

# ESTÍMULO AL PROCESO DE REVISIÓN

Los artículos de estímulo no necesariamente reflejan las políticas de la USPC o del Consejo de Expertos de la USP

## Métodos de pruebas in vitro de liberación para formulaciones farmacéuticas de aplicación parenteral

Vivian Gray,<sup>a</sup> Susan Cady,<sup>b</sup> David Curran,<sup>c</sup> James DeMuth,<sup>d</sup> Okponanabofa Eradiri,<sup>e</sup> Munir Hussain,<sup>f</sup> Johannes Krämer,<sup>g</sup> John Shabushnig,<sup>b</sup> Erika Stippler,<sup>h,i</sup>

---

### RESUMEN

La evaluación in vitro de liberación de fármacos de formulaciones farmacéuticas de uso parenteral podría beneficiarse de más guías reglamentarias e información farmacopeica, ya que forma parte de las expectativas actuales para la aprobación de productos farmacéuticos. En este artículo de *Estímulo* se discuten los métodos in vitro de liberación de fármacos para las formulaciones farmacéuticas que no están en solución, y se exploran los desafíos que supone el uso de estos métodos para cada tipo de formulación.

---

### INTRODUCCIÓN

Este artículo de *Estímulo* es el resultado del trabajo de algunos miembros del Subcomité de Capítulos Generales de Formas Farmacéuticas sobre Productos Parenterales. El subcomité está de acuerdo con el contenido de este artículo y lo respalda.

Los medicamentos de administración parenteral incluyen formulaciones farmacéuticas tanto inyectables como de implante. Las inyecciones se administran a través del tejido de barrera externo, mientras que los implantes se colocan dentro del cuerpo para permitir la administración directa de los fármacos en el sistema circulatorio o en el área local. Las inyecciones se presentan como soluciones, suspensiones o suspensiones con un componente de liberación modificada. Inmediatamente antes de la administración, se pueden reconstituir las formulaciones farmacéuticas a partir de polvos estériles para generar soluciones, suspensiones y emulsiones. En esta categoría también se incluyen las combinaciones de fármaco y dispositivo, como los estents.

En *Formas Farmacéuticas* (1151) (1) se encuentran las definiciones y descripciones de estas formas farmacéuticas, así como una breve información sobre su composición y proceso de producción.

En el caso de formulaciones farmacéuticas parenterales (que no están en solución), el objetivo tanto de las pruebas de calidad como de desempeño del producto es ofrecer garantía de calidad, reproducibilidad, confiabilidad y desempeño partida por partida. Las pruebas de calidad del producto se realizan para evaluar atributos tales como la valoración, identificación, impurezas, partículas y materia extraña, esterilidad, endotoxinas bacterianas, contenido de agua, contenido de aluminio y uniformidad de contenido. Estas pruebas forman parte de la monografía farmacopeica [ver *Medicamentos Inyectables y en Implantes* (1) (2)].

La evaluación in vitro de liberación de fármacos para productos de uso parenteral que no están en solución podría beneficiarse de más guías reglamentarias e información farmacopeica. La selección de métodos puede representar un desafío por muchas razones, y cada formulación conlleva sus propios obstáculos particulares. *Procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación* (1092) (3) es un excelente material de referencia cuando se desarrolla el procedimiento de una prueba de liberación in vitro.

En este artículo de estímulo se discute cada uno de los tipos de formulación parenteral, y se incluye lo más destacado en cuanto a los desafíos particulares de cada formulación. Se ofrecen ejemplos de métodos para formulaciones actuales; estos ejemplos se obtuvieron de varias fuentes, entre ellas, la base de datos sobre métodos de disolución de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (4), informes de talleres (5,6), artículos de *Estímulo* del *Pharmacopeial Forum* (7, 8) previos y datos publicados. Para varias formulaciones farmacéuticas parenterales, se podrían aplicar los procedimientos que se describen en *Disolución* (711) (9), *Liberación de Fármacos* (724) (10), *Medicamentos para Mucosas—Pruebas de Desempeño* (1004) (11), o *Medicamentos Semisólidos—Pruebas de Desempeño* (1724) (12).

Debido a la naturaleza compleja de algunos productos de uso parenteral, los métodos de las pruebas in vitro de liberación de fármacos se presentarán con un enfoque individual en lugar de usar un modelo único; sin embargo, será útil la inclusión de enfoques generales y la presentación de opciones. Las formulaciones farmacéuticas parenterales de implante son formas de larga acción que proveen una liberación continua de fármaco(s), a menudo durante semanas, meses o años. Para la liberación sistémica, estas formas farmacéuticas se pueden colocar por vía subcutánea; para la liberación local, se pueden colocar en una región específica del cuerpo. Las condiciones de la prueba in vitro deben imitar aspectos específicos del ambiente fisiológico previsto, tales como la osmolaridad, el pH o la capacidad amortiguadora. Las condiciones sin exceso de medio pueden ser informativas en algunos casos.

