

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 410**

51 Int. Cl.:

G01N 33/15 (2006.01)

G01N 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2015 PCT/US2015/053487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16054373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2015 E 15784194 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3201620**

54 Título: **Prueba de disolución de ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos tal como avermectinas con o sin pirantel**

30 Prioridad:

01.10.2014 US 201462058450 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2019

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**RUSTUM, ABU M.;
KUMAR, SATISH y
MCADOO, ANDREW L.**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 712 410 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Prueba de disolución de ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos tal como ivermectinas con o sin pirantel

5 Campo de la invención

[0001] La invención generalmente se refiere al campo de la medición de disolución y, más en particular, a procedimientos y composiciones para la prueba de disolución reproducible de formas de dosificación farmacéuticas de estilo matriz, complicadas.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Una composición farmacéutica sólida o forma de dosificación, tal como un comprimido o cápsula, está compuesta generalmente de una mezcla de ingrediente(s) y excipiente(s) activos. La reproducibilidad de la adsorción de un principio activo (fármaco) de una forma de composición sólida después de la administración oral depende de varios factores tal como la liberación del fármaco de la composición y la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas. Debido a la importante naturaleza de la liberación del fármaco de la composición y la disolución o solubilización del fármaco, una prueba de disolución es altamente relevante en la predicción del rendimiento *in vivo* de un fármaco. Las autoridades que aprueban fármacos tal como la FDA y la EMA, a menudo requieren que las empresas farmacéuticas determinen las características de liberación del fármaco de cualquier nueva composición farmacéutica a fin de obtener la aprobación. Estas pruebas también se pueden requerir como un parámetro de calidad de la USP, para determinar la calidad lote a lote de una composición farmacéutica, para aceptar productos, renunciar a los requerimientos de bioequivalencia o como peticiones de apoyo para otros requerimientos de bioequivalencia diferentes a los recomendados.

25

[0003] Varios protocolos se han desarrollado para realizar las pruebas de disolución *in vitro* y se aplican de manera rutinaria para tanto el desarrollo del producto como para el control de calidad. La prueba de disolución de fármaco se realiza en su mayoría utilizando procedimientos e instrumental de compendios recomendados, tal como la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea Europea p. ej., USP 34 <711> y EP 7.2, 2.9.3. El sitio web de la FDA proporciona información extensa sobre los procedimientos de disolución existentes, y sus contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

30

[0004] Los medios de disolución normalmente utilizados en tales pruebas son por ejemplo agua y tampones tales como tampones de fosfato o tampones de citrato. Diferentes tipos de aparato de disolución, basados en diferentes procedimientos de agitación están disponibles comercialmente y son reconocidos por los procedimientos de compendios. Este instrumental incluye: paleta, cesta, flujo continuo, y cilindro alternativo. Mientras que los procedimientos (protocolos) exactos y el instrumental varían, todos los procedimientos de prueba de disolución de fármaco implican colocar la composición farmacéutica o forma de dosificación en un medio de disolución y aplicar algo de agitación al medio de disolución para promover la desintegración y disolución del fármaco bajo prueba.

40

[0005] El medio de disolución y el procedimiento de detección para determinar la cantidad del fármaco liberado en el medio de disolución depende de (se elige de acuerdo con) la naturaleza química del fármaco, y, siendo también las consideraciones físicas y de estabilidad de gran importancia al hacer las elecciones apropiadas.

[0006] Actualmente, no existe prueba de disolución efectiva para medir la cantidad de API tal como, ivermectina con o sin pirantel en formas de dosificación de matriz compleja y masticables. Por otra parte, los inventores son conscientes de procedimientos no efectivos para medir la cantidad de cualquier API hidrofóbico distribuido en una forma de dosificación similarmente compleja (p. ej., golosinas para mascotas medicadas y similares). Finalmente, más y más API están siendo suministrados para animales de compañía, incluyendo perros y gatos, en "forma de golosina". Por consiguiente, existe una necesidad de amplia percepción para establecer un procedimiento de disolución efectivo y útil en disolver formas de dosificación de matriz compleja para la cuantificación subsecuente de los API.

50

[0007] El documento US2004/0115837 describe un medio de disolución no acuoso que comprende una base no acuosa (grasas, ceras) y un disolvente orgánico.

55

Resumen de la invención

[0008] Se describe un procedimiento de disolución según la reivindicación 1 y un uso de un medio de disolución según la reivindicación 10 que se desarrolló para supervisar los perfiles de liberación de los ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos tal como ivermectina en combinación con otro API tal como pamoato de pirantel (también hidrofóbico) de un producto de fármaco hecho de matriz compleja que incluye, pero no se limita a, carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja. Aunque los productos que contienen ivermectina (o API relacionados individuales o en combinación con otros activos) han estado en el mercado durante muchas décadas, no hay ninguna información sobre los procedimientos de disolución para tales productos de fármaco.

65

5 **[0009]** La invención fue inesperada y sorprendente, ya que las composiciones del medio de disolución *in vitro* de la USP/FDA típicas no fueron capaces de desintegrar suficientemente la forma de dosificación de matriz masticable compleja que contiene ivermectina (con y sin pirantel). Sin embargo, después de una extensiva búsqueda e investigación sobre la propiedad del disolvente, el medio más apropiado para la desintegración completa del masticable fue seleccionado y evaluado para humedecer e hinchar el masticable a fin de facilitar la disolución.

10 **[0010]** Por consiguiente, la descripción describe los resultados de los estudios realizados para desarrollar un procedimiento de disolución para supervisar los perfiles de liberación de los ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos tal como ivermectina y/o pamoato de pirantel de un producto de fármaco hecho de matriz compleja que incluye, pero no se limita a carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja.

15 **[0011]** La prueba de disolución *in vitro* de una forma de dosificación sólida tal como una forma de dosificación sólida de matriz compleja, se puede utilizar para determinar la calidad lote a lote de un producto de fármaco, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones, y para asegurar la calidad continua del producto y su rendimiento después de los cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación, y la ampliación del proceso de fabricación, además de la prueba de vida útil de un producto almacenado. En un aspecto de la invención, la prueba de disolución se utiliza para determinar la calidad lote a lote de una forma de dosificación sólida. En otro aspecto de la invención, la prueba de disolución se utiliza para analizar la vida útil de almacenamiento de una forma de dosificación sólida de matriz complicada.

