La cabeza superior del ensamble se conecta a una varilla de acero inoxidable la cual se conecta a un motor y la cabeza inferior se conecta a un vidrio en forma de U el cual a su vez conecta a un tubo de acero inoxidable mediante un tubo de polietileno. Las cabezas superiores e inferiores son de teflón sintético y el filtro de una porosidad de 0.5 μ m con extremos de acero inoxidable y polietileno. El tubo en U se sella para prevenir el paso del líquido a través del espacio entre el tubo piloto y la cabeza inferior. El fluido de disolución entra por el filtro cilíndrico hacia un agujero entre el filtro y la cabeza del filtro después entra en el tubo en forma de U y después hacia el tubo de acero inoxidable. Las muestras se retiran intermitentemente por la parte superior del tubo de acero inoxidable.

VENTAJAS

- La canasta magnética asegura una localización adecuada de la forma farmacéutica lo que permite obtener resultados reproducibles.
- Se minimiza el efecto de la distribución no uniforme o acumulación de partículas desintegradas en fondo del contenedor de disolución.
- El ensamble de filtro giratorio tiene intensidad variable, agitación tipo laminar y funciona como un

filtro de microporo que no se tapa, permitiendo la filtración continua y/o intermitente durante el proceso

DESVENTAJAS:

- La canasta debe colocarse en la posición que tenga menos fuerza de choque y brava una distribución uniforme de la partícula y la velocidad de agitación deberá ser alta para asegurar la reproducibilidad y la uniformidad de mezclado del proceso

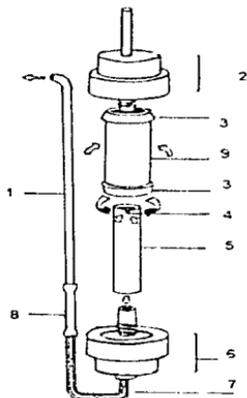
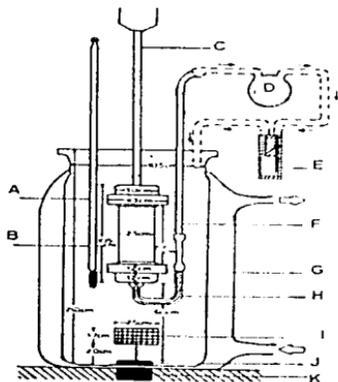


Fig. 18 Diagrama esquemático del Equipo Filtro Giratorio - Canasta Magnética. (A) Termómetro, (B) Ensamblaje filtro giratorio, (C) Flecha de acero inoxidable, (D) Bomba, (E) Celda de flujo (F) Tubo piloto de acero inox. (G) Matraz con chaqueta, (H) Tubo piloto de vidrio en forma de U, (I) Canasta magnética, (J) Magneto interno, (K) Magneto externo

Fig. 19 Ensamblaje del Filtro giratorio, (1) Tubo piloto de acero inoxidable, (2) Filtro superior, (3) Cartucho, (4) Agujero para que pase el líquido filtrado, (5) Embolo, (6) Filtro inferior, (7) Tubo de vidrio en U, (8) Tubo de Polietileno, (9) Filtro

DISCO GIRATORIO⁽⁷⁶⁾

La mayoría de los métodos utilizados para determinar la velocidad de disolución intrínseca se realizan comprimiendo el producto puro con un punzón plano a altas presiones para obtener una cera plana que es la que se someterá al estudio de disolución, utilizando velocidades de agitación seleccionadas y en condiciones "sink".

A partir de 1935 se han desarrollado una serie de métodos para efectuar éste tipo de estudios. Una de las metodologías más exactas utilizadas para determinar la velocidad de disolución intrínseca de una forma farmacéutica sólida es el método de disco giratorio (77). Este método fue diseñado por **E. Nelson** y descrito por **Levy y Shali** en el cual el fármaco se comprime utilizando una prensa hidráulica modificada (modelo Carver B) aplicando una fuerza de 50.000 lb/in² para obtener una tableta de poco espesor. Ésta se fija a un soporte de acrílico o plexiglass con ayuda de parafina de tal manera que solo se expone una de las superficies de la tableta al medio de disolución. El soporte se une a una barra de metal la cual a su vez se conecta a un motor de agitación. Este sistema se sumerge a una pulgada de profundidad en un matraz conteniendo 500 ml del medio de disolución a 37 °C ± 1 °C y se gira a 555 rpm. (Fig. 20)

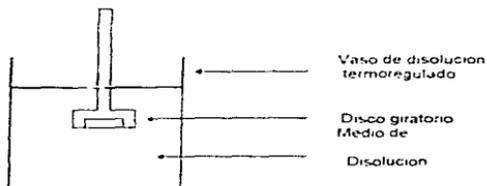


Fig. 20 Diagrama esquemático del equipo Disco Giratorio

El sistema de agitación, posteriormente fue modificado por **Levy y Transki** (78) para proporcionar una mayor precisión en el control de agitación, en un intervalo de 3 a 200 rpm, esta modificación es útil para determinar velocidades de disolución a bajas velocidades de agitación.

VENTAJAS:

- El ensamble ofrece un control preciso de la velocidad (amplio rango de la velocidad de rotación, concentricidad de la vaina y velocidad constante durante periodos prolongados de tiempo)
- Es útil para determinar la velocidad de disolución intrínseca de formas farmacéuticas sólidas (73-74)
- Con la modificación de Levy al control de agitación, se pueden realizar pruebas a velocidades bajas de agitación
- Puede utilizarse para fármacos puros y poco solubles en el medio acuoso

DESVENTAJAS:

- Solo es útil para determinar las velocidades de disolución intrínseca de formas farmacéuticas sólidas

Otro de los métodos más utilizados para la determinación de velocidades de disolución intrínsecas es el equipo de Wood (72), que fue diseñado por Wood basado a su vez en el equipo de Miosovich. Este equipo es una modificación al equipo de disco giratorio anteriormente descrito; se obtiene una tableta mediante un juego de punzón y matriz; ésta se sumerge en el medio de disolución y se hace girar a la velocidad deseada. Este método por sus características ha sido ampliamente difundido para estudios de disolución intrínseca. En la figura 21 se presenta el esquema de este equipo.

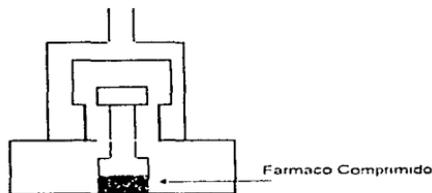


Fig. 21 Diagrama esquemático del Equipo de Wood

Jashnani, Byron y Dalby (72) reportaron una modificación al equipo de Wood en la parte de la elaboración de la matriz de un fármaco (fig. 22) de tal manera que esta matriz aumenta el área superficial presentando una forma más esférica y menos cilíndrica, evitando una sobre compresión de dicha matriz. Con esta modificación se obtienen matrices más lisas y de mayor área superficial que resulta ser conveniente para cuantificar la velocidad de disolución y la resistencia interfacial de varias sustancias bajo condiciones hidrodinámicas definidas.

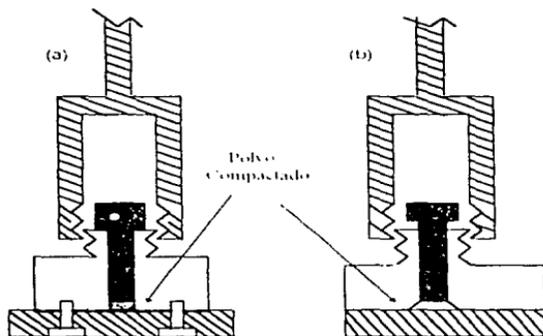


Fig. 22 Diagrama esquemático (a) Equipo Modificado (b) Equipo de Wood

El uso de tensoactivos en las pruebas de disolución ha sido estudiado por varios investigadores (73). Muchos tensoactivos forman micelas con algunas sustancias activas, lo que es importante para el entendimiento de fenómenos existentes en sistemas biológicos. Cuando se compararon las velocidades de disolución de algunos polvos compactos en el equipo de disco giratorio utilizando un medio sin tensoactivos se obtienen velocidades de disolución menores a los obtenidos con tensoactivos, debido principalmente a un aumento en la solubilidad de la sustancia activa y a la formación de micelas solubles en el interior del medio.

EQUIPO CANASTA - PALETA

Mandal, Chiao y Ace (26) diseñaron un equipo combinando el equipo 1 y 2 de la USP. Realizaron una comparación con estos equipos a varias velocidades usando tabletas desintegrantes de aspirina y no desintegrantes de ácido oxálico. La cantidad de activo liberado usando el nuevo equipo fue mayor que el de canastillas, pero más bajo que el de paletas. Los resultados obtenidos con este nuevo equipo son altamente reproducibles.

Recientemente se ha prestado atención al desarrollo de un equipo que resuelva el problema de cambios de un equipo a otro para pruebas rutinarias de disolución, diseñando el equipo CANASTA PALETA (es una canastilla con alas).

Se colocan dos piezas de teflón (no reactivas en soluciones alcalinas o ácidas) en la superficie exterior de una canastilla USP por medio de un alambre de nicromo de 0.5 mm de diámetro. La misma varilla de agitación se usa para fijar el equipo. La muestra o forma farmacéutica se coloca dentro de la canastilla (fig. 23).

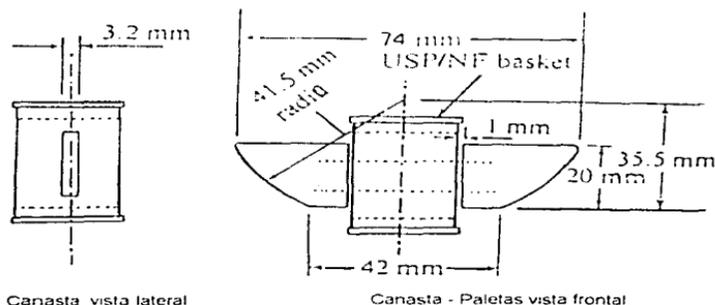


Fig. 23 Diagrama esquemático Equipo Canasta - Paleta

VENTAJAS:

- El equipo resuelve el problema de cambios de un equipo a otro para pruebas rutinarias de disolución
- Este equipo puede utilizarse para pruebas de disolución de tabletas de liberación sostenida
- Permite evaluar la evolución de la disolución de tabletas desintegrantes con resultados reproducibles
- El equipo es fácil de usar y no es costoso
- La forma farmacéutica se mantiene en un área limitada

DESVENTAJAS:

- Es sensible a las velocidades de agitación
- Puede presentar los mismos problemas que los equipos 1 y 2 (centrado vibración, etc)

EQUIPO NVDT (PARA TABLETAS VAGINALES)

Gursoy y Bayhar (9), desarrollaron un equipo de prueba que pudiera predecir la liberación de un fármaco y el comportamiento de disolución de tabletas vaginales bioadhesivas de liberación controlada, basado en el aparato de desintegración BP 1985 , comparandolo con el equipo 2 USP (las velocidades de disolución se midieron por estos dos métodos)

La variante del equipo de la BP consiste en que contiene 2 discos de acero inoxidable cada uno con 39 agujeros de 4mm de diámetro que se ensamblan al metal con 3 seguros se conecta un motor con diferentes velocidades de agitación al sistema original (Fig 24)

La tableta vaginal se coloca en el fondo de la placa perforada y el ensamble de la placa se asegura con un anillo portador

El vaso se sumerge en un baño conteniendo el medio mantenido a 37 °C Se rota continuamente a 25 rpm y 13 rpm

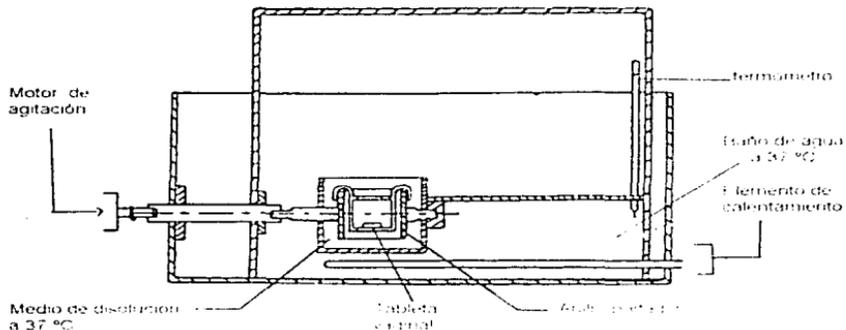


Fig. 24. Equipo esquemático de Nuevo Disolutor vaginal 1.

