

Comparación perfiles de disolución

1. Modelo dependiente

- Orden uno
- Orden cero
- Modelos difusionales

2. Modelo independiente

- Factor de similitud f2
- Factor de diferencia f1

Problemas Velocidad de agitación

Muy alta: Pierde poder discriminatorio.

Muy baja: Genera diferencias que no existen en la realidad.

FDA

Pretende entregar:

- 1.- Recomendaciones generales para las pruebas de disolución
- 2.- Especificaciones de disolución relacionadas con las características biofarmacéuticas del principio activo
- 3.- Métodos estadísticos para comparar los perfiles de disolución
- 4.- Ayuda para determinar cuándo una prueba de disolución podría ser requisito suficiente para evitar un estudio de BE in vivo.

•En la actualidad existe una fuerte tendencia por reemplazar estudios in vivo por estudios in vitro (disolución)

•Base: absorción se produce a partir del fármaco disuelto

•Ello es posible cuando se ha logrado establecer una correlación in vivo – in vitro (CIVIV)

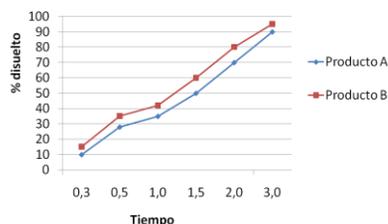
•La CIVIV brinda la posibilidad de predecir en forma precisa y exacta las características de biodisponibilidad para un producto a partir de sus perfiles de disolución.

Comparación de perfiles de disolución

Utilidad

- Comparar una partida de referencia con una de prueba
- Comparar un batch de fabricación pre y post modificación
- Comparar diferentes potencias (dosis) de un producto para evaluar si puede evitarse un nuevo estudio de BE

Perfiles de disolución



Factor de diferencia: f1

Factor de similitud: f2

Factor de diferencia: f1 Factor de similitud: f2

- Método modelo independiente
- Índices matemáticos para definir:
 - f1: (Diferencias absolutas promedios)
 - f2: (Diferencias de los cuadrados medios)

- Se comparan los perfiles de disolución de 2 lotes obteniendo un número n de muestras en el tiempo.
- Las condiciones experimentales deben ser las mismas

Condiciones experimentales

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos, 12 unidades cada uno.
2. Utilizar los mismos tiempos de obtención de muestras.
3. Obtener los promedios de disolución para cada punto.
4. La variabilidad aceptable de los datos promedio es de 20% CV para los tiempos más tempranos (ej.10 minutos) y de no más de 10% CV para los otros puntos.
5. Calcular f1 y f2 utilizando máximo un punto superior al 85% disuelto.

Si $T_{11}, T_{12}, \dots, T_{1n}$ y $R_{11}, R_{12}, \dots, R_{1n}$ representan las medidas de disolución a los diferentes tiempos (t_1 hasta t_n) para el producto de prueba (T: test) y de referencia (R).

Las distancias absolutas entre ambos perfiles son: $R_{11} - T_{11}$
 $R_{12} - T_{12}, \dots, R_{1n} - T_{1n}$

Factor de diferencia f1

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{(1-n)} (T_{ti} - R_{ti})}{\sum_{(1-n)} R_{ti}} \right\} \times 100$$

Refleja la diferencia acumulativa entre ambas curvas en todos los puntos de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

Conceptualmente es una función de la diferencia absoluta promedio entre ambas curvas

Factor de similitud f2

Es una medida de la **similitud en el %** de disolución entre ambas curvas. Es una función recíproca de la transformación de la raíz cuadrada media de la suma de las distancias cuadradas en todos los puntos.

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} (T_{ti} - R_{ti})^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} D^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

n= número de puntos
D= diferencia del % disuelto en el mismo punto

Consideraciones sobre f₂

Tabla: Valores de f₂ según diferencia considerada entre las curvas de disolución

% Diferencia	2	5	10	15	20
f ₂	83	65	50	41	36

f₂ disminuye a mayor % de diferencia entre las formulaciones.

Valores límites de f₂

F₂ fluctúa entre 0 y 100

Si los dos perfiles son idénticos las D son cero

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} D^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} 0^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$y \quad f2 = 50 \log 100 = 100$$

- Si la disolución de un batch es completa antes que comience la disolución del otro: las D son 100 y f₂ da un valor de 0,001.

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} 100^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

Conclusión: a mayor valor f₂ mayor similitud

Empíricamente, una diferencia en el promedio para cada punto de disolución **no mayor al 10%** para los batches de una misma formulación sería un criterio aceptable.

Así, para 5 puntos, con una diferencia máxima de 10%:

$$f2 = 50 \log \{ 1 + 1/5 (10) \exp 2 \times 5 \} \exp -1/2 \} 100$$

$$Da \text{ un valor de } 50 \log \{ 101 \} \exp -1/2 \times 100 = 49,89$$

El valor de igual o mayor a 50 se obtiene de esta consideración.

Conclusiones

Para considerar que las curvas son similares f1 debería ser cercano a 0 y f2 cercano a 100.

En términos prácticos:

Similitud

f1 máximo **15** y f2 mayor que **50**

Ejemplo

Cálculo de f2

Carbamazepina liberación convencional

T(min)	Tegretal	Neugeron	D	D ²
1	12,81	6,99	5,82	33,87
2	27,07	18,04	9,03	81,54
4	39,68	33,15	6,53	42,64
6	45,39	44,02	1,37	1,88
8	49,32	50,87	1,55	2,40
12	54,99	59,36	4,37	19,10
20	62,69	67,64	4,95	24,50
30	70,08	74,06	3,98	15,84
45	78,50	80,08	1,58	2,50
60	82,38	84,39	2,01	4,04

Cálculo de f2: carbamazepina liberación convencional

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{(1-n)} D^2 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{10} \sum_{(1-n)} 228,31 \right)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ (23,831)^{-1/2} \times 100 \right\}$$

$$f2 = 50 \log 21$$

$$f2 = 50 \times 1,32 = 66,11$$

f2 Mayor que 50: similares

Cálculo de f1: Carbamazepina liberación convencional

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{(1-n)} (T_{ti} - R_{ti})}{\sum_{(1-n)} R_{ti}} \right\} \times 100$$

$$f1 = 41,19 \times 100 / 522,91 = 7,88$$

f1 < 15 Similares

Importante en f₂

Al utilizar valores superiores a un 85% de porcentaje disuelto, el valor **de f₂ va aumentando** y con ello el sesgo en su cálculo, por esto es importante limitar el número de puntos muestreados considerados y que **no haya mas del 85%** de disolución.

Limitaciones de f₂

Es una función de las diferencias de medias y no toma en cuenta las diferencias en las disoluciones dentro de los lotes de referencia y prueba.

Es innecesario calcular f2

- Cuando ambos productos se disuelven sobre un 85% de la dosis declarada en 15 minutos en los 3 medios de disolución siguientes:
- HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas USP
- Buffer pH 4,5
- Buffer pH 6,8 o fluido intestinal simulado sin enzimas USP

Para una bioexención de un estudio de BE

Se debe documentar que el producto farmacéutico en estudio tiene un comportamiento frente a la disolución similar al de referencia

26/10/2010

Ensayos de disolución

- Para sustentar una bioexención basada en la BCS, los ensayos de disolución tienen que ser más rigurosos que aquellos que pretenden controlar la calidad lote a lote
- La comparación entre los productos se hace por factor de similitud f2

26/10/2010