20 **[0012]** Se deja que la forma de dosificación sólida libere el principio activo en un período de tiempo para, de esta manera, formar por lo menos una solución parcial de la forma de dosificación sólida antes de retirar una muestra.

25 **[0013]** Dependiendo de la forma de dosificación sólida particular y p. ej., el instrumental y la agitación elegida, el tiempo antes de retirar la muestra para la determinación del principio activo dependerá del producto particular que se prueba y de que pueda determinarse por una persona experta dentro del campo. En un aspecto de la invención, se deja que la forma de dosificación sólida libere el principio activo durante un período de tiempo por lo menos lo suficiente extenso para obtener una solución homogénea haciendo posible obtener resultados reproducibles de las muestras probadas.

30 **[0014]** Después de un cierto período de tiempo por lo menos algo del principio activo se ha liberado y la muestra se puede filtrar antes de determinar la cantidad del principio activo liberado en un período de tiempo dado.

35 **[0015]** En un aspecto de la invención, el muestreo se realiza dentro de las 24 horas después de colocar la forma de dosificación sólida en el aparato de disolución. En un aspecto adicional de la invención, el muestreo se realiza dentro de las 20 horas después de colocar la forma de dosificación sólida en el aparato de disolución. Todavía en un aspecto adicional de la invención, el muestreo se realiza dentro de las 16 horas después de colocar la forma de dosificación sólida en el aparato de disolución. Todavía en un aspecto adicional de la invención, el muestreo se realiza dentro de las 8 horas o dentro de las 2 horas después de colocar la forma de dosificación sólida en el aparato de disolución.

45 **[0016]** Dependiendo del producto de fármaco que es probado, las especificaciones de punto individual, las especificaciones de dos puntos o los perfiles de disolución pueden utilizarse como es descrito en p. ej., la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 28 <711> y la Farmacopea Europea (EP) 5.0, 2.9.3. Normalmente las especificaciones de punto individual se utilizan para la prueba de calidad de rutina para productos de fármaco altamente solubles y de disolución rápida. Las especificaciones de dos puntos se utilizan normalmente para caracterizar la cantidad y como prueba de control de calidad rutinaria de las formas de dosificación de liberación controlada.

50 **[0017]** Se puede utilizar cualquier instrumental adecuado para disolución de un producto de fármaco. Sin embargo, los solicitantes demuestran en el presente documento que el Instrumental 3 (procedimiento de cilindro alternativo) es efectivo particularmente al llevar a cabo el procedimiento de disolución descrito.

55 **[0018]** En muchos casos será deseable obtener una correlación *in vivo* adecuada con datos de liberación *in vitro*, mientras que la elección final de cualquiera de estas metodologías actuales u otras alternativas/modificaciones dependerán del producto de fármaco particular que es probado. Las metodologías e aparato de disolución anteriormente mencionados se pueden utilizar generalmente ya sea con muestreo manual o con procedimientos automatizados. En un aspecto de la invención, el procedimiento de cilindro alternativo se utiliza ya sea con muestreo manual o automático.

60 **[0019]** Después de haber sumergido el producto de fármaco en un recipiente de disolución adecuado, en general las condiciones de agitación leve se deben mantener durante la prueba de disolución para evitar o minimizar la formación de espuma, y al mismo tiempo obtener una distribución de forma homogénea en el recipiente. Utilizando el procedimiento de cilindro alternativo, la agitación (en inmersiones por minuto, DPM) es generalmente de 5-60 dpm, mientras que con el procedimiento de paleta es generalmente de 50-150 rpm. En un aspecto de la invención, el aparato de disolución es un instrumental de cilindro alternativo. El volumen del medio de disolución es generalmente 500, 900

o 1000 ml. Sin embargo, puede elegirse cualquier volumen apropiado.

[0020] Cualquier procedimiento apropiado para determinar la cantidad del principio activo se puede utilizar siendo adecuado en relación tanto con el principio activo que se mide, como con el medio de disolución. En una realización particular, la HPLC se utiliza para valorar la cantidad del API.

Breve descripción del dibujo

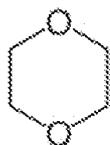
[0021] La FIG. 1 es una gráfica que representa perfiles de disolución típicos para masticables de pamoato de pirantel e ivermectina.

Descripción detallada de la invención

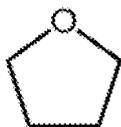
[0022] En un aspecto, la descripción proporciona un procedimiento para determinar la cantidad de, al menos, un principio farmacéutico activo hidrofóbico (API) que comprende un medio de disolución; así como para el uso de un medio de disolución para disolver matrices complicadas que contienen uno o más ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos (API).

[0023] De acuerdo con la invención el medio de disolución comprende de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 95 % de solución acuosa de NaOH, o una cantidad sustancialmente equivalente de otra base similar [p. ej., KOH, LiOH y (NH₄) OH]] y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de disolvente orgánico.

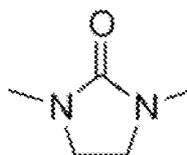
[0024] En una realización, el disolvente orgánico se selecciona de DMI, dioxano, THF, DMSO y cualquier otro disolvente orgánico similar. En una realización preferida, el disolvente orgánico es un éter cíclico. Ahora que los solicitantes han hecho la presente descripción, se



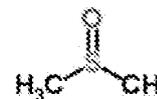
Dioxano



Tetrahidrofurano (THF)



1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI)



DMSO

prevé que cualquier otro disolvente orgánico adecuado pueda identificarse rutinariamente por aquellos especialistas en la materia.

[0025] Todavía en otra realización, el disolvente orgánico es dioxano, DMI, THF, DMSO, o cualquier combinación de los mismos.

[0026] En una realización particular, el disolvente orgánico es dioxano, DMI o una combinación de ambos.

[0027] En una realización particular, el disolvente orgánico es dioxano, THF o una combinación de ambos.

[0028] En otra realización particular, el disolvente orgánico es DMI, THF o una combinación de ambos. Si se utiliza DMI, puede ser más efectivo cuando se combina con THF, dioxano, u otro éter cíclico.

[0029] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 60 % de NaOH 1M en agua y aproximadamente el 40 % de dioxano.