Los autores encontraron que en el equipo 2, el porcentaje de principio activo liberado se incrementaba a mayor velocidad de agitación. Se observó también que la erosión de la tableta se incrementaba al aumentar la velocidad de agitación, mientras que el equipo IVDT a velocidad muy lenta se liberó el principio activo en un tiempo menor empleando para ello menores velocidades de agitación.

Al efectuar la comparación in situ con los resultados in vitro se encontró una correlación de resultados lo cual hace suponer que en el disolutor de tabletas vaginales se obtienen resultados más confiables que con el equipo de paletas, lo cual puede deberse a la naturaleza de las bases utilizadas para este tipo de formulación de liberación controlada. En el equipo 2 se obtienen resultados más altos de los esperados.

EQUIPO DE MURANISHI (Para Supositorios)

Aun cuando la biodesponibilidad de los supositorios se ve influenciada por la velocidad de liberación de los fármacos, a la fecha no se han establecido métodos oficiales para supositorios, por lo que para estas pruebas se deben tomar en cuenta reproducibilidad, manejo de equipos y costos así como realizar estudios de correlación *in vitro* - *in vivo*. Aoyagi, Kaniwa y Uchiyama (17, 18) realizaron un estudio para establecer la reproducibilidad inter-laboratorio de las pruebas de liberación típicas para supositorios utilizando los métodos: 1) De Muranishi y 2) Método de tubo de diálisis con diferentes formulaciones de bases de supositorios (Base soluble en agua y base grasa). El método de Muranishi es de amplio uso en Japón, el método de Tubo de Diálisis se usa para establecer la correlación *in vitro*/*in vivo*.

El equipo de Muranishi consiste de una celda cilíndrica abierta por ambos extremos, con un filtro de 3mm en la parte inferior, sobre el cual se coloca el supositorio, este se sumerge en el medio de disolución de tal manera que el fondo de la celda cilíndrica queda a 3mm bajo el nivel del medio. Dentro de la celda cilíndrica se coloca una varilla de agitación que gira a 10 rpm en una posición de 2mm arriba del fondo de la celda. El medio de disolución del vaso externo (a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$) se agita magnéticamente a 100 rpm. (Fig. 25.)

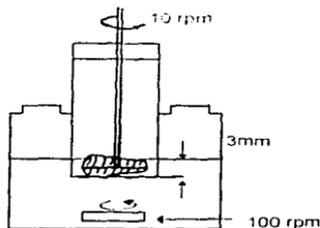


Fig. 25. Equipo Muranishi

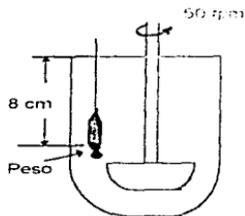


Fig. 26. Equipo Tubo de Diálisis

El equipo de Tubo de Diálisis, está basado en el equipo 2 USP, con la adición de un tubo de diálisis (que se empapa en el fluido de prueba y se utiliza después de escurrirlo manualmente) donde se coloca el supositorio a uno de sus extremos y se sujeta colocándole un peso de 5 gr de plomo, se sumerge en el medio de disolución (a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$) a una distancia de 4 cm debajo de la superficie del medio y 2cm de la pared del vaso. La paleta se gira a 50 rpm a 1.5 cm arriba del fondo del vaso (fig 26)

Los resultados encontrados por los autores fueron: la velocidad de liberación en el método Muranishi se ve afectado por la velocidad de agitación de la vanilla a 10 rpm - 25 rpm, sin embargo la liberación del fármaco se redujo cuando la celda cilíndrica conteniendo un supositorio se bajaba a 1 ó 2 mm de la posición especificada. Al bajar la celda, el volumen del medio en la celda se incrementaba y los supositorios flotaban, lo que provocaba que el golpeo con la vanilla al supositorio se redujera y la desintegración se atrasara.

Dado que la velocidad de liberación se acelera conforme se eleva la temperatura, la posición de la celda cilíndrica es el principal factor que causa que haya variación de resultados, en muchos laboratorios.

En el método del Tubo de Diálisis, la liberación no se ve afectada por la velocidad de rotación de la paleta en el rango de 50 - 150 rpm, y está influenciada por la temperatura, aunque ésta no es la principal causa de variación. La velocidad de liberación del fármaco se redujo por la adición de un pequeño volumen del medio en el tubo de diálisis. En presencia del medio el supositorio no se esparce bien en el tubo de diálisis, lo que es probablemente la causa principal de la liberación tardía.

En conclusión ambos métodos pueden usarse para el control de calidad para supositorios solubles en agua, pero ninguno de los dos es confiable en el caso de supositorios grasos.

EQUIPO DE COLLINS - DEASY

Este equipo fue desarrollado por Collins - Deasy para evaluar la liberación de pastillas bioadhesivas de Cloruro de Cetilpindio en 1990 (6).

El equipo consiste de:

- Una matriz de metal
- Un vaso de disolución
- Una chaqueta por la que se recircula agua para mantener el medio a 37 °C
- Un motor de velocidad variable para controlar la agitación (fig 27)

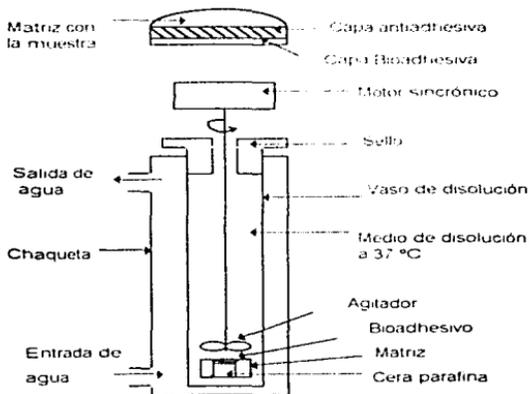


Fig 27. Diagrama esquemático Equipo de Disolución Collins - Deasy

La pastilla se inserta en una matriz de metal que se sella en el extremo inferior con parafina de tal manera que la sustancia sólo se puede liberar de la cara convexa superior del dispositivo. Se proporcionan condiciones sink con una solución amortiguada pH 6.6, cada pastilla contiene 10 mg de activo y el sistema se controla a 37 °C de temperatura: se gira el motor a 250 rpm, se toman muestras a tiempos definidos (cada media hora) y se sustituye el volumen con medio fresco.

VENTAJAS:

- Se controla perfectamente la temperatura
- Se mantiene un lado de la pastilla en constante contacto con el medio
- Se puede aplicar a otro tipo de productos como Benzocaina, Clorhidrato de benzidamina, Clothesidina

DESVENTAJAS:

- Se tiene que abrir el dispositivo de muestras (El dispositivo de muestras contiene 3 grasas)
- Sólo puede utilizarse en tabletas o pastillas bioadhesivas

CELDA DE FRANZ

En años recientes el interés en el desarrollo de formas transdérmicas ha crecido exponencialmente

Aunque existen los equipos de disolución USP 5.6.7 para evaluar las formas transdérmicas, las celdas de difusión especializadas son todavía populares durante las etapas de desarrollo para el estudio de la cinética a través de las membranas (2)

Estas celdas se presentan en varios tipos con diferente volumen y accesorios asociados (agitadores magnéticos especiales, tubos y recirculadores de temperatura controlada, equipos automáticos de muestreo) por lo que los estudios de difusión requieren sus propios juegos de instrumentación. Uno de los más utilizados es la **celda de Franz**. En la figura 26 se presenta el diagrama de este equipo.

El equipo consiste de:

- De 3 a 6 grupos o más de celdas.
- Retiro manual de una alícuota de muestra a través de la puerta de entrada con una jeringa y sustitución del volumen de la misma manera.
- Tapa abierta estándar.
- La agitación es con un agitador magnético (magneto)
- El medio que se denomina Fase receptora (agua buffer, solución salina, etc)
- La membrana o parche se coloca entre la fase superior e inferior de la celda de Franz y se aseguran
- En el caso de evaluar un unguento este se coloca sobre la membrana en la tapa de la celda
- La temperatura se mantiene a 37 °C
- Contiene una cámara donde se localiza el medio de disolución. Una chaqueta en la cual se recircula agua a 37°C
- Las membranas pueden ser de origen humano, animal o artificial (29,30,31)

VENTAJAS:

Es un método popular para

- El estudio de la difusión de sistemas de liberación

- En estudios de cinética de liberación y paso a través de la membrana
- En sustancias tóxicas destinadas a ser absorbidas por la piel
- Puede utilizarse en pruebas prolongadas para evaluar las formas transdérmicas
- Las medidas de las membranas son variables (ej. 2.5 cm de diámetro)

DESVENTAJAS:

- Sólo es útil para formas transdérmicas en parches, ungüentos, difusión percutánea
- Hay variación de volumen
- Variación en área de la membrana
- Se requiere más de una persona para muestreos simultáneos de 6 a 12 celdas (muestreo manual)
- Error humano en la extracción y reposición del volumen
- Variación en velocidad de agitación (500 rpm, 700 rpm, etc)
- Los tiempos de análisis son grandes de 24 - 48 hrs

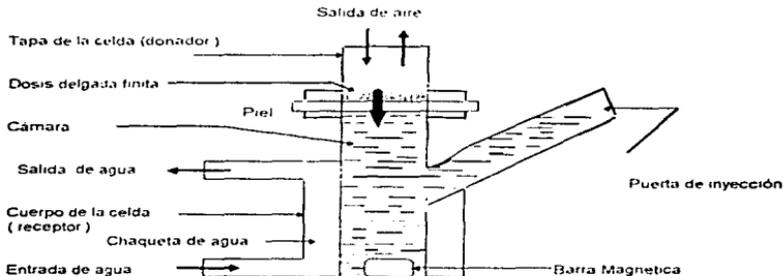


Fig 28. Diagrama generalizado de una Celda de Franz

Los estudios de penetración transdérmica son largos, tediosos y a veces requieren de horarios complejos de muestreo. En el caso de utilizar equipos automáticos se requiere de una validación. M I Deigado y Cucula (8) validaron el sistema de muestreo automático "in vivo" utilizando la celda de Franz tomando en cuenta, la reproducibilidad de las muestras y los volúmenes utilizados. Así mismo se estudió el efecto de dilución inducido por sustitución de volumen. Se usaron ecuaciones para corregir este factor. Para este estudio se utilizó el Trometamol Ketorolac diseñado para liberación transdérmica.

El equipo automático consiste básicamente

- 1 - Un juego de 6 celdas de Franz se colocan en un equipo de celda magnética calibrada en rpm. La modificación de la celda de Franz (fig 29) permite la inserción de la sonda de muestreo automática y la entrada capilar para el receptor. La sonda permite un volumen constante en la celda, descartando el volumen extra correspondiente a la diferencia entre el retro y la sustitución del volumen, después de cada toma de muestras. La hélice colocada sobre el agitador magnético mejora el mezclado en la celda, la celda se mantiene a temperatura constante. (a) (fig 30)
volumen celda = 12.45 ± 0.05 ml , área difusional 1.767 cm²
Volumen calculado del agitador y su hélice = 0.8 ml
Volumen receptor = 11.65 ± 0.05 ml
- 2 - El baño circulante (b) (fig 30) conectado al matraz de reposición, mientras la celda provee una temperatura constante durante el ensayo.
- 3 - La sustitución del medio se realiza en el vaso (c) (fig 30)
- 4 - La jeringa bomba (d) (fig 30) toma medio del vaso y lo lleva a la celda de Franz a través del medio receptor (fig 29)
- 5 - El proceso de muestreo se lleva a cabo por medio de una sonda que se inserta en la celda de Franz en la posición de muestreo (fig 29) simultáneamente el extremo de la sonda se inserta en el colector vial del carrusel.

