

Influence of Dissolution Vessel Capacity for Predicting Hypothetical Drug Plasma Concentrations

Raúl MEDINA-LÓPEZ *, Jonathan LARA-VELOZ & Felipe D. REYES-RAMÍREZ

*Departamento Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco, Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud
Alcaldía Coyoacán, CP 04960 Mexico City, Mexico.*

SUMMARY. The USP dissolution conditions with 1-L vessels are well established; however, limitations due to analytical sensitivity or small liquid samples may warrant the use of non-pharmacopeial methods. The mini-vessel is a scaled-down version of the USP-vessel with 1/3 of the dimension of the USP standard vessel. In this study, dissolution studies of nine pediatric suspensions of benzoyl metronidazole, ibuprofen, and mebendazole were performed with mini-vessels and USP-vessels. Dissolved drugs were calculated from 10 to 60 min using derivative spectrophotometric methods. Simulated plasma levels were calculated using published pharmacokinetic information and dissolution data for each vessel type. Significant differences in some dissolution parameters were observed ($p < 0.05$). In most cases, the f_2 values were > 50 and the Weibull function better described drug release. Prediction errors for C_{max} and $AUC_{0-inf} < 10\%$ were found with the reference formulation of each drug using mini-vessels and with a generic formulation of benzoyl metronidazole using the USP-vessels. The proposed ideal setting to predict drug levels from these pediatric suspensions includes mini-vessels. Corroborating findings from human studies using the formulations used are necessary.

RESUMEN. Las condiciones de disolución con vasos de 1-L están bien establecidas, sin embargo, limitaciones por la sensibilidad analítica o muestras líquidas pequeñas requieren el uso de métodos no farmacopeicos. El mini-vaso es una versión escalada del vaso estándar USP con 1/3 de la dimensión del vaso-USP. En este trabajo, estudios de disolución con nueve suspensiones pediátricas de benzoilo de metronidazol, ibuprofeno y mebendazol se llevaron a cabo con los mini-vasos y los vasos-USP. Los fármacos se determinaron de 10 a 60 min con métodos espectrofotométricos derivativos. La simulación de los niveles plasmáticos se calculó con información farmacocinética y datos de disolución de cada tipo de vaso. Diferencias significativas se observaron con algunos parámetros de disolución ($p < 0.05$). En la mayoría de los casos, se encontraron valores de $f_2 > 50$ y la función de Weibull describió mejor la liberación del fármaco. Errores de predicción para C_{max} y $ABC_{0-inf} < 10\%$ se encontraron con la formulación de referencia de cada fármaco usando los mini-vasos y una formulación genérica de benzoil metronidazol con los vasos-USP. La condición ideal para predecir los niveles de fármaco de las suspensiones utilizadas, incluye mini-vasos. Son necesarios estudios en humanos con estas formulaciones para corroborar los resultados obtenidos.

KEYWORDS: benzoyl metronidazole, convolution, ibuprofen, mebendazole, mini-vessels, suspensions

* Author to whom correspondence should be addressed. Email: rmlopez9@hotmail.com