[0030] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 70% de NaOH 1M en agua y aproximadamente el 30% de dioxano.

[0031] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 80% de NaOH 1M en agua y aproximadamente el 20% de dioxano.

[0032] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 85% de NaOH 1M en agua y aproximadamente el 15% de dioxano.

[0033] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 90% de NaOH 1M en agua y aproximadamente el 10% de dioxano.

[0034] El medio de disolución puede comprender aproximadamente el 95% de NaOH 1M en agua y

aproximadamente el 5% de dioxano.

[0035] El medio de disolución puede estar compuesto esencialmente de aproximadamente el 70 % de NaOH en agua, aproximadamente el 15 % de dioxano y aproximadamente el 15 % de DMI.

5

Definiciones

[0036] Tal como se utiliza en el presente documento, "DMI" significa 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; "THF" significa Tetrahidrofurano; "DMSO" significa Sulfóxido de dimetilo; "IPA" significa Alcohol isopropílico; "PG" significa Propilenglicol; "DMF" significa Dimetilformamida; "CTAB" significa Bromuro de cetiltrimetilamonio; "SDS" significa Dodecil sulfato de sodio; "FaSSIF" significa Fluido intestinal simulado en estado de ayuno; "FeSSIF" significa Fluido intestinal simulado en estado alimentado; "NMP" significa N-metil-2-pirrolidona; "GF" significa Glicerol formal; y "GHP" significa Polipropileno hidrofílico.

15 **Ejemplo 1**

Experimental

[0037] En la fase temprana del desarrollo del procedimiento y antes de realizar el análisis de disolución, los experimentos de empapado se realizaron utilizando el medio preparado. Los experimentos de empapado consistieron en colocar un masticable dentro de cada medio preparado y en aplicar agitación. Estos experimentos aceleraron el proceso de selección del medio de desarrollo al utilizar una cantidad más pequeña del medio (típicamente 50-100 ml mientras que 1-2 l del medio es requerido para la disolución) al tiempo que se proporcionan condiciones más vigorosas para producir observaciones de desintegración más rápidas para la selección potencial del medio. Los experimentos de empapado significativamente redujeron el consumo de disolvente y aceleraron el proceso de identificación del medio.

[0038] Estos experimentos se realizaron mediante la preparación de varias composiciones de medio de agentes tensioactivos (p. ej., SDS, CTAB, y Tween 80) en varias concentraciones (p. ej., que varían del 1 % al 10 %), y a varios valores de pH dentro del intervalo fisiológico (p. ej., pH del 1,2 a 7,4) así como condiciones básicas (p. ej., pH de 10 y superior). Adicionalmente, el fluido gástrico simulado, los fluidos intestinales simulados (es decir, FaSSIF y FeSSIF), los disolventes orgánicos (p. ej., sulfóxido de dimetilo, dioxano y metanol), variantes de concentraciones iónicas de sal (p. ej., acetato y fosfato), concentraciones de tampones (p. ej., 0,01M a 10M), ácidos débiles y fuertes, bases débiles y fuertes, enzimas, y combinaciones de los mismos fueron evaluados como medios de empapado.

35

Resultados y análisis

[0039] La Tabla 1 resume los experimentos de empapado para todas de las condiciones evaluadas. Los experimentos de empapado se clasificaron en tres Categorías de 1) medio menos prometedor [no significativo (es decir, menos del 10 %) a ~50 % de desintegración dentro de las 24 horas], 2) medio algo prometedor (entre ~50 % a ~75 % de desintegración dentro de las 24 horas) y 3) medio más prometedor (mayor de ~75 % de desintegración dentro de 24 horas). De la Tabla 1, los experimentos de empapado identificaron las Condiciones n.º 1 a n.º 46 como la Categoría 1, las Condiciones n.º 47 a n.º 56 como la Categoría 2 y las Condiciones n.º 57 a n.º 66 como la Categoría 3.

45

Tabla 1. Resumen de los experimentos de empapado para la selección del medio

n.º	Descripción del medio de empapado	Observaciones de masticable	Comentarios generales
1	40 % de agua / 60 % de IPA	Desintegración no significativa (DNS); 24 h	Solución amarilla, clara; masticación intacta - "A"
2	40 % de agua / 60 % de metanol		
3	40 % de agua / 60 % de acetona		
4	40 % de agua / 60 % de PG		
5	40 % de agua / 60 % de etanol		
6	40 % de agua / 60 % de DMSO		
7	40 % de agua / 60 % de DMF		
8	40 % de agua / 60 % de THF	DNS ; 24 h	Solución rosa, clara; masticación intacta
9	100 % de carbonato de propileno	DNS ; 24 h	Solución amarilla, clara; masticación intacta flotante

ES 2 712 410 T3

10	100 % de propilenglicol	DNS ; 24 h	"A"
11	85 % de ácido fosfórico en agua		
12	NaCl 1M en agua	DNS ; 48 h	Solución café, clara; masticación intacta
13	Ácido acético glacial concentrado en agua	DNS ; 24 h	"A"
14	HCl 0,1N en agua	DNS ; 24 h	Solución café, clara; masticación intacta
15	NaCl 2M en agua	DNS ; 48 h	Solución café, clara; masticación intacta
16	80 % de Mg(OH) ₂ 0,01M en agua / 20 % de dioxano	No evaluado	Experimento cancelado debido a la insolubilidad de Mg(OH) ₂ en agua
17	Formiato de amonio 10mM en agua	~ 10% D ; 24 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
18	10 % de SDS en agua	~ 10% D ; 48 h	Solución café oscura con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
19	Detergente de marca comercial	~ 10% D ; 48 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
20	1 % de CTAB en agua	~ 10% D ; 48 h	Solución amarilla, clara; ~ 90% de masticación intacta
21	2 % de Tween 80 en agua	~ 10% D ; 48 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
22	FaSSIF	~ 10% D ; 48 h	Solución amarilla clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
23	FeSSIF	~ 10% D ; 48 h	Solución amarilla clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
24	HCl 1N en agua	~ 10% D ; 24 h	Solución café con restos; ~ 90% de masticación intacta
25	Hidróxido de amonio concentrado	~ 10% D ; 24 h	Solución café clara con restos; ~ 90% de masticación intacta
26	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de NMP	~ 10% D ; 24 h	Solución café oscura con restos; ~ 90% de masticación intacta
27	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de GF	~ 10% D ; 24 h	Solución café oscura con restos; ~ 90% de masticación intacta
28	70 % de agua en agua / 30 % de dioxano	~ 10% D ; 24 h	Solución amarilla clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
29	70 % de agua / 30 % de GF	~ 10% D ; 24 h	
30	NaCl 5M en agua	~ 10% D ; 24 h	
31	80 % de Tributilamina 1M en agua / 20 % de dioxano	~ 10% D ; 48 h	Solución de dos fases amarilla clara con algunos restos; ~ 90% de masticación intacta
32	TRIS 1M en agua	~ 20 % D ; 48 h	Solución café con algunos restos; ~ 80% de masticación intacta
33	TRIS 2,5M en agua / 5 % de SDS en agua	~ 20 % D ; 48 h	
34	TRIS 1M en agua / 10 % de detergente de marca comercial	~ 20 % D ; 48 h	
35	2 % de SDS en tampón de Fosfato de Sodio 0,025M, pH de 6,8	~ 25% D ; 24 h	Solución café oscura con algunos restos; ~ 75% de masticación intacta
36	100 % de agua	~ 25% D ; 24 h	