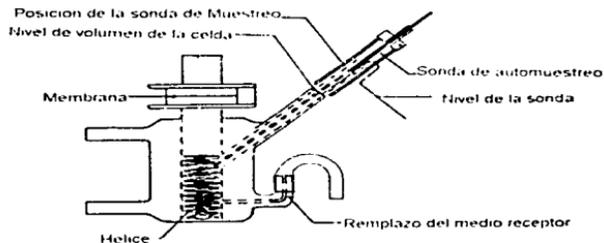


Fig 29 Celda de Franz modificada

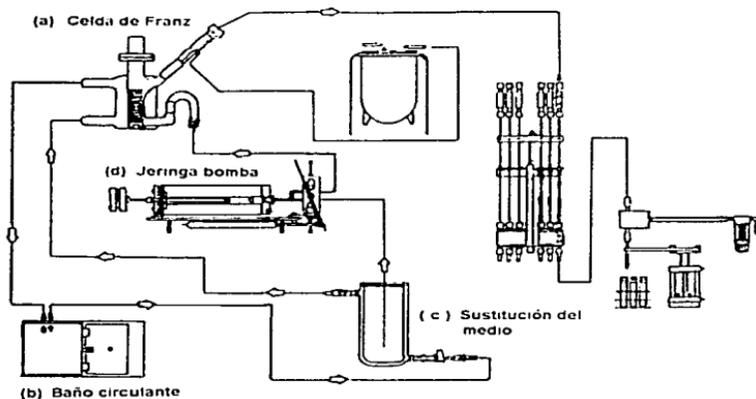


Fig 30 Instalación de la línea de Fluido

VENTAJAS:

- El sistema automático retira muestras de la celda de Franz y sustituye medio fresco automáticamente
- El muestreo simultáneo de 6 ó 12 celdas de Franz parece ser un procedimiento razonable y práctico para asegurar la uniformidad de lote a lote
- Este mecanismo es una ayuda importante en el desarrollo de nuevas formulaciones transdérmica
- Los investigadores son capaces de efectuar el protocolo de muestreo a sus propios requerimientos sin preocuparse del tiempo utilizado en el laboratorio
- La precisión y exactitud se determinan midiendo el volumen sustituido

DESVENTAJAS:

- Es importante validar todos y cada uno de los parámetros que intervienen además de los de aparato tales como la membrana, la cantidad de sustancia estipulada, y la viscosidad del medio. Después de retirar el volumen de la celda bajo vacío, se debe establecer una correlación entre el tiempo de llenado y el llenado de la muestra en el vial
- Se debe tomar en cuenta la evaporación a través de la membrana, la solubilidad y la difusión para establecer correlaciones en este sistema automático de muestreo

Algunos trabajos que demuestran la funcionalidad del método con la Celda de Franz, utilizando este equipo

En este equipo el parche puede ser montado en lugar de la membrana de piel para facilitar el estudio de la cinética de liberación y paso del vehículo membrana. En 1964 (92) se utilizó esta celda para el estudio de liberación transdérmica de propanolol usando un volumen receptor de 24 ml, agitación a 500 rpm, solución amortiguada pH 7.4, temperatura a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se cortaron 2 discos transdérmicos de 2.5 cm de diámetro y se colocaron entre las dos mitades de la celda de difusión. Para el salbutamol (93) se estudió la permeabilidad de piel in vitro utilizando piel de cadáver humano, encontrando que esta es una buena barrera para la liberación transdérmica debido a su permeabilidad, permitiendo una buena permeabilidad del salbutamol en la piel

La celda de difusión de Franz ha sido utilizada para evaluar el comportamiento de liberación de sustancias en sistemas transdérmicos. **M. Rashed** (84) la utilizó con piel artificial y piel de animal, encontrando que ambas membranas son prácticamente equivalentes. **C. Nastruzzi y Colab.** (85) encontraron que este método es funcional y puede utilizarse en estudios de preformulación efectuar controles de calidad para productos cosméticos, y las membranas pueden aplicarse al estudio de disponibilidad y a ciertos riesgos relacionados a posibles contaminaciones de la piel por microorganismos infecciosos.

Algunos aceites como el ácido oleico y otras grasas saturadas añadidas a algunos ungüentos, aumentan la lipofiliidad de la base y disminuye el principio activo liberado (86). En algunos estudios con piroxicam este fenómeno se ha observado y utilizando este equipo es posible detectar este fenómeno.

Este equipo también ha sido utilizado para estudiar la liberación de la melatonina en d-limoneno (88) en donde se hacen correlaciones in vivo mostrando una buena correlación utilizando membranas de animal y sintéticas que dan resultados similares.

CELDA ENHANCER (Celda de Disolución)

Recientemente Vankel Industries Inc. desarrolló la celda ENHANCER[®] (celda de disolución) para pruebas de liberación de sustancias transdérmicas in vitro (este sistema es una modificación al equipo 2 USP) (87).

La celda Enhancer se basa en el método 2 de la USP con la diferencia que la forma farmacéutica se coloca dentro de una celda de teflón que es colocada sobre el fondo del vaso (modificado), la paleta (modificada) gira a diferentes revoluciones y queda a 1 cm de la celda, la temperatura del baño se mantiene a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Fig 31).

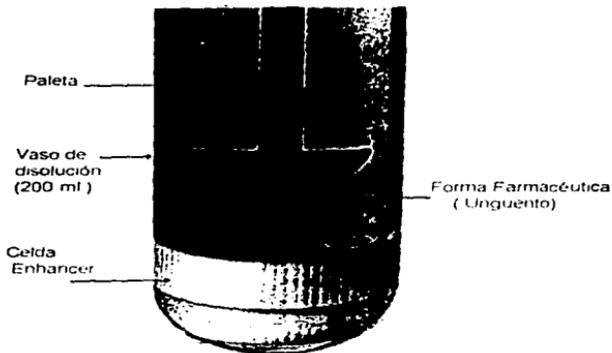


Fig 31 Dibujo esquemático Equipo Celda de Disolución (Enhancer)

Las modificaciones al método 2 USP fueron: Se utilizaron paletas más pequeñas de 2.5 cm x 1.5 cm, el vaso fue modificado ya que se utilizaron de 200 ml en lugar de los de 900 ml, el centrado del vaso difiere del normal y se incluye una placa adaptadora para sostener un vaso más pequeño en el centro (Fig 32)

La celda de difusión Enhancer está fabricada de PTFE (politet) y está formada de 3 partes principales: Un recipiente para colocar la muestra de capacidad ajustable, un lavador para controlar el área superficial expuesta, una tapa con tornillos para asegurar el lavador y cualquier membrana sobre el recipiente de muestras (fig 33)

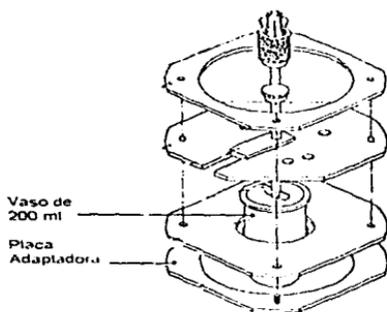


Fig 32 Ensamble para ajuste del centrado del vaso

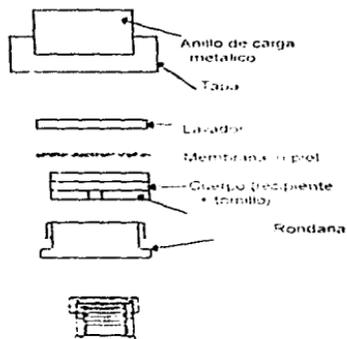


Fig 33 Celda Franz

Pradeepkumar, Shanghvi y Collins (42), evaluaron la celda Franz para la difusión transdérmica in vitro de hidrocortisona utilizando una membrana sintética (celulosa) y una membrana biológica (piel de rata) comparando los resultados con la celda de Franz.

En este estudio la forma farmacéutica (unguento 500 mg) se coloca en el recipiente de muestras y sobre éste se coloca una pieza circular de membrana de celulosa o piel de rata de 3 cm de diámetro seguida de la lavadora, como se muestra en la fig. 33.

El anillo de carga metálico se usa para mantener la membrana o piel y la lavadora en su lugar durante la aplicación después de la cual se retira el anillo de carga metálico. Finalmente el tornillo se aprieta para tener el unguento en contacto completo con la membrana o piel asegurándose de que no haya aire atrapado presente en la interfase del unguento y la membrana o piel.

Una vez ensamblada la celda se coloca en el fondo del vaso de disolución, y se le adiciona el medio previamente calentado a 37 °C. iniciándose la agitación. se retiran las muestras a diferentes tiempos de muestreo

Para este estudio se utilizó un sistema de 6 unidades de tapa abierta estándar y agua como fase receptora. La parte baja de la celda de difusión se lleno con fase receptora y se agito con magneto, se colocó la membrana de celulosa entre la fase superior e inferior de la celda de Franz y se aseguró. Se colocaron 500 mg de unguento de hidrocortisona sobre una membrana en la tapa de la celda y se cubrió uniformemente con la ayuda de una superficie plana, se libero de burbujas de aire, se tomaron muestras a diferentes tiempos de muestreo y a cada intervalo se substituyó el volumen utilizado con medio fresco

De este estudio comparativo se obtuvieron resultados de los cuales sobresalen algunas ventajas y desventajas las cuales se presentan a continuación

Celda Enhancer

Fácil de usar. Esta celda esta diseñada para que un laboratorio que cuente con un equipo normal de disolución pueda desarrollar experimentos de difusión evitando comprar otro tipo de celdas (por ej Celdas de Franz y equipos relacionados [placas de agitación especializadas, equipos de circulación]) que puede resultar caro, frágil, etc

Se pueden llevar a cabo estudios de difusión utilizando el equipo 2 USP ó el disco recíprocante de operación familiar en un laboratorio

La adición del unguento y el arranque del equipo de disolución es muy fácil

Celda de Franz.

El diseño de este equipo no permite el poder ser compatible con otros equipos de disolución

Estas celdas son muy populares en estudios de difusión, por ello se pueden realizar estudios de comparación

El grosor del unguento es uniforme lo que se facilita por el mecanismo de la celda.

Requiere retiros de muestras de manera similar a los estudios de disolución.

Requiere el uso de un equipo de disolución estándar.

Necesita menos espacio y minimiza el problema de rompimiento ya que las celdas son de teflón y el muestreo no requiere contacto directo con las partes de vidrio de los equipos de disolución.

Se puede automatizar.

En estas celdas el aislamiento del unguento dentro del equipo y la piel sumergida en la fase receptora todo el tiempo disminuye la formación de productos de degradación y aumenta la viabilidad de la piel y el unguento.

No hay cambio aparente en la consistencia del unguento al final del estudio de difusión en la condición de la piel (excepto hidratación).

Esto es minimiza la variación e influencia en los análisis cancelando el efecto de la exposición atmosférica.

Estudios realizados con Hidrocortisona mostraron que la liberación es más alta en los estudios que

Se obtiene una capa de unguento uniforme con mucha dificultad. También la manipulación manual de la fase receptora para evitar burbujas de aire mientras se retiran las muestras se hace muy tediosa.

La celda requiere un equip de circulación de temperatura controlada y placas de agitación.

Se requiere espacio para poder utilizar 6 ó más celdas.

Requiere cuidado y experiencia con los componentes de la celda.

Actualmente ya se ha automatizado la celda con algunas modificaciones lo cual elimina algunas desventajas del equipo manual.

El unguento y la piel se exponen directamente a la atmósfera lo que causa degradación que pueden interferir en los análisis por HPLC.

El unguento cambia de blanco a transparente y durante el estudio la piel se endurece y adquiere un olor pútrido.

utilizaron membrana de celulosa que en los de piel. Ello se debe al grosor más pequeño de la membrana y también a la permeabilidad más baja de la hidrocortisona en la piel.

La velocidad de liberación para hidrocortisona fue mayor en la celda Enhancer que en la celda Franz.