Las pruebas de liberación de fármacos de algunas formas farmacéuticas parenterales podrían exigir el uso de equipos farmacopeicos modificados o no farmacopeicos. Por ejemplo, podría ser apropiado usar varios volúmenes de medio de

disolución con o sin agitación. Se ha demostrado que el uso de membrana de diálisis es beneficioso para el caso de algunas formulaciones inyectables de microesferas. También se han usado métodos de incubación. El análisis acelerado es una solución práctica para las pruebas de control de calidad; sin embargo, debe estar justificado como relevante en cuanto a la liberación en "tiempo real".

A pesar de ser recomendables, las correlaciones in vitro e in vivo tal vez no sean posibles para las formas farmacéuticas parenterales de liberación modificada debido a la complejidad de los mecanismos de liberación y a la falta de conocimiento sobre las condiciones de liberación in vivo.

## **SUSPENSIONES**

A pesar de que se considera que los liposomas, las microesferas y las nanosuspensiones son suspensiones, la discusión en esta sección está limitada a las formulaciones de fármacos con poca solubilidad en agua o fármacos formulados con un componente de liberación controlada, que normalmente está en suspensión en un medio acuoso.

### **Nanosuspensiones**

En los casos en que las suspensiones exhiben, en principio, tamaños de partícula entre 1 y 100 nm, se llaman nanosuspensiones y tienen una tolerancia en cuanto a extensión de hasta 1000 nm (13). Esto sugiere que diluir la suspensión antes de las pruebas de disolución puede alterar de forma importante la liberación inherente de fármacos y/o las características de disolución.

Los parámetros más relevantes que se pueden modificar para las pruebas de desempeño in vitro son el contenido de disolventes orgánicos, los agentes tensioactivos y el pH de los medios. El intervalo fisiológico para las formas farmacéuticas inyectables es un pH aproximado de 7,4, y es más limitado que el de las formas farmacéuticas orales, incluso cuando se tienen en cuenta las condiciones fisiopatológicas. En el caso de sistemas osmóticos, se debe prestar atención a la osmolalidad de la composición del medio de liberación de fármacos in vitro. Los mecanismos de difusión pueden prevalecer en el caso de nanopartículas incrustadas o recubiertas (14).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. provee orientación sobre las pruebas de desempeño in vitro de formulaciones parenterales de liberación modificada o formulaciones farmacéuticas que contienen nanomateriales (13). Las pruebas in vitro de liberación deben basarse en los instrumentos farmacopeicos descritos en (711) (9) y (724) (10). Se considera que los pasos más importantes de las pruebas in vitro son la introducción de la suspensión en el vaso o celda y la separación de fases después del muestreo. Para la filtración se prefieren los filtros de membrana. Se ha demostrado que la filtración de flujo cruzado resulta ventajosa (15). Los sistemas farmacopeicos, como la canastilla o la paleta, y el aparato de celda de flujo permiten la introducción de la suspensión en una bolsa, que a menudo consiste en membranas de diálisis con corte molecular definido. En su defecto, se aplican técnicas de diálisis inversa con la suspensión distribuida en el volumen del medio de disolución.

Se ha demostrado que el uso de fibras ópticas in situ, combinado con la espectroscopía derivativa, permite la cuantificación del fármaco disuelto en presencia de la parte del ingrediente activo unido a la nanopartícula (16).

La composición del medio de liberación de fármacos puede mantenerse constante con respecto a los parámetros fisiológicos de pH (pH 7,4) y presión osmótica (285 mOsm/kg). Debido a la solubilidad del fármaco y los requisitos de una prueba acelerada, podría ser necesario añadir agentes tensoactivos [p. ej., Tween 80 o lauril sulfato de sodio (SLS)] y/o disolventes orgánicos. Las pruebas aceleradas se recomiendan ampliamente. Además de las pruebas in vitro de liberación de fármacos, tal vez sea necesario contar con datos sobre la actividad biológica del producto farmacéutico para llevar a cabo pruebas in vitro de desempeño apropiadas, especialmente si el ingrediente activo es un producto biológico, o en el caso de la localización blanco específica y la vía de administración.

### **Liposomas**

Los liposomas son microvesículas compuestas de una bicapa lipídica y/o una serie concéntrica de varias bicapas, separadas por compartimentos acuosos. Los compartimentos están formados por moléculas anfipáticas, como los fosfolípidos, que encierran un compartimento central acuoso. Generalmente, las formulaciones de liposomas comprenden el fármaco y lípidos, así como ingredientes inactivos no lipídicos y no liposómicos. En las formulaciones farmacéuticas liposomales, el fármaco es encapsulado en compartimentos acuosos o es intercalado dentro de las bicapas lipídicas.

