

Parámetros de Calidad de Comprimidos

Área Análisis de Medicamentos



Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Universidad Nacional de Rosario

2015

1

Objetivos del Desarrollo de un Producto Farmacéutico

- Que el ingrediente activo se libere en el sitio y tiempo apropiados.
- Que provea concentraciones de droga óptimas a los órganos blanco.
- Que sea de “uso amigable”.
- Que cumpla las especificaciones.
- Que su calidad pueda ser comprobada.
- Que sea estable por al menos 2 años.
- Que pueda fabricarse eficiente y económicamente.

- Lotes típicos de comprimidos pueden ser de 1-5 millones de unidades.
- Peso del lote: 200 - 700 Kg.

2

Algunos Tipos de Comprimidos

- Azucarados
- Revestidos de Película
- Con Cubierta Entérica
- Comprimidos Múltiples
 - Estratificados
 - Con Cubierta Prensada
- Comprimidos de Liberación Controlada
 - Comprimidos de Acción Tardía
 - Comprimidos de Acción Repetida
 - Comprimidos de Liberación Extendida o Sostenida
- Comprimidos para Disolver
- Comprimidos Efervescentes
- Comprimidos Bucales y Sublinguales

3

Materiales que Imparten Características Físicas Deseables al Comprimido Terminado (Excipientes)

- **Deslizantes:** Mejoran la fluidez de la mezcla de polvos.
 - Dióxido de titanio coloidal, talco (libre de amianto).
- **Desintegrantes:** Sustancias o mezcla de sustancias que facilitan su disgregación.
 - Almidones, arcillas, celulosa, alginatos, gomas y polímeros con enlaces cruzados. Influyen en la **disgregación y disolución.**
- **Agentes Colorantes:** Mejora el aspecto de la forma farmacéutica y ayuda a mantener el control del producto durante su fabricación.
 - Sirven de identificación para el usuario.
 - Se utiliza cualquier colorante hidrosoluble aprobado y certificado, mezcla de ellos o sus lacas respectivas.
- **Agentes Sápidos:** Para mejorar el sabor de los comprimidos.

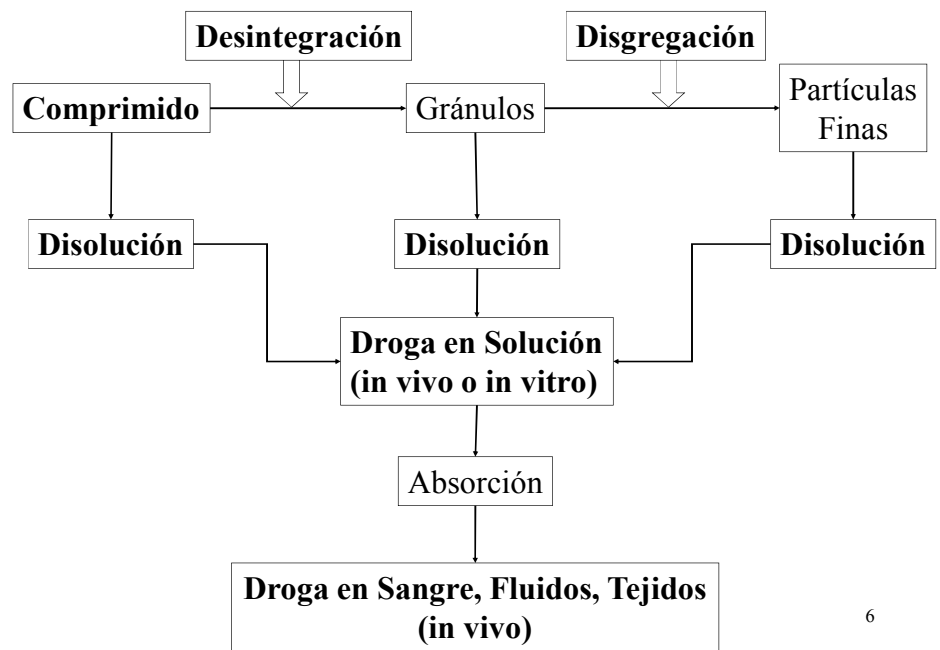
4

Excipientes

- **Diluyentes:** Sustancias inertes para aumentar el tamaño del comprimido.
 - Fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón, azúcar en polvo.
 - Cuando las drogas son poco solubles se recomienda usar diluyentes hidrosolubles para evitar problemas de **biodisponibilidad**.
- **Cohesivos:** para impartir cohesión al material.
 - Almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza, lactosa, acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma guar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, PVP, veegum y arabogalactano de alerce.
 - La cantidad de cohesivo agregado influye sobre **disgregación y dureza**.
- **Lubricantes:** Impiden la adhesión en las matrices, reducen la fricción entre partículas, mejoran la fluidez de la granulación.
 - Talco, estearato Mg, estearato Ca, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados.
 - Son materiales hidrófobos, su mala elección o cantidades excesivas influyen en la **disgregación, disolución y dureza**.

5

Comprimidos



6

Calidad de Comprimidos. Parámetros

- **Caracteres organolépticos:** Apariencia visual, olor, textura, sabor
- **Caracteres geométricos:** Forma y marca, dimensiones
- **Caracteres posológicos:** Uniformidad de contenido y peso
- **Caracteres químicos:** Identidad, riqueza, impurezas, etc.
- **Caracteres mecánicos:** Dureza, friabilidad
- **Caracteres de biodisponibilidad:** Tiempo de disgregación,
Velocidad de disolución
- **Caracteres de estabilidad:** Frente a humedad, luz, calor, O₂
del color, de la forma farmacéutica.

Desarrollo de Comprimidos

1- Fase Inicial - Screening

2- Desarrollo y Optimización

3- Producción

4- Liberación/Control de Calidad

Desarrollo de Comprimidos

1- Fase Inicial

- Durante esta etapa un número mínimo de propiedades están involucradas y son **tamaño, forma, espesor, color y marca de identificación.**

Tamaño y forma

- Según dosis de la droga, densidad de la granulación y peso del comprimido.
- Es esencial para la aceptación del consumidor la uniformidad de comprimidos y lotes.