Otro estudio lo realizaron Hani, M. Fares y Joel L. Zatz (194) los cuales compararon la liberación del corticosteroide de Acetonido Triamcinolona a partir de geles hidroalcohólicos usando dos métodos comerciales, la celda de Franz y La celda Enhancer. El medio de disolución contenía agua/alcohol en la misma proporción del gel para evitar la difusión de los solventes. Los resultados encontrados fueron: la liberación es rápida y lineal con pequeñas diferencias entre ambos tipos de equipos, las pendientes de las gráficas de liberación fueron también lineales. Estos autores concluyen que la velocidad de disolución disminuye al aumentar el espesor de la membrana.

En otro estudio (15) se realizó una comparación de estos mismos equipos para el estudio de la liberación de fenil en ungüentos con base de petrolato. Las membranas utilizadas fueron nylon de 0.45 micras de poro y acetato de celulosa, agua como fase receptora a 37 °C (para ambos equipos). Los resultados obtenidos fueron repetitivos y los datos estadísticos no tuvieron diferencias importantes, lo que indica buena reproducibilidad utilizando estos métodos.

En el equipo Celda Enhancer (modificación al método 2 USP), el método es sensible para detectar cambios en la concentración del ingrediente activo y a la vez capaz de detectar la adición de un ingrediente inactivo (ejemplo petrolato, aceite mineral, etc.). También es capaz de detectar cambios en el procedimiento de fabricación.

La celda Enhancer (celda de disolución) puede tener aplicaciones para evaluar la liberación de sustancias en suspensiones acuosas (16), colocando la muestra en la celda, la muestra se cubre con una membrana altamente permeable ó una pantalla, y es necesario ajustar el volumen interno. Esta modificación se probó con formulaciones para liberación sostenida formando geles en medio ácido. La liberación de estas suspensiones en fluidos gástricos e intestinales simulados son un poco más prolongados. Una ventaja de este método es que se puede controlar la agitación y la geometría del equipo es reproducible. Una desventaja es que ya que solo una superficie de la suspensión ésta expuesta los datos tienen que extrapolarse para determinar una disolución aproximada in vivo.

CELDA DE DIFUSIÓN PARA FORMAS TÓPICAS

Morell y col. presentaron en 1936 una celda de difusión de diseño original para ser utilizada en estudios de liberación usando formas tópicas clásicas, optimizando la velocidad de agitación de la fase receptora.

DESCRIPCIÓN: Esta es una celda de difusión estática con una membrana horizontal. La solución receptora se agita en la cámara receptora. Esta elaborada de metacrilato excepto por los cuatro tornillos de acero inoxidable los cuales en adición a su función de soporte también hacen posible obtener un perfecto ensamble de la membrana con el equipo y control de su altura. La perforación horizontal provee un medio para eliminar burbujas de aire que pueden permanecer en la cámara y distorsionar los resultados. El equipo se coloca en un contenedor de cono truncado sellado herméticamente (fig 34). La distancia entre la celda y la base del equipo indica que el nivel de la fase receptora (200 ml) permanece a la misma altura que la preparación. La membrana fue seleccionada por su compatibilidad por sus componentes del gel y la fase receptora.

USOS: Formas tópicas (geles o ungüentos)

VENTAJAS:

- Se necesita poco volumen de medio de disolución
- No requiere de gradientes de pH
- La toma de muestra es sencilla ya que contiene una sonda de extracción para el retiro de muestras
- Puede utilizar membranas artificiales (acetato de celulosa)
- Puede utilizarse para formas de liberación controlada
- Se requiere de una temperatura de 25 °C y no de 37 °C para realizar estudios de liberación
- Facilidad de aplicación de la forma sobre la membrana

DESVENTAJAS:

- Se requiere sustituir el volumen después de cada retro de muestra
- Formación de burbujas en la cámara que distorsiona los resultados obtenidos
- Se necesita un control constante de la velocidad de agitación, para asegurar resultados reproducibles
- Requiere de un mayor tiempo de equilibrio entre la fase receptora y la membrana (20-24 hrs)
- Debido a que al incrementar la temperatura aumenta la liberación de las sustancias, se requiere de un control efectivo de este parámetro

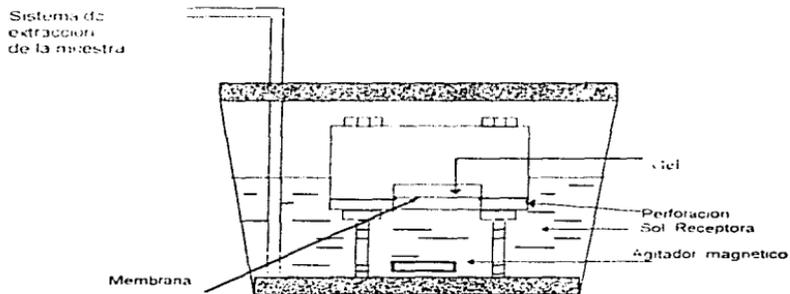


Fig. 34 Celda de difusión

Los autores concluyen que el equipo diseñado y la metodología empleada son aceptables para estudios de liberación del naproxeno en formas tópicas clásicas efectuando la validación de una velocidad de agitación adecuada la cual fue de 600 rev /min

EQUIPO PARA TABLETAS BUCALES BIOADHESIVAS

En años recientes se ha incrementado el desarrollo de formas de liberación controlada bioadhesiva para el tratamiento de enfermedades tópicas y sistémicas. Estas formas pueden unirse a superficies epiteliales que incrementan la absorción total de la sustancia proporcionando efectos locales.

Muntaz y Ching (1991) han desarrollado un nuevo y simple equipo de disolución capaz de evaluar la liberación de sustancias y propiedades bioadhesivas de tabletas bucales.

El equipo consiste:

- De una celda de disolución. Consiste de un tubo semicircular de 9 cm de longitud y 3 cm de diámetro. Un tubo de entrada interna de 0.5 cm de diámetro se une a un extremo de la celda y otro tubo exterior del mismo diámetro fue unido al extremo opuesto (fig. 34).
- Un accesorio exterior. De un material inerte (perspex) de 10 cm de longitud, 4.8 cm de ancho y 7.5 cm de altura y una plataforma ajustable ensamblada al accesorio para permitir el ajuste del ángulo de reposo de la celda durante el experimento (fig. 34).
- Una membrana de 4 cm de largo x 2 cm de ancho.
- Un baño a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ (de un equipo de disolución disponible).
- Una bomba peristáltica.

La celda se diseñó para sujetar una membrana animal y una tableta bioadhesiva juntas y también para permitirle al medio de disolución fluir sobre ellas.

El accesorio exterior proporciona ajuste del ángulo del flujo del medio sobre la celda.

Funcionamiento: En una tira de la membrana se coloca la tableta se deja reposar 5 min. para permitir al polímero de la tableta interactuar con la membrana. Después de este tiempo se coloca en la celda previamente ajustada a un ángulo de 40° . El agua a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ se circula a la celda sobre la tableta y la membrana a una velocidad de 4 ml/min. con ayuda de una bomba peristáltica (fig. 35).

VENTAJAS:

- Se puede controlar el flujo del medio de disolución
- La toma de muestra es relativamente sencilla
- Fácil y sencillo de construir
- Debido que no hay mecanismo de agitación no existen los problemas de desviación, excentricidad de la vanita, vibraciones, posición del agitador
- Se obtienen resultados reproducibles al mantenerse constante el flujo
- Usa cantidades bajas de medio de disolución

DESVENTAJAS:

- Es muy exclusivo para determinadas forma de dosis
- Requiere precalentamiento del medio
- El equipo no cuenta con un sistema de control de temperatura
- El exceso de agua puede producir una capa de gel entre las capas de la tableta y la membrana resultando en una reducción de adhesión de estas tabletas
- El equipo que no está automatizado para la toma de muestra, por lo que hay que muestrear manualmente a los intervalos de tiempo requeridos

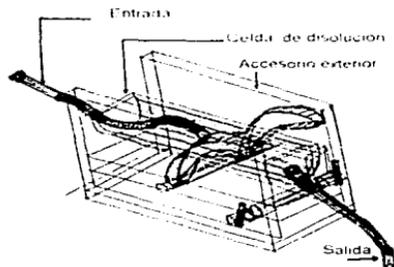


Fig 34 Dibujo esquemático del equipo de disolución

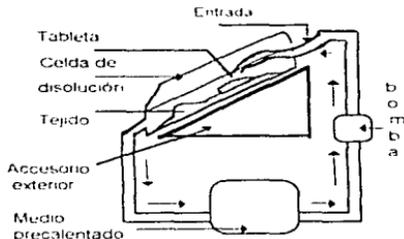


Fig 35 Dibujo esquemático del equipo de disolución con todos los accesorios

Muntaz y Chng prepararon diferentes formulaciones utilizando polímeros (hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrílico dimetil hexadeceno) que proporcionan la bioadhesividad de las tabletas, utilizando agua como medio de disolución a 37 °C. Como membrana, utilizaron tejido de pelo fresco cortadas en tiras de 4 cm x 2 cm, encontrando que este equipo es capaz de evaluar la liberación en tabletas bucales bio-adhesivas en diferentes formulaciones de polímeros.

SISTEMA DE DIALISIS

Descripción: Son sistemas donde se utilizan membranas para crear una barrera selectiva entre el compartimento de solventes frescos y el compartimento de celda que contiene la forma de dosis.

VENTAJAS

- Se utiliza para fármacos de muy baja solubilidad que requerían de grandes volúmenes de solventes con métodos convencionales.
- Se puede utilizar para suspensiones, cremas y unguentos.

DESVENTAJAS:

- Se introducen parámetros arbitrarios tales como Permeabilidad de las membranas, coeficiente de difusión y otras variables cinéticas, porosidad.

Gokhale, Schmidt y col (99) han investigado los sistemas de liberación transdérmica en estudios in vivo / in vitro, utilizando un aparato Hanson modelo 72 RL, colocaron un parche de 8 cm² que montaron en un soporte de acero inoxidable equipado con un disco circular y una tapa metálica, la tapa tenía un área circular abierta de 4 cm² en el centro que tenía contacto con el medio de disolución efectuándose análisis a tiempos determinados por HPLC. Encontraron que los resultados in vitro eran muy parecidos a los obtenidos in vivo, por lo que este equipo puede utilizarse en fármacos del tipo del albuterol.

Se han desarrollado otros sistemas de disolución para semisólidos tópicos. I.A. Ameronger y colab. (16) diseñaron un sistema utilizando una membrana artificial, usando una celda de difusión para la colocación de dicha membrana y de la muestra, en este caso, un ungüento y una crema muy grasosa. El equipo incluye el diseño de una celda que asegura la membrana permeable (foto macrogol 1000 = celulosa triacetato) en una placa firmemente sujeta basado en el equipo de flujo continuo. Estos autores reportan las siguientes ventajas para las formas de dosis semisólidas:

VENTAJAS:

- Gran facilidad de aplicación de la muestra
- No tiene problemas de desgasificación del medio
- El equipo se puede automatizar fácilmente
- Posibilidad para efectuar mediciones a intervalos de tiempo largos debido al receptor de volumen que asegura condiciones inmersas
- Excelente reproducibilidad (encontraron en su trabajo desviaciones estándar muy bajas)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Otros autores como J.J. Tukker y C. Bekley (17) cuestionaron el uso de membranas semipermeables para las pruebas de disolución al involucrar otros parámetros como la difusión a parte de la liberación intrínseca de un fármaco. En su trabajo demuestran teórica y experimentalmente la discrepancia entre la velocidad de liberación actual y aparente y sugieren condiciones para eliminar las desventajas causadas por el uso de membranas en pruebas de liberación.

Debido a que la mayoría de las formas farmacéuticas de liberación sostenida no siguen la cinética de 1^{er} orden desde el inicio de la prueba, se deben realizar cálculos numéricos que darán resultados más satisfactorios.

