

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

---



REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS METODOS  
DE DISOLUCION DE TABLETAS Y GRAGEAS

**T E S I S**

Que Para Obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

**PEDRO RODRIGUEZ URIBE**

México, D. F.

1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

CLAS TESIS 1970  
ADE U. T. ~~378~~ 3000 376  
FECHA \_\_\_\_\_  
PROG \_\_\_\_\_  
• \_\_\_\_\_



A MIS PADRES:

PEDRO RODRIGUEZ E.  
ELISA URIBE DE R.

Con todo cariño y  
agradecimiento.

A MI HERMANA:

ROSA MARIA.

Muy especialmente.

A MIS HERMANOS, FAMILIA

RES Y AMIGOS.

Mi agradecimiento a los  
Maestros:

EETELVINA MEDRANO DE J.  
HECTOR JARA FARJEAT.

Con respeto.

A MIS MAESTROS.

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: Prof. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
VOCAL: Prof. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL  
SECRETARIO: Prof. MARIO MIRANDA CASTRO  
1er. SUPLENTE: Prof. ALFREDO GARZON SERRA  
2do. SUPLENTE: Prof. HECTOR JARA FARJEAT

Sitio donde se desarrollo el tema:  
Bibliotecas de la U.N.A.M.

SUSTENTANTE: PEDRO RODRIGUEZ URIBE

ASESORES DEL TEMA:

Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT

## C A P I T U L O S

CAPITULO I

INTRODUCCION.

CAPITULO II

GENERALIDADES.

CAPITULO III

DIFERENTES TECNICAS DE DISOLUCION.

CAPITULO IV

APARATOS PROPUESTOS.

CAPITULO V

RESUMEN.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA.

## I.- INTRODUCCION

El propósito fundamental de este trabajo es el de revisar la metodología existente para medir la disolución de fármacos sólidos orales.

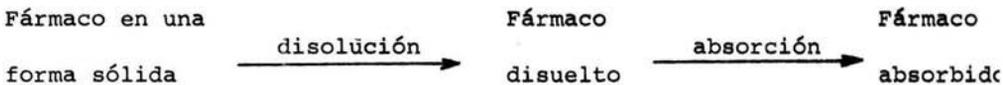
La disolución de un fármaco es en la actualidad un factor de gran importancia para la industria farmacéutica, ya que de él depende en gran parte que el medicamento sea biodisponible.

Siendo la disolución un parámetro a medir de importancia relativamente reciente no existen métodos oficiales para su determinación en la gran mayoría de los medicamentos sólidos orales; es pues otro de los objetivos de este trabajo, el que sirva de guía para seleccionar uno o varios de los aparatos existentes.

## II.- GENERALIDADES

Entre los diversos factores que afectan la biodisponibilidad de los medicamentos son de especial interes los factores fisicoquimicos que conciernen al principio activo como son la "solubilidad" y la "velocidad de disolución".

Cuando los fármacos se administran en una forma farmacéutica sólida y por la vía oral o rectal nos encontramos con que la velocidad de absorción es una función de la velocidad con que el fármaco se disuelve en los fluidos corporales. Como el proceso de disolución antecede siempre al de la absorción, es válida la siguiente secuencia:



Por regla general se afirma que la absorción está supeditada al proceso de disolución.

Según Noyes y Whitney, la relación que describe el proceso es:

$$dc / dt = K S (C_s - C)$$

donde  $dc / dt$  es la velocidad de disolución: K es una constante, S el área del sólido que se está disolviendo,  $C_s$  la concentración del fármaco en el disolvente y C la concentración del fármaco en el disolvente pero a un tiempo predeterminado.

Los factores más importantes que pueden influir en el proceso disolutivo son los siguientes: Polimorfismo (diversas formas cristalinas de los fármacos), Hidratación (interacciones de los fármacos con los disolventes para formar solvatos). Complejación (interacciones de los fármacos con macromoléculas). Otras interacciones con aditivos, etc.

Primero definiremos que es la disolución en biofarmacia.

Disolución es el acto de disolver (6). Velocidad de disolución es el tiempo en que se disuelve una sustancia química o un medicamento a partir de su estado sólido. En biofarmacia velocidad de disolución comunmente se refiere al tiempo en que se disuelve un medicamento desde su forma inicial o desde los fragmentos o partículas formadas durante la prueba.

Para esclarecer más esta idea se hará uso del siguiente esquema (Fig. 1), el cual indica los procesos que acompañan a la disolución.

Como se puede ver en la figura (Nº 1), la disolución se inicia desde que el medicamento íntegro se encuentra en un medio líquido.

Dicho proceso es acompañado de la desintegración, que consiste fundamentalmente en que el medicamento se rompa en las partículas que lo constituyen.

La disolución termina en el momento en que el principio activo se encuentra totalmente liberado de la forma farmacéutica

en solución y a este proceso desde su inicio se le conoce como tiempo de disolución.




---

Fig. I Proceso involucrado cuando una tableta o cápsula es expuesta a un fluido bajo condiciones in vitro o in vivo siguiendo la administración oral. (1), (6), (3).

---

Existen pruebas que nos llevan a concluir que la velocidad a la cual un medicamento se disuelve a partir de su forma intacta o fragmentada en el tracto gastrointestinal humano, mu-

chas veces regula parcial o totalmente el tiempo al cual el --- medicamento aparece en la sangre es decir la velocidad de absorción. (6)

También hay evidencias claras para concluir que en algunos, los resultados de la prueba de disolución in vitro pueden ser usados para explicar las diferencias observadas en los resultados obtenidos en animales y pacientes humanos.

La velocidad de los procesos de desintegración, disgregación y disolución dependen todos de la composición y método de preparación de la forma farmacéutica. Esas velocidades dependen grandemente del factor farmacéutico el cual el formulador puede alterar.

En las décadas anteriores la disolución de un fármaco se tenía como curiosidad de laboratorio y aún en la actualidad no se le ha dado la importancia que merece.

Los investigadores que han abordado el tema han buscado la forma de medir por diferentes caminos la disolución. Algunos han diseñado aparatos mecánicos, tratando de simular condiciones en las que el fármaco se encuentra in vivo. La gran mayoría de estos aparatos han fracasado debido a que no logran reunir las condiciones ideales para su propósito (1).

Por este motivo, nos encontramos en la actualidad con -- una gran cantidad de formas para medir la disolución, así como los demás procesos del esquema (I).

Los requisitos fundamentales de la metodología de la disolución es que sea adecuado para investigación y control de cali-  
dad. Los puntos más importantes de estos, son los siguientes:

- 1.- Que sea económicamente práctico.
- 2.- Científicamente realístico (que nos de resultados reproducibles.
- 3.- Amplio rango de agitación (es decir que se pueda al-  
terar el grado de agitación).
- 4.- Que se puedan relacionar los resultados con las pruebas in vivo.

↙ Hasta el momento no se ha podido diseñar un aparato que -  
satisfaga en gran medida estos requisitos. †

Necesidad de pruebas in vitro.- el desarrollo y el uso --  
de modelos in vitro, para simular y describir el proceso de disolución y absorción sirve para tres importantes propósitos.

Primero.- métodos para proporcionar información fundamen--  
tal sobre las variables fisicoquímicas de los principios activos de los fármacos, y como estas variables interaccionan con las variables fisiológicas asociadas con el proceso de absorción.

Segundo.- métodos relativamente rápidos, económicos y re--  
producibles que puedan ser usados en el desarrollo de nuevos me-  
dicamentos como medio de selección para mayores estudios en el -  
hombre, o que sean útiles en el control de calidad de productos

ya existentes como un estándar secundario para detectar diferencias potenciales en biodisponibilidad, lo cual puede indicar la necesidad de más estudios en el hombre.

Tercero.- métodos directos para medir diferencias clínicas significativas en biodisponibilidad, los cuales sirvan como estándar primario por el cual los productos serán evaluados para determinar la aceptabilidad para uso clínico general (1).

Nuestro objetivo al desarrollar un producto farmacéutico es que tenga características de óptima absorción y efectiva biodisponibilidad. Tenemos muestras evidentes de que las variables de la formulación afectan grandemente la biodisponibilidad y -- por lo tanto, la eficacia clínica de algunos agentes terapéuticos; para lo cual se han desarrollado numerosos métodos in vivo e in vitro para medir estos aspectos. -

Antes de abordar el tema definiremos que es la biodisponibilidad; según Sidney Riegelman (2) "biodisponibilidad es un término usado para indicar la medida de dos variables la cantidad relativa y la velocidad a la cual una dosis administrada entra a la circulación general" aclarando que, la circulación general se refiere a la sangre venosa y arterial que lleva el principio activo a los tejidos, exceptuando la sangre hepática-portal durante la fase de absorción.

Esta definición incluye la velocidad de biodisponibilidad en relación al grado de biodisponibilidad, la velocidad a -

la cual un principio activo entra a la circulación, regula el efecto la intensidad y posiblemente la duración del efecto farmacológico.

La medida del grado de disponibilidad, es por lo tanto, muy importante para la evaluación de la acción biológica de un producto.

Esto es sin embargo, muy ambiguo cuando se refiere al grado de absorción más bien que al rango o grado de biodisponibilidad; es debido al hecho de que una porción del principio activo puede ser absorbido dentro del flujo sanguíneo, pero durante su tránsito a través de la pared intestinal e hígado, cantidades significativas de principio activo pueden ser convertidas a la forma biológica inactiva llamado "efecto de primer paso". (1)

La forma de evaluar esta acción biológica puede realizarse mediante métodos in vitro e in vivo. Es bien aceptado que el último criterio para determinar la adecuada absorción del principio activo son los resultados clínicos. Sin embargo la dificultad en cuantificar dichos efectos en pacientes humanos e implicaciones éticas, dificulta este método como forma práctica de uso rutinario.

Es sin embargo posible hacer uso de este método en algunos casos como son en las nuevas formulaciones.

Dicha técnica es usada en la evaluación de las características de absorción, que consiste en los estudios de niveles

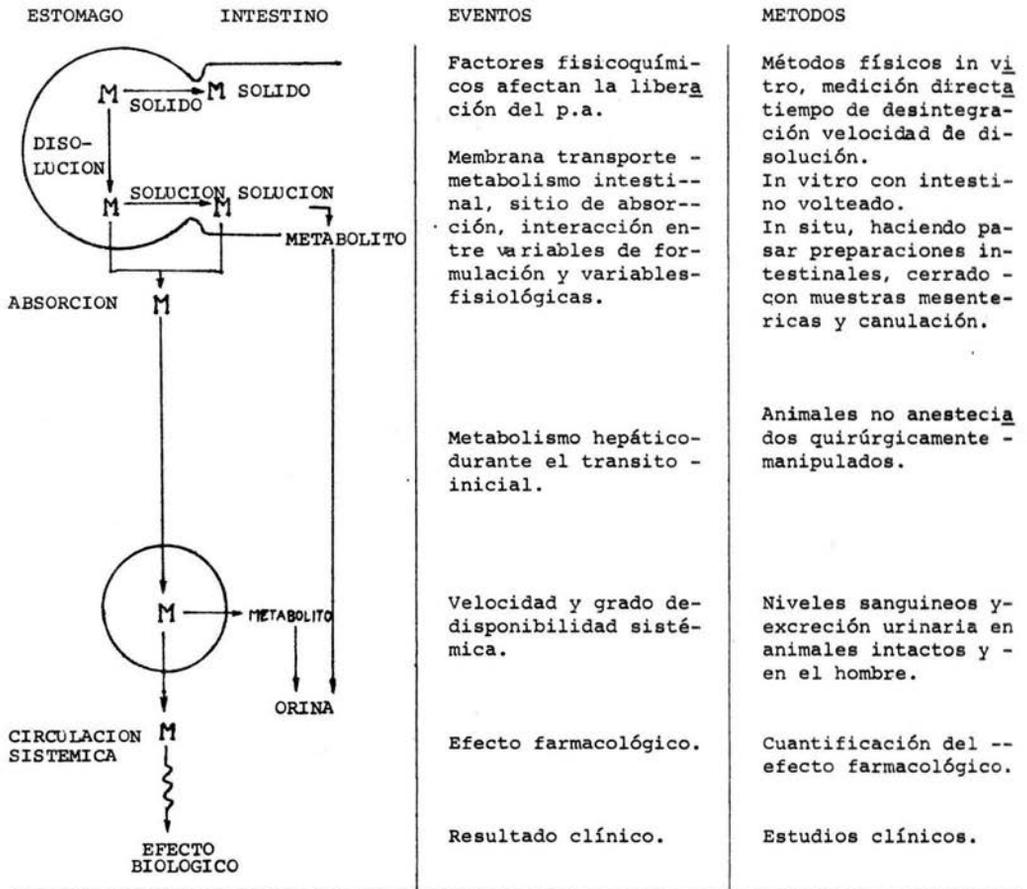
sanguíneos en el hombre el cual sigue cuantificación directa (2).

El uso de estudios de cuantificación del principio activo en los niveles sanguíneos y en algunos casos estudios de excreción urinaria en voluntarios sanos podría ser el método adecuado en la mayoría de los casos, para establecer estándares primarios de biodisponibilidad.