Espesor

- Debe estar dentro del 5% o menos del estándar establecido. Gran variación puede provocar problemas en el envasado y consumo.
- Las variaciones no deben ser visibles. Los factores que influyen en el espesor son:
 - Propiedades físicas del material a granel como forma del cristal y densidad.
 - Propiedades de la granulación como densidad, volumen, tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula
 - Propiedades físicas y mecánicas de la muestra comprimida
 - Altura de la matriz y el punzón, las cuales deberían estar estandarizadas.
 - Se mide con un micrómetro.

9

Desarrollo de Comprimidos - Fase Inicial

1- Fase Inicial

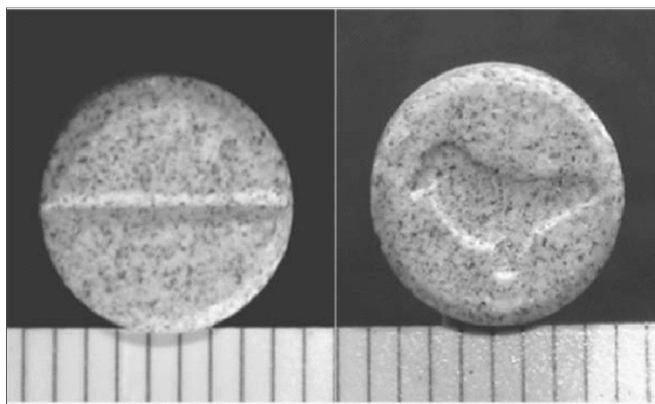
Color

- Se requiere que sea uniforme
 - a) Dentro de un comprimido (no debe exhibir puntos de mayor pigmentación).
 - b) De comprimido a comprimido y de lote a lote.
- Técnicas espectrofotométricas se utilizan para medir color como: espectrofotometría de reflectancia.
- Se debe evaluar también la capacidad de desvanecerse de los colores por medio de un Fadeometer o Xenotest.

Marca de identificación

- Se coloca una marca para su identificación puede ser: grabado en relieve, grabado en hueco, letra/número impreso.
- Llevan impreso nombre de la compañía o símbolo, código del producto, nombre del producto, potencia, etc.

10



11

Desarrollo de Comprimidos

2- Desarrollo y Optimización

Durante esta fase se pone énfasis en las características de calidad.

Se caracteriza por el uso de diseños estadísticos y cuantificación de distintas variables.

Apariencia visual

- Parámetro de calidad importante por cómo lo ve el consumidor.
- No se deben detectar defectos visibles.

Riqueza y Uniformidad de Contenido

- La riqueza de los comprimidos se expresa en términos de g, mg o μg de droga/comp.
- El intervalo de riqueza varía entre 90 y 110% o 95 y 105% dependiendo del principio activo.
- Para determinar la riqueza de los comprimidos se toman 20, se pulverizan y se toma una alícuota exactamente pesada sobre la cual se aplica la técnica analítica apropiada.
- Uniformidad de contenido se refiere a la variación que puede existir entre comprimidos en lo que respecta al principio activo.

Desarrollo de Comprimidos

2- Desarrollo y Optimización

Variación de Peso

Dureza

Friabilidad

Desintegración

Disolución

Porosidad

- Las medidas de porosidad no son medidas de rutina. Los métodos para medir el tamaño de poro son: permeabilidad al aire, isotermas de adsorción e intrusión de mercurio.
- Se ha demostrado para algunos fármacos (como por ejemplo aspirina) que la estabilidad se incrementa cuando disminuye la porosidad.

Estabilidad Física

- La estabilidad física no es sólo un problema estético sino que influye en la uniformidad de dosis.
- Cambios físicos influyen en la biodisponibilidad.
- Para la fecha de vencimiento también se tiene en cuenta.

13

Desarrollo de Comprimidos

3- Producción

- Todo lo desarrollado en la fase anterior debe ser realizado a escala y validados todos los métodos utilizados.
- Los comprimidos no deben alterarse durante su rotulación, empaquetado y transporte.
- En esta etapa se evalúan máquinas y operadores, se incorporan ensayos de vibración, de caída y de impacto en plano inclinado.

4- Finalización/Control de Calidad

- En esta etapa se liberan los productos asegurando la calidad de los mismo mediante un programa de aseguramiento de la calidad.

14



Peso de Comprimidos

- Una de las ventajas asociadas a los comprimidos es la de **proveer una cantidad medida y exactamente reproducible** de sustancia medicinal.
- Evita al Farmacéutico o al paciente tener que pesar individualmente los productos activos (sin tener en cuenta biodisponibilidad).

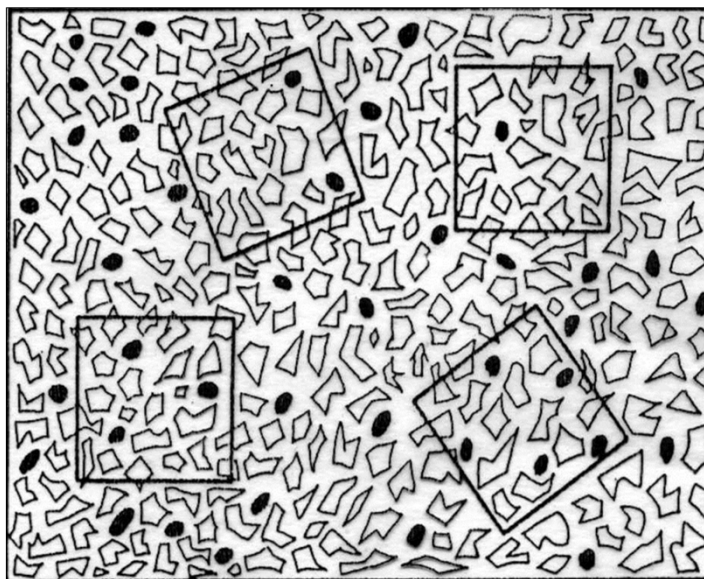
Peso de Comprimidos

Efectos del Procesado: La precisa uniformidad de los comprimidos depende de las propiedades físicas de la granulación inicial. Diferentes productos, diferentes formulaciones y diferentes preparaciones del mismo material presentarán variaciones.