ES 2 712 410 T3

37	2 % de SDS en tampón de Fosfato de sodio 0,025M a pH de 6,8 / 20 % de PC / 10 % de IPA	~ 25% D ; 24 h	
38	NaOH 0,1M en agua	~ 25% D ; 24 h	Solución café oscura con restos; ~ 75 % de masticación intacta / desintegración completa a 26 h del punto de tiempo
39	Ácido sulfúrico concentrado en agua	~ 25% D ; 24 h	Solución negra oscura con restos; ~ 75 % de masticación intacta flotante
40	Fluido intestinal simulado	~ 25% D ; 24 h	Solución café oscura con "borlas" blancas que se aferran al masticable; ~ 75% de masticación intacta
41	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de propilenglicol	~ 25% D ; 20 h	Solución café oscura con restos; ~ 75% de masticación intacta
42	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de DMI	~ 25 % D ocurrió durante 20 h.	
43	80 % de Ca(OH) ₂ 0,01M en agua / 20 % de dioxano	~ 25% D ; 48 h	
44	50% de NaOH 5M en agua / 50% de MeOH	~ 30% D ; 24 h	Solución café oscura con restos; ~ 70% de masticación intacta
45	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de dioxano / 15 % de MeOH	~ 30% D ; 24 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 70% de masticación intacta
46	Fluido gástrico simulado	~ 50 % D ocurrió durante 92 h	Solución café oscura con "borlas" blancas que se aferran al masticable; ~ 50% de masticación intacta
47	NaOH 1M / NaCl 5M en agua	~ 50% D ; 24 h	Solución amarilla clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
48	70 % de NaOH 5M en agua / 30 % de DMSO	~ 50% D ; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
49	60 % de NaOH 1M en agua / 20 % de dioxano / 20 % de migliol	~ 50% D ; 24 h	Sistema de dos fases, solución naranja-café con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
50	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de dioxano / 15 % de PG	~ 50% D ; 24 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
51	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de dioxano / 15 % de DMI	~ 50% D ; 24 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
52	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de MeOH / 15 % de DMI	~ 50% D ; 24 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
53	80 % de Trietilamina 1M en agua / 20 % de dioxano	~ 50% D ; 48 h	Solución café clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
54	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de MeOH / 15 % de PG	~ 70% D ; 24 h	Solución amarilla clara con algunos restos; ~ 50% de masticación intacta
55	70% de NaOH 1M en agua / 30% de MeOH	~ 75% D ; 20 h	Espuma blanca en la superficie de una solución café oscura con restos pesados; ~ 25% de masticación intacta
56	NaOH 5M en agua	~ 75% D ; 24 h	Solución café oscura con restos pesados; ~ 25% de masticación intacta
57	NaOH 1M en agua	~ 80% D ; 24 h	Solución café oscura con restos pesados; ~ 20% de masticación intacta / desintegración completa a 26 h del punto de tiempo

58	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de DMI / 15 % de PG	~ 80% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos; ~ 20% de masticación intacta
59	70% de NaOH 1M en agua / 30% de dioxano	~ 100% D; 20 h	Solución café oscura con restos pesados; masticable completamente desintegrado
60	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de migliol	~ 100% D; 20 h	Sistema de dos fases, con espuma blanca en la parte superior y solución café oscura en el fondo con restos pesados; masticable completamente desintegrado
61	80 % de NaOH 1M en agua / 20 % de MeOH	~ 100% D; 24 h	Solución café oscura con restos pesados, espuma blanca en la superficie presente
62	80 % de NaOH 5M en agua / 20 % de MeOH	~ 100% D; 24 h	
63	70% de NaOH 1M en agua / 30% de MeOH	~ 100% D; 24 h	
64	70% de NaOH 5M en agua / 30% de MeOH	~ 100% D; 24 h	
65	80 % de LiOH 1M en agua / 20 % de dioxano	~ 100% D; 48 h	
66	80 % de KOH 1M en agua / 20 % de dioxano	~ 100% D; 44 h	

[0040] Una vez que todos de los experimentos de empapado se completaron, los medios de empapado más favorables de las Categorías 2 y 3 se evaluaron como medios de disolución bajo condiciones de operación de disolución típica (p. ej., ~500 ml, 37° C) utilizando el Instrumental 2 de USP (aparato de paleta) e Instrumental 3 de USP (cilindro alternativo). La Tabla 2 resume los experimentos de disolución utilizando los medios de empapado elegidos.

