



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**VALOR PREDICTIVO DE LOS ENSAYOS DE  
DISOLUCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS  
DE LIBERACIÓN INMEDIATA**

Autor: Alicia Martínez Martín

Fecha: FEBRERO 2019

Tutor: María Pilar Pastoriza Abal

## **INTRODUCCIÓN**

Una vez confirmado con gran abundancia de datos experimentales que, en formas sólidas de administración oral, la solubilidad y la cinética de disolución juegan un papel fundamental en la biodisponibilidad y la respuesta biológica, se empieza a prestar una atención especial al desarrollo de técnicas y procedimientos que conduzcan a resultados homologables en los estudios de solubilidad.

Hasta ese momento, la disparidad de los resultados que se obtenían, operando con la misma muestra pero con distintos procedimientos, daba lugar a situaciones que no permitían la resolución del problema. Esto pone en evidencia la necesidad de adoptar un procedimiento que sirva como referencia obligada con carácter oficial.

## **OBJETIVO**

El objetivo de esta memoria es analizar la información que proporcionan las guías oficiales y Farmacopeas respecto a las pruebas de disolución “in vitro” para las formas de dosificación orales sólidas, como comprimidos o cápsulas, con el fin de:

- Evaluar la calidad del producto lote a lote
- Orientar el desarrollo de nuevas formulaciones
- Asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el lugar de fabricación y el cambio de escala en el proceso de fabricación.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Para la realización de esta memoria, se lleva a cabo una revisión bibliográfica en la que se emplea la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015), la Farmacopea Europea (European Pharmacopeia, 2017) y la Farmacopea Americana (United States Pharmacopeia, 2018). Además de la información obtenida de estas fuentes, se revisará también la Guía Para la Industria: Pruebas de disolución de formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata (Guía Para la Industria, 1997), así como de la Scale-Up and Postapproval Changes Regulations (SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum, 2010) y el capítulo 19 del Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética

(Volumen I) de José Domenech Berrozpe, José Martínez Lanao y Concepción Peraire Guitart (Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética, 2013).

También se consultan distintas bases de datos científicas, siendo las más relevantes los artículos publicados en MEDLINE (PubMed), Science Direct y Google académico. A través de los términos *Dissolution dosage forms* (disolución formas farmacéuticas), *USP apparatuses* (aparatos USP), *Release kinetic models* (modelos cinética liberación) se seleccionaron aquellos artículos que estaban relacionados directamente con la memoria realizada.

Tras la revisión de las diversas fuentes, se analizan los aspectos a tener en cuenta en los ensayos ‘‘in vitro’’ de liberación correspondientes a las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata.

## RESULTADOS

La Farmacopea Americana (United States Pharmacopeia, 2018) proporciona la información necesaria para cada preparación que se somete a ensayo.

1. Aparato a emplear, incluyendo el tipo de celda en el caso en que se prescriba el aparato de flujo continuo
2. Composición y volumen del medio de disolución
3. Velocidad de rotación o flujo medio de disolución
4. Intervalo de tiempo, sistema de toma de muestra y volumen de muestra sometida a ensayo
5. El método de análisis
6. La cantidad o cantidades de principios activos que deben disolverse en un intervalo de tiempo determinado

### Como normas de carácter general:

- Temperatura ( $37 \pm 0,5$  °C), evitar la formación de burbujas, la precisión de la velocidad de rotación no mayor del 4%.
- El volumen habitual del medio es de 500-1000 ml permitiéndose el uso de volúmenes mayores (hasta 2000 ml) para fármacos que presentan solubilidad limitada. La cantidad de medio empleado no puede ser menor de 3 veces la que se requiere para formar una concentración saturada del fármaco.

- ‘CONDICIONES SINK’: la concentración de fármaco disuelto, a lo largo del ensayo ha de ser inferior al 20% de la concentración de saturación.

## **1. SISTEMAS OFICIALES DE DISOLUCIÓN**

**APARATO 1 (cestillo):** Este aparato consta de lo siguiente:

- Un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente
- Un motor
- Un eje propulsor metálico
- Un cestillo cilíndrico

El vaso se sumerge parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Se mantiene la temperatura en el interior del vaso con el medio de disolución a  $37 \pm 0,5$  °C durante todo el ensayo sometido a un movimiento suave y constante. No se han de generar movimientos más allá de los causados por la rotación.