La falta de suficientes voluntarios humanos, el riesgo potencial en pruebas extensivas humanas, el costo y tiempo requerido, hace obviamente imposible probar productos farmacéuticos en humanos, para lo cual es necesario desarrollar un método o métodos, que sirvan como estándares secundarios para evaluar la potencial biodisponibilidad de fármacos orales, que sea rápido, -- sensitivo y reproducible ya que no incluiría pruebas en humanos, habiendo demostrado una buena correlación con la biodisponibilidad in vivo en el hombre lo cual justificaría su uso como un método predictivo para medir la biodisponibilidad.

Es importante para que esto se pueda llevar a cabo un conocimiento suficientemente amplio de los factores fisiológicos y fisicoquímicos que afectan la absorción del principio activo en particular.

El desarrollo del fármaco dentro de la solución en el fluido gastrointestinal es el paso que limita la velocidad de absorción.



(Fig. II) Ilustración esquemática de algunos pasos que afectan la velocidad y grado de absorción de los medicamentos, para que alcancen la circulación sistémica y métodos usados para estudiar estos eventos. (1)

Cuando esto sucede, las medidas in vitro sobre la desintegración y disolución proporcionan una rápida, sensitiva y reproductible forma de estudiar estos acontecimientos sin incluir la experimentación humana. En la figura (II) se aprecia un esquema general de algunos de los pasos más importantes que se -- llevan a cabo en el organismo al ingerir un medicamento y los -- métodos empleados para su estudio.

La barrera gastrointestinal es estructuralmente una ---- unión compleja de lípidos, proteínas, lipoproteínas y polisacáridos. Estos pueden ser considerados como una extensa envoltura de células epiteliales estrechamente unidas que virtualmente -- forman una unión lipoidal continua.

Las sustancias liposolubles penetran la barrera gastrointestinal por medio de la difusión pasiva al disolverse en la fase lípida.

Las sustancias polares también penetran por difusión pasiva, si son lo suficientemente pequeñas para que pasen a través del filtro de poros microscópicos en la membrana que forman los espacios entre las células, como son el etanol, urea y agua.

La membrana gastrointestinal también posee un mecanismo especializado de transporte para nutrientes como son aminoácidos, azúcares, purinas, pirimidinas y vitaminas.

**Naturaleza del proceso de absorción.**- El problema sur -- ge en saber si las sustancias pasan a través de la membrana --

gastrointestinal mediante difusión pasiva o por medio de un mecanismo de transporte especializado.

Si una sustancia es absorbida mediante un mecanismo de transporte especializado, entonces esta puede saturar el proceso a grandes concentraciones y su absorción puede ser inhibida por otras sustancias estructuralmente similares.

D. J. Jollow y B. B. Brodie (1) encuentran que, para la mayoría de las sustancias la velocidad de absorción en el intestino de la rata no varía en un rango muy amplio de concentración y la velocidad de absorción no disminuye por la presencia de sustancias estructuralmente similares. Por lo que parece improbable que agentes terapéuticos sean absorbidos del tracto gastrointestinal por un mecanismo de transporte especializado, a menos que sean estructuralmente similares a los nutrientes normales, es decir antimetabolitos; por otra parte si las sustancias son absorbidas por difusión pasiva a través de la membrana lipóide, su velocidad de absorción puede depender de la solubilidad en dicha membrana.

La validéz del concepto se ha demostrado experimentalmente al compararse las velocidades de absorción en el colon de una variedad de barbituratos con sus coeficientes de participación en cloroformo-agua.

Los datos demostraron que la velocidad de absorción de los barbituratos son aproximadamente proporcionales a sus solubilidades en lípidos. Otros investigadores como Hogben y col. -

mostraron una correlación similar entre la absorción intestinal y la solubilidad en lípidos para una variedad de sustancias -- ácidas y básicas.

La absorción de sustancias con estructuras muy diversas como son fenilbutazona, ác. acetil salicílico y sulfanilamida - muestran la misma dependencia sobre la solubilidad en lípidos.

El uso del coeficiente de partición en cloroformo-agua - para predecir la penetración a través de la membrana lipoidal - ha sido experimentalmente evaluado, pero no es obviamente un modelo perfecto.

Hogben ha sugerido que para estudios posteriores, podría ser conveniente emplear una fase lipídica consistente de colesterol, y fosfolípidos en las mismas proporciones como ocurre en la membrana del eritrocito.

Es de gran importancia para esclarecer más este punto -- de vista que se estudie la teoría de participación-pH.

La dificultad en demostrar que la absorción de sustancias es esencialmente un proceso de difusión pasiva a través de la membrana lipoidal radica en el hecho de que son comúnmente - electrolitos orgánicos los cuales pueden ser parcialmente no disociados a pHs fisiológicos. La relación entre la velocidad de absorción de una sustancia, la constante de disociación ( $pK_a$ ) - y el pH del sitio de absorción se le conoce como la teoría de -

partición-pH. (6), (12).

Esta teoría la cual se basa sobre investigaciones extensivas, establece que el paso a través de la barrera gastrointestinal está restringida a la forma no disociada, por lo que, la velocidad de absorción depende de la proporción de la sustancia presente en esta forma. En otras palabras la velocidad de absorción no depende únicamente de la solubilidad de la sustancia en lípidos, sino también de su grado de ionización; por último también está en función del pKa y del pH de la superficie absorbente.

Se ha encontrado experimentalmente que en el estómago, un ácido fuerte como podría ser el ácido 5-Sulfosalicílico, cuyo pKa es menor a 1, se ioniza completamente en el contenido ácido del estómago y es muy poco absorbido.

Los ácidos débiles como es el Salicílico se disocian muy poco a pH de 1 y son rápidamente absorbidos.

Las bases débiles se disocian grandemente y se absorben en forma despreciable.

Existe una evidencia más clara de que únicamente la forma no asociada es absorbida, cuando se cambia el jugo gástrico por una solución de bicarbonato (pH = 8). Los ácidos débiles como salicílicos se absorben pobremente. Por el contrario, neutralizando el contenido del estómago produce un substancial incremento en la absorción de ácidos débiles por aumentar la concentración de la forma no disociada.

Los cationes cuaternarios no se absorben a ningún pH.

La figura III muestra como los ácidos débiles (salicílico, tiopental y aspirina) se absorben rápidamente en el estómago humano mientras que bases como son aminopirina y efedrina no se absorben.

Las sustancias debilmente básicas ( $pK_a < 2.5$ ) como es antipirina y seconal se absorben en cierto grado ya que son significativamente no ionizadas a pH de 1.

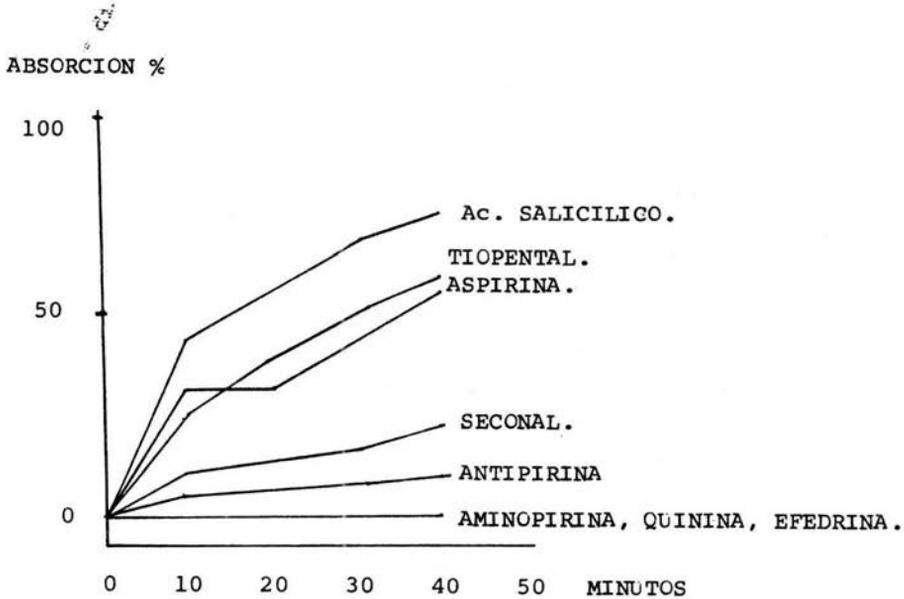


FIGURA III.

Velocidades relativas de absorción de fármacos en el estómago humano. (1)

Evidencias similares demuestran que la teoría de partición-pH también se aplica a la absorción de sustancias en el

intestino delgado. La siguiente tabla indica la relativa velocidad de absorción para un número considerable de ácidos y bases(1)

ACIDO	pKa	ABSORCION *
5-Sulfosalicílico -----	Fuerte	< 2
Fenol rojo-----	Fuerte	< 2
Bromo fenol azul-----	Fuerte	< 2
O-Nitrobenzoico-----	2.2	5
5-Nitrosalicílico-----	2.3	9
Tromexan-----	2.9	35
Salicílico-----	3.0	60
m-Nitrobenzoico-----	3.4	53
Acetilsalicílico-----	3.5	20
Benzoico-----	4.2	51
Fenilbutazona-----	4.4	65
Acético-----	4.7	42
Tiopental-----	7.6	55
Barbital-----	7.8	30
P-Hidroxipropiofenona -----	7.8	61
Fenol-----	9.9	51

BASES	pKa		ABSORCION *
Acetanilida-----	0.3	-----	42
Teofilina-----	0.7	-----	29
P-Nitroanilina-----	1.0	-----	68
Antipirina-----	1.4	-----	32
m-Nitroanilina-----	2.5	-----	77
Anilina-----	4.6	-----	54
Aminopirina-----	5.0	-----	33
P-Toluidina-----	5.3	-----	59
Quinina-----	8.4	-----	15
Efedrina-----	9.6	-----	7
Talazolina-----	10.3	-----	6
Mecamilamina-----	11.2	-----	3
Darstina-----	Fuerte	-----	< 2
Tetraetilamonio-----	Fuerte	-----	< 2
Tensilon-----	Fuerte	-----	< 2

\* Por ciento de cambio de concentración en solución salina-  
 hecha pasar a través del intestino delgado completo durante 7min.  
 a 1.5 ml./min. Cero absorción indica que la absorción es también  
 lenta a ser medida por este método. (1)

Los ácidos débiles con pKa de 3. ó alto se absorben relati-  
 vamente rápido. Los ácidos intermedios con pKa de 2.2 a 2.9 se -  
 absorben más lentamente, y los ácidos completamente ionizados di

ficilmente se absorben. En igual forma bases débiles cuyo pKa es menor de 8.4 se absorben, en general, relativamente rápido, las sustancias de basicidad intermedia con pKa entre 8.4 y 11 se absorben más lentamente y los compuestos completamente ionizados - como el amonio cuaternario se absorben difícilmente.

De esto observamos que los ácidos y bases débiles son absorbidos más rápidamente que los fuertes. Por lo que podemos suponer que la membrana gastrointestinal es preferentemente permeable a las formas de medicamentos no disociados, y que los electrolitos orgánicos pueden ser rápidamente absorbidos de sus disoluciones por el intestino delgado si la forma no disociada tiene un coeficiente de participación favorable en cloroformo-agua y si el pKa es mayor de 2 para un ácido y menor de 10 para una base.

También sustancias ácidas se pueden absorber de sus soluciones por el estómago si el pKa es mayor que 2.

La figura IV ilustra sobre estos conceptos.

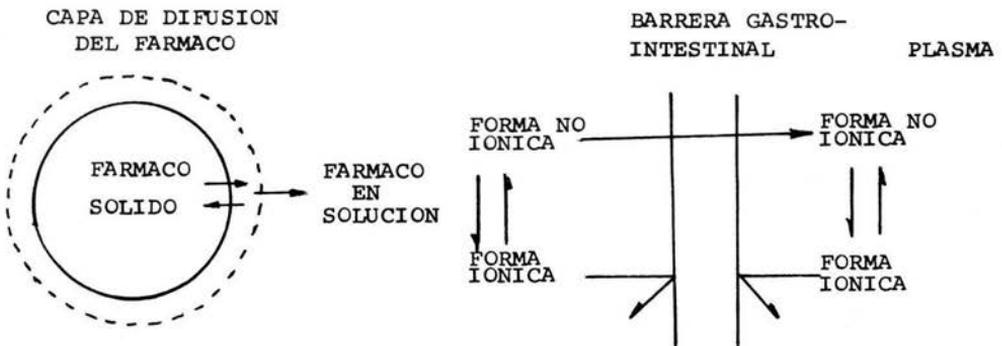


FIGURA IV. Representación esquemática de la relación entre los fármacos sólidos en el lumen y el proceso de absorción (1)

Factores que afectan la biodisponibilidad de los medicamentos.

Si el medicamento es soluble, la permeabilidad en la membrana intestinal es el paso que limita la velocidad de absorción.

Para otros fármacos el paso que limita la velocidad de absorción es la solubilidad al pH del tracto gastrointestinal.

Esto puede ocurrir siempre con medicamentos que tienen un coeficiente de partición alto en cloroformo-agua.

Puede ocurrir que la disolución limite la absorción si el medicamento es dado como una sal soluble en agua. Por ejemplo - una sal de sodio puede precipitar como ácido libre en el jugo gástrico.