Método	Peso medio (mg)	RSD	% Reserpina
Mezcla Lenta	97,455	1,34	99,830
Granulación Parcial	97,970	1,47	92,420
Granulación Húmeda			
Método A	101,780	0,78	101,067
Método B	101,735	0,86	99,670
Método C	99,950	1,83	97,930

**Todos cumplen la Variación de Peso.
No todos con Uniformidad de contenido.**

17



18

Peso de Comprimidos

Causas de la Variación de Peso

Comprimidora de un solo Punzón

- Irregularidades del flujo del granulado.
- Imperfecciones mecánicas de la comprimidora.
- Fluctuaciones al azar de la posición del punzón inferior.
- Granulación que se adhiere a las paredes de la matriz o a los punzones.

Comprimidora Rotativa

- Diferentes punzones y matrices trabajando en combinación.
- Diferencias de llenado por variaciones del flujo del granulado.

19

Peso de Comprimidos

- **Referencias Oficiales:** Las Farmacopeas lo hacen a través de controles de peso total o contenido de ingrediente(s) activo(s).
- FARMACOPEA EUROPEA: Uniformidad de masa
Uniformidad de contenido
- **Uniformidad de masa:** Para comprimidos no recubiertos o comprimidos con cubierta filmica, que tengan más de 40 mg de principio activo. Pesar 20 comprimidos elegidos al azar y determinar el peso promedio. No más de dos de ellos se pueden desviar más del % especificado y ninguno más del doble de lo especificado.

Peso Promedio	% de Desvío
80 mg o menos	10
Entre 80 y 250 mg	7,5
Más de 250 mg	5

20

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (Ph Eur)

- Para todos los comprimidos
- Seleccionar al menos 30 unidades.
- Valorar 10 unidades individualmente según se indica en la valoración.
- Calcular el contenido de ingrediente activo como % de lo declarado en la etiqueta para cada comprimido.

Requisitos para pasar la prueba: $85\% \leq x \leq 115\%$.

Condiciones para repetir la prueba fallida (20 comprimidos más)

- 1 unidad fuera del intervalo 85-115% (0 fuera del intervalo $75\% \leq \bar{x} \leq 125\%$).

Requisitos para aceptar la repetición

- 1/30 fuera del intervalo $85\% \leq x \leq 115\%$.
- 0/30 fuera del intervalo $75\% \leq x \leq 125\%$.

21

Peso de Comprimidos

USP 35: La uniformidad de dosis puede demostrarse por medio de los ensayos de **variación de peso y uniformidad de contenido** (requerido para comprimidos recubiertos).

Variación de Peso (USP)

- Para comprimidos no recubiertos o con cubierta filmica que contengan 25 mg o más de principio activo o más de un principio activo correspondiente a 25 % o más del peso.
- Seleccionar al menos 30 unidades.
- Pesar exactamente 10 unidades seleccionadas.
- Calcular el contenido de ingrediente activo a partir del ensayo (monografía) en cada comprimido (homogeneidad.)
- Calcular el valor de aceptación $(M-X) + ks$. X es la media, k para n=10 es 2,4; k para n=30 es 2,0, s es la desviación estándar

Requisitos para pasar la prueba: si el valor de aceptación es menor o igual a L1%

Condiciones para repetir la prueba fallida (20 comprimidos más)

- Si es menor o igual a L1% y si el contenido individual de ninguna es menor de:
 - $[1-(0,01)(L2)]M$ ni mayor de $[1+(0,01)(L2)]M$

22

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (USP)

- Para todos los comprimidos
- Seleccionar al menos 30 unidades.
- Valorar 10 unidades individualmente según se indica en la valoración.
- Calcular el contenido de ingrediente activo como % de lo declarado en la etiqueta para cada comprimido.
- Calcular el valor de aceptación

Requisitos para pasar la prueba: Igual que para variación de peso

23

Peso de Comprimidos

FAVII Ed: La uniformidad de unidades de dosificación puede realizarse mediante dos: **uniformidad de peso y uniformidad de contenido**

Uniformidad de peso (FA)

- Para comprimidos no recubiertos o con cubierta filmica que contengan 50 mg o más de principio activo o más de un principio activo correspondiente a 50 % o más del peso.
- Seleccionar al menos 30 unidades.
- Pesar exactamente 10 unidades seleccionadas.
- Calcular el contenido de ingrediente activo a partir del ensayo (monografía) en cada comprimido (homogeneidad.)
- Expresar cada valor (y el DER) como % de lo declarado en la etiqueta.

Requisitos para pasar la prueba: $85\% \leq x \leq 115\%$ y $DER \leq 6\%$

Condiciones para repetir la prueba fallida (20 comprimidos más)

- $\frac{DER}{125\%} > 6\%$ ó 1 unidad fuera del intervalo 85-115% (0 fuera del intervalo $75\% \leq x \leq 125\%$).

Requisitos para aceptar la repetición

- 1/30 fuera del intervalo $85\% \leq x \leq 115\%$.
- 0/30 fuera del intervalo $75\% \leq x \leq 125\%$.
- $DER (30) \leq 7,8\%$.

24

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (FA)

- Para todos los comprimidos
- Seleccionar al menos 30 unidades.
- Valorar 10 unidades individualmente según se indica en la valoración.
- Calcular el contenido de ingrediente activo como % de lo declarado en la etiqueta para cada comprimido.
- Calcular DER.

Requisitos para pasar la prueba: $85\% \leq x \leq 115\%$ y $DER \leq 6\%$

Condiciones para repetir la prueba fallida (20 comprimidos más)

- $DER > 6\%$ ó 1 unidad fuera del intervalo 85-115% (0 fuera del intervalo $75\% \leq x \leq 125\%$).

Requisitos para aceptar la repetición

- 1/30 fuera del intervalo $85\% \leq x \leq 115\%$.
- 0/30 fuera del intervalo $75\% \leq x \leq 125\%$.
- $DER(30) \leq 7,8\%$.