Para que una prueba con membrana sea válida, sugieren que se diseñe un equipo donde se cumpla con ciertas condiciones estrictas, la constante de velocidad de transporte de la membrana necesaria para el cálculo de la masa en el compartimento central debe ser constante a través de todo el experimento, o sea cuando el área superficial de la membrana permanezca constante.

CALIBRADORES

HISTORIA:

Durante los últimos 25 años (102) la industria farmacéutica ha estado realizando oficialmente pruebas de disolución. En los últimos 15 años, estas pruebas se han realizado utilizando equipo que no ha sido estandarizado con un criterio específico y a la fecha los criterios no han cambiado. Desde los inicios ha sido necesaria una estandarización. Mientras que se cree que la disolución es una consideración contemporánea, Bernard Proctor a finales de los 1800's reconoció que una "píldora" se tenía que disolver como prerrequisito para su absorción. En 1897 se publicaron estudios y la caracterización matemática de velocidad de disolución de sustancias poco solubles. Durante los 1930's se reportaron estudios de correlación in vivo/in vitro utilizando la prueba de desintegración lo cual condujo a que en 1950 se convirtiera en un método oficial en la USP. En los primeros años de los 50's se postularon correlaciones entre la disolución de la aspirina y su efecto analgésico y 8 años más tarde se confirmó una correlación in vivo/in vitro usando clorfeniramina.

Surgimiento.

Más tarde en los 60's (103) se llevó a cabo una reunión de la USP (United States Pharmacopeia) y la NF (National Formulary) para evaluar mecanismos que ayudaran a la efectividad de las sustancias. Sus recomendaciones sentaron las bases para las pruebas de disolución de productos farmacéuticos orales, llegando a la conclusión de que es necesario

- a) Efectuar pruebas para demostrar la velocidad a la cual los ingredientes activos se disuelven a partir de sus formas farmacéuticas.
- b) El método de canastilla giratoria sería el método estándar.
- c) Probar unidades individuales para asegurar la uniformidad de un lote.
- d) Un calibrador de tabletas no sería necesario.

Como resultado de las actividades de los 60's, la USP y la NF en 1970 publicaron pruebas oficiales de disolución para 12 fármacos utilizando el equipo de canastillas. Inmediatamente surgieron

por todas partes problemas de falta de reproducibilidad en resultados de disolución, entre laboratorios, y entre equipos. La FDA (Food and Drug Administration) y la USP estudiaron éstos problemas, algunos de estos eran consecuencia de la vibración y la geometría de los equipos, llamados de " primera generación ". De aquí el comité de revisión de la USP en 1975 (10), empezó a desarrollar tabletas " calibradoras " y surge el equipo de paletas. En 1977 la FDA publicó las "Guías para las pruebas de disolución " que todavía es utilizada. En 1978 la USP publicó los resultados de diferentes estudios utilizando tabletas no desintegrantes de Ác. Salicílico 300 mg y 2 tipos de tabletas desintegrantes (Prednisona 50 mg y nitofurantoína 100 mg), ésta última se disolvía muy rápidamente y sólo recomendaron la Prednisona y el Ácido Salicílico. Los equipos de canastilla se evaluaron a 50, 100 y 150 rpm, y los equipos de paletas a 50 y 100 rpm. Estas velocidades fueron evaluadas para cubrir el rango potencial de los equipos. Se encontró que 150 rpm es demasiado y para simplificar el uso de los calibradores, los tiempos recomendados fueron de 15, 30, 45 y 60 minutos para el muestreo, aunque el comité PMA (Pharmaceutical Manufacturers Association) (ahora PhRMA - Pharmaceutical Research Manufactures Association) recomendó 30 min para uso rutinario.

Después de seleccionar datos estadísticos, el criterio de aceptación recomendado para los calibradores fue el rango de la media total ± 2 veces S_x , donde S_x es la raíz cuadrada de la variación entre laboratorios + la variación interna /6.

Posteriormente, en 1978, la USP estableció y editó la primera referencia oficial acerca de tabletas calibradoras y estableció que para considerar la validez de los resultados los equipos de disolución debían cumplir con los requerimientos de calibración. La USP no menciona una recalificación, dejando al laboratorio esta responsabilidad.

La razón primaria de la USP para utilizar los calibradores era controlar la vibración. La FDA/NCDA consideraron los calibradores como una prueba de funcionalidad y para la determinación de gases disueltos en el medio. La NCDA (National Center for Drug Analysis) determinó que estos calibradores no eran adecuados para esto último, por lo que desarrolló su propio calibrador interno con tabletas de 10 mg de prednisona, que se identifica como NCDA 2. Sin embargo este material no está disponible en cantidades suficientes en el mercado para ser considerado un estándar.

Por acuerdo todos los lotes de tabletas calibradoras USP han sido calificados por PMA (PhRMA), que incluyen participantes de la FDA y la USP. A la fecha no se han hecho cambios importantes en las consideraciones estadísticas, sin embargo debido a la experiencia de los laboratorios, se puede esperar un estrechamiento en las especificaciones. A mediados de los 80 se aumentó el uso de calibradores y a partir de entonces se han requerido nuevos lotes, a la fecha se han utilizado 6 lotes de prednisona y 8 lotes de Ac. Salicílico considerados como oficiales. en la **Tabla IV** se presentan los lotes y fechas de salida al mercado.

Tabla IV

Calibradores oficiales para Equipos 1 y 2

Lote USP	Prednisona Fecha de emisión	Ac. Salicílico Fecha de emisión
F	9/78	9/78
G	3/84	10/81
H	3/87	3/84
I	12/89	4/87
J	10/91	9/89
K	5/94	9/91
L		5/94
M		1/95

La meta del programa de calibración es asegurar una reproducibilidad universal de resultados de disolución, la USP describe una prueba de funcionalidad de equipos basado en la evaluación de las pruebas de calibradores de disolución USP para un equipo particular. Este se considera funcional si el porcentaje de sustancia liberada para calibradores cae en el rango establecido en el certificado de ese calibrador.

La BP (British Pharmacopoeia) requiere que el medio de disolución sea desgasificado antes de las pruebas (104). La USP no indica nada al respecto aunque últimamente (105) ha recomendado el uso de un método de desgasificación a vacío, indicando también que se puede utilizar otra técnica de desgasificación siempre y cuando esté validada.

Desde finales de los 70's, la Drug Research and Testing Laboratory (DRTL) ha desgasificado rutinariamente todos sus medios. Inicialmente usaban agua fresca y en los 80's se utilizó el vacío a través de un filtro, lográndose una efectiva desgasificación. La DRTL precalienta el medio como se sugiere en la USP XXIII a 45 °C, la presión de vapor es de 72 mm de Hg lo que hace difícil la ebullición y es poco probable que penetre gas en el filtro. La EDA (Division of Drug Analysis) utiliza un método diferente de desgasificación: burbujear aire a través del medio por 20 minutos a 140-150 mm Hg a temperatura ambiente (19).

S A Quereshi y T J McGilveray (16) utilizaron 1659 juegos de datos de 33 laboratorios participantes para observar el impacto de los diferentes tipos de desgasificación sobre las disoluciones. Ellos utilizaron tabletas de prednisona y ácido salicílico para los equipos USP 1 y 2.

Los diferentes tipos de desgasificación fueron

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| • Sin desgasificación alguna | *Desgasificación por calentamiento |
| • Burbujeo con helio | *Burbujeo con helio y calentamiento |
| • Calentamiento y sonicación | *Calentamiento y vacío |
| • Sonicación | * Vacío y sonicación |
| | * Vacío |

Los autores encontraron que la desgasificación de un medio de disolución puede ayudar a reducir las fuentes de error en las pruebas USP. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar calentamiento con burbujeo de helio o seguidos por desgasificación bajo presión reducida (vacío).

De los otros equipos oficiales como el equipo 5, la modificación del equipo (disco bajo la paleta) no se requiere de calibradores adicionales debido a que la vibración del equipo ya se estableció en los equipos 1 y 2, el cambio en el tamaño en el vaso no requiere de la elaboración de nuevos calibradores.

Este no es el caso para el equipo 3, el cilindro reciprocante, en donde en otros estudios (43) se han probado los siguientes calibradores:

Tabletas de Maleato de Clorfeniramina de liberación prolongada, perlas de Fosfato de Disopirramida de liberación prolongada y perlas de Teofilina de liberación prolongada, en la que después se

demostró que el Fosfato de Disopiramida no cumple con las características para ser considerado como calibrador.

Sensibilidad de los calibradores

a) Estabilidad (116)

Las tabletas de ácido salicílico son estables, se preparan a partir del reactivo puro y después se comprimen. Han sido altamente reproducibles soportando el empaque y almacenamiento satisfactoriamente. La disolución de éste calibrador es proporcional al área superficial, la cual es más sensible al diámetro de las tabletas, la variación del peso de cerca de 1% es despreciable en la prueba de disolución.

Las tabletas de prednisona también son estables, el primer lote se disolvió más rápidamente. Se han obtenido coeficientes de variación de menos de 10 %.

Los resultados de los calibradores han conducido a una gran confianza en el nivel de pruebas de disolución y en los equipos.

b) Manejo de las tabletas calibradoras (116)

Las tabletas calibradoras deben almacenarse en sus recipientes originales en un lugar seco, previniendo el exceso de humedad. Cuando se utilizan sacáritas del frasco y taparlo inmediatamente, no es necesario pesar las tabletas, y no exponerlas cerca del baño de agua antes de someterlas a prueba.

c) Calibración de instrumentos.

Cualquier equipo de disolución debe calibrarse regularmente, usualmente cada 6 meses (116), por lo que el uso de calibradores USP es un procedimiento de rutina en muchos laboratorios. La relocalización de un equipo siempre requiere recalibración.

El propósito de calibrar un instrumento analítico es asegurar que las mediciones hechas sean exactas y precisas dentro de los límites establecidos, la clave para la calibración es la disponibilidad de estándares con los cuales el instrumento pueda retarse dentro de límites específicos.

La calibración de un equipo de disolución se efectúa para asegurar su adecuado funcionamiento mecánico y alineamiento físico de la unidad (11). Para calibrar un equipo de disolución se hacen pruebas a 50 y 100 rpm con canastillas y paletas para un total de 6 pruebas con tabletas no desintegrantes y desintegrantes. Si todas las tabletas caen en el intervalo establecido, el equipo se considera calibrado. Se debe cumplir con los límites de cada lote de tabletas calibradoras, etiquetando el equipo como "calibrado" con respecto a la exactitud de los resultados; algunos autores (12) demuestran que la variación con y dentro de los equipos pueden existir en ciertas formulaciones de tabletas, aunque cumplan con los criterios de calibración USP. En la **tabla V** se presenta la sensibilidad de los calibradores de los equipos 1 y 2 USP.

Tabla V

Sensibilidad de los calibradores de los equipos 1 y 2 USP

Tabletas desintegrantes Prednisona 50 mg	Tabletas no desintegrantes Ac. Salicílico 330 mg	NGENA # 2 Prednisona 10 mg
No detectan gases disueltos en el medio de disolución (114) en ningún equipo 1 o 2	No detectan gases disueltos en el medio de disolución	Detectan gases disueltos en el medio de disolución mucho más para el equipo 2
Sensibles al centrado y a la verticalidad del vaso	Sensible al centrado y a la verticalidad del vaso	Más sensibles al alineamiento (114)
No sensibles a la vibración	No sensibles a la vibración	Insensibles al centrado del vaso en equipo 1
No tiene efecto en la colocación de las tabletas y rotación de las paletas	No tiene efecto en la colocación de las tabletas y rotación de las paletas	Sensibles al centrado y verticalidad del vaso en el equipo 2
	Son extremadamente sensibles a 100 rpm en el equipo 2	Sensibles a las sondas de muestreo de mayor diámetro en equipos automáticos
		Extremadamente sensibles a 50rpm en equipo 1

En resumen, utilizando el **método de paletas** las tabletas de 10mg de prednisona (m) son **extremadamente** sensibles a gases disueltos en el medio de disolución, y sensibles al centrado, verticalidad de los vasos y a las sondas de muestreo grandes en equipos de automáticos.