Algunos medicamentos cuando se dan oralmente, casi no tienen acción, comparados con los resultados que se obtienen por vía parenteral. Esto es debido a una pobre absorción. La pobre biodisponibilidad de un fármaco por vía oral, posiblemente refleje la lenta velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal; pero también es posible que el fármaco tenga una lenta velocidad de penetración en la barrera gastrointestinal (permeabilidad intrínseca) y este problema no lo puede determinar una prueba de disolución in vitro. Por lo que si bien necesitamos una prueba para medir la velocidad de disolución, también necesitamos una prueba para determinar la permeabilidad intrínseca a través de la membrana intestinal.

Las características de permeabilidad para la mayoría de -- los agentes terapéuticos se pueden obtener midiendo el coefi--- ciente de partición en cloroformo-agua en solución amortiguado- res a pH 5.3, que es el calculado a la superficie de absorción- del intestino delgado.

En general, un coeficiente de partición de 0.5 ó mayor es- consistente con buena permeabilidad, pero se necesitan de más - estudios para establecer este valor.

Otra forma de medir las características de permeabilidad - es haciendo pasar la solución in situ por el intestino delgado- de la rata como describen Hogben y col.

Este método puede probar la permeabilidad de medicamentos- cuyas sustancias polares son absorbidas mediante sistemas de - transporte especializado.

Esto es importante para evaluar la biodisponibilidad de un medicamento, para posteriormente hacer mayores estudios en el - hombre.

Un medicamento puede mostrar mediante pruebas in vitro to- das las características para una rápida absorción, y sin embar- go obtener una pobre biodisponibilidad, que podría deberse a -- los siguientes factores:

- 1.- Si el estómago es inestable en el tracto gastrointes- tinal por ejemplo dibenammina y congéneres reaccionan químicamen- te con el contenido gastrointestinal.

2.- Ciertos medicamentos como clorpromazina pueden ser metabolizados rápidamente por liberar enzimas que producen una velocidad constante de eliminación.

Estos son los resultados en el efecto de primer paso, en el cual una cierta cantidad del medicamento es transformada en su recorrido a través del hígado.

Otros factores que afectan la absorción son los fisiológicos; el tiempo que tarda en iniciarse un efecto terapéutico de aquellos medicamentos que son optimamente absorbidos en el intestino, depende del tiempo en que estos salgan del estómago y entren al duodeno.

Además existe una gran cantidad de variables biológicas como es el tiempo de vaciado gástrico, movilidad intestinal y contenido gastrointestinal que pueden influir drásticamente en el tiempo tiempo y velocidad de absorción. Estas variables biológicas dependen a su vez de un gran número de factores como son -- que el paciente esté en ayuno o alimentado, la temperatura de los alimentos, la naturaleza de la dieta y en particular el contenido en grasa de los alimentos, e incluso la postura del pa--ciente.

Todas estas variables pueden ser de una gran importancia en el aprovechamiento oral de los fármacos.

#### EL PROCESO DE LA DISOLUCION

Mecanismos de la disolución.- para que la disolución de un

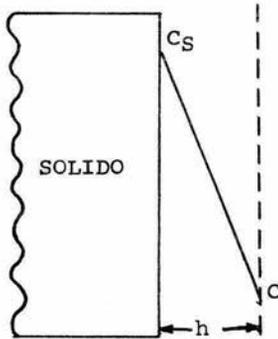
sólido ocurra existe un orden, primero deben escapar las moléculas del soluto de la superficie del sólido y entonces salir bajo algún tipo de transporte desde la superficie hasta el seno del solvente. \*

Dependiendo de la importancia relativa de estos dos procesos y de la manera por la cual el transporte es efectuado, es posible desarrollar modelos físicos que describan el proceso de disolución.

De acuerdo con Higuchi (1967), (45) existen tres procesos mediante los cuales solos o en combinación, pueden ser usados para describir el mecanismo del tiempo de disolución. (2), (6), (30), (45).

El más sencillo de estos es el modelo de la capa de difusión, en el cual se supone que existe una película estática de líquido adyacente a la superficie del sólido. La reacción en la interface de la película sólido-líquido se supone que es rápida, así que el tiempo de disolución es gobernado completamente por el transporte de difusión de las moléculas de soluto a través de la película de líquido.

Una vez que las moléculas de soluto atraviezan el espesor de la película del líquido en la interface, rápidamente se mezclan y se rompe el gradiente de concentración. Este modelo se describe en la siguiente figura N<sup>o</sup>. V.

FIGURA N<sup>o</sup> V

Mecanismo de disolución:  
Modelo de la capa de difusión (45)

En el modelo de la barrera interfacial se supone que la --  
reacción en la superficie del sólido no es instantánea, debido--  
a la alta catidad de energía libre que se requiere; este proceso en  
la interface sólido-líquido viene a ser lo que limita el tiempo  
con respecto al proceso de transporte. Esta situación se ilus--  
tra con la siguiente figura, N<sup>o</sup> VI para el caso donde ahora el-  
proceso de transporte ocurre relativamente rápido por simple di-  
fusión a través dela película estática de líquido. El concepto-  
de la barrera interfacial también puede ser combinada con el --  
tercer método, supuesto por Danckwert (1951).

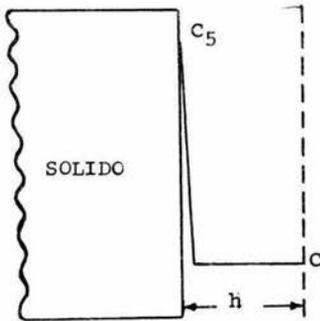


Figura No. VI

Mecanismo de disolución:  
modelo de la barrera in-  
terfacial (45).

El modelo de Danckwert supone que el transporte del soluto desde la superficie del sólido se lleva a cabo mediante paquetes macroscópicos de solvente, los cuales atacan la superficie del sólido absorben soluto por difusión normal, y entonces son reemplazados por nuevos paquetes de solvente, como demuestra la siguiente figura. N<sup>o</sup> VII.

Suponiendo que la reacción en la superficie del sólido sea instantánea, el tiempo al cual el proceso ocurre está relacionado con el tiempo de transporte del soluto y por lo tanto la disolución.

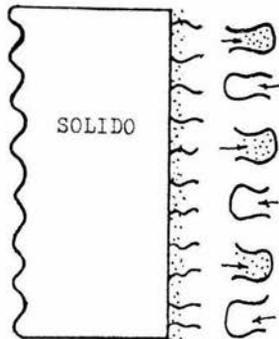


FIGURA N<sup>o</sup> VII  
Mecanismo de disolución:  
Modelo de Danckwert. (45)

La expresión matemática del modelo de la capa de difusión-bajo tales circunstancias es:

$$G = \frac{D}{h} (C_s - C) \quad \text{----- (1)}$$

donde G es la velocidad de disolución por unidad de área, D es el coeficiente de disolución para las moléculas de soluto,  $C_s$  es la concentración actual de soluto en solución, y h es el espesor de la película o de la capa de difusión.

Para el proceso de disolución que es regulado por la reacción interfacial, se puede escribir:

$$G = k_1 (C_s - C) \quad \text{----- (2)}$$

donde  $k_1$  es la constante de la velocidad de transporte interfacial.

Finalmente bajo condiciones especificadas por el modelo de Danckwuert, la ecuación resulta:

$$G = S^{\frac{1}{2}} D^{\frac{1}{2}} (C_s - C) \quad \text{----- (3)}$$

donde S es la velocidad bajo la cual una nueva superficie es formada.

Las primeras ecuaciones expresan la velocidad de disolución de una manera cuantitativa como fue propuesta por Noyes y Whitney (1897)

$$G = x (C_s - C) \quad \text{----- (4)}$$

donde  $x$  se puede considerar como una constante de proporcionalidad.

Noyes y Whitney racinalizaron su modelo de disolución sobre la suposición de que una fina capa de solución saturada del soluto era formada en la superficie del sólido y que la velocidad de disolución era gobernada por la velocidad de difusión de esta capa hasta el seno de la solución. Este concepto es muy -- cercano al modelo de la difusión. Sin embargo esta podría ser -- considerada como una ecuación general, en la cual constante  $x$  -- podría adquirir un significado diferente, dependiendo del mecanismo involucrado.

Hechos históricos más importantes.- (6) En 1897 Noyes y -- Whitney publicaron una ley la cual trata de la velocidad a la -- cual los sólidos se disuelven en sus propias soluciones.

La ley resultó de los experimentos en los cuales ellos midieron la cantidad de substancia (ác. Benzoico y Cloruro de plomo) disueltos a diferentes tiempos cuando una superficie de forma cilíndrica alargada y constante de la substancia se hizo girar en el agua.

Ellos explicaron el proceso de la disolución sobre la base de que una capa saturada y muy delgada de solución era formada en la superficie del sólido y que la velocidad a la cual el sólido se disolvía era regulada por la velocidad de difusión de -- esta capa suturada dentro del cuerpo principal de la solución.

Brunner y Tolloczko (1900, 1901, 1903) mostraron que la constante de proporcionalidad relativa al cambio de velocidad de la concentración a la diferencia de concentración en la ecuación de Noyes Whitney (1897) depende del área de superficie expuesta del sólido, la intensidad de agitación o velocidad de flujo del fluido a través del sólido, la temperatura, la estructura de la superficie y el aparato experimental.

Nerst y Brunner (1904) expusieron una teoría general de la ley de Noyes-Whitney para incluir todos los tipos de reacciones heterogéneas. Ellos postularon que la velocidad de una reacción heterogénea fué determinada por las velocidades de difusión. Esto incluye el concepto de que el equilibrio soluto-solución es puesto hasta el límite de la superficie prácticamente instantáneo, comparado con la velocidad de difusión. Ellos usaron la ley de Fick de difusión, para establecer una relación entre la constante de proporcionalidad involucrada y el coeficiente de difusión del soluto.

En esta forma ellos pudieron estimar el espesor de la capa de difusión en la superficie del sólido.

Con el tiempo ellos han tenido críticas muy severas, sin embargo con algunas modificaciones la teoría ha resistido la prueba del tiempo.

En 1931 Hixson y Crowell publicaron una revisión de la teoría de la disolución de sólidos y expusieron la "ley de la raíz

cúbica" en la cual la velocidad de solución de un sólido en un líquido es expresada como una función del área de superficie y la concentración.

La derivación de la "ley de la raíz cúbica" se basa en las siguientes suposiciones: 1.- la disolución se efectúa en la superficie del sólido en disolución. 2.- El mismo efecto de agitación es observado en todas las áreas de la superficie. 3.- Sin estancamiento del líquido en la superficie del sólido; y 4.- Las partículas sólidas permanecen intactas a través del proceso de la disolución.

En 1932 Klein fué el primer investigador que determinó la velocidad de disolución de una tableta comprimida. Un año más tarde, Elliot (1933), usando el aparato de Klein el cual llamo solvómetro, publicó nuevos tiempos de disolución para medicamentos, haciendo pruebas sobre tabletas de cinco medicamentos diferentes. El intentó demostrar la influencia ejercida sobre la velocidad de disolución por dos variables importantes: la temperatura y la superficie de contacto con el líquido. Las tabletas de Elliott aparentemente tenían una área de superficie constante durante la disolución, por lo que él estableció que la velocidad de disolución era esencialmente constante mientras aproximadamente nueve décimas de las tabletas fueran disueltas.

King y Brodie (1937) estudiaron la disolución del ac. benzoico en forma de cilindro y lo hicieron girar en agua y en soluciones de hidróxido de sodio y de potasio. Ellos explicaron -

sus resultados sobre la base teórica de Nerst-Brunner, la cual supone gradientes de concentración lineal en la capa de difusión.

Más tarde W. I. Higuchi y col. (1958) demostraron que la teoría del gradiente de concentración puede fallar.

En 1938 Marshall y col. demostraron claramente con sulfanilamida y acetilsulfanilamida en perros que la dosis depende de los niveles sanguíneos. Ellos establecieron que "la sulfanilamida es mucho más soluble en agua que la acetilsulfanilamida y es de esperarse que sea menos rápida y completa la absorción que la sulfanilamida".

Ellos encontraron que incrementando la dosis de sulfanilamida de 0.16 g/kg a 1.6 g/kg. producen un incremento en los niveles sanguíneos de sulfanilamida; sin embargo, incrementando la dosis de acetyl-sulfanilamida, que es menos soluble, de 0.16 g/kg. a 1.6 g/kg. producen muy pequeño aumento en los niveles sanguíneos.

Oser, Melnick y Hochberg (1945) emplearon datos sobre excreción urinaria para investigar el aprovechamiento fisiológico de las vitaminas a partir de productos farmacéuticos.

Ellos demostraron que dentro de ciertos límites en sujetos normales existe una relación directa entre la excreción urinaria de las vitaminas solubles en agua y la cantidad ingerida. Esta relación proporciona una forma para hacer aprovechables las vitaminas en productos farmacéuticos, mediante cuantifica-

ción de las vitaminas en la excreción urinaria en el hombre, -- después de ingerir productos de administración oral. Cada dato ha sido usado en biofarmacia para relacionar los datos obtenidos in vitro como son el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución.

En 1951 Danckwerts introdujo otro modelo para disolución - donde uno puede imaginarse envolturas macroscópicas de solvente en contacto con la interfase sólido-líquido. Durante este contacto en la interfase este solvente es capaz de absorber soluto de acuerdo a las leyes comunes de difusión. Los elementos de la superficie son continuamente reemplazados por nuevas cantidades de solvente.