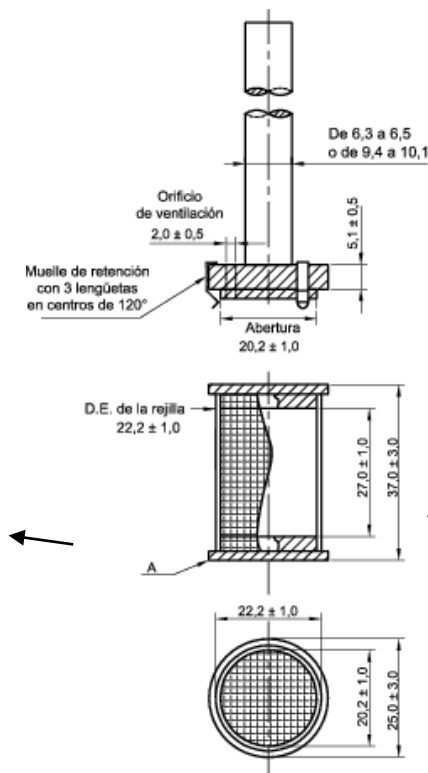
El vaso es cilíndrico, con fondo semisférico, de las siguientes dimensiones:

- 1L: Tiene una altura de 160-210 mm y un diámetro interior de 98-106 mm.
- 2L: Tiene una altura de 280-300 mm y un diámetro interior de 98-106 mm.
- 4L: Tiene una altura de 280-300 mm y un diámetro interior de 145-155 mm.

El eje propulsor no debe separarse más de 2 mm en ningún punto del eje vertical del vaso y su rotación debe ser uniforme y sin afectar a los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada, con una aproximación del  $\pm 4$  por ciento.

La Figura 1 refleja los componentes del eje y del cestillo del elemento de agitación, estos son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte. La unidad de dosificación se coloca en un cestillo seco al comienzo de cada ensayo. La distancia ente el fondo interno del vaso y el fondo del cestillo se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

La separación máxima admisible en «A» es de 1,0 mm cuando el elemento está en rotación alrededor del eje central con el cestillo montado.



Malla con entramado soldado: 0,22-0,31 mm de diámetro de alambre con una abertura de malla de 0,36-0,44mm. [Nota: La malla puede estar ligeramente alterada después de la soldadura]

Figura 1: Elemento de agitación del Aparato 1.

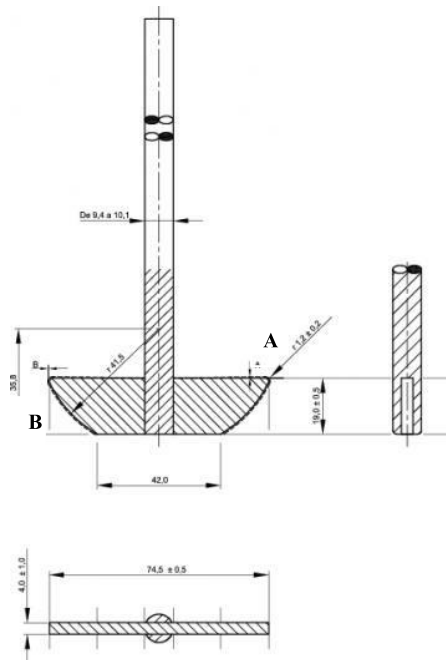
**APARATO 2 (paleta):** Se utiliza el conjunto del Aparato 1, exceptuando que como elemento agitador se usará una paleta formada por un aspa y un eje.

Colocar el eje propulsor de tal forma que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que puedan alterar el resultado.

La paleta está insertada sobre la varilla. Durante el ensayo se mantiene una distancia de  $25 \pm 2$  mm entre el borde inferior de la pala y el fondo interior del vaso. El aspa metálica o de otro material inerte y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable adecuado, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba.

El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de comenzar la rotación del aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como un par de vueltas de alambre, para evitar que floten.

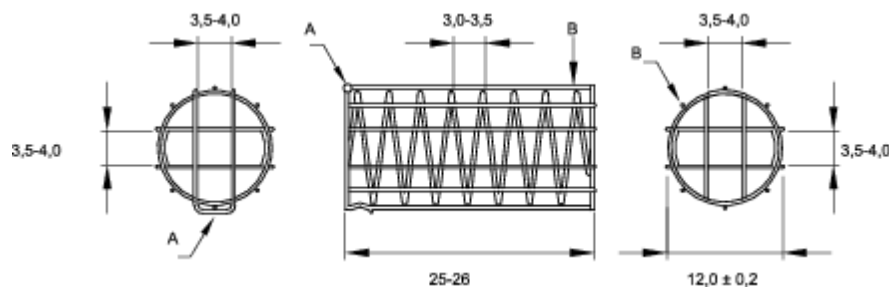
La Figura 2 muestra el elemento de agitación correspondiente al Aparato 2.



Las dimensiones A y B no varían en más de 0,5 mm cuando la paleta está en rotación sobre su eje central. Las tolerancias son de  $\pm 1,0$  mm salvo indicación contraria.

Figura 2: Elemento de agitación de paleta

La Figura 3 recoge el diseño y dimensiones correspondientes al dispositivo de inmersión que se puede utilizar en los ensayos.



A: cierre de alambre resistente a los ácidos

B: soporte de alambre resistente a los ácidos

Figura 3: Dispositivo de sumersión alternativo. Todas las diemnsiones están expresadas en mm.

El esquema de los sistemas de vaso descritos en las Farmacopeas para el estudio de velocidad de disolución de fármacos formulados en formas farmacéuticas de liberación rápida, quedan recogidas en la Figura 4.