25

Variación de Peso



26

Ejemplo Práctico de Uniformidad de Peso (FA)

Comprimidos de aspirina (500 mg) de dos marcas comerciales

Marca A		Marca B	
Peso de comprimido	% PA	Peso de comprimido	%PA
1- 0,6088	99,88	1- 0,5830	106,8
2- 0,6093	99,97	2- 0,5523	101,2
3- 0,6090	99,92	3- 0,4582	83,95 ^{&}
4- 0,6099	100,06	4- 0,5120	93,8
5- 0,6101	100,1	5- 0,5030	92,16
6- 0,6095	100	6- 0,5629	103,12
7- 0,6090	99,92	7- 0,5732	105,02
8- 0,6098	100,05	8- 0,5315	106,3
9- 0,6102	100,11	9- 0,5205	95,36
10- 0,6097	100,03	10- 0,5779	105,88
DER 0,1%		DER 7,7%	

27

Ejemplo Práctico de Uniformidad de Contenido (FA)

Comprimidos de furosemida (40 mg)

Marca A	
Peso de comprimido	% PA
1- 0,1665	120,75
2- 0,1692	130,75
3- 0,1595	132,75
4- 0,1630	124,75
5- 0,1650	127,5
6- 0,1599	125,25
7- 0,1612	128,25
8- 0,1670	118,25
9- 0,1675	138
10- 0,1682	136

28

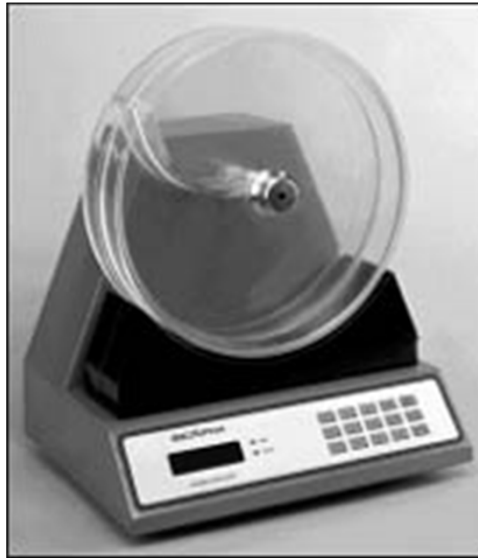
Evaluación de Caracteres Mecánicos de Comprimidos

Friabilidad

Ensayos por tensión dinámica

29

Friabilidad



30

Friabilidad. Codificación del Ensayo

Ph. Eur. 2.9.7. FRIABILITY OF UNCOATED TABLETS

USP <1216> TABLET FRIABILITY

JP 13. Friability

El ensayo intenta determinar bajo determinadas condiciones la friabilidad de comprimidos no recubiertos; es decir, el fenómeno por el cual la superficie de los mismos se daña o muestra evidencia de laminación o rotura cuando se la somete a shock mecánico o desgaste.

31

Friabilidad (Resistencia a la abrasión)

- El ensayo mide la capacidad que tienen los comprimidos de resistir a las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia.
- Es una medida de la capacidad de las comprimidos de resistir al shock y abrasión (valor de la determinación) durante la producción , empaque, transporte y consumo.
- La abrasión afecta la integridad de la forma de los comprimidos:
 - **Desportillado:** comprimido "comido", pierde sustancia en los bordes.
 - **Partido:** comprimido dividido en dos o más fragmentos.
 - **Laminado o decapado:** comprimido seccionado en forma diametral.
- Todo ello arruinaría la forma posológica del comprimido (variación de peso y uniformidad de contenido)
- En el caso del desportillado, al no ser evidente la destrucción, el comprimido puede ser igualmente ingerido por el paciente.

32

Friabilidad (Resistencia a la abrasión)

- Spengler inició los primeros estudios (medida subjetiva).
- Smith desarrolló los primeros ensayos, consistía en agitar los comprimidos en un recipiente midiendo la pérdida de sustancia.
- Burlinson y Pickering proponen el término "valor de friabilidad".

Equipamiento

- Existen dos tipos:
- ERWEKA TAP (basado en trabajos de Weiss -Fogh)
- FRIABILADOR ROCHE (ideado por Shafer y col., utilizado universalmente).
- Los dos consisten de cilindros de un material transparente de alrededor de 30 cm de diámetro, los cuales rotan alrededor de un eje horizontal a 25 rpm mediante un motor eléctrico. El Roche tiene dentro un travesaño radial curvo y el TAP posee doce costillas tangenciales.
- En el TAP los comprimidos son sometidos a pequeños golpeteos continuos y caída libre; en el Roche son rodados y sometidos a una caída libre de 15cm.
- Existen equipos de doble y triple tambor.

33

Friabilidad (Resistencia a la abrasión)

Ensayo para Comprimidos no Recubiertos (USP 24)

- Para comprimidos cuya masa ≤ 650 mg, se toma el equivalente a 6,5 g.
- Para comprimidos cuya masa > 650 mg tomar 10 comprimidos.
- Se limpia la superficie con un cepillo suave y se pesan.
- Una vez pesados se ubican en el tambor y se ponen a rodar 100 veces.
- Transcurrido el tiempo se expolvorean nuevamente y se pesan.
- La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje y se considera satisfactoria si no es mayor del 1%. Para estudios de preformulación el límite es 0,8%.
- Si ocurre decapado se inhabilita el ensayo y los comprimidos son declarados insatisfactorios en la comprobación de la friabilidad.
- El ensayo se realiza una vez, pero si el resultado está apenas por arriba del límite se realizan dos ensayos más y se determina un promedio entre los tres.

34

Friabilidad

Número de comprimidos

- **USP:** Si pesan hasta 650 mg, tomar una masa correspondiente a 6,5 g; si pesan más de 650 mg, tomar 10.
- **Ph. Eur.:** si pesan hasta 0,65 g, tomar 20; si pesan más, tomar 10.
- **JP:** Si pesan hasta 0,65 g, tomar una masa correspondiente a 6,5 g; si pesan más de 0,65 g, tomar 10.

- **Aparato y número de ciclos:** es igual en todas (100).
- **Ph.Eur. y USP:** Se acepta hasta 1% ; para productos nuevos USP exige < 0,8%
- **Ph. Eur.** Permite ensayos en múltiples etapas.

35

Evaluación de Caracteres Mecánicos de Comprimidos

Dureza

Ensayos por tensión estática

36

Ensayo de Dureza de Comprimidos

-**1900-1930:** Al producirse los comprimidos industrialmente por primera vez **no existían los conceptos de biodisponibilidad**. La industria se **aseguraba que los comprimidos resistan los efectos físicos del empaque, transporte y distribución**.