Este proceso de renovación de superficie puede ser relacionado a el tipo de transporte del soluto.

En el mismo año, Edwards (1951) predijo que "para la aspirina en forma de tableta, el tipo de medicamento regula el proceso, ya que tiene poca acción analgésica en la sangre, debido a que la disolución se lleva a cabo en el estómago e intestinos.

Esta predicción fué basada sobre la velocidad de disolución in vitro de la aspirina como una función del pH., la velocidad de difusión en solución acuosa y cálculos teóricos. Sin embargo el no probó su hipótesis in vivo.

En 1953 Smith Kline & French (labs.) pusieron en el mercado el primer producto de "liberación sostenida", posteriormente

medicamentos de acción prolongada y liberación sostenida se han puesto en el mercado.

Los resultados obtenidos con estos productos están directamente relacionados con su baja absorción, en proporción con la forma dosificada convencional.

Indirectamente, la baja absorción es atribuida a su lenta disolución en el tracto gastrointestinal humano.

Nelson (1957) encontró que existen marcadas diferencias intrínsecas en la velocidad de disolución in vitro de la sal de teofilina y supuso que esas diferencias pueden explicar los resultados observados en otros trabajos cuando esta sal fué administrada oralmente a sujetos humanos. En el mismo año Brodie y Hogben (1957) atribuyeron la larga duración de la acción de la Zoxolamina en músculo como relajante debido a la precipitación -- del medicamento en el intestino donde, debido a su baja solubilidad, este se disuelve lentamente y es absorbido lentamente durante algunas horas después de su administración oral.

En 1958 W. I. Higuchi y asociados estudiaron el problema de la velocidad de disolución de sólidos en soluciones reactivas y por método de difusión simultáneamente (simultaneous chemical-reaction and diffusion = SCRD).

Este fue un estudio experimental y teórico de la influencia de bases y soluciones amortiguadoras sobre las velocidades de disolución de ácidos sólidos.

Utilizando el método S.C.R.D. empleado por el modelo de -- Nerst-Brunner y suponiendo un gradiente de concentración no lineal, ellos demostraron que la compleja ecuación de la velocidad de disolución de la que ellos derivaron, podría ser más simple, bajo ciertas condiciones las cuales pueden ser rápidamente determinadas mediante una consideración de la constante de disociación de los ácidos y bases involucrados en un sistema -- particular.

Nelson (1959) y Nelson y Schaldemose (1959) discutieron -- que el tiempo de disolución y la falta de disolución limitan la absorción e impiden la evaluación de la absorción del medicamento por vía urinaria.

En 1960 Levy y Hayes investigaron las bases fisicoquímicas del ácido acetil salicílico con amortiguador.

Ellos concluyeron que la incidencia de irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetil salicílico es una -- función de su velocidad de disolución en su forma particular de dosis.

Ellos describieron un método de disolución que más tarde vino a ser conocido como el "método del matraz", el cual proporciona condiciones de agitación suaves para determinar la velocidad de disolución de tabletas.

Wagner, Carpenter y Collins (1960) compararon niveles de plasma de 17 OHCS en el perro después de una administración --

oral de tabletas y el pH dependiendo del recubrimiento de los granulos que contenian prednisolona. Ellos también compararon los niveles de plasma de 17 OHCS en el hombre, después de una administración oral de tabletas, el pH dependiendo del recubrimiento de los granulos y también independiente del recubrimiento de los granulos que contenian prednisolona. También se midieron velocidades de disolución in vitro como una función del pH.

Estos datos muestran claramente que uno puede extrapolar cuidadosamente los datos in vitro en el hombre.

### III DIFERENTES TECNICAS DE DISOLUCION

Las variables más importantes para los estudios de disolución, es el tipo y las condiciones de operación del aparato usado.

Los tipos de aparatos difieren en un gran número de aspectos incluyendo:

- (a) El tipo de agitación (es decir laminar o turbulenta)
- (b) La intensidad de agitación
- (c) La dispersión de las partículas
- (d) La abrasión de la tableta intacta o de partículas
- (e) El volumen y la velocidad de cambio del fluido disolvente en relación con la solubilidad del medicamento-probado
- (f) La flexibilidad del sistema para variar intensidades de agitación
- (g) La reproductibilidad del sistema de una prueba a otra
- (h) Experiencia e información disponible para el método

Existen probablemente hasta cien o más variantes diferentes de tipos de aparatos que han sido propuestos, (1).

Como ya se ha visto, la velocidad de disolución es uno de los factores que limitan la absorción del fármaco, y de esto depende su biodisponibilidad. Para determianrla se han desarrollado aparatos que se pueden clasificar en cuatro tipos principa--

les, (4):

1.- Aparatos de depósito cerrado.- entre estos se encuentran el aparato de la canasta rotatoria de la USP-NF, el método de --- Levy y Hayes (1960) y el método del matraz con agitador de Poole- (1969); en general todos estos aparatos se caracterizan por tener un recipiente cerrado (generalmente es un vaso de precipita-- dos de 1000 ml) el cual tiene adaptada una tapa de hule con ---- varias entradas con el objeto de regular la temperatura (termóme-- tro), para la introducción de la muestra (generalmente en una ca-- nastilla) y para la toma de muestras a diversos tiempos.

La desventaja principal de estos aparatos es que existe dema-- siada turbulencia en el seno del líquido e incrementan la disolu-- ción pudiendo darse desviaciones de los resultados comparativos - que no se apeguen a la realidad (en forma proporcional) del proce-- so.

2.- Aparatos de depósito cerrado utilizando membranas de diá-- lisis.- entre estos se encuentran el descrito por Marlowe y San-- graw (1967), el de Ferrari y Khoury (1968) y el de Barzilay y Her-- sey (1968).

Estos aparatos consisten de un recipiente cerrado en el cual se encuentra la muestra en una cámara, separada por una membrana-- de diálisis la cual tiene que atravesar.

La cantidad de fármaco disuelto se cuantifica en la cámara -

que solo contiene el disolvente, adicionandose disolvente nuevo para sustituir el de la muestra.

Aunque los datos "in vitro" que se han reportado en la literatura para ciertas sustancias, muestran una correlación aceptable con los estudios "in vitro" tenemos en este caso, una variable más que en un momento dado puede influir: el transporte de la membrana; la introducción de este parámetro complica más los estudios.

3.- Aparatos de flujo cerrado con depósito acumulativo.- en este caso se encuentran catalogados el aparato de Meyers (1960) y el de Baun y Walker (1969). El aparato consta de un depósito cerrado en cuyo interior se coloca la muestra; el líquido de disolución se coloca en un reservorio separado que se une a la celda por medio de tuberías, el líquido de disolución se impulsa con una bomba, al interior de la celda donde se disuelve la muestra y regresa al reservorio donde se va concentrando el fármaco disuelto, aumentando la concentración con respecto al tiempo.

Estos aparatos han aportado resultados que muestran buena correlación con los estudios efectuados "in vitro"; su desventaja pudiera ser, que si el volumen no es suficientemente grande, para fármacos insolubles pudiera haber precipitación, la cual -- afectaría la homogeneidad de la muestra; además, al efectuar --- pruebas en tabletas, los autores reportan que la mayoría de las tabletas permanecen en el fondo de la rejilla de la celda, depen-

diendo esto de la densidad de la misma y del aire entrampado en ella; por el impulso de la velocidad de flujo del disolvente (70 ml/min), las tabletas pueden subir y friccionarse contra la rejilla superior y, así, influir en la velocidad de disolución.

4.- Aparatos de flujo abierto sin depósito acumulativo.- en esta categoría se encuentran el de Langenbucher (1969) y el de -Tingstad y Riegelman (1969). Estos aparatos son muy similares a los de flujo cerrado con depósito acumulativo en lo que respecta a la celda de disolución; la diferencia es que presenta un flujo lento (20 ml/min) de disolvente fresco y que utiliza un volumen-pequeño en la celda de disolución. Estas condiciones aseguran la homogeneidad de los resultados, previenen una excesiva acumulación del soluto en el sistema y provee de una agitación y un flujo del disolvente regulados.

El inconveniente de este aparato es la dilución tan alta de muestra que se obtendría para formas farmacéuticas que contuvieran cantidades muy pequeñas del fármaco, aunque en este caso, el flujo se puede cerrar de una manera análoga a la de los aparatos mencionados anteriormente, lo que concentraría así, el fármaco.

#### IV APARATOS PROPUESTOS

##### 1)- Método del tubo oscilador

Este método está basado sobre el aparato de Gershberg- - Stoll, el cual ha sido empleado en las pruebas oficiales de desintegración de tabletas desde la USP XIV, este aparato es usado del mismo modo en el NF, y esencialmente el mismo aparato ha sido usado en la Farmacopea Británica. Figura No. VIII.

Cuando ha sido usado como aparato de disolución, se le han hecho pequeñas modificaciones al tubo o cartucho y al medio de disolución por varios investigadores (Vliet, 1959; Campbell- y Theivagt, 1958; Calesnick y col. 1965); Sin embargo el método es básicamente el mismo que el descrito en la USP. (45)

Una malla 30 ó 40, se emplea preferentemente que la malla 10, usada en las pruebas de desintegración, sobre la parte final del tubo, así se previene que cualquier partícula se desprende y caiga al medio de disolución. Se toman muestras a intervalos - - apropiados para su análisis.

La principal justificación para el uso del aparato desintegrador de la USP-NF, parece ser su disponibilidad y las condiciones de operación que son descritas.

El NF XIII introdujo una prueba de disolución basada en el aparato de Gershberg- Stoll; El método es específico en dos monografías (en cápsulas de Indometacina y en tabletas de Teofilina,

Hidrocloruro de efedrina y Fenobarbital) en las que se ha hecho una correlación in vivo con este método. En la prueba del Formulario especificada como Método II, la malla 10 del aparato se reemplaza con malla 40, la oscilación del aparato son las mismas que las usadas para las pruebas de desintegración.

Muchos investigadores utilizaron éste aparato para determinar la velocidad de disolución al mismo tiempo que se medía el tiempo de desintegración. (6) (2)

Los trabajos recientes hechos con éste aparato hicieron que los investigadores lo consideraran inadecuado para futuras investigaciones por los siguientes inconvenientes:

- a) Solo tiene una velocidad de oscilación.
- b) Se producen intensidades de agitación debido a la turbulencia del medio a través de la canasta.
- c) La agitación efectiva es relativamente alta pero difícil de definir, esto trae como consecuencia que medicamentos con baja biodisponibilidad muestren una liberación muy rápida del principio activo y esto no se relaciona con los resultados in vivo.

Este aparato en la forma modificada fue utilizado primeramente por Gershberg y Stoll (1946).

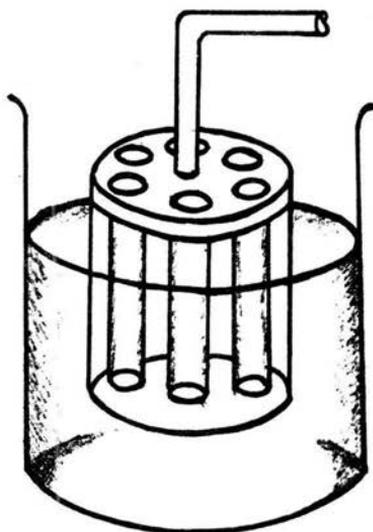


FIGURA VIII

Método del tubo oscilador  
de Gershberg-Stoll. (1946)

2)- Aparato giratorio - N.F. Segundo suplemento.

El aparato consiste de una columna rotatoria horizontal a la cual están unidos los tornillos que sostienen las botellas giratorias.

Los tornillos son designados, así que los ejes largos de las botellas hacen un ángulo recto con el eje de la columna, están ajustados de tal forma que la distancia entre los ejes es aproximadamente de 47.5 mm. La columna rotatorio con las botellas sujetas son expuestas en un baño a temperatura constante, la columna está conectada por una cadena encajada a un motor eléctrico equipado con un regulador de velocidad, capaz de alterar la velocidad desde 6 a 50 r.p.m.

Este aparato Fig. No. IX, fue introducido al compendio oficial al ser usado en la determinación de medicamentos de liberación sostenida, en tabletas y cápsulas. (1)

Comunmente el producto se expone a alícuotas de 60 ml. de fluido y se va aumentando sucesivamente el pH, por ejemplo:

pH	de	1.2	-----	0	-	1 hr.
pH	de	2.5	-----	1	-	2 hrs.
pH	de	4.5	-----	2	-	3.5 hrs.
pH	de	7.0	-----	3.5	-	7 hrs.

El pH de 1.2 es fluido gástrico simulado y el pH de 7.5 es fluido intestinal simulado, los otros fluidos se obtie-

nen mezclando los ya mencionados en ciertas proporciones.