Utilizando el **método de canastillas** a 100 rpm las tabletas son sensibles a los gases disueltos, aunque no tanto como en el equipo 2 y ligeramente sensibles a la vibración extrema del equipo, no son sensibles al centrado, verticalidad o sondas grandes y filtros de los equipos automáticos de muestreo. Por lo que recomiendan que los actuales tabletas calibradoras de prednisona y ácido salicílico de la USP pueden ser sustituidos con las nuevas tabletas NCDA # 2 y sus lotes subsiguientes 2H, 2H 2, y 2H 3.

La USP especifica que la rotación debe estar $\pm 4\%$ de la velocidad establecida con las tabletas de NCDA # 2 la rotación puede fácilmente colocarse a $\pm 2\%$. Por lo que el requerimiento USP se puede cambiar a $\pm 2\%$.

También se especifica la colocación de las tabletas o capsulas en los vasos y después empezar la rotación de las paletas (debido a que hay una diferencia en la técnica de colocación de las tabletas, estas nuevas tabletas deben dejarse caer en los vasos cuando las paletas ya están rotando a 50 rpm).

d) Fuentes de error de la prueba de funcionalidad

Es conveniente el empleo de las tabletas calibradoras cuando menos dos veces al año para verificar el correcto funcionamiento de los equipos o detectar en su caso la posible fuente de error por funcionamiento fuera de especificaciones (sean del equipo (ajustes geométricos) de fuentes externas (vibración, técnicas de muestreo) , formación de burbujas , tapado de filtros en sistemas automáticos, desgasificación inapropiada). El propósito de las tabletas calibradoras ha sido detectar vibración, el equipo debe examinarse para verificar la coplanaridad, perpendicularidad de la varilla, tensión de la cadena, centrado de la canastilla y operación de los engranes. Las posibles fuentes de vibración son numerosas. La circulación del agua puede generar turbulencia en el baño afectando 1 ó más vasos o bien, cuando el borde del vaso está roto se puede causar mal alineamiento de éste (106).

- Otra fuente de error es la formación burbujas que puede afectar los resultados. Se pueden obtener resultados altos cuando las burbujas se adhieren a la superficie y resultados bajos cuando las burbujas forman una barrera no tapando la canastilla, recubriendo la muestra y reduciendo el área expuesta al medio, cambiando el patrón de flujo flotando a través del medio, posiblemente cambian la disolución rompiendo acumulaciones o reduciendo la solubilidad de la partícula en el medio (16), un buen método para desgasificar el medio de disolución (16) o bien el uso de un equipo automático puede ser la solución, aunque es necesario asegurarse de que cuando se bombea el líquido al vaso no se introduzca aire nuevamente (16).
- Otra fuente de error se localiza en las paletas y canastillas. Las varillas en ambos equipos deben ser rectas, las canastillas viejas o deformes deben sustituirse, el ácido clorhídrico deteriora el acero inoxidable por lo que se recomienda usar canastillas bañadas de oro, las paletas no deben estar dobladas.
- Los vasos moldeados pueden tener diferentes curvaturas, se tiene que usar siempre vasos similares, cuando se formen residuos pegajosos sobre la superficie del vidrio se recomienda un lavado con acetona.
- Cuando se usan sistemas automáticos, los filtros de las sondas de muestreo pueden taparse, absorber el principio activo o generar turbulencia adicional, si existe alguna de estas se recomienda muestrear manualmente.
- Para el uso de las tabletas calibratoras se recomienda no secar las tabletas en estufa, las tabletas de prednisona pueden endurecerse con la humedad y dar resultados bajos.
- Los estándares de referencia se preparan el día de uso, filtrando estándar y muestra, la alícuota debe filtrarse inmediatamente después de su retiro, utilizando una pipeta para cada vaso desechando los primeros mililitros del filtrado.

AUTOMATIZACIÓN

Actualmente los requerimientos en un laboratorio farmacéutico son mayores y más cuando se solicitan resultados inmediatos.

Una de las metodologías que consumen tiempo en un proceso es la prueba de disolución. La tendencia es de automatizar esta prueba consiguiendo con esto los siguientes beneficios:

* FACILIDAD EN EL ANALISIS

* REPRODUCIBILIDAD

* CONFIABILIDAD

A la fecha encontramos en la literatura un sin número de artículos que se refieren a la automatización de la disolución, la cual se está aceptando en el mundo entero.

Las pruebas de disolución manuales pueden llegar a ser una labor muy intensiva. Aquí se visualizan los aspectos variados de la automatización en las pruebas de disolución (15, 114).

Síndrome de demasiadas muestras

Muchos laboratorios actualmente presentan este síndrome mientras la carga de trabajo sigue aumentando y se tienen que hacer los niveles SQ de aceptación el trabajo se duplica.

El muestreo, calibración, documentos, con todo lo que esto implica favorece a la automatización de los equipos. En la **Tabla VI** se presenta las diferentes técnicas manual vs automática.

Tabla VI

DISOLUCION MANUAL VS AUTOMATICO.

Técnicas de Pruebas de Disolución	Técnicas Realizadas	Ejemplo
Todo Manual	Preparación de los medios, llenado de los vasos, muestreo a intervalos deseados, Mediciones espectro-fotométricas, cálculos, limpieza de los vasos y aparatos.	Uno mismo
Automatización de Datos	Colección de datos, cálculos, generación del reporte.	Software maestro (Hanson Research)

Semi-Automático	Realiza todos o algunos de los siguientes Muestreo a intervalos -- deseados, mediciones espectro-cromatográficas, cálculos, preparación de medios, lavado de vasos	Dissoute II, MediaMate Distek System ADS-2000 de Vankel Ind
Totalmente automático	Llenado de vasos de disolución, muestreo a intervalos de tiempo deseados, mediciones espectro-cromatográficas Mediciones cálculos limpieza de vasos	Robotizados, Zymate, Diss-Pharmatest Automation MultiDose

Los métodos automáticos se crean en minutos y están protegidos con un password. La calibración es sencilla y los resultados son muy parecidos entre sí con muy baja desviación estándar.

Estas estaciones de trabajo usan los equipos 24 hrs. 16 lotes de tabletas pueden ser analizados sin atención especial durante la noche. El sistema multidosis puede ahorrar una cantidad apreciable de hasta \$ 20 000/mes pagándose en unas semanas de uso.

Los obstáculos de la automatización son tres: Capacitación, Costos, Validación.

Validación de la prueba de disolución. La validación de los sistemas automatizados requiere:

- 1- Validación del instrumento. Hay que hacer los protocolos paso a paso, se define el uso de calibradores como indicador absoluto para calibrar el instrumento.
- 2- Validación del método analítico. Incluye: precisión, exactitud, selectividad, rango, linealidad, especificidad, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ).
- 3- Funcionabilidad del sistema. Es el último paso en la validación de este proceso y demuestran que cualquier día el instrumento es capaz de realizar la aplicación dentro sus límites de aceptación de comportamiento analítico. Por ejemplo procesos estandares bajo un rango conocido y determinar la precisión y exactitud es una prueba común para este punto.

ventajas y desventajas

VENTAJAS:

- Reducción del tiempo de preparación e instalación de equipos
- Lector de muestras con gran sensibilidad
- Eliminación de factor humano

DESVENTAJAS:

Se requiere de la observación para evitar.

- Tapado de filtros
- Limpieza de sondas de muestreo
- Purga de líneas para el automuestreador
- Fallas electrónicas
- Calibración constante a los equipos

En algunos sistemas automáticos se ha logrado un 95 % o más de nivel de confianza (117) en donde se incorpora al equipo 1 y 2 USP, un cromatógrafo de líquidos, un automuestreador, una computadora, confirmandose los resultados mediante comparaciones contra las técnicas manuales.

Conclusión: Comprender el papel que la automatización juega en aumentar la productividad y efectividad de costos, mientras se reduce la dependencia de la labor manual, ha venido a ser un prerrequisito para la sobrevivencia de la industria farmacéutica.

Investigar en la automatización es un camino que aumenta constantemente.

La automatización añade capacidad extra en las pruebas, produce obtención de resultados más rápidamente, y ahorra costos. Para lograr estos beneficios se debe unir a una validación de la automatización.

IV CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La disolución es una prueba importante para garantizar la reproducibilidad de lote a lote de la forma farmacéutica y la uniformidad de un producto final al hacer el estudio comparativo contra un patrón de la formulación el cual se haya estudiado *in vivo* (el hacer esto, nos asegura en parte buena biodisponibilidad del fármaco)

Como prueba fisicoquímica de control de calidad puede indicar en un momento dado si la materia prima o el proceso de producción está fuera de control

Como indicador durante los estudios de desarrollo del fármaco, de la forma farmacéutica tradicional, o de un sistema de entrega novedoso

Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos.

En la actualidad existen 7 equipos de disolución oficiales los cuales están diseñados para evaluar diferentes formas farmacéuticas así el equipo 1 se utiliza para formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas, grageas, formas de liberación sostenida)

El equipo de Paletas (equipo 2) está indicado para formas farmacéuticas sólidas aunque algunos estudios para suspensiones se pueden realizar en éste

El Cilindro Reciprocante (equipo 3) es adecuado para formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada debido a su diseño de poder intercambiar los tubos cilíndricos y su versatilidad para intercambiar los pH's de los medios de disolución

La Celda de Flujo Continuo proporciona mayor facilidad para lograr las condiciones "sink" indispensables en la disolución de sustancias poco solubles, en formas farmacéuticas sólidas y semisólidas (tabletas, cápsulas de gelatina dura y blanda, parches, pruebas de liberación prolongada)

Los equipos 5, 6, 7, se utilizan para formas farmacéuticas de liberación transdérmica (parches) aunque el disco reciprocante (equipo 7) también se utiliza para formas sólidas orales recubiertas (liberación)

Las tabletas calibratoras más utilizadas son: Tabletas desintegrantes de Prednisona 50 mg, tabletas no desintegrantes Ac Salicílico de 300 mg para la calibración de los equipos 1 y 2 principalmente, aunque para el equipo 3 se utilizan tabletas de liberación prolongada de Maleato de Clorfeniramina de 16 mg y perlas de liberación prolongada de Tefina.

Entre los equipos No Oficiales destacan la Gelda de Franz utilizada para formas transdérmicas en parches, ungüentos, cremas (formas tópicas), difusión percutánea y La Gelda de Difusión Enhancer también se utiliza en formas transdérmicas.

Considerando la importancia de estas pruebas a futuro será necesario contar con equipos oficiales destinados a establecer la liberación de fármacos a partir de supositorios, suspensiones, cremas, ungüentos y emulsiones.