Por ello era norma hacerlos **lo más duros posible** para que no muestren signos de daño.

- **< 1930:** Rotura de comprimidos entre los dedos del operario cuando ello era posible (algunos comprimidos eran de 2 mm diámetro).

- **1936:** Durómetro de Monsanto (Stokes). Primer instrumento.

- **1953:** Durómetro de Strong-Cobb. Intento de corregir errores del operador.

- **1960:** Durómetro de Pfizer. Portabilidad + confiabilidad.

- **1970:** Métodos mecánicos motorizados. Durómetro Erweka.

- **1980:** Adición de procesamiento electrónico de señales.

- **1983:** Asociación instrumento-computadora.

37

Codificación del Ensayo

Ph. Eur. 2.9.8. RESISTANCE TO CRUSHING OF TABLETS

- Este ensayo sirve para determinar, bajo condiciones definidas, la resistencia al aplastamiento de comprimidos, medida por la fuerza necesaria para destrozarlos por trituración.
- No tiene equivalente en la USP.

38

Durómetro de Stokes (Monsanto, 1936)

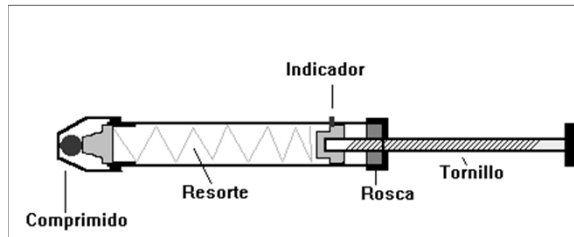
Funcionamiento: Rotación del émbolo roscado comprime un resorte que a su vez ejerce presión sobre el comprimido (mantenido en su posición entre dos mandíbulas metálicas). Se aplica presión hasta que el comprimido se rompe y se lee el valor de la fuerza aplicada en la escala.

Ventajas:

- Portátil, pequeño, conveniente, económico.
- Para comprimidos de hasta 13 mm diámetro y fuerzas de hasta 20 Kg (200 N), con exactitud de 500 g.

Desventajas:

- Debe ejercerse la fuerza de manera constante y reproducible.
- El resorte debe estar siempre calibrado y no "fatigarse".



Durómetro de Stokes (Monsanto, 1936)

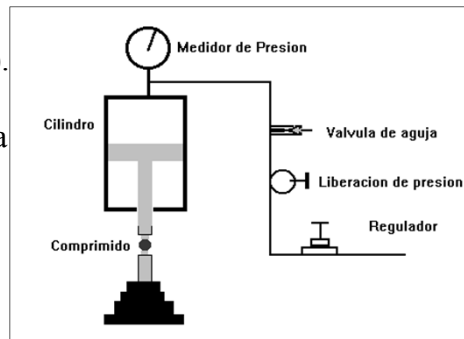


Durómetro de Strong-Cobb, 1953

Funcionamiento: Fundamentado en el uso de un sistema neumático que actúa sobre un pistón (no depende de las propiedades mecánicas del resorte). La fuerza aplicada a las mandíbulas que sujetan el comprimido se miden indirectamente a partir de la presión del aire en el cilindro.

- La aplicación de fuerza es más suave y consistente, independizándose del operario.
- Buena reproducibilidad.
- Escala en Kg/pulg^2 (unidades SC).

Estandarización: ajustar la válvula de aguja para llegar a 15 Kg/pulg^2 en 10 segundos.



Durómetro de Pfizer, 1960

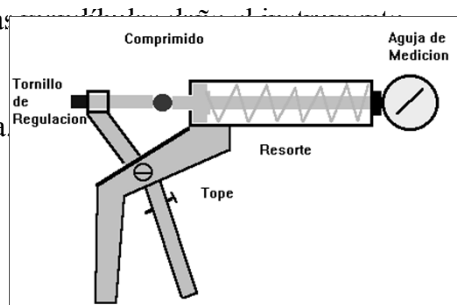
- Se diseñó con la reproducibilidad del durómetro de Strong-Cobb y la portabilidad del durómetro de Stokes evitando el tedio asociado a su uso.

Funcionamiento: Es una pinza asociada a un equipo de medida de fuerza. Se inserta un comprimido entre las mandíbulas y se hace fuerza suavemente hasta que se rompe.

- Con un tornillo de regulación adapta comprimidos de diversos diámetros.
- Un tope evita que el choque entre las mandíbulas.
- Una vez hecha la lectura, rápidamente se puede cargar otro comprimido y volver a cero la aguja.

Ventajas:

- Es 4-7 veces más rápido que el Stokes o el Strong-Cobb.



Durómetro de Pfizer, 1960

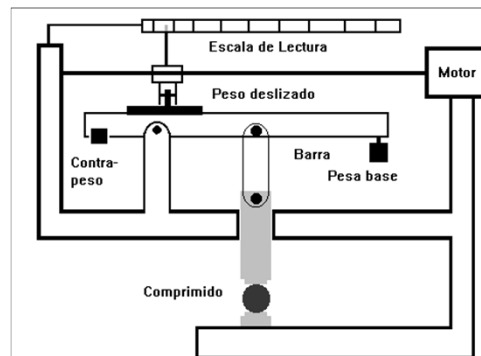


43

Durómetro Erweka

Para evitar los errores asociados a las diferencias entre operadores.

Funcionamiento: Emplea el principio de una balanza “romana”, que transmite la fuerza de un peso que se desliza sobre una barra a un par de mandíbulas entre las que se sujeta el comprimido.



- Un motor desliza el peso a una velocidad constante.
- Al romperse bruscamente el comprimido, el cambio posicional de la barra es detectado por un sistema eléctrico que interrumpe el movimiento del motor y la posición del peso puede leerse en la escala de lectura.
- El balanceo de la barra con pesas y contrapesos hace que al comienzo del ensayo la fuerza neta sobre el comprimido sea nula.