Este aparato Fig. No. IX, fue utilizado primeramente por Souder y Ellenbogen (1958). Para estudiar la liberación del -- sulfato de dextroamfetamina en tabletas de liberación sostenida. Las muestras se colocaron en botellas de 90 ml de capacidad, -- conteniendo 60 ml de medio de disolución. Cada una de las botellas fueron preparadas para cada tiempo de muestreo, y se hicieron girar en un baño de agua a 37°C a una rotación de 40 rpm. -

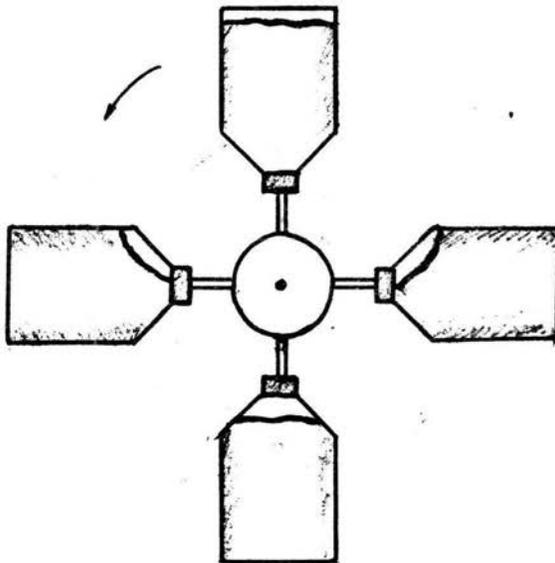


FIGURA IX

Método de las botellas rotatorias de Souder y Ellenbogen (1958). Incluido en el Formulario Nacional XII (segundo suplemento) para ser usada en la determinación de la disolución de medicamentos de acción sostenida, en tabletas y cápsulas.

Otros investigadores han utilizado el método con diferentes ---- tamaños de recipientes y velocidades de agitación.

Huellas de radioisótopos han sido usados para seguir la disolución in vitro de medicamentos de liberación sostenida. --. Sin embargo tiene una deventaja el método por la necesidad de - parar el aparato para tomar las muestras. También fue criticado este método por Wagner (1960), sobre la base de que la intensidad de agitación era demasiado grande, por lo que anulaba cualquier diferencia que pudiera existir in vivo - in vitro entre los productos. Sin embargo este punto de vista fue descartado experimentalmente por Hamlin y col. (1962).

El aparato de Wruble (Wruble, 1930), originalmente diseñado para probar la solubilidad de recubrimientos entéricos, de be ser reconocido como el precursor del método de las botellas-rotantes.

Este método Fig. No. IX, consiste de un disco grande, su mergido verticalmente en un baño de agua y agitado a 12 rpm, al cual fueron sujetos unos tubos de prueba que contenían las table tas.

En Marzo de 1967, el método de las botellas rotantes se incluyó en el Formulario Nacional XII (segundo suplemento) como una prueba in vitro para medir la liberación de cápsulas y ta-- bletas. El procedimiento no fue destinado para establecer especificaciones oficiales de cualquier preparación en el NF.

Ferrari y Khoury (1968) se basaron en el método de las -  
botellas rotantes para diseñar el aparato del "matraz rotato- -  
rio".

3)- Montaje de la canasta rotatoria; Método de la U.S.P. y N.F.

Este aparato consiste de una canasta rotatoria fabricada preferentemente de acero inoxidable tipo 318, con vasos adecuados (de 1000 ml), que contiene el medio de disolución, cada vaso tiene una tapa con cuatro cavidades y un motor de agitación equipado con un mecanismo de regulación de velocidad, capaz de girar velocidades especificadas  $\pm 5\%$ , variando desde 25 r.p.m. a 200 r.p.m.

El sistema se sumerge en un baño a temperatura constante ( $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$ ). La canasta rotatoria es un cilindro de 3.6 cm. de alta y 2.5 cm. de diámetro, los lados y fondo del cilindro son de acero inoxidable malla 40.

El cilindro se encuentra soldado a la tapa y fondo de los anillos de acero inoxidable. Una varilla de acero inoxidable de 6 mm. x 30 mm. unida a una placa de 2.5 cm. y tres broches elásticos (clips) sostienen la canastilla.

La varilla de agitación de la canasta rotatoria se pone en el centro de las cavidades de la tapa del vaso a través de un medio adecuado que permite una rotación uniforme y previene de turbulencias.

Se pone un termómetro en una de las cavidades de la tapadera y las dos cavidades restantes son usadas para extraer la muestra.

La canastilla se introduce a una distancia de 2 cm.  $\pm 0.2$

del fondo del vaso. Inicialmente se ponen 900 ml. de medio de disolución y este se mantiene adicionando volúmenes del fluido de disolución equivalentes a los extraídos para propósitos de muestreo.

La velocidad baja es de 100 r.p.m. (en el aparato de de sintegración de tabletas U.S.P.- N.F. equivale a aprox. 200 -- r.p.m.).

De algunas investigaciones hechas parece ser que una ve locidad de rotación de 50 r.p.m. es muy realista pero puede ---- presentar problemas con la homogeneidad del fluido del baño. - Figuras No. X y XI.

Una mayor objeción de este aparato parece ser la tela - metálica por fragmentar algunas formas dosificadas, por lo que representa un problema serio del aparato. Este sistema es una- modificación del sugerido por Pernarowski (1968). (8)

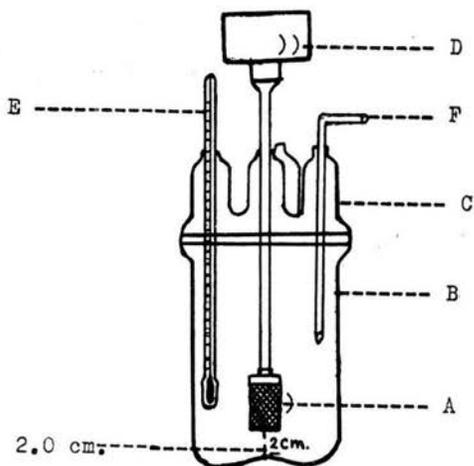


FIGURA No. X

- A- Canasta de acero inoxidable.
- B- Recipiente de 1 000 ml. de capacidad.
- C- Cubierta con cuatro entradas.
- D- Motor con velocidad variable de 25 - 200 r.p.m.
- E- Termómetro.
- F- Salida para muestras.

El método referido como Método I en el Formulario Nacional XIII está especificado para cuatro monografías, es decir, - tabletas de Acetohexamida, Methandrostenolona, Metilprednisolona y Sulfametoxazol.

El método también está incluido en la USP XVIII donde está asignado para las pruebas de disolución de siete monografías. - Estas son: tabletas de Hidroclorotiazida, Meprobamato, Nitrofurantoina, Prednisolona, Sulfisoxazol y Tolbutamida.

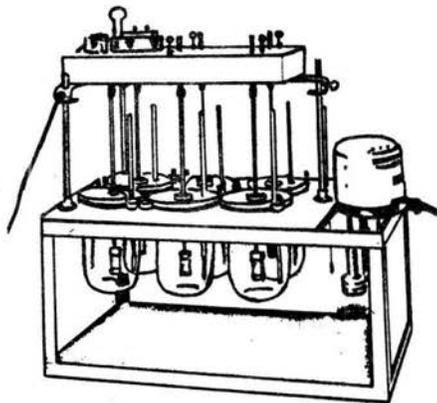


FIGURA XI

Aparato de disolución U.S.P.- N.F.  
 Modelo de 6 unidades para cápsulas y tabletas con termostato y baño de agua para 45-lts. Matraz de disolución con capacidad de 1000 ml de vidrio de borosilicato, siete termómetros. Motor para 115 volts, 60 ciclos, a.c.; 1100 wats .

4) - Método del matraz de Levy y Hayes (1960)

El diseño consiste de matraces Pyrex de 400 ml. que contienen 250 ml. de fluido de disolución, el cual es agitado por una aspa triple de 5 cm. de diámetro, el agitador es de polietileno unido a un motor agitador electrónicamente regulado. Figura No. XII.

Las velocidades de agitación son de 30 - 60 r.p.m. Estas velocidades de agitación son suficientes para obtener una solución homogénea para propósitos de muestreo y que no interrumpan el "medio ambiente" de la forma dosificada que se este probando.

El agitador del aparato es sumergido en el medio de disolución a una profundidad de 27 mm. y es debidamente centrado mediante una guía. El matraz es sumergido en un baño de temperatura constante que se mantiene a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ , las muestras se toman poco a poco mediante un tubo de inmersión de vidrio poroso de 30-mm. de diámetro.

Los resultados de este método están siendo relacionados con datos in vivo.

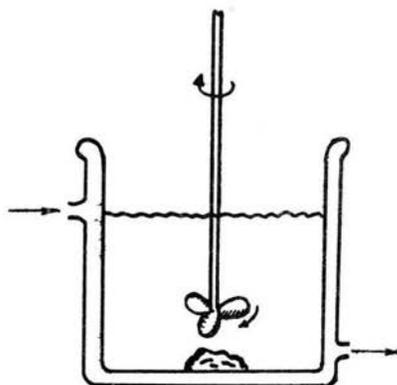


FIGURA XII

Método del matraz de Levy y Hayes.

Antecedentes del método del matraz.- Parrott y col. - - (1955) reportaron el uso de un matraz redondo de tres cuellos, con capacidad de 2 lts, para medir la velocidad de disolución de tabletas esféricas indesintegrables (altamente comprimidas). A la velocidad de agitación usada, las tabletas giraron libremente en el líquido más bien que en el fondo del matraz. (45)

Nelson (1957), describió un aparato de disolución en el cual una tableta indesintegrable, montada sobre un vidrio deslizante de tal forma que únicamente la superficie de arriba quedara expuesta a la disolución, fue puesta en el fondo de un matraz de 600 ml de manera que no pudiera girar cuando el medio de disolución fuera agitado a 500 rpm. Con tal aparato, Nelson fue capaz de relacionar los niveles sanguíneos de varias sales administradas de teofilina a sus velocidades de disolución in vitro.

Levy y Hayes (1960) fue el primero en usar menos intensidad de agitación, su procedimiento fue la base para lo que hoy es conocido como el "método del matraz".

Este método es uno de los más fáciles, por lo que muchos investigadores usan este método para llevar a cabo sus estudios de disolución. Gran parte de su popularidad es indudablemente debido a su simplicidad. Cuando es usado con propiedad bajo condiciones realistas de operación es capaz de producir excelentes resultados in vitro con los cuales se puede establecer -

una correlación in vitro - in vivo.

Swarbrick (1969) encontró significativas diferencias en la velocidad de disolución de tabletas de aspirina, dependiendo de la localización de la tableta en la base del matraz.

Flanagan y col. (1969) usaron una canasta rectangular - de malla 30 para centrar las tabletas en el fondo del matraz.

Se han reportado otras modificaciones del método básico de Levy y Hayes. Una de estas es la de Niebergall y Gollan - - (1963) que utilizó un aparato de memoria con el método del matraz.

En otra modificación, Ganderton y col. (1967) pusieron la tableta en un receptáculo construido de malla 100 de acero inoxidable, sostenida rígidamente cerca del agitador.

Un aparato de múltiples estaciones, capaz de muestrear automáticamente y simultáneamente a intervalos predeterminados de tiempo, ha sido descrito por Castello y col. (1968).

5)- Frasco y agitador. Método de Poole (1969)

En este método encontramos vasos de disolución con una capacidad de 1 a 2 lts. con tres cuellos y de fondo redondo, -- que permiten de 500 a 2000 ml. de medio de disolución para la prueba; La pala de agitación es de teflón, mide 7.6 cm. de diámetro y va colocada a 2.5 cm. de fondo de frasco perfectamente centrada, Figura No. XIII.

La columna de agitación es de 14.5 in. de largo. La velocidad de agitación se mantiene a 50 r.p.m. mediante un motor -- agitador electrónicamente regulado.

Los vasos de disolución se encuentran sumergidos en un baño de temperatura constante a 37°C.

La forma dosificada se introduce por uno de los tres cuellos del frasco, las tabletas resbalan por la pared del frasco hasta el fondo redondo del recipiente bajo la pala agitadora, -- en el caso de cápsulas un espiral de alambre alrededor de la -- cápsula hace que esta se sumerja en el fluido y tenga la misma posición que la tableta.

La solución es bombeada desde el vaso de disolución a -- través de un tubo hasta un espectrofotómetro mediante una bomba peristáltica.

El autor usó este tipo de aparato con un tubo de hule siliconizado bombeando directamente la solución a través de una celda común usando un motor sigma con bomba peristáltica. (6)

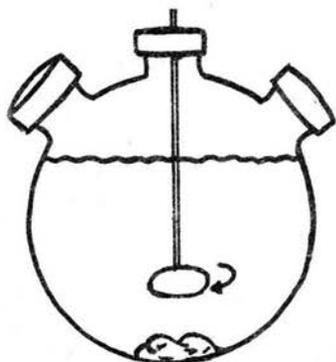


FIGURA XIII

Método de Poole con pala  
agitador de teflón y ma-  
traz de tres cuellos.

6) - Equipo de Oscilación de Macdonald y col. (1969)

El equipo consiste de una cámara cilíndrica de plástico-transparente en forma de "V", la cual oscila libremente alrededor de su centro. (1), (45).

Una frecuencia de 25 oscilaciones por minuto se utilizó para estudiar varias formulaciones de cápsulas de tetraciclina.

En adición al cilindro el montaje para una prueba consiste de un mecanismo de filtración de polietileno y tubo latex, - una bomba peristáltica, celdas de 0.2 cm. y un espectrofotómetro Beckman DB equipado con un registrador logarítmico potenciométrico.