Tabla 2. Resumen de los experimentos de disolución para la selección del medio (el Instrumental 3 se utilizó para cada uno de los siguientes, excepto para la condición 19, donde se utilizó el Instrumental 2).

n.º	Descripción del medio de disolución	Observaciones visuales de disolución del masticable	Comentarios generales
1	95 % de HCl 1N en agua / 5 % de dioxano	~ 10% D; 24 h	Solución café clara con algunos restos mientras que ~ 90 % de masticación intacta
2	85 % de HCl 1N en agua / 15 % de dioxano	~ 10% D; 24 h	Solución café clara con algunos restos mientras que ~ 90 % de masticación intacta
3	95 % de HCl 1N en agua / 5 % de THF	~ 10% D; 24 h	Solución café clara con algunos restos mientras que ~ 90 % de masticación intacta
4	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de MeOH / 15 % de PG	~ 30% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 80 % de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
5	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de dioxano / 15 % de MeOH	~ 30% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 70% de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
6	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de DMSO	~ 50% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 50 % de masticación intacta
7	NaOH 1M / NaCl 5M en agua	~ 50% D; 24 h	Solución café oscura con algunos restos mientras que ~ 50 % de masticación intacta

9	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de MeOH / 15 % de DMI	~ 50% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 50% de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
10	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de DMI / 15 % de PG	~ 50% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 50% de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
11	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de MeOH / 15 % de DMI	~ 60% D; 24 h	Solución naranja-café con algunos restos mientras que ~ 40% de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
12	70 % de NaOH 1M en agua / 30 % de MeOH	~ 75% D; 24 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que ~ 25 % de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
13	95 % de NaOH 1M en agua / 5 % de dioxano	~ 95% D; 20 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que ~ 5% de masticación intacta. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
14	NaOH 1M en agua	~ 100% D; 21 h	Solución café oscura con restos pesados, capa espesa de espuma blanca en la superficie del medio utilizando el Instrumental 3 de la USP
15	NaOH 5M en agua	~ 100% D; 20 h	Solución café oscura con restos pesados con desintegración completa. Sin espuma blanca en la superficie del medio
16	95 % de NaOH 1M en agua / 5 % de THF	~ 100% D; 20 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que el masticable es completamente desintegrado. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
17	70% de NaOH 1M en agua / 30% de dioxano	~ 100% D; 20 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que el masticable es completamente desintegrado. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
18	70 % de NaOH 1M en agua / 15 % de dioxano / 15 % de DMI	~ 100% D; 24 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que el masticable es completamente desintegrado. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
19 (A2)	95 % de NaOH 1M en agua / 5 % de dioxano	~ 100% D; 28 h	Solución café oscura con restos pesados. Sin espuma presente en la superficie del medio
20	HCl 0,1N en agua / Pepsina 1x	~ 25% D; 24 h	Solución naranja-amarilla con algunos restos mientras que ~ 75 % de masticación intacta
21	HCl 0,1N en agua / Pepsina 5x	~ 75% D; 24 h	Solución naranja-amarilla con algunos restos mientras que ~ 25 % de masticación intacta
22	80% de NaOH 1M en agua / 20% de dioxano	~ 100 % D; 24 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que el masticable es completamente desintegrado. Capa espesa de espuma blanca presente en la superficie del medio
23	60% de NaOH 1M en agua / 40% de dioxano	~ 100% D; 24 h	Solución café oscura con restos pesados mientras que el masticable es completamente desintegrado. Capa delgada de espuma blanca presente en la superficie del medio

[0041] Estos resultados de desintegración y disolución visual confirman la complejidad de la matriz, y demuestran que las composiciones del medio de disolución *in vitro* de la USP/FDA típicas no son apropiadas para este tipo de producto de fármaco.

5

[0042] Los experimentos de empapado y disolución identificaron que el NaOH (u otra base sustancialmente equivalente) es un conductor clave en el medio de disolución para desintegrar los masticables. La efectividad del NaOH, u otra base, en la desintegración del masticable es debida a la ionización de los aminoácidos terminales de la

proteína de carne de res, por lo que facilita la velocidad del tamizado del disolvente y/o la absorción por el material de matriz del masticable. El NaOH también reacciona y neutraliza el sebo de la carne de res a través de la reacción de saponificación clásica que además ayuda a los masticables a absorber disolventes polares para luego desintegrarlos.

5 **[0043]** La mayoría de los experimentos de disolución se realizaron utilizando el Instrumental 3 de la USP, ya que proporciona una agitación más fuerte (y así mayor probabilidad de desintegración a velocidad más rápida) para los productos que son difíciles de desintegrar. El Instrumental 3 de la USP mostró disolución efectiva dentro de 24 horas para diversos medios. La formación de espuma pesada en la parte superior de los recipientes de disolución supone un inconveniente en el muestreo durante la disolución. Estos inconvenientes pueden tenerse bajo control al
10 utilizar mayor volumen del medio de disolución.

[0044] El Instrumental 2 de la USP (paleta) también mostró desintegración completa de los masticables bajo las mismas condiciones de los medios, aunque la duración de la prueba fue más extensa (superó las 24 horas).

15

Tabla 3. Características del Instrumental 3 de la USP

	Instrumental 3 de la USP
Longitud de carrera	10 cm
Inmersiones por minuto (DPM)	5-60 dpm
Volúmenes del recipiente	100 ml, 300 ml, 1l
Soportes	Cilindros de movimiento alternativo
Aplicaciones	Comprimidos, cápsulas, perlas, masticables

[0045] En base a amplias investigaciones, las condiciones de disolución establecidas en la Tabla 4 se seleccionaron para el procedimiento. El NaOH en combinación con un disolvente orgánico (p. ej., dioxano, THF, etc.) sirvió de manera sorprendente para supervisar los perfiles de liberación de los ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos, tales como la ivermectina junto con los API, tal como el pamoato de pirantel de un producto de fármaco hecho de matriz compleja. Los éteres cíclicos tales como THF y dioxano tienen ambos una parte hidrofóbica y un oxígeno con pares únicos de electrones (es decir, es polar en la naturaleza). Como tales, estos tipos de disolventes interactúan efectivamente con una matriz compleja compuesta de carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja.
20

25

[0046] Los inventores han descubierto de manera sorprendente que la relación del NaOH (o un equivalente adecuado del mismo) con un disolvente orgánico es importante para lograr las desintegraciones del producto, así como para impedir que los ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos (tales como ivermectina y pamoato de pirantel) lleguen a precipitar. Las soluciones de muestra en varios puntos de tiempo se analizaron utilizando
30 procedimientos de HPLC para generar perfiles de disolución, tal como se muestra en la FIG. 1.