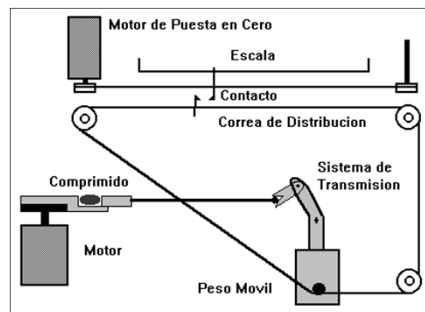
Desventajas: - El equipo es caro, no es portátil y es sensible a vibraciones.⁴⁴

Durómetro Erweka



Durómetro de Schleuniger (Heberlein)

Se diseñó teniendo en cuenta la poca seguridad de los resortes para medir exactamente fuerzas en el momento de la destrucción del comprimido y teniendo en cuenta que el modelo de Erweka (mecanismo de deslizamiento lineal) requiere un muy suave movimiento de la pesa deslizante para que no se observen efectos dinámicos y un cuidadoso sellado del sistema para evitar la entrada de partículas, lo que hace de éste un sistema muy caro.



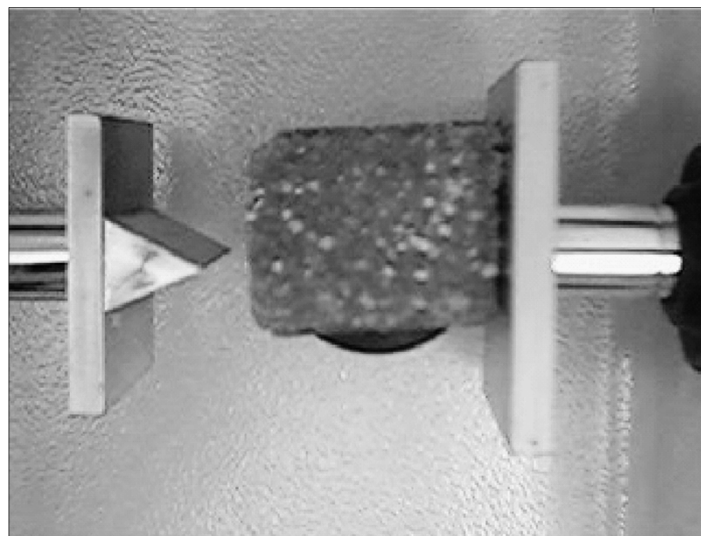
46

Durómetro de Schleuniger (Heberlein)



47

Dureza



48

Durómetro de Schleuniger (Heberlein)

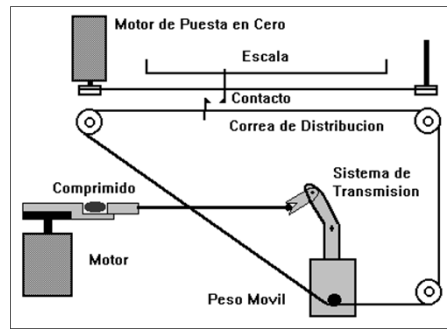
Funcionamiento: Se basa en el uso de cojinetes para mover una masa pesada en sentido horizontal y usar su momento para forzar una mandíbula contra la otra.

Se coloca el comprimido entre las mandíbulas del durómetro y se enciende el motor principal que mueve linealmente una mandíbula, la que comienza a hacer fuerza sobre la otra mandíbula y por intermedio de un sistema de transmisión, sobre una pesa que se mueve horizontalmente.

Una correa de distribución solidaria a un contacto del motor se mueve contra un segundo contacto, que se desliza sobre la escala de lectura.

Cuando se rompe el comprimido, se abre el circuito y se detiene el motor pudiéndose leer el valor de la fuerza aplicada. Un segundo motor vuelve todo el sistema a cero.

Basados en este principio hoy se fabrican los modelos electrónicos de Erweka y Pharma Test obteniéndose resoluciones de 0,1 Kg y exactitud del 1% de la escala. (opcionales alimentador automático, interfase, módulo estadístico, etc.)



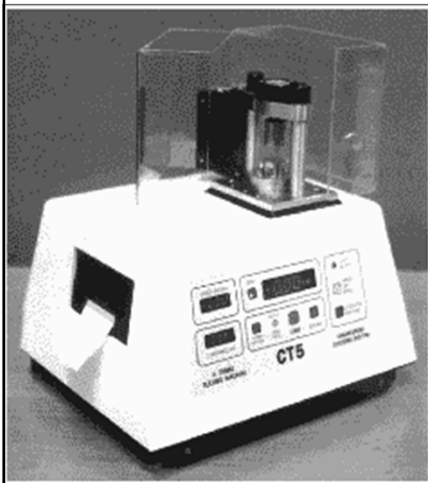
Dureza, Determinación Electrónica



Dureza, Diámetro y Espesor



Dureza, Peso, Diámetro y Espesor



Peso, Dureza, Diámetro y Espesor Automáticos



53

Friabilidad





Friabilidad



Evaluación de Caracteres de Biodisponibilidad de Comprimidos



Desintegración

Desintegración. Codificación del Ensayo

USP <701> DISINTEGRATION

Ph. Eur. 2.9.1. DISINTEGRATION OF TABLETS AND CAPSULES

JP 14 DISINTEGRATION

- El ensayo determina si los comprimidos o cápsulas se desintegran en el tiempo prescrito cuando se colocan en agua a una dada Temp.

Se desintegra si:

- No hay residuo sobre la pantalla.
- Si hay residuo, éste es una masa blanda sin núcleo firme y seco.
- Quedan sólo fragmentos de cápsula adheridos al disco o la pantalla.

57

Desintegración

- **Desintegración de un comprimido:** Es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un fluido (agua, líquidos de la boca, estómago o intestino).
- Incluido inicialmente como ensayo por la Farmacopea Helvética de 1934.
- La velocidad de desintegración debe ser función de la finalidad terapéutica buscada.
- Uso bucal y algunas de absorción sublingual (hormonas) deben deshacerse en forma lenta. Aspirina que se colocan en un vaso de agua antes de ingerir deberán exhibir un corto tiempo. Cubierta entérica su disgregación se operará en el intestino.

Utilidad

- Para desarrollar una nueva formulación.
- Para asegurar la uniformidad entre lote y lote.
- Factor limitante en la disolución del comprimido, especialmente para drogas de baja solubilidad en medio acuoso.