Las tabletas cuando se prueban en este aparato permanecen comunmente fijadas en el fondo de la cámara oscilante. Figura No. XIV.

Las cápsulas comunmente flotan sobre la superficie del fluido hasta que la gelatina se disuelve, entonces el contenido de la cápsula se sumerge en el fluido.

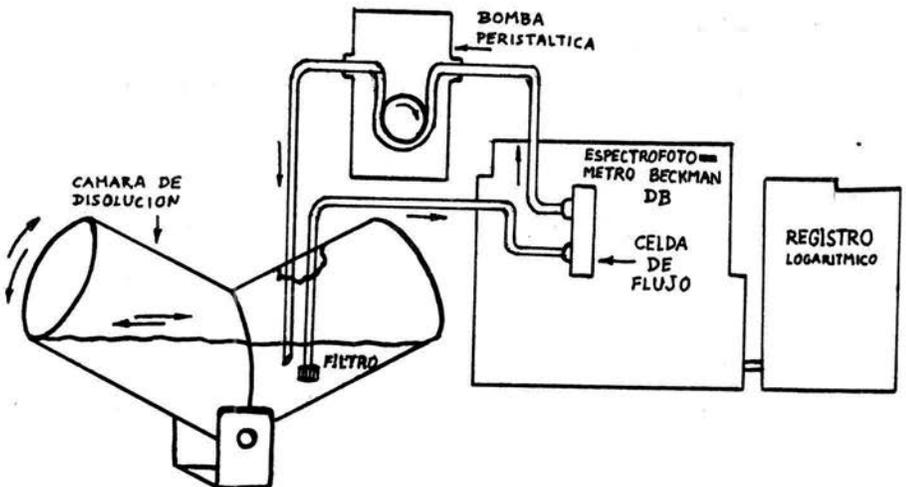


FIGURA No. XIV

Oscilador vertical de Macdonald y col. (1969)  
 Utiliza como cámara de disolución un cilindro  
 en forma de "V", hecho de plástico transparente,  
 que se coloca dentro baño de agua a la -  
 temperatura requerida.

7)- Flujo a través de un cilindro con tanque de reserva.

En este equipo la forma dosificada está sostenida en una pequeña columna vertical de vidrio, a través de la cual fluye - hacia arriba el medio de disolución. La solución formada pasa - a un recipiente y desde ahí el fluido es bombeado siempre hacia el fondo de la columna. (4)

Por consiguiente siempre hay una circulación constante - del fluido en la forma dosificada. Figura No. XV.

La concentración del medicamento en el medio de disolu-- ción del depósito aumenta conforme aumenta el tiempo de manera-- similar a los métodos ya descritos anteriormente.

Sin embargo la principal diferencia está en que en este-- aparato la forma dosificada o fragmentos de ella solo están ex-- puestos a una pequeña cantidad del medio de disolución en un -- tiempo dado, y la forma dosificada o sus fragmentos no están -- presentes con el volumen del fluido de disolución como en los - métodos anteriores.

El primer aparato semejante fue probablemente el del doc-- tor Wiley de la F.D.A. y fue reportado por Meyere en 1960.

Este aparato consistía de un tubo cilíndrico, tapado con - un filtro de lana de vidrio, sobre el fondo de salida, y una sali-- da lateral para que regrese el fluido al depósito.

Se usó una bomba para circular el fluido a una velocidad-- definida desde el depósito a través del tubo.

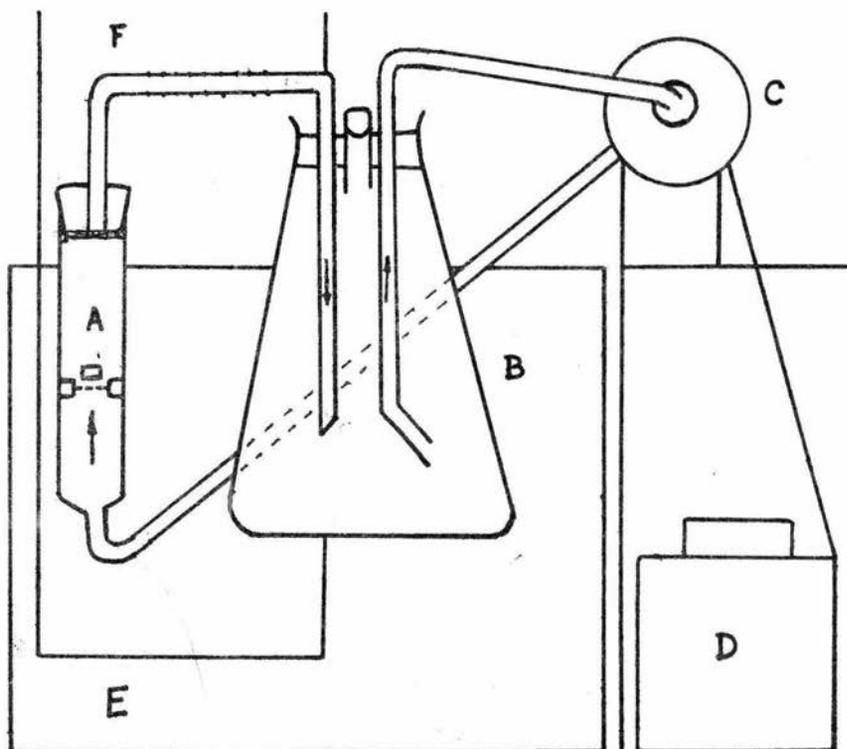


FIGURA: No. XV

Flujo a través de una celda de disolución; A, celda de disolución vidrio; B, reservorio para medio de disolución; C, bomba; D, transformador; E, baño de agua; F, termostato.

El aparato fue sumergido en un baño de agua a 37°C. Las tabletas se pusieron sobre el filtro y fueron separadas unas de otras por capas de lana de vidrio. El medicamento fue diluído con alícuotas de 100 ml. de fluído circulante.

Otra modificación fue la reportada por Baum y Walker - - (1969).

En este método la columna vertical es de 16 cm. de largo con un diámetro interno de 1.8 cm.

La forma dosificada es puesta entre dos tamices de acero inoxidable de malla 100 a 7 cm. de la parte superior de la columna.

El depósito es un frasco cónico de 250 ó 500 ml. de boca ancha, la tapa del frasco se ajusta con tres tubos de vidrio, uno conectado a la tapa de la columna, el segundo conectado a la bomba y el tercero para tomar muestras del fluído en el depósito.

El otro lado de la bomba tiene un tubo que conecta de regreso con el fondo de la columna. La columna de disolución y el depósito están parcialmente sumergidos en un baño a una temperatura constante de 37°C. Cuando se hace una prueba se vacía el medio de disolución dentro del depósito permitiendo que se equilibre la temperatura con la del baño de agua. Se pone a trabajar la bomba permitiendo que el líquido fluya a altas velocidades a través de la bomba hasta la parte baja de la columna, pero no -

sobre el tamiz inferior.

Este procedimiento expulsa el aire de la bomba y de los tubos.

La tableta se pone dentro de la columna sobre el tamiz inferior luego se pone el tamiz superior y se tapa la columna.

La bomba se pone a trabajar y la velocidad del flujo se mantiene comunmente a  $70 \pm 2$  ml./min. Alícuotas de solución -- del depósito son extraídas a intervalos especificados para valorar el medicamento.

Agregando una cantidad del fluido de disolución igual a la extraída. En las determinaciones hechas en tabletas, los autores reportan que la mayor parte de ellas permanecen sobre el tamiz inferior, dependiendo del aire atrapado etc. Pero todavía el que la tableta pueda subir y raspar el tamiz superior - es un factor que sigue afectando el proceso de disolución.

Los datos resultantes de cada prueba de disolución son cantidades acumulativas disueltas siempre contra tiempo, como en los métodos anteriores.

8) - Flujo a través de la columna sin depósito acumulativo.

Este diseño tiene componentes similares a los ya discutidos en el número 7, la diferencia es que el depósito se usa solamente para mantener nuevo el medio de disolución.

Como el fluido abandona la tapa de la columna después de que se expone a la forma dosificada, la solución se colecta para el análisis y ya no regresa al depósito.

Por consiguiente la forma dosificada y sus fragmentos están expuestos continuamente a un medio de disolución nuevo, manteniéndose sumergidas en todo momento, dando como resultado que la velocidad de flujo del fluido a través de la columna sea continuo y muy rápido.

Más trabajos sobre cada diseño parecen haber sido hechos por Langenbucher (1969). El describe diseños para fluidos de disolución sin depósito, con paso continuo a una bomba contadora y luego a un intercambio de calor continuo para control de la temperatura dentro de la columna donde el líquido fluye en forma ascendente hasta salir de la columna. El líquido que abandona la columna se le analiza el contenido de principio activo, ya sea continuamente o que la solución sea colectada a intervalos fijos, por ejemplo: 3, 5, 7, 5, 10 y 15 min.

9)- Método de diálisis.

Un aparato descrito por Ferrari y Khoury (1968) incluye un desconcertante matraz giratorio de fondo redondo que dá -- una acción de lavado piensa el autor que muy similar a la agitación recibida por una tableta en el estómago.

Los contenidos del matraz ya filtrados son continuamente circulados a través de un dializador. El dializador es continuamente analizado en un espectrofotómetro, poco después el flujo regresa al matraz de disolución.

Otro aparato de diálisis fue descrito por Marlowe y Shaugraw (1967). Una celda plástica (Figura No. XIX), de diálisis que tiene cuatro espesores y con finas membranas de papel se separan dos cámaras. Dos tabletas y 15 ml. de fluido de disolución se pusieron en un compartimiento.

La celda fue cerrada y se hizo girar en un baño de agua mantenida a 37°C, y a 15 r.p.m. A ciertos intervalos específicos se tomaban muestras de 1-ml. del lado del que inicialmente solo había medio de disolución. Se diluía apropiadamente y se analizó espectrofotométricamente. (7)

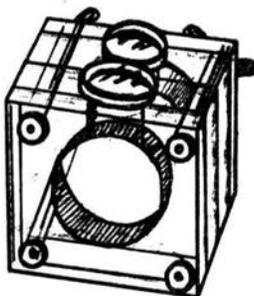


FIGURA No. XVI

Celda de disolución de plástico  
con membranas de papel.

Un método de diálisis automatizado fue descrito por Barzilay y Hersey (1968).

En estos métodos de diálisis los datos que se obtienen -- son el resultado no solamente de la desintegración, disgregación y el proceso de la disolución, sin también del transporte de la membrana.

La introducción de la membrana dentro de un aparato de disolución compromete una situación más complicada.

La selección de la membrana es muy importante, para esto debe tener un tiempo corto de equilibrio, una longitud física -- adecuada y retener partículas sólidas; obviamente, la velocidad --- a la cual el material en disolución atraviece la membrana de dialisis no debe ser una función de la velocidad de diálisis, sino de disolución. (45)

11)- Aparato de flujo continuo.

Este aparato descrito por M. Pernarowski, W. Woo y R.O. Searly consiste de un recipiente esférico cerrado, una canasta-agitador, una bomba de velocidad variable y un agitador modelo Fisher con 12 velocidades.

La canasta está construida en su parte principal de una malla 10 hecha de acero inoxidable.

El recipiente para disolución es un frasco esférico de tres bocas, con una capacidad de poco más de un litro. La entrada principal mide 35 mm. de diámetro y cada una de las otras -- dos entradas miden 20 mm. de diámetro.

Este aparato (sig. figura No. XVIII, es una modificación -- del método del matraz agitador usado por Levy y otros (modelo- No. 4).

Este método puede ser automático si se conecta la bomba a una celda de flujo en un espectrofotómetro adecuado.

Por este método se pueden correr más de dos pruebas a la vez.

10)- Método del matraz rotatorio de Gibaldi y Wntraub.

Este método consiste de un frasco esférico de vidrio, el cual puede girar lentamente en un baño de agua a temperatura constante.

Estos autores reportan que la velocidad de rotación puede ser variada desde 0.9 a 2.4 r.p.m. dependiendo de los experimentos realizados.

Un aparato de este tipo se muestra en la figura siguiente.

No. XVII .

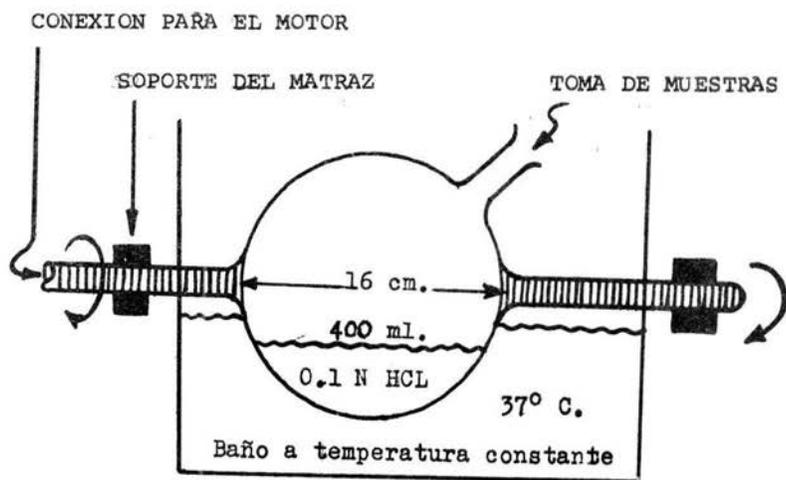


FIGURA No. XVII

Diagrama del aparato de disolución, formado por un matraz rotatorio. Gabaldi y -- Weintraub (1970).