Es necesario que junto al diseño y desarrollo de nuevos equipos y a la automatización que acompaña a éstos se tenga en cuenta que lo que interesa es lograr una comparación para determinar si una sustancia es bioequivalente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Alfonso R Gennaro , Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042 16TH Edition Chapter 31 pp 589-602 (1990)
- 2 Themistocles P Hadyioannou, Grady D Christen, Michael A Knuppars, Panayotis E Macheras , Quantitative Calculations in Pharmaceutical Practice and Research New York VCH Publishers, Inc Chapter 13 , (1993)
- 3 Abdou Hasmed M. , Dissolution Bioavailability and Bioequivalence Pennsylvania Mack Publishing Co pp 26-27 (1989)
- 3a Banakar V Pharmaceutical Dissolution Testing Marcel Dekker Inc USA Chapter 5 (1992)
- 4 M Zahurul Y Khan Dissolution Testing for Sustained or Controlled Release Oral Dosage Forms and Correlation with in Vivo Data: Challenges and Opportunities. Int J Pharm 140 (2) 131-143 (1996)
- 5 Lewis J Leeson, Ph D "ANDA Dissolution Method Development and Validation" Dissolution Technologies pp 5-6 February (1997)
- 6 Raman K Baweja , "Dissolution Testing of Oral Solid Dosage Forms Using HPLC" Pharm Technol pp 28-36 January (1987)
- 7 Abdou Hasmed M. , Dissolution Bioavailability and Bioequivalence Pennsylvania Mack Publishing Co Chapter 9-10 , (1989)
- 8 Ho-Lung Weng and E Parrott "Dissolution Apparatu for Gels" J Pharm Sci 72 (2) 186 (1983)
- 9 William A Hanson , "Handbook of Dissolution Testing" 2nd Edition pp 31-32 (1991)
- 10 James P Mc Carthy , "Automation of USP Dissolution Apparatus I The Basket Method" Pharma Technol pp 72 October 1988
- 11 United States Pharmacopeia USP XXXIII, 23 th Revision Washington D.C. U.S.A , United States Pharmacopoeial Convention Inc , pp 1794 - 1799
- 12 Smith W J, P.E Heaume, D.M Hailey A.R Lea "A Comparative Study of BP and USP Rotating Basket Dissolution Apparatus," J Pharm Pharmacol 37 124-125 (1985)

- 13 A. C. Sarapu, I. Clark, Jr. "Elimination of Tablet Air Entrapment Using USP 1 Rotating Basket Dissolution Apparatus." J. Pharm. Sci. **69** 129 (1980)
- 14 Anthony Palmieri "Suppository Dissolution Testing Apparatus Design and Release of Aspirin." Drug Dev. Ind. Pharm. **7** (2) 147-159 (1981)
- 15 J.T. Cartensen, Ronit Kothari, V.K. Prasad and Jane Sheridan "Time and Temperature Dependence of Disintegration and Correlation between Dissolution and Disintegration Rate Constants." J. Pharm. Sci. **69** (3) 290-294 March (1990)
- 16 James P. McCarthy "Automation of USP Dissolution Apparatus I: The Basket Method." Pharm. Technol. pp. 72-80 October (1985)
- 17 Liang-Lin Huang and Joseph B. Schwartz "Studies on Drug Release From a Consumer Tablet Matrix." Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (13) 1487-1501 (1994)
- 18 Betageri V.G. K.R. Kurnumaddal and V.R. Ravis "Preparation and In Vitro Evaluation of Mefenamic Acid Sustained Release Beads." Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (5) 205-210 (1995)
- 19 In Process Revision. Pharm. Forum **22** (1) 1849-1850 Jan. Feb. (1996)
- 20 Cox C. Don and William B. Furman "Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test I: Effects of Physical Alignment of the Dissolution Apparatus." J. Pharm. Sci. **71** (4) 451-452 (1982)
- 21 Albert Serrno "Centering Tool for Dissolution Vessels." J. Pharm. Sci. **71** (6) 725 (1982)
- 22 Cox C. Don, William B. Furman and Donald P. Page "Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test IV: Effect Air Dissolved in the Dissolution Medium." J. Pharm. Sci. **72** (3) 1051-1064 (1983)
- 23 Don C. Cox, Clyde E. Wells, William B. Furman, Thomas S. Savage and Alfred C. King "Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test: Effects of Deviations in Vessel Curvature from That of Sphere." J. Pharm. Sci. **71** (4) 395-399 (1982)
- 24 Kirchhoefer, R.D. Hamilton J.F. "Effect of USP Apparatus 1 and 2 at Different Rotational Speeds on Dissolution of Flacin Formulations." J. AOAC Int. (RKS) **79** (4) 1005-1008 Jul - Aug (1996)

25. Arnold H. Beckett, Tinh T. Quach, and Glenn S. Kurs. "Improved Hydrodynamics for USP Apparatus 2." Dissolution Technologies **3** (2): 7-10 y 18. May (1996).
26. Wang T. And Coffin D.M. Glass Research Institute. AAAPS. Poster No APQ 1134. (1995)
27. Von E. Lamparter, H. J. Dieckrich, H. Eppelmann, K. O. Linn, und H. Peil. "Vollautomatisierte Wirkstofffreisetzungsgesamtheit für Feste Orale Darreichungsformen am Beispiel der Biatru Methode." Pharm. Ind. **49** (6): 621-626. (1987).
28. Thomas S. Savage and Clyde E. Wells. "Automated Sampling of in Vitro Dissolution Medium: Effect of Sampling Probes on Dissolution Rate of Prednisone Tablets." J. Pharm. Sci. **71**(6): 670-673. (1992).
29. T. R. Carie, G. A. Sanders. "An Automated Sampling Device For Dissolution Testing." J. Pharm. Sci. **72** (3): 976-978. (1983).
30. Clyde E. Wells. "Effect of Sampling Probe Size on Dissolution of Tabletted Drug Samples." J. Pharm. Sci. **70** (4): 232-233. (1981).
31. Tobias Schauble. "A Comparison of Various Sampling Methods for Tablet Release Test Using the Stirrer Methods (USP Apparatus 1 & 2)." Dissolution Technologies **3** (2): 11-15. (1996).
32. Su-Chan Lo, Steven M. Donahue, and Chris W. Brown. "Automated Drug Dissolution Monitor That Uses a UV-Visible Photo Array Spectrophotometer." J. Pharm. Sci. **82** (4): 350-354. (1993).
33. Paul K. Aldridge, David W. Melvin, Brenda A. Williams, Karl Bratin, Leonard J. Kostek, and Sonja Sekulic. "A Robotic Dissolution System with On-Line Fiber-Optic UV Analysis." J. Pharm. Sci. **84** (6): 909-914. (1995).
34. Ogger E., Kathryn Hoory, Carol Gabay, Joanne Shah, P. Vinod, and Skelly P. Jerome. "Dissolution Profiles of Resin-Based Oral Suspensions." Pharm. Technol. pp.84-91 Sept (1991).
35. Shenouda L. S., K. A. Adams, G. J. Alcorn, and M. A. Zoglio. "Evaluation of a Modified Method for Dissolution Testing." Drug Dev. Ind. Pharm. **12** (8&9): 1227-1239. (1986).
36. Richard A. Soltero, James M. Hoover, Tod F. Jones, and Myles Standish. "Effects of Sinkers: Shapes on Dissolution Profiles." J. Pharm. Sci. **78** (1): 35-39. (1989).

- 37 Rohrs R, Brian Clark-Burch L, Darlene Witt J, Marty and Stelzer Dennis . "USP Dissolution Apparatus 3 (Reciprocating Cylinder) Instrument Parameter Effects on Drug Release from Sustained Release Formulations " J.Pharm.Sci. **84** (8) 922-926 (1995)
- 38 USP XXIII/ NF XVII The USP Convention, Rockville MD, Supplement 4, pp. 2510-2514 (1991)
- 39 In Process Revision Pharm Forum **22** (1) 1991-1959 (1996)
- 40 Ian Borst, Sydney Ugwu, and A. H. Beckett . "New and Extended Applications for USP Drug release Apparatus 3." Dissolution Technologies **4** (1) 11-15 y 18 (1997)
- 41 A. B. Dennis, S. J. Farr, Y. W. Kellava, G. Taylor, and R. Davidson . "In Vivo Evaluation of Rapid Release and Sustained Release Gelucire Capsule Formulations." Int.J.Pharm. **65**, 85-100 (1990)
- 42 J. W. Shoug, G. W. Halstead, D. L. Thies, J. E. Freeman, D. T. Fagan, and B. R. Rohrs . "Strategy for the Development and Validation Test for Solid Oral Dosage Forms." Pharm. Technol. pp.58-72 May (1996)
- 43 Gray, A. Vivian . "Drug Calibrators for Apparatus - Collaborative Study Results." Pharm. Forum **20** (1) 6934-6943 (1994)
- 44 Esbelin B, E. Beyssac, J-M Aiche, C. K. Shiu, and J. P. Skelly . "A new Method of Dissolution In Vitro, the Bio-Dis Apparatus, Comparison with the rotating Bottle Method and In Vitro In Vivo Correlations." J.Pharm.Sci. **80** (10) 991-994 (1991)
- 45 Sanghvi, P, Pradeepkumar, Jyothi, S, Nambiar, Atul, J, Shukla, and Charles C Collins . "Comparison of Three Dissolution Devices for Evaluating Drug Release." Drug Dev. Ind. Pharm. **20** (6), 961-980 (1994)
- 46 Abdou H. M. Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence. Mack Publ. Co. Easton PA, Cap. 7, pp.128 (1989)
- 47 Nicklasson, Martin, and Langenbacher . "Description and Evaluation of the Flow Cell Dissolution Apparatus as an Alternative Test Method for Drug Release." Pharmacopeial Forum pp. 532-536 May/ Jun (1990)
- 48 S. A. Quereshi, G. Caillé, R. Brien, G. Piccirilli, V. Yu, and I. J. McGilveray . "Application of Flow-Through Dissolution Method for Evaluation Of Oral Formulation Of Nitfedipine." Drug Dev. Ind. Pharm. **20** (11) 1859-1862 (1994)

- 49 Hanson A William, Ph D. "Dissolution -- 25 Years". Dissolution Technologies, Vol 1, Pag 6 Summer (1994)
- 50 Moller H Wirbitzki E. "Regulatory Aspects of Modified Release Dosage Forms. Special Cases of Dissolution Testing Using the Flow-through System". Biol Chem Farm (AKO) **132** (4) 105-115 Apr (1993)
- 51 Zhang G H, Vadine W A, T T Yang, W P. Cho and J A. Chaudry. "Evaluation the Flow-Through Cell Dissolution Apparatus. Effects of Flow Rate, Glass Beads and Tablet Position on Drug Release From Different Type of Tablets". Drug Dev Ind Pharm **20** (13) 2063-2078 (1994)
- 52 Posti Juhani and Speiser P. Peter. "Sink Conditions in the Flow-Through Cell During Dissolution." Int J Pharm **5**, 101-107 (1980)
- 53 Conti B, Genia Y, P Giunchedi, T Modena. "Testing of 'In Vitro' Dissolution Behaviour of Microparticulate Drug Delivery Systems". Drug Dev Ind Pharm **21**(10) 1223-1237 (1995)
- 54 P. Giunchedi, M L Torre, L Maggi, B Conti, U Conte. "Cellulose Acetate Trimellitate Microspheres Containing NSAIDs". Drug Dev Ind Pharm **21** (3) 315-330 (1995)
- 55 Ronald Dunn, Hilda Reimers, Lisa Ward and James Chapman. "Suppository Dissolution Utilizing USP Apparatus 4". Dissolution Technologies, **3** (1) 18-19 (1996)
- 56 Neisingh S E, A P Sam and H de Nijis. "A Dissolution Method for Hard and Soft Gelatin Capsules Containing Testosterone Undecanoate in Oleic Acid". Drug Dev Ind Pharm **12** (5) 651-663 (1986)
- 57 K Gjellan, Cristina Graffner and Hans Quiding. "Influence of amount of Hard Fat in Suppositories on the In Vitro Release Rate and Bioavailability of Paracetamol and Codeine I. A Comparison of Three Suppository Compositions In Vivo". Int J Pharm **102**, 71-80 (1994)
- 58 K Gjellan, Cristina Graffner. "Influence of amount of Hard Fat in Suppositories on the In Vitro Release Rate and Bioavailability of Paracetamol II. A Comparison Between Three Compositions and a Rectal Solution". Int J Pharm **104**, 215-226 (1994)
- 59 Ngo Thu Hoa A, Michael R Kinget. "Dissolution Testing of Artemisinin Solid Dosage Forms." Int J Pharm **138**, 185-190 (1996)
- 60 J C. McElhany and A G. Nicol. "The Comparison of a Novel Continuous-Flow Dissolution Apparatus for Suppositories with the Rotating Basket Technique." Int J Pharm **19**, 89-96 (1984)