58

Desintegración

- La USP 24 contiene ensayos de desintegración para comprimidos no recubiertos, recubiertos planos, con cubierta entérica, bucales, sublinguales y cápsulas de gelatina dura.
- Los comprimidos no recubiertos se pueden desintegrar en menos de 5 minutos, pero la mayoría tiene un máximo de 30 minutos.

Equipamiento

- 6 tubos abiertos ubicados en una carcasa de vidrio o de plástico, cuyo fondo da a una malla N° 10 de acero inoxidable.
- Esta se sumerge en un baño a 37°C (generalmente agua o el que indique la monografía).
- La carcasa está sostenida por una espiga vertical, tiene un movimiento arriba-abajo en el baño, a un ritmo de 30/min.

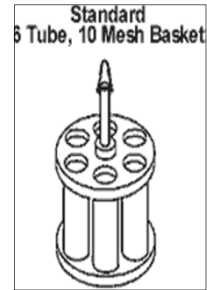
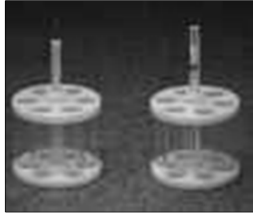
59

Desintegración



60

Accesorios para Equipos de Desintegración



61

Desintegración

Ensayo (para comprimidos no recubiertos)

- En cada tubo se coloca un comprimido y encima un pequeño disco plástico, perforado, que ayuda a simular el contacto del sólido con la mucosa- como es el caso del comprimido en el estómago- e impide que éste flote en el momento del descenso. Estos discos son livianos y de densidad cercana a la del agua.
- Se emplea agua como líquido de inmersión a menos que se especifique lo contrario en la monografía.
- Al transcurrir el tiempo indicado se saca la canastilla fuera del agua y se observa el material en cada tubo, todos los comprimidos se deberán haber desintegrado completamente y los restos que hayan quedado en la rejilla constituirán una masa blanda, sin centro duro.
- Si no sucede así con uno o dos comprimidos repetir con doce comprimidos; **de los 18 ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente**

Desintegración

Factores que influyen en el Tiempo de Desintegración

- Medio utilizado
- Temperatura del medio
- Operador
- Naturaleza de la droga
- Diluyentes usados
- Tipo y cantidad de ligante
- Tipo y cantidad de desintegrante
- Lubricantes
- Presión de compactación: a mayor presión, mayor tiempo de desintegración

Ejemplos de la USP 30

- Comprimidos de hidróxido de aluminio y hidróxido de magnesio, tiempo 10' en fluido gástrico sintético.
- Comprimidos de sulfato de atropina, tiempo 15' en agua.
- Comprimidos de Busulfan, tiempo 30', en agua y sin disco.
- Comprimidos de cloranfenicol, tiempo 60', en agua.
- Comprimidos de sulfato de bario, tiempo 15' en agua.

63

Desintegración



64

Desintegración Semiautomática



65

Desintegración Automática



Desintegración de Supositorios



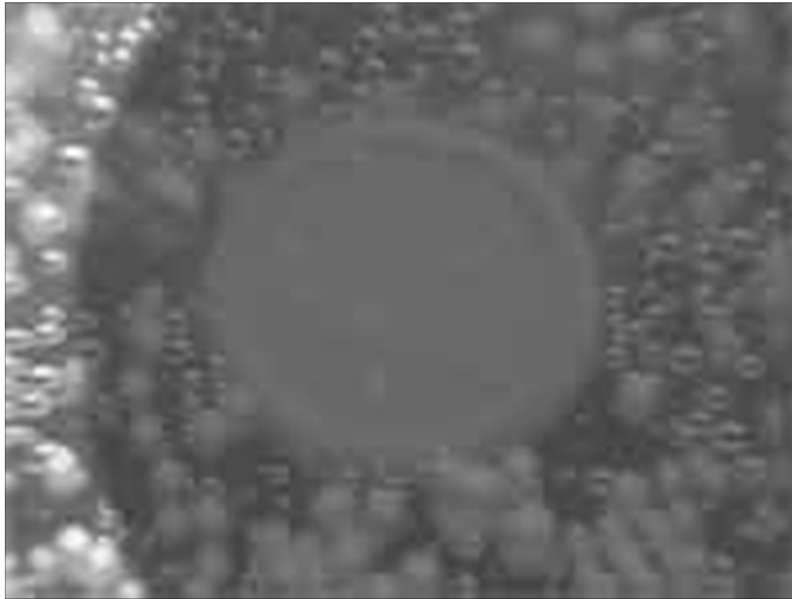
67



68

Disolución (Velocidad de)

Velocidad de liberación de la droga desde el producto formulado



Disolución. Codificación del Ensayo

USP

<711> DISSOLUTION

<724> DRUG RELEASE (DELAYED-RELEASE (ENTERIC-COATED) ARTICLES)

<1088> IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF DOSAGE FORMS

Ph. Eur.

2.9.3. DISSOLUTION TEST FOR SOLID DOSAGE FORMS

2.9.4. DISSOLUTION TEST FOR TRANSDERMAL PATCHES

JP 15.

DISSOLUTION

70

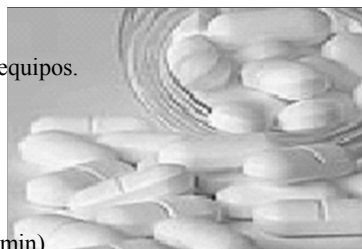
Evolución del Ensayo de Disolución

- 1897: Noyes y Whitney sugieren que la velocidad de disolución está controlada por una capa de líquido saturado que se forma alrededor de la partícula.
- 1900: Brunner y Tolloczko demuestran que la velocidad de disolución depende de propiedades fisicoquímicas del sólido, la superficie expuesta, la temperatura, el medio, la velocidad de agitación y el diseño instrumental.
- 1904: Nernst y Brunner relación entre difusión y disolución.
- 1930: Comienzan experimentos de correlación *in vivo-in vitro*.
- 1934: Ensayo de desintegración oficial en la Ph. Helvética.
- 1950's: Énfasis en estudiar relación de disolución con biodisponibilidad más que relación con propiedades fisicoquímicas.
- 1951: Se sugiere que el efecto de aspirina puede modificarse variando su disolución GI.
- 1960: Se reconoce que debe estandarizarse el ensayo (más crítico que desintegración).
- 1960: Se estudia comparativamente la disolución de aspirinas comerciales; se encuentra que **las que se disuelven lento causan más ardor estomacal**.
- 1968: Panel de expertos elige aparato. Cesta rotante.
- 1969: USP y NF eligen diferentes implementaciones.