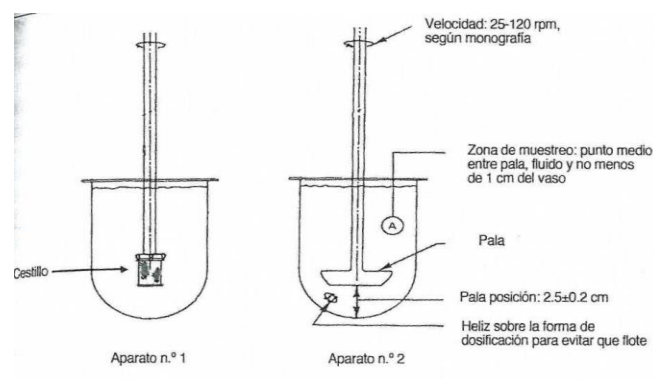


Figura 4. Esquema de los sistemas de vaso correspondientes a los Aparatos 1 y 2.

**APARATO 3 (cilindro oscilante):** Está compuesto por un grupo de vasos en cuyo interior se encuentran cilindros que oscilarán con ayuda de un motor. No se incluye en la revisión realizada en esta memoria ya que no está aceptado por la Farmacopea Japonesa.

**APARATO 4 (flujo continuo):** El conjunto consta de:

- Un depósito y una bomba pulsátil o no pulsátil para el medio de disolución
- Una celda de flujo continuo transparente e inerte de un tamaño especificado
- Un baño de agua que mantiene el medio de disolución a  $37 \pm 0,5$  °C.

La bomba opera impulsando el medio de disolución hacia arriba a través de la celda de flujo continuo y en todo momento es necesario asegurar un caudal constante.

La celda de flujo continuo se monta verticalmente con un filtro que evita la salida de partículas sin disolver desde la parte superior de la cubeta, la parte inferior de la cubeta está llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm diámetro, con 1 perla de aproximadamente 5 mm colocada en la punta para proteger el tubo de entrada de líquido.

Esta distribución de pequeñas perlas de vidrio garantiza el régimen laminar del flujo volumétrico del medio que entra en la célula. Su ausencia dará lugar a un régimen turbulento lo que implica una mayor agitación.

Un mecanismo de pinzas y 2 juntas tóricas proporciona la fijación del conjunto de la cubeta. La bomba se separa de la unidad de disolución para proteger esta de las vibraciones, además no debe estar instalada a un nivel más alto que los matraces de depósito. Los tubos de conexión serán lo más cortos posibles y de un material inerte con un diámetro interno de 1,6 mm.

La Figura 5 recoge el esquema completo del sistema de flujo continuo. Las Figuras 6 y 7 muestran los dos tipos de celdas utilizadas en los equipos de disolución de flujo continuo

