

## Pruebas de disolución in vitro biopredictivas del comportamiento in vivo para ibuprofeno

Cámara Martínez Irene <sup>\*1</sup>, Blechar Johannes A<sup>2</sup>, Ruíz Picazo Alejandro<sup>1</sup>, García Arieta Alfredo<sup>3</sup>, Calandria Carlos<sup>4</sup>, Langguth Peter<sup>2</sup>, González Álvarez Marta<sup>1</sup>, Bermejo Marival<sup>1</sup>, Al-Gousous Jozef<sup>2</sup>, González Álvarez Isabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería y tecnología farmacéutica, Universidad Miguel Hernández.

<sup>2</sup> Instituto de Farmacia y ciencias biomédicas, Universidad Johannes Gutenberg.

<sup>3</sup> Servicio de Farmacocinética y medicamentos genéricos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

<sup>4</sup> Farmalider, S.A.

\*Correspondencia: irene.camara@goumh.umh.es

### 1. Introducción

Un estudio de bioequivalencia que comparó dos comprimidos combinados de dosis fija que contenían 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de clorhidrato de pseudoefedrina mostró bioequivalencia para el AUC y la CMAX de la pseudoefedrina, pero el producto de referencia mostró una CMAX mayor que el producto de prueba en condiciones de ayuno.

El objetivo de este trabajo fue explorar las razones de las diferencias en los niveles plasmáticos de ibuprofeno utilizando un modelo físico-químico mecanicista para predecir el pH microclimático (en la capa superficial del comprimido) y la solubilidad del ibuprofeno que podría explicar las diferencias in vivo en la tasa de absorción y encontrar un medio de disolución biopredictivo.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Materiales

El producto de referencia (Nurofen® Cold&Flu de Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd.) y el producto de prueba fueron provistos por Farmalider.

#### 2.2. Ensayo de disolución

Los comprimidos de prueba y de referencia se probaron en un aparato de disolución USP II (como la figura 1) en un volumen de medio de

500 ml a 50 rpm y  $37 \pm 0,5$  °C. Además del medio de fosfato USP 50 mM pH 6,8, los comprimidos se ensayaron en medio de fosfato 5 mM pH 6,8 y medio de maleato 7 mM pH 6,8, cuya composición se muestra en la tabla 1. El pH se midió y corrigió (con NaOH o HCl diluido) durante los experimentos [1].

Tab. 1. Tabla descriptiva de las concentraciones (mM) de los medios de disolución.

	Medio de fosfato 50 mM	Medio de fosfato 5 mM	Medio de maleato 7 mM
NaOH	12	1,2	12,3
NaCl	45,5	101,3	97,7
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O <sup>4</sup>	50	5	-
Maleato	-	-	7



Fig. 1. Aparato de disolución USP tipo II utilizado en el ensayo.

Los perfiles de disolución de la formulación de prueba y de referencia en cada condición se compararon con el factor de similitud  $f_2$  calculado con las muestras hasta que el perfil más rápido alcanza el 85 % de disolución [2].

### 3. Resultados y Discusión

Entre todos los medios probados, la liberación de pseudoefedrina fue similar entre los dos productos (valor  $f_2 > 50$ ), lo cual está en línea con los hallazgos del estudio de bioequivalencia donde la pseudoefedrina fue bioequivalente en ambos productos.

En el medio de fosfato 50 mM no se pudieron observar diferencias en la liberación de ibuprofeno (valor  $f_2 > 50$ , como se puede observar en la figura 2 y en la tabla 2).

En los medios fosfato 5 mM y maleato 7 mM se detectó una diferencia entre la liberación de ibuprofeno de ambos productos (valor  $f_2 < 50$ , como se puede ver en la figura 2 y en la tabla 2).

**Tab. 2.** Valores de  $f_2$  para los perfiles de ibuprofeno en cada medio de disolución.

	Medio fosfato 50 mM	Medio fosfato 5 mM	Medio maleato 7 mM
$f_2$	56,14	34,08	31,25

Con la molaridad de tampón más baja, se puede detectar la diferencia en la liberación de

fármaco debido al excipiente fosfato tricálcico [3]. El efecto de elevación del pH microclimático del fosfato tricálcico parece ser la causa de la suprabiodisponibilidad observada de ibuprofeno en el producto de referencia. Este pH microclimático más alto da como resultado una mayor solubilidad efectiva del ibuprofeno y, en consecuencia, una disolución más rápida y, por extensión, una absorción más rápida.

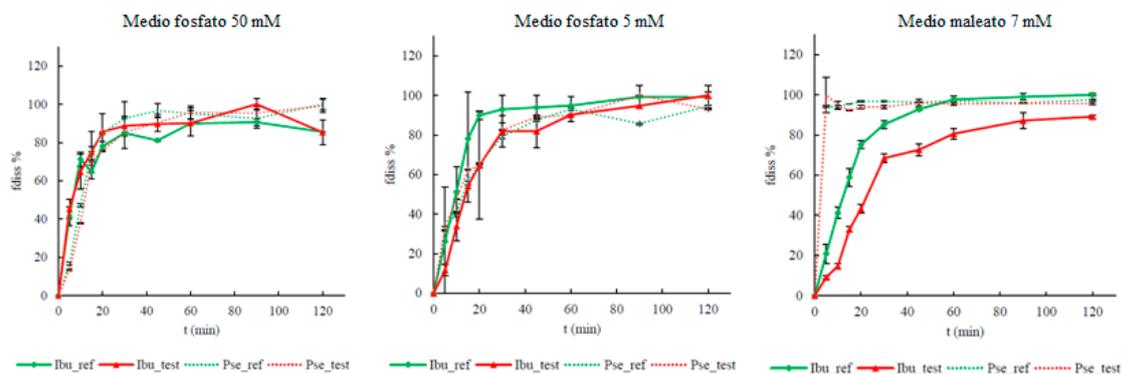
### 4. Conclusiones

La reducción de las molaridades de tampón de los medios de disolución para igualar las capacidades de tampón fisiológicas es una herramienta relativamente simple para aumentar el poder discriminatorio de los métodos de disolución para productos farmacéuticos que contienen fármacos ionizables poco solubles.

### Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado, en parte, por el proyecto: "Modelos in vitro de evaluación biofarmacéutica" [SAF2016-78756 (AEI / FEDER, EU)] financiado por Agencia Estatal de Investigación y la Unión Europea, a través de FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

Agradecemos a Becas Santander, S.A. por apoyar a J.A.B con una beca ("Santander Scholarships Studien | Santander ShortStay Stipendien Outgoing JGU").



**Fig. 2.** Perfiles de disolución media in vitro de ibuprofeno (Ibu) y pseudoefedrina (Pse) en el producto de referencia y de prueba en diferentes medios de disolución.

### Referencias bibliográficas

1. Cristofolletti R, Dressman JB. Dissolution Methods to Increasing Discriminatory Power of In Vitro Dissolution Testing for Ibuprofen Free Acid and Its Salts. *J Pharm Sci.* 2017;106.
2. European Medicines Agency. ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers. Ema. 2018;

3. Silva DA, Al-Gousous J, Davies NM, Chacra NB, Webster GK, Lipka E, Amidon GL, Löbenberg R. Biphasic Dissolution as an Exploratory Method During Early Drug Product Development. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):420.

Este trabajo debe ser citado como:

Cámara Martínez I, Blechar JA, Ruíz Picazo A, García Arieta, A, Calandria C, Langguth P, González Álvarez M, Bermejo M, Al-Gousous J, González Álvarez I. Pruebas de disolución in vitro biopredictivas del comportamiento in vivo para ibuprofeno. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):130-2.