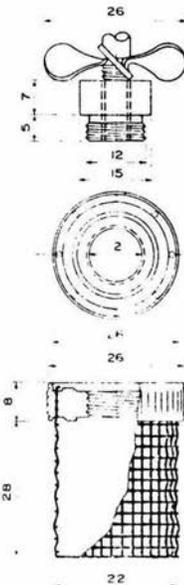
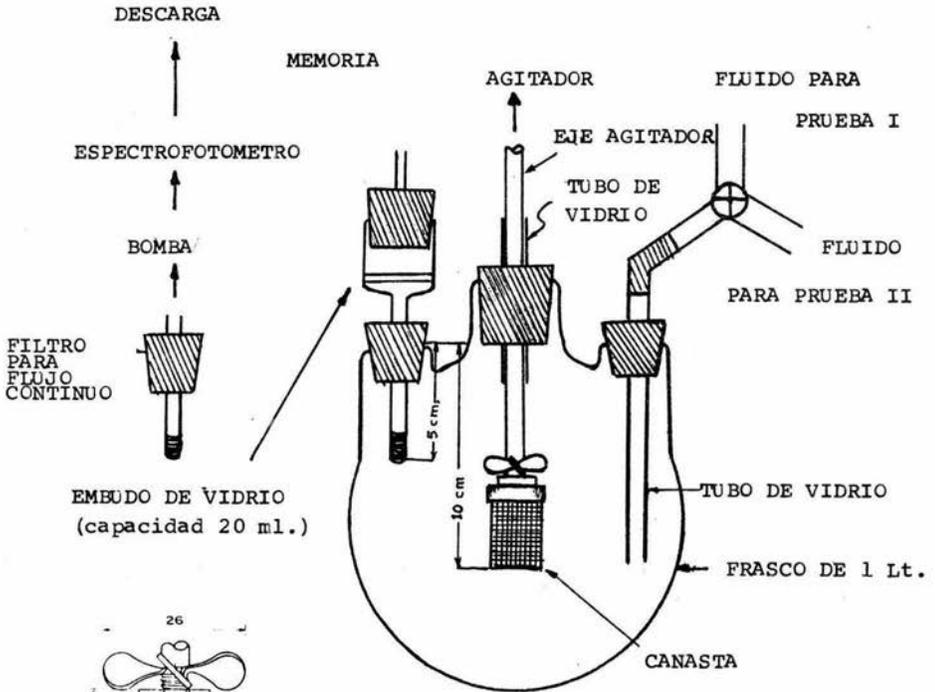


FIGURA: No. XVIII

Canasta-agitador usada en el aparato de flujo continuo, las hojas del agitador tienen una inclinación con respecto al agitador de  $45^\circ$ .  
Las especificaciones en mm.

12)- Método de la Tableta suspendida.

En un deseo por estudiar la velocidad de disolución sin la necesidad de analizar el material en solución, Nelson (1958) diseñó una técnica capaz descrita como el método de la tableta-suspendida.

En este método como en algunos otros, el medicamento en investigación está en forma altamente comprimida, por lo que se dice que la tableta es indesintegrable.

La tableta se recubrió con cera de tal forma que solo -- una cara circular del medicamento fue expuesta al medio de diso-  
lución.

La tableta así tratada fue montada y suspendida del brazo de una balanza y fueron completamente sumergidos en el medio de disolución.

La disolución fue entonces seguida por un registrador de pérdida de peso de la tableta en un período de tiempo.

En este método, el área de superficie del medicamento ex-  
puesto al medio de disolución, permanece constante durante la -  
prueba.

Bajo tales condiciones, se mide la velocidad de disolu-  
ción intrínseca del medicamento, la cual es expresada en térmi-  
nos del peso disuelto por unidad de tiempo y unidad de área de-  
superficie esta velocidad debe ser comparada con la obtenida ba-  
jo condiciones experimentales donde el área de superficie del -

medicamento cambie apreciablemente durante la prueba corrida. - En este caso, se obtiene la velocidad de disolución total o aparente. Esta se expresa como el peso disuelto por unidad de tiempo.

Con un método en particular, es por lo tanto posible obtener cualquiera de las dos velocidades de disolución, la intrinseca o la aparente dependiendo de que tipo de forma del medicamento halla sido empleado la desintegrable o la no desintegra--ble.

13)- Método del disco estático.

Es este procedimiento, descrito por Levy (1963), una tableta indesintegrable es montada en un receptáculo, de tal forma que solo una superficie queda expuesta.

El receptáculo es insertado por medio de un tapón de hule que se usa para cerrar un pequeño vial conteniendo un volumen conocido del fluido de disolución y a 37 °C.

La posición del receptáculo y el volumen del fluido son tales que la superficie expuesta de la tableta se sumerge completamente.

El receptáculo es removido a intervalos de tiempo apropiado y puesto en un segundo vial, el contenido del primer vial es entonces analizado para contenido del medicamento. Para que la velocidad de disolución puede ser obtenida es necesario repetir este procedimiento un número de veces.

14)- Método del filtro incrustado.

Cook (1967) reportó un modelo de disolución en el cual se emplea un filtro de vidrio incrustado en una columna. En lo que respecta al medio de disolución, la forma dosificada se coloca al último en el filtro de la columna por medio de la gravedad, a menos que se le aplique una agitación externa.

Un filtro de medio poroso incrustado en una columna se llenó con 500 ml de fluido gástrico simulado y la tableta se introdujo así hasta el centro de la superficie del filtro, hasta quedar en condiciones de reposo. El medio de disolución se pasó a través del filtro en un proceso que toma aproximadamente dos horas.

Se tomaron muestras del filtrado a tiempos programados y se analizó el fármaco en solución.

Como la cantidad del medicamento en solución depende de la velocidad de disolución y de la velocidad de filtración del medio es necesario hacer correcciones para obtener el verdadero perfil de la disolución. Esto puede ser complicado con los cambios de viscosidad del medio de disolución durante la prueba, y el grado y/o velocidad de rompimiento de la tableta, ya que eso podría cambiar la superficie efectiva del filtro. Sin embargo, el aparato es simple, y de acuerdo con el autor, tiene características reproducibles.

### 15) - Método del disco rotatorio.

El método fue diseñado recientemente por Eino Nelson y descrito por Levy y Sahli (1962). Tabletillas o discos indesintegrables son montados en un receptáculo de red de vidrio, de manera que únicamente una superficie quede espuesta al medio de disolución.

El receptáculo se asegura a una varilla de metal a un motor de precisión de velocidad variable. El eje debe estar libre de vibraciones y de cualquier movimiento no concéntrico; el motor debe ser capaz de mantener una velocidad de rotación dada por extensos períodos de tiempo.

En el trabajo original de Levy y Sahli, las tabletas fueron sumergidas a una profundidad de una pulgada bajo la superficie de 200 ml de medio de disolución mantenido a 37°C en un matraz de fondo redondo de tres bocas. La velocidad de rotación fue de 555 rpm. Se tomaron muestras a tiempos programados para su análisis.

El mecanismo de agitación fue más tarde modificado por Levy y Tanski (1964) para proporcionar una mejor precisión en el control de rotación, que podría ser desde 3 a 400 rpm.

Es necesario un rango de esta magnitud para determinar la velocidad de disolución a varias velocidades de agitación, y de ahí, caracterice y aclare el proceso de la disolución.

Algo que puede ser descrito como un método del "disco -

rotatorio invertido" o como un "disco estático con agitación externa", ha sido usado por Simonelli y col. (1969). Las partículas en investigación fueron comprimidas a tabletas usando una Carver press. Las tabletas no fueron desprendidas después de la compresión, pero una cara de la tableta se puso a ras de la superficie del molde. El otro extremo del molde se tapó con un corcho y se metió en un medio de disolución en un recipiente adecuado. El solvente fue agitado a 150 rpm. por medio de un agitador fijo con relación al receptáculo de la tableta.

Con este aparato, estos investigadores fueron capaces de demostrar un incremento en la velocidad de disolución de tabletas de sulfatiazol conteniendo polivinil pirrolidona (PVP), cuando el sulfatiazol fue previamente precipitado con la PVP.

El mismo método fue usado por Higuchi y col. (1965), en una investigación de la velocidad de disolución de mezclas polifásicas.

Otro sistema de disolución en el cual el medio de disolución fluye sobre una superficie del disco o tableta, ha sido reportado por Desai y col. (1965) y Lipidus y Lordi (1966).

16)- Método de la canasta fija.

El método de la canasta fija de Cook y col. (1966), utiliza una canasta cilíndrica hecha de acero inoxidable. Esta es montada rigidamente en un matraz de tres litros conteniendo dos lts. del medio de disolución, como se muestra en la siguiente figura No. XIX.

Un agitador hecho de varilla de vidrio en forma de "T" se pone a girar a 150 rpm., el aparato completo se pone en un baño de agua a una temperatura de  $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Las tabletas a probar se ponen dentro de la canasta, y se toman muestras del fluido filtrado a intervalos de tiempo programado.

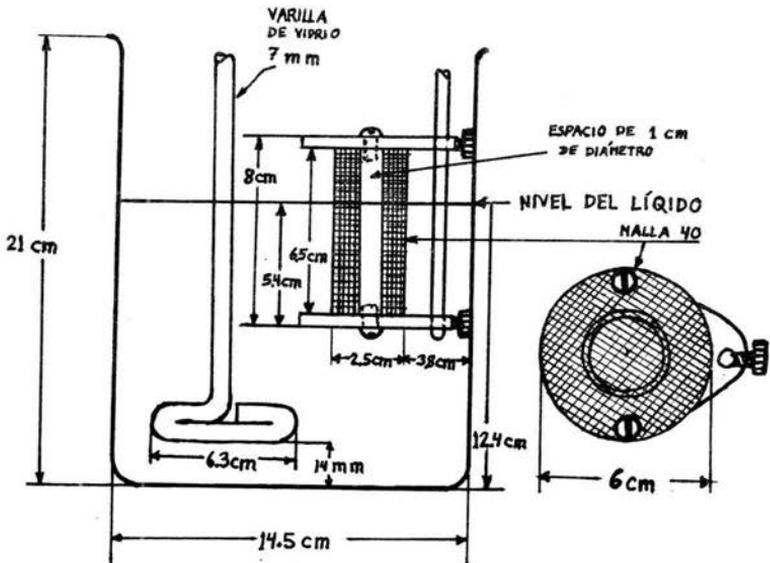


FIGURA No. XIX

Aparato de la canasta fija de Cook (1966).

17)- Aparato de disolución de la tableta fija.

Este aparato, fig. XX , ha sido recientemente utilizado por algunos investigadores 46, 47. para medir la disolución de tabletas de colesterol.

El aparato consiste en un cilindro capaz de mantener la temperatura constante de 37° C mediante el flujo de agua a una doble cámara. La velocidad de agitación utilizada en este aparato es de 150 r.p.m. proporcionada por motor de velocidad constante.

La tableta comprimida con una fuerza de 1362 kg se recubre con cera y solo se expone una área de superficie constante durante el proceso. Se coloca firmemente en el fondo del cilindro y se le adicionan 10 ml del fluido de disolución puestos previamente a temperatura de 37°C

Inmediatamente se toma una alícuota de 0.5 ml para análisis y otras cuatro a tiempos programados. La determinación del medicamento en el fluido de disolución, se determina marcando las moléculas de colesterol con 14C.

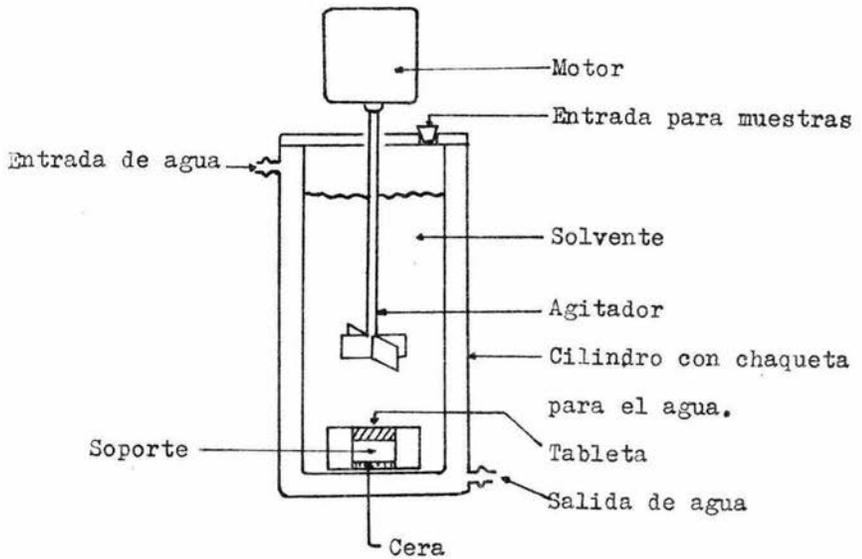


Figura No **XX** . Aparato de disolución de la tableta estática.