61. Wennergren Bo, Jan Lindberg, Martin Dicklasson, Gunilla Hyden, Rolf Ahlgren, Persson C. "A Collaborative In Vitro Dissolution Study - Comparing the Flow-Through Method with the USP Paddle Method Using Prednisone Calibrator Tablets". Int. J. Pharm. **53**, 39-41 (1989)
62. M. Nicklasson, A. Orre, J. Lindberg, B. Borja, A. B. Magnusson, G. Nilsson, R. Ahlgren. "A Collaborative Study of the In Vitro Dissolution of Phenacetin Crystals Comparing the Flow-Through Method with the USP Paddle Method." Int. J. Pharm. **69**, 255-264 (1991)
63. K. Gjellan, Cristina Graffner. "Comparative Dissolution Studies of Rectal Formulation Using the Basket, the Paddle and the Flow-Through Methods; II. Ibuprofen in Suppositories of both Hydrophilic and Lipophilic Types." Int. J. Pharm. **112**, 233-240 (1994)
64. Bauer K. H. and J. Riehl. "A New Computer automation for Flow-Through Drug Dissolution Systems (USP XXII Apparatus 3) Using Continuous UV-Spectroscopy (c-UV)." Pharm. Res. **12** (9) APC 1095 (Supplement) September (1995)
65. Weng Ho-Lun, and Parrot L. Eugene. "Dissolution Apparatus for Gels." Pharm. Sci. **72** (2), 186-189 (1983)
66. Samir D. Roy, and Manoukian Elizabeth. "Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine: Permeation Enhancement, device Design, and Pharmacokinetics in Healthy humans." J. Pharm. Sci. **84** (10), 1150-1156 (1995)
67. Rider J. N., Branson E.L., Chamblis W.G., Cleary R.W. And Jones A. "Development and Evaluation of Novel Dissolution Apparatus for Medicated Chewing Gum Products." Pharm. Res. **9** (2), 255-259 (1992)
68. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª edición. Comision Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud Mexico. pp 153 (1994)
69. Ian Borst, Sydney Ugwu, And A.H Beckett. "New and Extended Applications for USP Drug Release Apparatus 3." Dissolution Technologies **4** (1), 11 (1997)
70. C. D. Lathia and U.V. Banakar. "Advances in Dissolution Technology: design, Pros and Cons." Drug Dev. Ind. Pharm. **12** (1 y 2), 71-105 (1986)
71. Gpe Clara Espinosa Martinez. "Desarrollo de un Método Especifico para Estudios de Disolución Intrínseca en México." Tesis, pp 116-118 (1986)
72. Rajkumar N. Jashnani, Peter R. Byron, Richard N. Dalby. "Validation of an Improved Wood's Rotating Disk Dissolution Apparatus". J. Pharm. Sci. **82** (6) 670-671 (1993)

- 73 S Mall, G Buckton, and D A Rawlins. "Dissolution Behaviour of Sulphonamides into Sodium Dodecyl Sulfate Micelles - A Thermodynamic Approach", J. Pharm. Sci. **85** (1) 75-78 (1996)
- 74 R Supabhol and P J Stewart. "Influence of the Carrier on the Intrinsic Rate of Dissolution of Diazepam in Inertive Mixtures", Pharm. Pharmacol. **48** (12) 1249-1255 (1996)
- 75 B Vongvirat, Stephen A. Howard, John W. Mauger, and Louis A. Luzzi. "Design and Evaluation of Rotating Filler-Magnetic Basket Apparatus: Tablet and Basket Position," Int. J. Pharm. **9**, 199-211 (1981)
- 76 Mandal, Chiao and Ace. "Design and evaluation Rotating Basket-Paddle Dissolution Apparatus", Drug Dev. Ind. Pharm. **20** (10) 1753-1760 (1994)
- 77 Mandal, Chiao and Ace. "Evaluation of In Vitro / In Vivo correlation utilizing a Rotating Basket-Paddle Dissolution Apparatus", Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (10) 1233-1233 (1995)
- 78 Gursoy Ayla, and Bayhan Aysecelik. "Testing of Drug Release From Bioadhesive Vaginal Tablets", Drug Dev. Ind. Pharm. **17** (19) 2457-2475 (1991)
- 79 Aoyagi H, N. Kaneko and M. Uchiyama. "Inter-Laboratory reproducibility of release Tests for Suppositories", Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (2) 175-183 (1995)
- 80 M Yamazaki, S. Itoh, H. Sasaki, K. Tanabe, and M. Uchiyama. Pharm. Res. **10**, 927 (1993)
- 81 Augusta F. Collins and Patrick B. Deasy. "Bioadhesive Lozenges for the Improved Delivery of Cetylpyridinium Gluconate", J. Pharm. Sci. **79** (2) 116-119 (1990)
- 82 Pradeepkumar P. Sanghi and Charles C. Collins. "Comparison of Diffusion Studies of Hydrocortisone Between the Franz Cell and Enhancer Cell", Drug Dev. Ind. Pharm. **19** (13) 1573-1585 (1993)
- 83 M I Delgado, J Cucula, R Obach. "Validation of an Automated Sampling System with Franz Cell," Drug Dev. Ind. Pharm. **20** (14), 2267-2283 (1994)
- 84 M Rashed, Fotios M. Plakofianis, Almas Babar. "In Vitro Diffusion Study as a Predictive Model for Screening Drug Formulations to Develop Optimum Topical Drug Delivery System," Pharm. Res. **12** (9), S-281 (PDD 7353) Supplement (1995)
- 85 C. Nastruzzi, Elisabetta Esposito, Costanza Pastesini. "Comparative Study on the Release Kinetics of Methyl-Nicotinate from Topical Formulations," Int. J. Pharm. **90** (1) 43-50 (1993)

- 86 Li-Ren-Hsu, Yaw-Bin Huang, Pao-Chu Wu . " Percutaneous Absorption of piroxicam from Fagg Base Through Rat Skin: Effects of Oleic Acid and Saturated Fatty Acid Added to Fagg Base." Drug Dev Ind Pharm **20** (8) 1425-1437 (1994)
- 87 Julraht Konsil, M S Keith, A Parrot . " Development of Transdermal Delivery Device for Melatonin In Vitro Study." Drug Dev Ind Pharm **21** (12) 1377-1387 (1995)
- 88 Yasuo Koyama, Hiroto Bando, Fumiyoshi Yamashita . " Comparative Analysis of Percutaneous Absorption Enhancement by d-Limonene and Oleic Acid Based on a Skin Diffusion Model." Pharm Res **11** (3), 377-383 (1994)
- 89 Louis Savastano, Hans Leuenberger, Hans Peter Merkle . " Membrane Modulated Dissolution of Oral Drug delivery systems." Pharm Acta Helv **70**, 117-124 (1995)
- 90 O Diez-Sales, A Copovi, V G Casabó and Herraez . " A Modelistic approach showing the Importance of the Stagnant Aqueous layers In Vitro Diffusion Studies, and In Vitro-In Vivo Correlations." Int J Pharm **77** (1) 1-11 (1991)
- 91 Steven T Wu, Gerald K Shiu, Jonh E Simmons . " In Vitro of Nitroglycerin from Topical Products by Use of Artificial Membranes." J Pharm Sci **81** (12) 1153-1156 (1992)
- 92 Rajesh Krishna and J K Pandit . " Transdermal Delver, of Propariclot." Drug Dev Ind Pharm **20** (15), 2459-2465 (1994)
- 93 Sanjay K Jari, S P Vyas and V K Dixit . " Development and Evaluation of Transdermal Salbutamol Delivering Systems." Drug Dev Ind Pharm **20** (12) 1991-2003 (1994)
- 94 Hani M Fares, and Joel Y Zatz . " Measurement of Drug Release From Topical Gels Using Two Types of Apparatus." Pharm Technol **19** (1) 52-58 (1995)
- 95 Judith D Segers, Joel L Zatz, and Vinod P Shan . " In Vitro Release of Phenol from Ointment Formulations." Pharm Technol **21** (1) 70-81 (1997)
- 96 J L Zatz and S Ugwu . " A Method Evaluating Suspensions." Pharm Res **12** (9), S-151 (PT 6059) Supplement (1995)
- 97 Moreli Parera, J L M D Contreras Claramonte, A Parera Vialard . " Validation of Release Diffusion Cell For Topical Dosage Forms." Int J Pharm **137**, 49-55 (1996) .
- 98 Mumtaz Mahmood, Hung-Seng Chng . " Design of a Dissolution Apparatus Suitable for in Situ Release Study of Tramadolone Acetonido from Broadhesive Buccal Tablets." Int J Pharm **121**, 129-139 (1995)

- 99 Gokhale Rajeev, Cynthia Schmidt, Lisa Alcorn , " Transdermal Drug Delivery Systems of Albuterol: In Vitro and In Vivo Studies," J. Pharm. Sci. **81**, 996-999 (1992)
- 100 I A Van Amerongen, H A G de Ronde and N T M Klooster , " Physical-Chemical Characterization of Semisolid Topical Dosage Form Using a New Dissolution System," Int. J. Pharm. **86**, 9-15 (1992)
- 101 J J Tucker and C J De Blacy , " Membranes in Dissolution Testing: A Good Choice ?," Drug Dev. Ind. Pharm. **9**(3), 383-398 (1983)
- 102 Thomas a Morgan, Ph D , " History of Disolution Calibration," Dissolution Technologies **2** (4), 3-9 (1995)
- 103 William A Hanson, Ph D , " Dissolution --- 25 Years," Dissolution Technologies **1**, 6-7 y 11 (1991)
- 104 S A Quereshi and I J McGilveray , " Acritical Assessment of USP dissolution Apparatus Suitability Test Criteria," Drug Dev. Ind. Pharm. **21** (8), 905-924 (1995)
- 105 S A Quereshi and I J MacGilveray , " Impact of Different Deaeration Methods on the USP Dissolution Apparatus Suitability Test Criteria," Pharm Forum **20** (6) 8565-8566 (1994)
- 106 Vivian A Gray and Barbara B Hubert and Josep A Krasowski , " Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 --What to do When Your Equipment Fails," Pharm Forum **20** (6) 8571-8573
- 107 Don C Cox, William B Furman, Larry K Thornton, Terry W Moore and Everett H J , " Systematic Error Associated with apparatus 2 of the USP Dissolution Test III: Limitations of Calibrators and the USP Suitability Test " J. Pharm. Sci. **72** (8) 910-913 (1983)
- 108 M F Griffith, T E Curley, and G P Martin , " Considerations in Choosing a Deaeration Technique for Dissolution Media," Dissolution Technologies, 16-17 february (1997)
- 109 Terry W Moore , " Dissolution Testing: A Fast Efficient Procedure for Degassing Dissolution Medium," Dissolution Technologies, **3** (2) 3-5 (1996)
- 110 Richar F Lindauer , " USP Dissolution Calibrator Tablets---Is it Time to Reduce The amount of Testing Required to Calibrate Apparatus 1 and 2 ?," Pharm Forum **21** (5), 1397-1402 (1995)
- 111 Vadlamani K Prasad, Vinod P Shah, John Hunt , " Evaluation of Basket and paddle Dissolution Methods Using Different Performance Standards," J. Pharm. Sci. **72** (1), 42-44 (1983)

- 112 John W Skoug, Ph D . "Calibration of Dissolution Rate Apparatuses - User's Perspective," Dissolution Technologies, 1 (2) 3-5 (1994)
113. Terry W Moore, Jimmy F Hamilton and Carol M Kerner . "Dissolution Testing: Limitations of the USP Prednisone and Salicylic Acid Calibrator Tablets." Pharm Forum 21 (5), 1387-1396 (1995)
- 114 Terry W Moor, Ralph F Shangraw and Yacoub Habib . "Dissolution Calibrator Tablets: A Recommendation for New Calibrator Tablets to Replace both Current USP Calibrator Tablets." Pharm Forum 22 (3), 2423-2428 (1996)
- 115 Rich Buechsenschuetz and Sharon Correia . "Automated Dissolution Testing -- A Brief Overview". Dissolution Technologies 1 (2) 6-9 (1994)
- 116 Minerva Maldonado B . "Disolución Automatizada" Seminario Centro de Estudios Avanzados IPT Octubre 1992
- 117 Aloba OT Bergman DE Miller RT Daly RE . "Enhanced Robotic Dissolution System with Concurrent Off-Line Analysis" J Pharm Biomed Anal (A2C) 11 (10) 861-869 Oct (1993)
- 118 Grady L T . "Dissolution Calibrators Used by the United States Pharmacopeia". Pharm Forum 20 (6) 8567-8570 (1994)