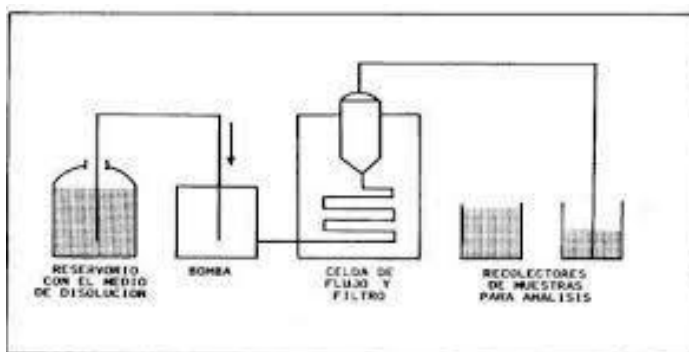


Figura 5: Esquema de la columna de flujo continuo

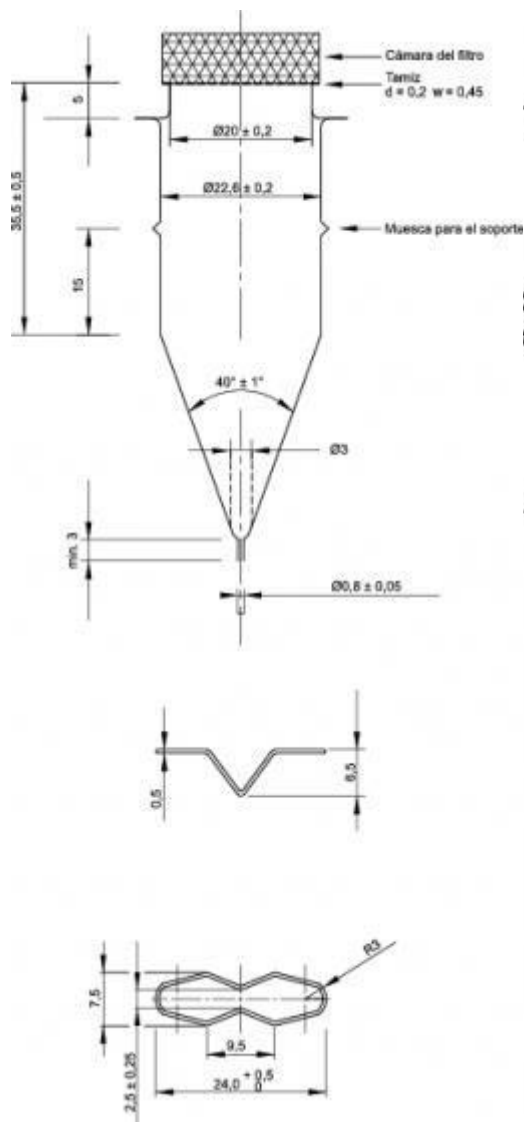


Figura 6: Celda grande para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para la celda grande (abajo) del Aparato 4 [Dimensiones expresadas en mm]

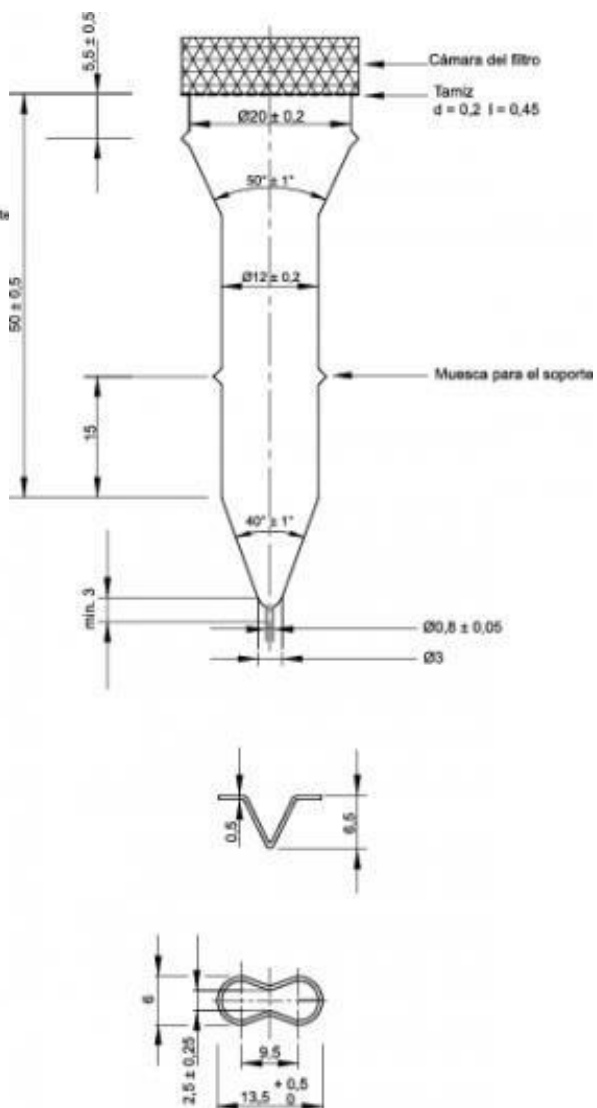


Figura 7: Celda pequeña para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para la celda pequeña (abajo) del Aparato 4 [Dimensiones expresadas en mm]



## **2. PROCEDIMIENTO E INTERPRETACIÓN PARA LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA**

### **2.1. PROCEDIMIENTO**

#### **A. EQUIPO DE DISOLUCIÓN**

**I. SISTEMAS DE VASO:** Tal y como establece la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015), en el vaso determinado se añade el volumen indicado del medio de disolución. Se ensambla y equilibra a  $37 \pm 0,5$  °C. Posteriormente habrá que añadir 1 unidad de la preparación a examinar y poner en marcha el aparato a la velocidad descrita.

En los intervalos de tiempo especificados se ha de extraer una muestra de una zona que este a media distancia entre la superficie de disolución y el elemento rotatorio y a más de 1 cm de la pared del vaso. En caso de tener varios tiempos de muestreo, se deberán reemplazar las alícuotas que han sido extraídas con volúmenes iguales del medio de disolución a 37°C o, demostrando que el reemplazo no es necesario, se calculará en función al cambio de volumen. El vaso se mantiene tapado y se va comprobando la temperatura en los intervalos de tiempo adecuados.

**II. SISTEMA DE FLUJO CONTÍNUO:** Una vez montado el sistema con la celda indicada en la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015) se añade la unidad a examinar en la parte superior de éstas, se monta la cámara de filtro y se ensamblan las distintas partes del aparato, se bombea el medio de disolución a  $37 \pm 0,5$  °C y se extraerán las muestras en los intervalos de tiempo indicados.

#### **B. MEDIO DE DISOLUCIÓN**

La Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015) establece que el volumen a utilizar se mide entre 20 °C y 25 °C. Si es una disolución tamponada habrá que ajustar el pH de la disolución al valor concreto, con una aproximación de 0,05 unidades de pH. Los gases disueltos pueden hacer que se formen burbujas, que pueden cambiar los resultados del ensayo, en estos casos se deben eliminar estos gases antes de empezar el estudio.