71

Evolución del Ensayo de Disolución

- 1970: USP 18 contiene primer requerimiento oficial
- 1970s: Se observa gran variación de resultados entre equipos.
- 1971: Se estudian variables.
- 1973: Se recomienda la paleta (adoptado 1978).
- 1974: Se estudia digoxina.
- 1975: USP 19 Primer calibrador (60% disuelto en 20 min)
- 1976: Prueban varios calibradores.
- 1977: Guías USP. Segundo calibrador.
- 1978: Segundo aparato y dos calibradores. Se propone un tercero.
- 1979: Reglas de aceptación e interpretación del ensayo.
- 1980: Disolución de 75% en agua en 45 min.
- 1985: USP 21: 380 monografías oficiales.
- 1990-1995: Aparatos 3-6
- 1998: Énfasis en calibración mecánica sobre calibración química.



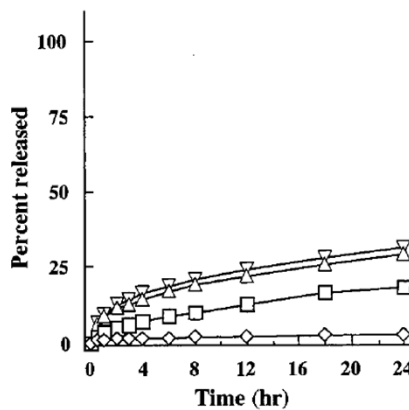
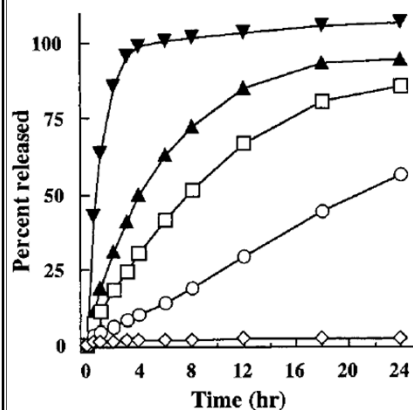
- Prednisona (D)
 - AS (no D)
- Nitrofurantoina (D)

72

Disolución de Diclofenac-Na desde Gránulos de Cera

Con Agente Modificador
de Disolución

Sin Agente Modificador
de Disolución



(◇) 0%, (○) 20%, (□) 30%, (▲) 40%, (△) 55%, (▼) 60%, (▽) 73%

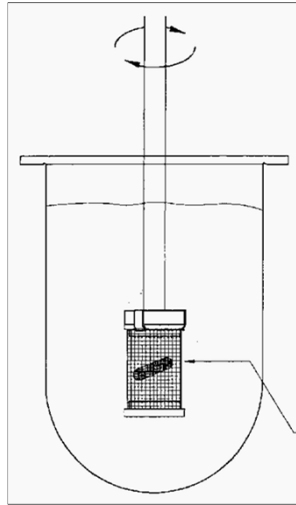
73

Equipamiento

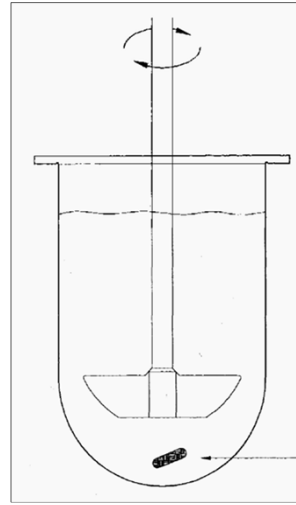
Equipo	USP	Ph.Eur.	JP
• Paleta	x- 2	x	x
• Cesta	x- 1	x	x
• Celda de flujo	x- 3	x	x
• Cilindro Reciprocante	x- 4	x	
• Disco Reciprocante (Tb transdérmicos)		x- 7	
• Adaptaciones para parches transdérmicos (temperatura= 32 C):			
• 1. Disco	x- 5	x	
• 2. Celda		x	
• 3. Cilindro Rotante		x- 6	x
• Equipo para Goma de Mascar Ph.Eur.2.9.25.		x	

74

Equipamiento



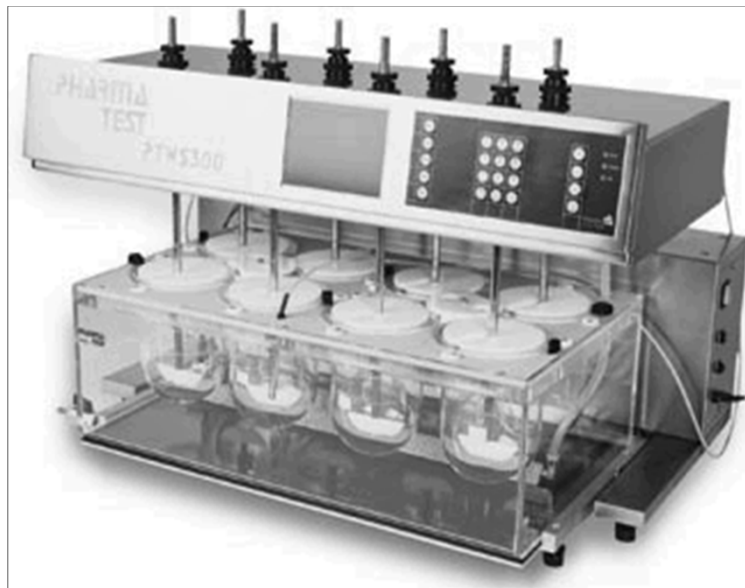
Aparato 1



Aparato 2

75

Disolución. Equipamiento (4 + 4)



76

Disolución. Equipamiento (4 + 4 Auto)



77

Disolución. Equipamiento (6 + 2)



78

Equipo Automático con Sonda de Fibra Optica

