

Legislación Nacional

var disURL = '1292390/1292665/1838937/de_202_2003_2.htm' ;document.write("");]]>DECRETO 202/2003

FARMACIA Farmacopea Argentina. Primer volumen de la séptima edición. Aprobación. Uso obligatorio Continuación del 12/06/2003; publ. 17/06/2003320. **ENSAYO DE DISOLUCIÓN** Este ensayo se emplea para determinar el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Los métodos descriptos se aplican en las monografías que establecen un límite de principio activo disuelto bajo el título Disolución. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, este ensayo no se aplica a comprimidos cuyo rótulo indica que deben masticarse antes de ingerirse. Cuando se declara que un producto posee cubierta entérica y la monografía correspondiente incluye un ensayo de disolución o de disgregación que no es específico para productos con cubierta entérica, se aplica el ensayo para Productos de liberación retardada en 530, "Liberación de principios activos", a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. **Aparato 1** (ver figura 1): Consta de: Un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte, un eje metálico y un canastillo cilíndrico. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a 37,0 +/- 0,5°C durante el ensayo. Ninguna parte del aparato, ni el área donde está instalado, debe producir movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. El vaso es cilíndrico con fondo semiesférico con una altura de 185 t 25 mm, un diámetro interior de 102 +/- 4 mm y una capacidad nominal de 1 litro. El vaso puede tener una tapa para retardar la evaporación. El eje se coloca de manera que su vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviaciones significativas. El aparato posee además, un dispositivo que permite seleccionar la velocidad de rotación de los ejes de acuerdo a lo especificado en la monografía correspondiente y mantenerla dentro de +/- 4%. El eje y el canastillo deben ser de acero inoxidable, tipo 316 o equivalente, según las especificaciones que se muestran en la figura 1. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente se debe emplear tela metálica de malla 40. Puede emplearse un canastillo con una cubierta de oro de 2,5 mm de espesor. Esta cubierta le otorga resistencia a la corrosión especialmente cuando se emplean medios de disolución de pH ácido. El comprimido o la cápsula se coloca en un canastillo seco al comienzo de cada ensayo. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el fondo del vaso y el canastillo se debe mantener a 25 +/- 2 mm durante el ensayo. **Figura 1.** NdeR.: No se publican figuras (ver B.O. del 17/06/2003). **Aparato 2:** Se trata básicamente del mismo aparato descrito en aparato 1, pero en este caso el elemento de agitación es una paleta que se ajusta a las especificaciones dadas en la figura 2. La paleta se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso se debe mantener a 25 +/- 2 mm durante el ensayo. La paleta puede recubrirse con un material inerte apropiado. El comprimido o la cápsula se coloca en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados. **Figura 2.** NdeR.: No se publican figuras (ver B.O. del 17/06/2003). **Medio:** El medio de disolución es preferentemente agua desgasificada. Pueden emplearse, según las características de solubilidad del principio activo o de la formulación, soluciones reguladoras de pH 4 a 8 o ácido clorhídrico 0,001 a 0,1 N. El volumen empleado es 900 ml pudiendo variar entre 500 y 900 ml. Si el medio es una solución reguladora, ajustar el pH a +/- 0,05 unidades del pH especificado en la misma. Los gases disueltos pueden producir burbujas que pueden modificar los resultados del ensayo. En esos casos los mismos deben eliminarse antes del ensayo. Para ello puede emplearse el siguiente método: Calentar el medio a 45°C aproximadamente, agitando suavemente, filtrar inmediatamente aplicando vacío empleando un filtro de 0,45 mm o porosidad menor, agitando vigorosamente y continuar la agitación aplicando vacío aproximadamente durante 5 minutos. Pueden emplearse otras técnicas de desgasificación validadas. **Tiempo:** Si se especifican dos o más tiempos, las muestras se retirarán sólo en los tiempos especificados con una tolerancia de +/- 2%. **Muestreo individual:** Procedimiento: Este procedimiento se realiza sobre seis unidades de la forma farmacéutica. Colocar en cada uno de seis vasos el volumen de Medio especificado, colocar los vasos en el equipo, equilibrar el Medio a 37,0 +/- 0,5°C y retirar los termómetros. Colocar un comprimido o una cápsula en cada vaso, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación y de inmediato, iniciar la rotación del elemento de agitación a la velocidad especificada en la monografía

correspondiente. Cumplido el tiempo especificado, o a cada uno de los tiempos establecidos, retirar una alícuota de una zona a una distancia media entre la superficie del Medio y la parte superior del canastillo o de la paleta rotatoria y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Nota: Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de medio calentado a 37°C o, cuando se demuestra que la reposición de medio no es necesaria, aplicar en los cálculos una corrección por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el tiempo que dure el ensayo y verificar la temperatura dentro de cada vaso a intervalos apropiados. Filtrar y analizar las alícuotas extraídas según se especifica en la monografía correspondiente. Nota: Emplear un filtro inerte que no produzca adsorción del principio activo o contenga sustancias extraíbles que interfieran el análisis. Si se emplea un equipo con toma de muestra automática; cada vez que se introduzcan modificaciones en el equipo, es necesaria la validación del mismo para demostrar que no hay cambios durante el desarrollo del ensayo. Cuando la cubierta de la cápsula interfiere con el análisis, extraer el contenido de no menos de seis cápsulas y disolver las cubiertas de las cápsulas en el volumen especificado de Medio. Realizar el análisis según se especifica en la monografía correspondiente, empleando la solución anterior como blanco y hacer las correcciones necesarias. El factor de corrección no debe ser mayor de 25% del contenido declarado. **Muestreo unificado:** Procedimiento: Emplear este procedimiento cuando en la monografía correspondiente se especifique un Procedimiento para muestreo unificado. Proceder según se indica en Muestreo individual pero combinar volúmenes iguales de las alícuotas filtradas, extraídas de cada uno de los vasos y emplear la muestra unificada como solución muestra. Determinar la cantidad promedio de principio activo disuelto en la muestra unificada. **Interpretación:** Muestreo individual: A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, los requisitos se cumplen si la cantidad de principio activo disuelto se ajusta a la tabla 1. En caso que los resultados no se ajusten al límite especificado en E1 continuar el ensayo con E2 y si no cumple con la exigencia de E2 proseguir hasta E3. La cantidad, Q, es la cantidad de principio activo disuelto, especificada en la monografía correspondiente, expresada como un porcentaje del contenido declarado. Los valores de 5, 15 y 25% en la tabla 1 corresponden a porcentajes del contenido declarado de modo que estos valores y Q están en los mismos términos. **Tabla 1: Aceptación para muestreo individual**

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
E1	6	Cada unidad no debe ser menor de $Q + 5\%$
E2	6	El promedio de 12 unidades ($E1 + E2$) debe ser igual o mayor de Q y ninguna unidad menor de $Q - 15\%$
E3	12	El promedio de 24 unidades ($E1 + E2 + E3$) debe ser igual o mayor de Q, no más de dos unidades menores de $Q - 15\%$ y ninguna unidad menor de $Q - 25\%$.