Tabla 4. Condiciones de disolución

Instrumental de USP	Instrumental 3 de USP (cilindro alternativo)
Medio	80 % de NaOH 1M en agua: 20 % de dioxano
Volumen de medio	1-l para todos los tamaños de dosificación masticables
Baño María y temperatura del recipiente	37,0° C ±0,5° C
Velocidad de agitación	55 DPM
Tiempos de muestreo	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 24 horas
Volumen de muestra	5-ml en cada tiempo de muestreo
Reemplazo de medio	Sin reemplazo
Filtros de muestra	Cánula de poroplasto de 1 micra, 1/8 de tamaño de poro; Filtro de jeringa de Pall 25 mm con 0,45 µm de membrana de GHP

[0047] Conclusión. Después de una amplia evaluación, se desarrolló con éxito un procedimiento de disolución para supervisar los perfiles de liberación de los ingredientes farmacéuticos activos hidrofóbicos, tal como ivermectina junto con API, tal como pamoato de pirantel, de un producto de fármaco hecho de matriz compleja que incluye, pero
35

no se limita a, carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja. El procedimiento desarrollado es válido científicamente, y adecuado para el propósito.

Ejemplo 2: medición de HPLC

5

[0048] Resumen. El siguiente procedimiento puede utilizarse para la disolución de API tal como ivermectina (con o sin pamoato de pirantel) en masticables.

[0049] La disolución de ivermectina y pamoato de pirantel del masticable se logró utilizando el procedimiento descrito: agitación con el Instrumental 3 de USP (cilindro alternativo) a 55 DPM durante 24 horas en 1-l de medio de disolución, compuesto de 80 % de hidróxido de sodio 1M en agua y 20 % de dioxano. Se retiró un espécimen de cada recipiente en los puntos de tiempo de muestreo designados y utilizando una cánula de disolución de acero inoxidable. El filtrado del espécimen se recogió utilizando un filtro de jeringa de GHP de 0,45 µm (particularmente útil para adsorber las proteínas). El filtrado del espécimen fue después analizado mediante un análisis de HPLC apropiado para determinar las cantidades disueltas de ivermectina y pamoato de pirantel.

Equipo

[0050]

- 20 a. Un sistema de HPLC equipado con detección UV o un detector de arreglo de fotodiodo, un calentador de columna capaz de mantener una temperatura, un inyector, y un sistema de datos capaz de realizar la recogida de datos, integración y procesamiento de datos cromatográficos.
- b. Balanza analítica con una precisión de por lo menos 0,01 mg
- 25 c. Cilindros graduados de clase A o dosificadores calibrados de precisión equivalente o mejor
- d. Sistema de prueba de disolución equipado con el Instrumental 3 de la USP (cilindro alternativo)
- 30 e. Agitadores mecánicos/Placas agitadoras
- f. Cánulas de disolución de acero inoxidable, equipadas con accesorios Luer-Lock
- g. Filtros de jeringa, 25 mm, GHP, 0,45 µm
- 35 h. Jeringas, de 5-ml, de plástico y equipadas con Luer-Lock
- i. Cronómetro
- 40 j. Termómetro
- k. Tapas y cubiertas de evaporación
- l. Tapas de cilindro alternativo, inferiores y superiores
- 45 m. Tamices de acero inoxidable de malla 10 y malla 20

Materiales

50 **[0051]**

Tabla 5. Lista de materiales usados en el procedimiento de disolución

Materiales	Marca/Grado*
Agua (H ₂ O)	MilliQ, USP o equivalente [‡]
Dioxano	Grado ACS o equivalente
Miniesferas de hidróxido de sodio (NaOH)	Grado ACS o equivalente
Ivermectina	Referencia estándar de pureza conocida
Pamoato de pirantel	Referencia estándar de pureza conocida
*Puede utilizarse una pureza equivalente o superior de diferentes vendedores	
[‡] Cualquier agua de calidad pura puede utilizarse con la condición de que no existan picos de interferencia o inesperados en la inyección objetivo del agua	

Condiciones de disolución**[0052]**

5

Tabla 6. Condiciones de disolución

Instrumental	Instrumental 3 (cilindro alternativo)
Volumen de medio	1-l para todos los tamaños de dosificación masticables
Baño María y temperaturas del recipiente	37,0° C \pm 0,5° C
Velocidad de agitación	55 DPM
Tiempos de muestreo [€]	2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 24 horas
Volumen de muestra	5-ml en cada tiempo de muestreo designado
Reemplazo de medio	Sin reemplazo
Filtro de muestra	25 mm, GHP, 0,45 μ m
[€] Los tiempos de muestreo representan un perfil de disolución completa. Puede utilizarse un solo tiempo de muestreo (p. ej., punto de tiempo Q) durante un análisis de rutina.	

Condiciones de HPLC**[0053]** Se utilizaron condiciones apropiadas de HPLC para analizar la ivermectina y el pamoato de pirantel.

10

Preparación de la solución**[0054]** El medio de disolución se preparó de acuerdo a lo siguiente, aunque la preparación se pueda escalar proporcionalmente hacia arriba o hacia abajo, la proporción de los componentes debe permanecer sustancialmente la misma:

15

1. Medio de disolución: (80 % de Hidróxido de sodio 1M en agua: 20 % de dioxano)

20

Ejemplo de preparación: Disolver 400 gramos de miniesferas de hidróxido de sodio en 8 litros de agua. Añadir 2 litros de dioxano y mezclar completamente.

2. Preparación estándar: Utilizando el medio de disolución, preparar las soluciones estándar de pamoato de pirantel e ivermectina a la concentración apropiada para adecuarlas al análisis de muestras utilizando la HPLC.

25

3. Preparación de muestras de disolución:

30

a. Inspeccionar visualmente el instrumental de la prueba de disolución para asegurarse de que está adecuadamente configurado. Verificar que el baño María contiene un volumen apropiado para mantener la temperatura de los contenidos del recipiente a 37,0° C \pm 0,5° C durante toda la prueba. Adicionalmente, inspeccionar y verificar visualmente el instrumental y los materiales de la prueba por si hubiera fisuras, filtraciones o suciedad.

35

b. Dispensar 1-l de medio de disolución en cada uno de los seis recipientes. Cubrir los recipientes con las cubiertas de evaporación y asegurarse de que la cubierta de evaporación del baño María (de estar instalada) se encuentra en su lugar.

40

c. Equilibrar el baño María y el medio de disolución en cada recipiente a 37,0° C \pm 0,5° C. Registrar la temperatura de cada recipiente y el baño María.