## C. TIEMPO Y DURACIÓN DEL ENSAYO

Según la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015) cuando se da una sola especificación de tiempo, el ensayo se puede dar por terminado antes si se cumple el requisito de la mínima cantidad disuelta. La extracción de las muestras se ha de realizar estrictamente durante los tiempos indicados, con una tolerancia del  $\pm 2$  por ciento.

Cuando se trata de estudiar el perfil de disolución el ensayo debe prolongarse hasta alcanzarse el total de fármaco disuelto

## 2.2. INTERPRETACIÓN

La Guía Para la Industria: Pruebas de disolución de formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata (Guía Para la Industria, 1997) describe tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata

- Especificaciones de punto único: como prueba de control de calidad rutinaria: Las emplea para principios activos altamente solubles y de rápida disolución
- Especificaciones de dos puntos:
  1. Para caracterizar la calidad del principio activo
  2. Como prueba de control de calidad rutinaria para ciertos tipos de principios activos (p.ej., un principio activo de disolución lenta o poco soluble en agua como carbamazepina)
- Comparación de perfiles de disolución:
  1. Para aceptar la igualdad de productos bajo cambios relacionados con SUPAC
  2. Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación.
  3. Para apoyar una solicitud de bioexención.

### 1. ESPECIFICACIONES DE PUNTO ÚNICO

A menos que se especifique algo diferente, la Real Farmacopea Española (Real Farmacopea Española, 2015) indica que se cumplen los requisitos si las cantidades de principio activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 1*. Leer a cabo de las tres etapas de prueba a menos que los resultados se

ajusten a  $S_1$  o  $S_2$ . La magnitud  $Q$  es la cantidad de principio activo disuelto, especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado en la unidad de dosificación: los valores de 5%, 15% y 25% son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y  $Q$  están expresados en unidades equivalentes.

**Tabla de Aceptación 1**

Nivel	Número de unidades analizadas	Criterios de aceptación
$S_1$	6	Ninguna unidad es inferior al $Q + 5\%$
$S_2$	6	La media de las 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) es igual o superior a $Q$ y ninguna unidad es inferior al $Q - 15\%$
$S_3$	12	La media de las 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o superior a $Q$ , como máximo 2 unidades son inferiores al $Q - 15\%$ y ninguna unidad es inferior al $Q - 25\%$

En caso de muestras combinadas a menos que se especifique algo distinto en la monografía individual, se cumple con los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la *Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada*. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a  $S_1$  o  $S_2$ . la cantidad  $Q$  es la cantidad de ingrediente activo especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado.

**Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada**

Nivel	Número de unidades analizadas	Criterios de aceptación
$S_1$	6	La cantidad promedio disuelta no es menor que $Q + 10\%$
$S_2$	6	La cantidad promedio disuelta ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor que $Q + 5\%$
$S_3$	12	La cantidad promedio disuelta ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o superior a $Q$ .

## 2. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

Según el capítulo 19 del Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética (Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética, 2013) La velocidad de disolución de un fármaco contenido en un sistema de liberación a partir de la forma de dosificación elaborada que lo contiene, es un fenómeno complejo, constituido por una serie de procesos que discurren secuencial y simultáneamente y de los cuales solo se observa el resultado final: la aparición del fármaco disuelto acumulado en el medio de disolución, en función del tiempo. La experiencia se centra en una representación grafica de curvas acumulativas de las cantidades disueltas, en ordenadas, frente al tiempo, en abscisas. Este tipo de representación gráfica corresponde generalmente a una función matemática cuya expresión es:

$$f = k_1(1 - e^{-kt})$$

En la que  $k_1$  es una contante dependiente de las condiciones experimentales y  $k$  es la constante que rige la velocidad del proceso.

### PARAMETROS FUNCIONALES

Proporcionan una descripción más exacta y completa del proceso de disolución. Es necesaria una función que describa la cantidad de fármaco disuelto a cualquier tiempo de la experiencia.

Los parámetros funcionales que se estiman en los estudios de velocidad de disolución provienen del ajustado de funciones matemáticas, con base fisicoquímica o sin base fisicoquímica, a los resultados experimentales, cantidades de fármaco disuelto acumulados en función del tiempo.

#### ▪ Modelos matemáticos con base fisicoquímica

El proceso de disolución de un sólido en el seno de un líquido, puede explicarse mediante un modelo de difusión simple. Transcurre a través de dos pasos consecutivos.

1. Disolución del sólido en la interfase sólido/líquido: generalmente rápido y responsable de la formación de una capa saturada de soluto en interfase.
2. Difusión del soluto hacia el grueso del medio de disolución: es lento y viene limitado por la velocidad de disolución del sólido.

