

Desarrollo de una IVIVC basada en disolución dinámica en el aparato USP IV aplicada a diferentes formulaciones de Montelukast

Prieto Escolar Mercedes¹, Torrado Juan J.¹, Álvarez Covadonga¹, Ruiz Picazo Alejandro², Govantes Carlos³, Frias Jesús⁴, García Arieta Alfredo⁵, Gonzalez Alvarez Isabel², Bermejo Marival²

¹ Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

² Departamento Ingeniería of Área Farmacia, Universidad Miguel Hernández de Elche

³ Laboratorios Normon SA, Tres Cantos, 28760 Madrid

⁴ Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario la Paz, School of Medicine, Universidad Autónoma de Madrid

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 28022 Madrid.

*Correspondencia: alejandro.ruizp@umh.es

1. Introducción

Montelukast es un fármaco ácido débil caracterizado por su baja solubilidad en el rango de pH de 1,2 a 4,5 (de 0,18 g / mL a pH 1,2 a 0,24 mg / mL a pH 7,5 [1]), lo que puede conducir a una absorción limitada por disolución.

Las pruebas de disolución convencionales in vitro pueden no ser útiles para predecir el comportamiento in vivo de los productos de montelukast, ya que no reflejan los cambios fisiológicos del pH durante el tránsito intestinal o los volúmenes reales de líquido luminal.

El objetivo de este artículo es desarrollar un método de disolución predictiva in vivo para montelukast y comprobar su rendimiento mediante el establecimiento de una correlación de nivel A in vitro-in vivo (IVIVC).

2. Materiales y métodos

2.1. Ensayos de disolución USP II

Los estudios de disolución se realizaron usando un aparato de paleta giratoria método 2 de la Farmacopea Europea 6ª ed. (Erweka DT80, Heu-semstamm, Alemania) y un método 4 de flujo a través de células grandes de la Farmacopea Europea (Sotax, Aesch, Suiza).

Los estudios de disolución en el equipo de pale-
Rev Esp Cien Farm. 2021;2(2):241-2.

ta giratoria se llevaron a cabo a una velocidad de rotación de 50 rpm utilizando 900 ml de varios medios de disolución a pH 1,2, 4,5 y 6,8.

2.2. Ensayos de disolución USP IV

Los estudios de disolución en la celda de flujo continuo se realizaron a un flujo medio de 5 ml / min en un diseño abierto con los siguientes medios de disolución:

- De 0 a 15 min medio de pH 1,2;
- De 15 a 60 min acetato 4,5 pH con 1,5 % p / v SDS; y
- De 60 a 210 min a un tampón de acetato de pH 6,8 con SDS al 0,2 % p / v.

2.3. Estudio In Vivo

Se realizaron dos estudios clínicos de bioequivalencia diferentes en la Unidad de Ensayos Clínicos Fase I del Hospital La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Ambos ensayos se diseñaron como aleatorizados, abiertos y de dosis única. Las muestras de sangre se centrifugaron y el plasma se recogió y se almacenó a ~ 20 °C hasta su análisis. Los niveles plasmáticos de montelukast fueron analizados mediante un procedimiento de cromatografía de fluorescencia validado por el departamento de Investigación y Desarrollo de Laboratorios Normon S.A. (Madrid, España).

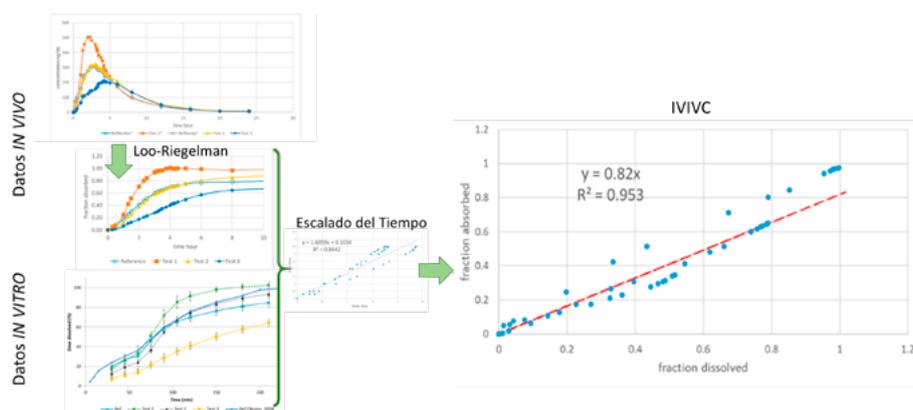


Fig. 1. Esquema de la construcción de una Correlación In Vitro-In Vivo en dos etapas a partir de los datos In Vitro e In Vivo de diferentes formulaciones de Montelukast

3. Resultados y Discusión

El presente estudio propone un método de disolución dinámica basado en un aparato USP IV para probar las formulaciones de montelukast ya que una sola condición de pH no es adecuada para predecir el comportamiento in vivo de un fármaco ionizable con una velocidad de disolución dependiente del pH. Este hecho se observó para otros ácidos y bases poco solubles [2, 3].

En un trabajo anterior, Okumu et al. [1] desarrolló un método biopredictivo basado en el aparato IV y la transición de pH con medios biorelevantes para la disolución de montelukast. Una limitación de ese estudio es que solo se utilizó una formulación de referencia; por tanto, no se demostró la capacidad del método para discriminar entre formulaciones con diferentes velocidades de liberación. El fundamento del desarrollo del método se basó en la solubilidad del montelukast dependiente del pH, y la inclusión de tensioactivos naturales mejoró las predicciones in vivo. En este trabajo, el objetivo era probar un método similar, pero evitar el uso de sa-

les biliares y lecitinas basándose en la hipótesis de que podría utilizarse un tensioactivo sintético para imitar el efecto de solubilización de las sales biliares y las micelas de lecitina.

En la figura 1 se pueden ver los pasos para construir la correlación in vitro-in vivo en dos etapas a partir de los datos in vitro e in vivo.

4. Conclusiones

El método desarrollado mostró resultados similares a un método biopredictivo propuesto previamente para montelukast, y como valor agregado mostró la capacidad de discriminar entre diferentes tasas de liberación in vitro, coincidiendo con los resultados de bioequivalencia clínica in vivo.

Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente financiado por una la U.C.M. al grupo de investigación 910939 y parcialmente por la Agencia Estatal de Investigación y la Unión Europea a través de FEDER, subvención número SAF2016-78756 (AEI / FEDER, EU).

Referencias bibliográficas

1. Okumu A, DiMaso M, Löbenberg R. Dynamic Dissolution Testing To Establish In Vitro/In Vivo Correlations for Montelukast Sodium, a Poorly Soluble Drug. *Pharm Res* [Internet]. 2008;25:2778–2785. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-008-9642-z>.
2. Zane P, Gieschen H, Kersten E, et al. In vivo models and decision trees for formulation development in early drug development: A review of current practices and recommendations for biopharmaceutical development. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 6];142:222–231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233862/>.
3. Kostewicz ES, Abrahamsson B, Brewster M, et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 19];57:342–366. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988843>.

Este trabajo debe ser citado como:

Prieto Escolar M, J. Torrado J, Álvarez C, Ruiz Picazo A, Govantes C, Frias J, García Arieta A, Gonzalez Alvarez I, Bermejo M. Desarrollo de una IVIVC basada en disolución dinámica en el aparato USP IV aplicada a diferentes formulaciones de Montelukast. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):241-2.