45

d. Equipar cada una de las seis jeringas con cánulas de muestreo de acero inoxidable.

50

e. Seleccionar aleatoriamente seis masticables y examinar cada uno para verificar que está intacto, sin astillas, grietas o roturas. Pesar con precisión cada masticable y registrar el peso.

55

f. Equipar cada tapa superior con tamices de acero inoxidable de malla 20 y cada tapa inferior con tamices de acero inoxidable de malla 10. Cerrar herméticamente las tapas inferiores en sus cilindros alternativos de 100 mm de vidrio. Mantener el cilindro alternativo horizontalmente y deslizar el masticable en su cilindro alternativo respectivo para que, de esta manera, el masticable quede por encima del tamiz de la tapa inferior. Cerrar herméticamente las tapas superiores en los cilindros alternativos.

g. Mover el cabezal de accionamiento BIO-DIS a su posición sobre la fila designada. Una vez que el medio de disolución en cada uno de los recipientes se haya equilibrado a $37,0^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$, equipar con seguridad los ejes alternativos con sus tapas de evaporación, los anillos tóricos y los cilindros alternativos ensamblados, asegurándose de que estén centrados verticalmente.

h. Comenzar la prueba de inmersión y asegurarse de que los cilindros alternativos estén centrados verticalmente en la inmersión a través de las cubiertas de evaporación en los recipientes. Comprobar también que las tapas de evaporación encajen de forma segura en las cubiertas de evaporación para minimizar la evaporación durante toda la prueba.

i. En el punto de tiempo designado de 2 horas, pausar el movimiento alternativo mediante la elevación de los cilindros alternativos desde los recipientes. Dejar un tiempo de retención de goteo de ~15 segundos. Hacer descender las cánulas de muestreo en el medio de disolución y retirar el espécimen desde una zona a medio camino centrada entre la superficie del medio y el fondo del recipiente. Asegurarse de no sumergir las cánulas de muestreo en el medio de disolución hasta después del tiempo de goteo. Todos los recipientes deben ser muestreados dentro de un minuto.

j. Reanudar la prueba en cuanto se retiren todas las muestras del punto de tiempo de muestreo de 2 horas. Asegurarse de que los cilindros alternativos estén centrados verticalmente en la inmersión a través de las cubiertas de evaporación en los recipientes. Comprobar también que las tapas de evaporación encajen de forma hermética en las cubiertas de evaporación para minimizar la evaporación durante toda la prueba.

k. Retirar la jeringa de la cánula y equipar cada jeringa con un filtro de jeringa. Recoger aproximadamente 1 ml del filtrado del espécimen en un vial de HPLC. Cerrar bien la tapa del vial de HPLC para su análisis.

l. Desechar los restos del filtrado y re-equipar la misma jeringa en su cánula de muestreo respectivo. Nota: Puede utilizarse el mismo conjunto de cánula-filtro y jeringa para sus recipientes respectivos durante toda la prueba

de disolución;

m. Repetir las etapas i, j, k y l en cada uno de los puntos de tiempo restantes de 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 24 horas; y

n. Registrar la temperatura del baño María y el medio de disolución en cada uno de los seis recipientes al finalizar la prueba para asegurarse de que cada recipiente se

mantuvo a $37,0^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$.

Cálculos

Para concentración de analito en un solo punto:

[0055] La concentración del analito en el punto de tiempo enésimo se calcula mediante:

$$C_n = \frac{A_n}{A_s} \times \frac{W_s}{D_s} \times P$$

[0056] El porcentaje (%) de analito disuelto en el punto de tiempo enésimo se calcula mediante:

$$\% \text{ disuelto}_n = \left\{ C_n \times [1000 - V_r(n - 1)] + V_r \sum_{i=1}^{n-1} C_i \right\} \times 100/LC$$

donde:

C_n = Concentración del analito en el punto de tiempo enésimo (mg)

A_n = Área de pico de analito en el cromatograma de muestra (en el punto de tiempo enésimo)

A_s = Área de pico promedio del analito en las soluciones estándar de agrupamiento

W_s = Peso del Estándar de referencia (mg)

D_s = Factor de dilución para Solución estándar de trabajo

ES 2 712 410 T3

P = Pureza del Estándar de referencia, expresado en forma decimal

1000 = Volumen Inicial del medio de disolución (ml)

5

LC = Especificaciones declaradas del analito (mg)

V_r = Volumen de espécimen del recipiente removido en cada punto de tiempo de muestreo (5 ml)

10 **[0057]** Los cálculos disueltos del porcentaje fueron por unidad de dosificación (1 masticable) de la especificación declarada teórica del analito para el peso masticable respectivo y no a partir del peso masticable individual registrado y real. El peso de cada masticable se registró únicamente con propósitos informativos.

15 **[0058]** Consulte la Tabla 7 para ver el cálculo del porcentaje de analito disuelto en cada uno de los puntos de tiempo de muestreo designados.

Tabla 7. Porcentaje de analito disuelto en cada uno de los puntos de tiempo de muestreo

Tiempo de muestreo	Porcentaje (%) de cálculos disueltos
2 h	% disuelto ₂ = $C_2(1000) \times 100 / LC$
4 h	% disuelto ₄ = $[C_4(995) + 5 \times C_2] \times 100 / LC$
6 h	% disuelto ₆ = $[C_6(990) + 5 \times (C_2 + C_4)] \times 100 / LC$
8 h	% disuelto ₈ = $[C_8(885) + 5 \times (C_2 + C_4 + C_6)] \times 100 / LC$
10 h	% disuelto ₁₀ = $LC_{10}(880) + 5 \times (C_2 + C_4 + C_6 + C_8)] \times 100 / LC$
12 h	% disuelto ₁₂ = $[C_{12}(875) + 5 \times (C_2 + C_4 + C_6 + C_8 + C_{10})] \times 100 / LC$
14 h	% disuelto ₁₄ = $[C_{14}(870) + 5 \times (C_2 + C_4 + C_6 + C_8 + C_{10} + C_{12})] \times 100 / LC$
24 h	% disuelto ₂₄ = $[C_{24}(865) + 5 \times (C_2 + C_4 + C_6 + C_8 + C_{10} + C_{12} + C_{14})] \times 100 / LC$

Use la especificación declarada y teórica según la Tabla 8 para los cálculos:

20

Tabla 8. Especificación declarada del masticable

Ivermectina teórica mg/masticable	Pamoato de pirantel teórico mg/masticable
34,0	81,0
68,0	163,0
136,0	326,0
272,0	652,0

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para determinar la cantidad de por lo menos un principio farmacéutico activo (API) hidrofóbico liberado de una forma de dosificación sólida farmacéutica de estilo matriz, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 5
- a. dejar que dicha forma de dosificación sólida libere el principio activo en un medio de disolución que comprende
- i. de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 95 % de NaOH 1M, o una cantidad equivalente de KOH, LiOH o (NH₄)OH en agua; y
- 10
- ii. de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de un disolvente orgánico; y
- b. determinar la cantidad de principio activo en la solución.
- 15
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 5 % del disolvente orgánico.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 10% del disolvente orgánico.
- 20
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 15% del disolvente orgánico.
- 25
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 20% del disolvente orgánico.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 25% del disolvente orgánico.
- 30
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre dioxano, DMI, DMSO, THF, y combinaciones de los mismos.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el NaOH 1M en agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 80 % y el disolvente orgánico está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 %.
- 35
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico es dioxano.
10. Uso de un medio de disolución que comprende:
- 40
- a. de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 95 % de NaOH 1M, o una cantidad equivalente de KOH, LiOH o (NH₄)OH en agua; y
- b. de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % de un disolvente orgánico;
- 45
- para disolver una forma de dosificación sólida de estilo matriz, que contiene un ingrediente multiactivo.
11. Uso según la reivindicación 10, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 5 % del disolvente orgánico.
- 50
12. Uso según la reivindicación 11, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % del disolvente orgánico.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20% del disolvente orgánico.
- 55
14. Uso según la reivindicación 13, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25% del disolvente orgánico.
- 60
15. Uso según la reivindicación 14, en el que el medio de disolución comprende más de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40% del disolvente orgánico.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre dioxano, DMI, DMSO, THF, metanol, y combinaciones de los mismos.
- 65

17. Uso según la reivindicación 16, en el que el NaOH 1M en agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 80 % y el disolvente orgánico está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 %.
18. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la liberación del principio activo se lleva a cabo en un aparato de disolución seleccionado de entre un cilindro de movimiento alternativo y un aparato de paleta.
19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el aparato de disolución es un cilindro de movimiento alternativo, que se fija para agitar a entre aproximadamente 50 y 60 inmersiones por minuto (dpm).
- 10 20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 18 y 19, en el que la forma de dosificación sólida comprende uno o más ingredientes seleccionados de carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja.
21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que la forma de dosificación sólida comprende carne de res, sebo, mazorca de maíz y proteína de soja.
- 15 22. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que la prueba de disolución se utiliza para determinar la calidad lote a lote de una forma de dosificación sólida.
23. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que la prueba de disolución se utiliza para analizar la vida útil de conservación de una forma de dosificación sólida.
24. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el muestreo se realiza dentro de las 24 horas después de colocar la forma de dosificación sólida en el medio de disolución.
- 25 25. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:
- a. llenar un recipiente con entre aproximadamente 300 ml y aproximadamente 1000 ml del medio de disolución descrito en las reivindicaciones 10 a 17;
- 30 b. elevar la temperatura del medio de disolución;
- c. depositar una forma de dosificación sólida farmacéutica de estilo matriz dentro del recipiente;
- d. acoplar un cilindro alternativo a una velocidad de agitación de entre aproximadamente 50 dpm y 60 dpm;
- 35 e. permitir que la forma de dosificación se disuelva completamente durante aproximadamente 24 horas; y medir la concentración de los API utilizando la HPLC.

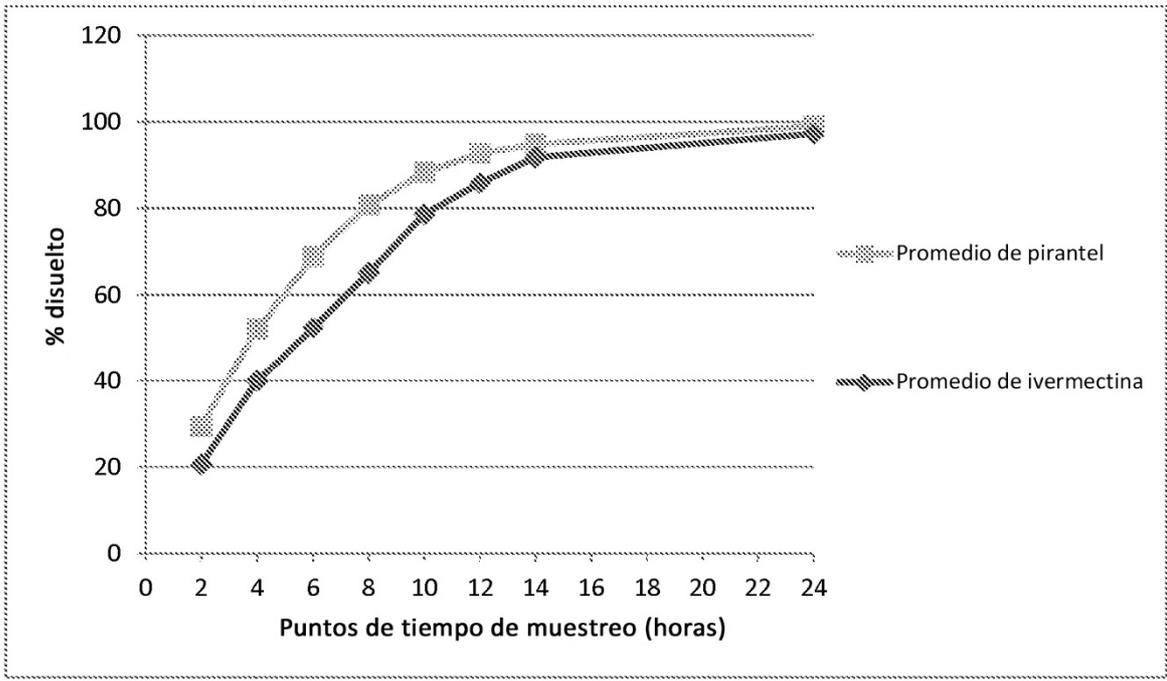


FIG. 1