Las funciones matemáticas con base fisicoquímica se obtienen a partir de la ecuación de Noyes y Whitney (Noyes-Whitney, 1997) modificada por Brunner (Abdou, 1989), al incorporar en la ecuación la superficie del sólido ( $S$ ) accesible a la disolución. Del estudio que realizaron estos autores del proceso de disolución y difusión, establecieron la ecuación fundamental por la que se rige el proceso de velocidad de disolución de un sólido en el seno de un líquido y cuya ecuación matemática más general es:

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot S(C_s - C)$$

En la que:

$dC/dt$  = variación de la concentración de fármaco en solución libre por unidad de tiempo (velocidad de disolución)

$k$  = constante de velocidad que depende de las condiciones experimentales

$S$  = superficie del sólido

$C$  = concentración de fármaco en solución libre a un tiempo  $t$

$C_s$  = concentración a saturación

Desde un punto de vista biofarmacéutico interesa el caso en que  $C$  sea un valor muy pequeño respecto a  $C_s$ , es decir, cuando  $C_s \gg C$ . Pudiéndose cumplir así las condiciones SINK, en estos casos la ecuación puede escribirse:

$$\frac{dC}{dt} = -K \cdot S$$

Si se observa como cantidad del fármaco restante en la forma farmacéutica que lo contiene, se expresaría

$$\frac{d(Q_\infty - Q)}{dt} = -K \cdot S$$

$Q_\infty$  = cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse, la cual no siempre equivale a la dosis

$Q$  = cantidad disuelta a tiempo  $t$ .

De esta ecuación se deduce que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del sólido. Esta superficie puede ser constante o variable, por lo que obliga a usar distintas funciones representativas a partir de esta ecuación.

### 1. Superficie constante del sólido (Cinética de orden 0)

Corresponde a sistemas de liberación en los que la superficie expuesta al medio de disolución es constante durante todo el proceso. Es por ello que la ecuación quedará:

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d$$

Integrando nos queda la siguiente ecuación: ( $t_0$  se corresponde con el tiempo de latencia)

$$Q = K_d(t - t_0)$$

En este caso, la cantidad restante es constante en función del tiempo, por cada unidad de tiempo se disuelve una cantidad fija de fármaco. La inclinación de la recta corresponde al valor de la constante de velocidad de disolución. La representación gráfica del proceso de orden cero viene recogida en la Figura 8.

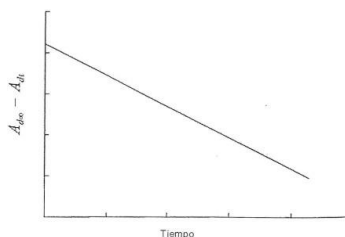


Figura 8: Representación gráfica de la disolución de un fármaco que cursa según un proceso de orden cero. Se representa la cantidad de fármaco por disolver en ordenadas, frente al tiempo en abscisas

## 2. Superficie variable del sólido

Corresponde al caso más frecuente, es decir, la superficie del fármaco en la forma farmacéutica que lo contiene varía con el tiempo durante el proceso de disolución. Pueden considerarse dos situaciones:

### a. Proceso de orden uno

La superficie es directamente proporcional a la cantidad de fármaco no disuelto ( $Q_{\infty} - Q$ ) en la forma farmacéutica

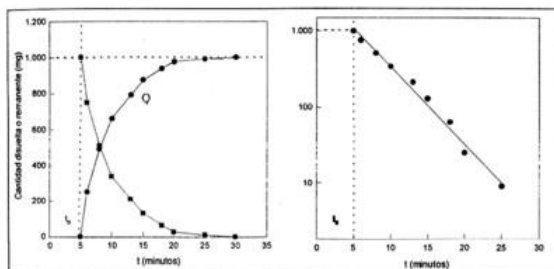
$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d(Q_{\infty} - Q)$$

Operando y teniendo en cuenta el periodo de latencia, se obtiene:

$$\ln(Q_{\infty} - Q) = \ln Q_{\infty} - k_d(t - t_0)$$

Es una recta cuya inclinación equivale a la constante que rige la velocidad del proceso.

La representación gráfica de la velocidad viene recogida en la Figura 9.



En la gráfica de la izquierda se representan las cantidades disueltas (●) y remanentes (■) en ordenadas, frente al tiempo, en abscisas.

En la gráfica de la derecha se representan las cantidades remanentes (●) en forma logarítmica en ordenadas frente al tiempo

Figura 9: Representación gráfica del proceso de disolución de un fármaco que cursa según un proceso de orden uno

### b. Ecuación de la raíz cúbica

Puede aplicarse en los estudios de velocidad de disolución por razones geométricas, concretamente cuando las partículas del fármaco presentan forma esférica o cuando se trabaja en presencia de tensoactivos que forman micelas en el seno de la solución. En este caso, la variación que presenta la superficie del sólido es una función relacionada directamente con la raíz cúbica del cuadrado del volumen de las partículas.

$$S = K \cdot \sqrt[3]{V^2}$$

Teniendo en cuenta que  $Q = V \cdot d$  y dado que para una misma especie cristalina la  $d$  (densidad) es constante, obtenemos:

$$S = K \cdot \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2}$$

De esto sacamos la ecuación que nos permite estimar la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{Q_\infty - Q} = k_d(t - t_0)$$

En las Figura 10 y 11 se expone la representación gráfica de este tipo de cinética.