## V.- RESUMEN

La prueba de disolución es una medida del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida libere sus ingredientes - activos en el líquido usado para la prueba (agua, jugo gástrico-artificial, jugo entérico artificial).

Se han intentado reproducir las condiciones fisiológicas - del organismo humano, que llevan a cabo el proceso de la disolución de fármacos sólidos orales, con el objeto de hacer los medicamentos biodisponibles.

Los aparatos propuestos por los investigadores en este campo, no han sido pocos, los hay desde los más sencillos hasta los más complicados y costosos; pero ninguno de ellos ha podido re--producir exactamente el proceso de la disolución que se realiza in vivo, y solo se ha podido relacionar in vitro - in vivo algunos medicamentos.

Dependiendo de las diferentes características de las for--mas farmacéuticas en las que la prueba de disolución se va a lle--var a cabo se consideran dos categorías de formas farmacéuticas:

A) Capsulas, Tabletas

B) Granulados

Las formas farmacéuticas de la categoría A incluyen:

Capsulas de gelatina duras, Capsulas de gelatina blandas, - Capsulas de gelatina entéricas blandas, Comprimidos, Comprimidos

multicapa, Comprimidos con recubrimiento entérico, Comprimidos con recubrimiento contra la humedad, comprimidos recubiertos en seco y grageas.

#### Métodos Oficiales

##### Categoría A.

NF XIII Pág. 802, Advertencia del método NF.

Método I      Aparato.      Fluidos de prueba.      Procedimiento.

Método II     Aparato.      Fluidos de prueba.      Procedimiento.

U. S. P. XVIII Pág. 934 Advertencias del método. Aparato. Medios de prueba y Procedimiento.

##### Categoría B

##### Gránulos

Las formas farmacéuticas de la categoría B incluyen:

Sales granulares efervescentes, microsferas con cubierta de azúcar (Pellets) microsferas de liberación sostenida.

Métodos oficiales: no existen.

Distinguir las pruebas de disolución de:

- a) Tiempo de solubilidad.
- b) Solubilidad en agua.

a) Tiempo de solubilidad.- definición; el tiempo de solubilidad es el período necesario para que una forma farmacéutica-

se disuelva en agua destilada o en otro disolvente indicado (re constitución).

Prueba oficial no hay.

Las formas farmacéuticas en las que el tiempo de solubilidad debe medirse son: comprimidos efervescentes, sales granulares efervescentes, liofilizados parenterales, polvos para solución parenterales polvos para solución oral.

b) Solubilidad en agua.- definición: solubilidad en --- agua es una propiedad de algunas formas farmacéuticas, aún cuando tengan una apariencia grasosa de dislverse en agua. Estas -- formas farmacéuticas untuosas son lavables.

Las formas farmacéuticas en las que la prueba de solubilidad debe efectuarse son: unguentos de bases acuosolubles y supositorios acuosolubles o miscibles en el agua.

Prueba oficial no hay.

## VI.- CONCLUSIONES

1.- Es necesario determinar la velocidad de disolución de los fármacos sólidos orales como método rutinario de control, --pués solo así se podrá asegurar su eficacia.

2.- No existe un método de disolución específico para todos los tipos de fármacos, dependiendo de la forma farmacéutica es necesario elegir un tipo de aparato.

3.- Todos los aparatos diseñados para determinar la disolución de fármacos sólidos orales pueden ser útiles si se logra establecer una buena relación in vitro-in vivo.

4.- El aparato que idealmente sería de gran utilidad para determinar la disolución de todos los fármacos sólidos orales se ría aquel que nos permitiera regular todos los factores involucrados en el proceso disolutivo.

5.- Dado que gran parte de la industria farmacéutica nacional no cuenta con el equipo para desarrollar las pruebas de disolución de sus medicamentos, sería conveniente equipar el aparato desintegrador U.S.P., con algunos accesorios para poder realizar esta prueba, ya que dicho aparato se encuentra en todo laboratorio farmacéutico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- B. B. Brodie, W. H. Heller - Bioavailability of Drugs. Proceedings of the Conference on Bioavailability of Drugs. Washington 1971. Copyright 1972 by S Karger A. G.
- 2.- Lewis J. Leeson, Ph. D.- J. Thuro Carstensen, Ph. D. Dissolution Technology Publications Development Corp. 1974.
- 3.- Leon Lachman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kaning. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. LEA FEBIGER PHILADELPHIA 1970.
- 4.- Garcia C. R., Garzón A., Garrisoaín M. J. M. Aspectos Prácticos de Biofarmacia Farnetrix Mex. 1977.
- 5.- The United States Pharmacopeia XVIII - 1970
- 6.- Wagner, John G, Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Hamilton Ill, Drug. Intelligence Publ. First Edition 1971.
- 7.- Edward Marlowe and Ralph F. Shangrow Dissolution of Sodium Salicylate From Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression. J. Pharm. Sci. Vol. 56 N° 4, April 1967.
- 8.- M. Pernarowski, W. Woo and R. O. Searl Continuous Flow Apparatus for the Determination of the Dissolution Characteristics of Tabletts and Capsules. J. Pharm. Sci. Vol. 57, N° 8, August 1968.
- 9.- J. B. Johnson, P. G. Kennedy, and S. H. Rubin Sistem for Automated Determination of Dissolution Rate J. Pharm. Sci. Vol. 63, N° 12, December 1974.

- 10.- Gisela Haringer, Boyd J. Poulsen, and Ruth N. Havemeyer  
Variation on the U. S. P.- N. F. Rotating-Basket Dissolution  
Apparatus and New Device for Dissolution Rate Studies of  
Solid Dosage Forms.  
J. Pharm. Sci. Vol. 62. N° 1 January 1973.
- 11.- Ashok C. Shah, Craig B. Peot, and John F. Ochs  
Design and Evaluation of a Rotating Filter-Stationary  
Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus Fixed Fluid  
Volumene System.  
J. Pharm. Sci. Vol. 62, N° 4, April 1973.
- 12.- Donald E. Cadwallader  
Biopharmaceutics and Drug Interactions  
Rocom Press, Montclair, New Jersey. Second edition 1974.
- 13.- Dale E. Wrster and Dane O. Kildsig  
Effect of Complex Formation on Dissolution Kinetics  
of m-Aminobenzoic Acid.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 10 October 1965.
- 14.- H. Stelmach, J. R. Robinson, and S. P. Erijsen  
Release of Drug From a Dosage Form  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 10, October 1965.
- 15.- W. I. Higuchi, N. A. Mir, and S. J. Desai  
Dissolution Rates of Polyphase Mixtures  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 10 October 1965.
- 16.- Dale E. Wurster and Palmer W. Taylor  
Dissolution Rates  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 2, Jan. 1965.
- 17.- Per Finholt and Sissel Solvang.  
Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice  
the Role of Surface Tension.  
J. Pharm. Sci. Vol. 57 N° 8, August 1968.
- 18.- Louis C. Schroeter and J. G. Wagner.  
Automated Dissolution Rate Studies of Capsules and Tablets.



J. Pharm. Sci. Vol. 51, N° 10, Oct. 1962.

- 19.- Robert J. Braun and Eugene L. Parrott  
Influence of Viscosity and Solubilization on Dissolution Rate.  
J. Pharm. Sci. Vol. 61, N° 2 February 1972.
- 20.- William I. Higuchi.  
Diffusional Models Useful in Biopharmaceutics.  
J. Pharm. Sci. Vol. 56, N° 3, March 1967.
- 21.- M. Paikoff and G. Drumm.  
Method for Evaluating Dissolution Characteristics of Capsules.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 11, November 1965.
- 22.- S. J. Desai, A. P. Simonelli, and W. I. Higuchi  
Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 10, October 1965.
- 23.- William J. McClintock, James Swarbrick, John E. Christian and Gilbert S. Banker.  
Nuclear In vitro Method of Continuously Measuring Dissolution Rates.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 12, December 1965.
- 24.- James T. Jacob and Elmer M. Plein.  
Factors Affecting the dissolution Rate of Medicaments from Tablets, I and II.  
J. Pharm. Sci. Vol. 57, N° 5, May 1968.
- 25.- Louis C. Schroeter and William E. Hamlin.  
Modified Automated Apparatus for Determination of Dissolution Rates of Capsules and Tablets.  
J. Pharm. Sci. Vol. 52, N° 7, December 1963.
- 26.- R. A. Castello, G. Jellinek, J. M. Konieczny, K. C. Kwan, and R. O. Toberman.  
Dissolution Apparatus with Multiple Testing Stations.

J. Pharm. Sci. Vol. N° 3, March 1968.

- 27.- Ashok C. Shah, Craig B. Peot, and John F. Ochs.  
Desing and Evaluation of a Rotating Filter-Stationary  
Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus I:  
Fixed Fluid Volume System.  
J. Pharm. Sci. Vol. 62, N° 4, April 1973.
- 28.- J. B. Johnson, P. G. Kennedy, and S. H. Rubin.  
System for Automated Determination of Dissolution Rate  
J. Pharm. Sci. Vol. 63, N° 12, December 1974.
- 29.- J. Tingstad, E. Gropper, L. Lachman, and E. Shami.  
Dissolution Rate Studies II: Modified Column Apparatus  
and Its Use in Evaluating Esosorbide Dinitrate Tablets.  
J. Pharm. Sci. Vol. 61, N° 12, December 1972.
- 30.- William I. Higuchi  
Diffusional Models Useful in Biopharmaceutics.  
J. Pharm. Sci. Vol. 56, N° 3, March 1967.
- 31.- Arthur H. Goldberg, Milo Gibaldi, and Joseph L. Kanig.  
Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption  
of Drugs Via solid Solutions and Eutectic Mixtures I.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 8, August 1965.
- 32.- Arthur H. Goldberg, Milo Gilbaldi, and Joseph L. Kanig.  
Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption  
of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures II.  
J. Pharm. Sci. Vol. 55, May 1966.
- 33.- Arthur H. Goldberg, Milo Gibaldi, and Joseph L. Kanig.  
Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption  
of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures III.  
J. Pharm. Sci. Vol. 55, N° 5, May 1966.
- 34.- Arthur H. Goldberg, Milo Gibaldi, Joseph L. Kanig, and  
Michael Mayersohn.  
Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption  
of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures IV.

J. Pharm. Sci. Vol. 55, N° 6, June 1966.

- 35.- Gerhard Levy and Leo E. Hollister  
Dissolution Rate Limited Absorption in Man  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 8, August 1965.
- 36.- Gerhard Levy, Jack R. Leonards, and Josephine A. Procknal.  
Development of In Vitro Dissolution Tests Which Correlate  
Quantitatively with Dissolution Rate-Limited Drug Absorption  
in Man. J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 12, December 1965.
- 37.- Frank W. Goodhart, Robert H. McCoy, and Fred C. Ninger.  
New In Vitro Disintegration and Dissolution Test Method  
for Tablets and Capsules.  
J. Pharm. Sci. Vol 62, N° 2, February 1973.
- 38.- K. O. Montgomery, C. V. Flemming, M. H. Weinswig, R. F. Parke, and H. A. Swartz.  
In Vitro Evaluation of Sustained-Release Tablets by Dual  
Channel Scintillation Counting.  
J. Pharm. Sci. Vol. 53, N° 3, March 1964.
- 39.- William E. Hamlin, Jack I. Northam, and John G. Wagner  
Relationship Between In Vitro Dissolution Rates and Solubilities of Numerous Compounds Representative of Various Chemical Species.  
J. Pharm. Sci. Vol. 54, N° 11, November 1965.
- 40.- T. Higuchi. Mechanism of Sustained-Action Medication  
J. Pharm. Sci. Vol. 52, N° 12, December 1963.
- 41.- Per Finholt and Sissel Solvang  
Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice-- the  
Role of surface Tension.  
J. Pharm. Sci. Vol. 57, N° 8, August 1968.
- 42.- M. Gilbaldi, S. Feldman, R. Wynn, and N. D. Weiner.  
Dissolution Rates in Surfactant Solutions Under Stirred and  
Static Conditions.  
J. Pharm. Sci. Vol. 57, N° 5, May 1968.

- 43.- Gisela Haringer, Boyd J. Poulsen, and Ruth N. Havemeyer  
Variation on the U.S.P. - N. F. Rotating-Basket  
Dissolution Aparatus and a New Device for Dissolution Rate  
Studies of Solid Dosage Forms  
J. Pharm. Sci. Vol. 62, N° 1, January 1973.
- 44.- Dale E. Wurster and Palmer W. Taylor.  
Dissolution Rates  
J. Pharmaceutical Sciences, Volume 54, Number 2, February  
1965.
- 45.- James Swarbrick, Current Concepts in the Pharmaceutical  
Sciences: Biopharmaceutics  
LEA & FEBIGER. PHILADELPHIA. 1970.
- 46.- William I. Higuchi, Sompol Prakingpan, y Fudah Young.  
Mechanisms of Dissolution of Human Cholesterol Gallstones  
J. Pharm. Sci. Vol. 62, N° 6, June 1973.
- 47.- K. H. Kwan, W. I. Higuchi, A. M. Molokhia y A. F. Hofmann.  
J. Pharm. Sci. Vol. 66, N° 8, August 1977.
- 48.- Bruno M. Colombo  
Control of Physical Propertes in Pharmaceutical Forms  
Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica 1976.