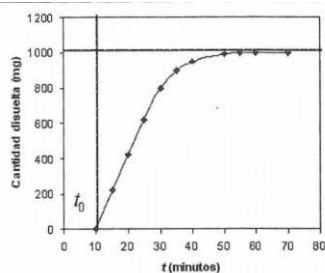


Figura 10: cantidad disuelta en ordenadas, frente al tiempo, en abscisas

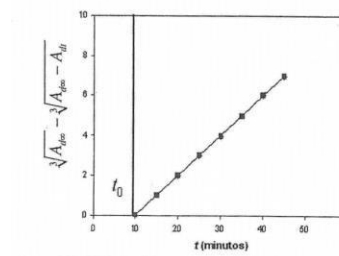


Figura 11: raíz cúbica de la cantidad máxima disuelta menos la raíz cúbica de la cantidad remanente en ordenadas, frente al tiempo, en abscisas

▪ **Modelos matemáticos sin base fisicoquímica:**

**Ecuación de Weibull:** se aplica a los estudios de velocidad de disolución de fármacos.

Su expresión matemática es:

$$Q_t = Q_{\infty} \left[ 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_d}\right)^{\beta}} \right]$$

$t_d$  = tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse

$\beta$  = parámetro de forma (adimensional)

### PARÁMETROS NO FUNCIONALES: MODELO INDEPENDIENTES

Los más utilizados son parámetros puntuales, eficacia de disolución y momentos estadísticos.

Estos parámetros puntuales son valores deducidos experimentalmente como el tiempo que tarda en disolverse un porcentaje determinado de la dosis o la cantidad de fármaco disuelto a un determinado tiempo.

#### a. La eficacia de disolución (EF)

Es un parámetro que se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto.

De acuerdo con esta ecuación:

$$EF (\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \cdot 100$$

$AUC_0^T$  = valor de área bajo la curva acumulativa de disolución, desde tiempo cero hasta el valor experimental (T), calculada por trapezoides

$Q_{100} \cdot T$  = área del triángulo delimitado por el porcentaje máximo de fármaco disuelto ( $Q_{100}$ ) y el tiempo T correspondiente al último punto experimental

La eficacia de la disolución tiene dos limitaciones:

- Debe disolverse como mínimo el 90% de la dosis
- El último punto experimental tiene carácter arbitrario

#### b. Los momentos estadísticos

Se basan en el mismo concepto que se estudia en farmacocinética. El proceso global de disolución corresponde a una gran masa de moléculas de fármaco y el hecho que se disuelva



primero una u otra molécula es un proceso estocástico; es decir, es el azar quien lo determina. El tiempo de residencia del fármaco en estado sólido a lo largo del proceso de disolución puede considerarse como una variable aleatoria cuyo valor representativo es su media, es decir, el tiempo medio de residencia o de disolución. Viene explicado en la siguiente ecuación:

$$MDT = \frac{\sum[(t_i) \cdot \Delta Q_i]}{Q_\infty} \qquad MDT = \frac{Q_\infty \cdot t - AUC_\infty}{Q_\infty}$$

$\sum[(t_i) \cdot \Delta Q_i]$  = suma del área de los trapezoides delimitados por el incremento de fármaco disuelto y los tiempos inicial y final del intervalo considerado

$Q_\infty$  = cantidad máxima disuelta de fármaco

Las cantidades de fármaco por disolver a cada tiempo considerado equivalen al valor del área del trapecio situado encima de la curva acumulativa de cantidades disueltas/tiempo.

La cantidad máxima disuelta de fármaco ( $Q_\infty$ ) corresponde al valor de dicha curva.

A partir de los momentos estadísticos puede calcularse el tiempo medio de disgregación (*MDIT*), según la siguiente igualdad:

$$MDIT = MDT_{(forma\ farmacéutica)} - MDT_{(principio\ activo)}$$

Es la diferencia entre el valor de *MDT* del fármaco estimado a partir de la forma farmacéutica en la que ha sido formulado y el *MDT* calculado a partir de una forma farmacéutica que contiene únicamente el principio activo, sin excipientes. Se expresa en tiempo directo, horas o minutos.

### **COMPARACIÓN DE PERFILES DE CURVAS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:**

Consiste en comparar los perfiles de las curvas representativas del proceso obtenidas de los datos experimentales. Debe realizarse mediante una aproximación matemática.

Pueden utilizarse tres métodos matemáticos distintos para la comparación de perfiles de curvas de velocidad de disolución:

- Modelo independiente del proceso de disolución
- Modelo multivariable del proceso de disolución
- Modelo dependiente del proceso de disolución

El modelo independiente del proceso de disolución es el más comunmente utilizado. Este modelo establece dos factores de comparación: el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ).

El factor de diferencia ( $f_1$ ), es la diferencia porcentual entre dos curvas a cada tiempo de toma de muestra, equivale a una medida del error relativo entre las dos curvas y su expresión matemática es:

$$f_1 = \left[ \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (|R_t - T_t|)}{\sum_{t=1}^{t=n} R_t} \right]$$

$R_t$  = cantidades de fármaco disuelto acumuladas a cada tiempo  $t$  a partir de la formulación de referencia

$T_t$  = cantidades de fármaco disueltas acumuladas a cada tiempo  $t$  a partir de la formulación problema.

Un valor comprendido entre 0 y 15 para  $f_1$  puede considerarse como indicativo de la superposición de curvas.

El factor de similitud ( $f_2$ ) se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 - \log \left[ \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2}{n}}} \cdot 100 \right]$$

$n$  = numero de puntos experimentales y  $R_t$  y  $T_t$  en este caso equivalen al porcentaje de fármaco disuelto correspondiente a un tiempo determinado. La relación entre las diferencias medias de los porcentajes de fármaco disuelto correspondientes a las formulaciones de referencia y problema y el valor de  $f_2$  es una curva exponencial

Un valor entre 50 y 100 para  $f_2$  como indicativo de similitud de curvas. Se utiliza mayoritariamente el factor de similitud. En la Figura 12 se expresa la representación gráfica de este valor.

Cuando se emplea el factor de similitud hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para los perfiles sometidos a comparación
- Deben utilizarse un mínimo de 12 unidades por lote de formulación ensayada
- El coeficiente de variación debe ser pequeño, inferior al 15% en los primeros tiempos (primeros 15 minutos) y no debe ser superior al 10% en el resto de tiempos de toma de muestra

- Alcanzado el 85% de la cantidad máxima susceptible de disolverse, tan solo debe tomarse una muestra.

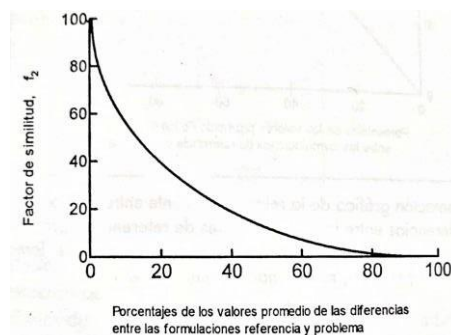


Figura 12: Representación gráfica de la relación existente entre los porcentajes de los valores promedio, de las diferencias entre las formulaciones de referencia y problema a cada tiempo considerado, en abscisas y el factor de similitud ( $f_2$ ) en ordenadas

## CONCLUSIONES

Los ensayos oficiales de velocidad de disolución tienen por objeto asegurar que la liberación de principio activo se mantiene adecuadamente en los distintos lotes de fabricación. No equivalen a ninguna constante de velocidad, aunque si constituyen una valiosa referencia para enjuiciar el comportamiento biofarmacéutico de lotes sucesivos de una misma formulación.

El perfil completo de la curva de disolución es de gran importancia en la previsión de una hipotética bioequivalencia o para buscar posibles correlaciones, lo que adquiere una gran relevancia en las fases iniciales del desarrollo galénico. Solamente el perfil completo de disolución permite definir parámetros cuantificables.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015). *Real Farmacopea Española (RFE) 5ª Edición*. Madrid.
- [2] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Council of Europe. (2017). *European Pharmacopeia (Ph. Eur) 9ª Edition*. Strasbourg.
- [3] United States Pharmacopeial Convention. (2018) *United States Pharmacopeia 41 & The National Formulary 36*. Rockville.

- [4] Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Administración de Alimentos y Drogas. Centro de evaluación e Investigación de Drogas (CDER). (1997). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución oral sólidas de liberación inmediata*. Rockville.
- [5] Sharma P., Ganta S., and Garg, S. (2010) Scale-Up and Postapproval Changes (SUPAC) Regulations. En *Pharmaceutical Science Encyclopedia 3* (pp.1-30). Auckland: University of Auckland.
- [6] Domenech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J. y Peraire Guitart, C. (2013). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. Madrid: SINTESIS.
- [7] Domenech Berrozpe, J., Martínez Lanao, J. y Plá, J.M. (1998) *Biofarmacia y Farmacocinética. Vol II: Biofarmacia*. Madrid: SINTESIS.
- [8] Costa, P. y Sousa Lobo, J.M. (2001). Modelling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, pp. 123-133. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098701000951>
- [9] Azarmi, S., Roa, W. y Löbenberg, R. (2007). Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*. 328, pp. 12-21. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.001>
- [10] Lu, Z. y Fassihi, R. (2017). Mechanistic Approach to Understanding the Influence of USP Apparatus I and II on Dissolution Kinetics of Tablets with Different Operating Release Mechanisms. *AAPS PharmSciTech*, 18, pp. 462-472. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106916>