La liberación de fármacos de formulaciones liposomales puede modificarse por la presencia de polietilenglicol (PEG) y/o colesterol u otros posibles aditivos. Es oportuno mencionar que se ha demostrado que la presencia de PEG en la superficie del transportador liposomal extiende el tiempo de circulación sanguínea, lo cual provoca una prolongada liberación del fármaco in vivo. A pesar de que la liberación de fármacos in vitro es uno de los atributos de calidad críticos (CQA, por sus siglas en inglés) útiles para la caracterización de formulaciones farmacéuticas liposomales, y de que se han realizado investigaciones exhaustivas sobre la técnica desde los años ochenta, el desarrollo de pruebas discriminatorias y confiables de liberación de fármacos in vitro para sistemas de liberación liposomales no ha llegado a ser universal.

La falta de equipos estándar y de métodos de uso común de evaluación de la liberación de fármacos de formulaciones farmacéuticas liposomales es evidente cuando se compara con otras formas farmacéuticas y sistemas de liberación de fármacos. Dos bases de datos sobre métodos de disoluciones, uno de la FDA y otro de la USP, no contienen pruebas in vitro de liberación de fármacos para liposomas. Sin embargo, hay una guía de la FDA sobre aspectos químicos, de fabricación y controles (CMC, por sus siglas en inglés) de liposomas (17). Actualmente, los desarrolladores de formulaciones farmacéuticas liposomales cuentan con métodos in vitro de liberación de fármacos patentados para su uso en el control de calidad de sus formulaciones. Es necesario que se lleven a cabo más actividades de colaboración entre la academia, la industria y los organismos reguladores para estandarizar las pruebas in vitro de liberación de fármacos de liposomas (18).

Las características de una prueba in vitro de liberación de fármacos para formulaciones farmacéuticas liposomales incluyen, entre otras, las siguientes:

- Imita las condiciones de liberación de fármacos in vivo
- Discrimina entre formulaciones liposomales de distintas composiciones
- Demuestra la ausencia de liberación de fármacos antes de que se alcance el tejido u órgano blanco
- Se basa en la aplicación prevista de la formulación
- Refleja la vía de administración para establecer una correlación in vitro in vivo (IVIVC, por sus siglas en inglés) confiable durante el desarrollo del fármaco

Es bien sabido que la liberación in vitro (incluyendo la disolución) de un fármaco a partir de un producto farmacéutico depende de la formulación. Por lo tanto, no es posible diseñar un método universal de liberación in vitro que pueda usarse para la caracterización de la liberación de fármacos de distintos tipos de liposomas. Así, es crucial la evaluación de la aptitud del método para el producto farmacéutico liposomal en cuestión. Los métodos de liberación de fármacos que más frecuentemente se citan en las publicaciones para el caso de los liposomas, y los equipos (o aparatos) asociados, se resumen en la *Tabla 1* (19).

**Tabla 1. Métodos comunes de liberación de fármacos para liposomas y equipos asociados**

Método	Tiempo de liberación	Daño liposomal	Muestreo continuo	Ventajas particulares	Limitaciones
Diálisis	Rápido y lento	No	Sí	Simple/económico	Condiciones de exceso de medio/dependiente de membrana
Diálisis fraccionada	Rápido y lento	No	Sí	Condiciones perfectas de exceso de medio	Es necesaria una mayor validación
Diálisis inversa	Rápido y lento	No	Sí/varias bolsas	Simple/tiempo de muestreo largo/económico	Membrana que limita la velocidad
Microdiálisis	Rápido y lento	No	Sí	Manipulación manual mínima	Fármaco dependiente
Ultracentrifugación	Lento	Sí	No	Fármaco independiente	Velocidad de sedimentación de componentes
Ultrafiltración centrífuga	Lento	Sí	No	Fuerza centrífuga baja	Obstrucción de filtro/deformación de partículas
Ultrafiltración a presión	Rápido y lento	Sí	No	Separación suave a baja presión	Obstrucción de filtro/deformación de partículas
Cromatografía de exclusión por tamaño	Rápido y lento	No	Sí	Selección de medios de filtrado	Es necesaria la presaturación de la columna
Método in situ	Rápido y lento	No	Sí	Medición directa	Polarografía y limitaciones en UV/visible
Método de flujo continuo	Rápido y lento	No	No/Sí	Mide la liberación directa	Obstrucción de filtro/limitaciones físicas
Aparato IV de la USP	Rápido y lento	No	Sí	Tiempo de muestreo largo	Grandes volúmenes de medio de liberación
Aparato I de la USP	Rápido y lento	No	Sí	Área superficial constante para la liberación	Difusión en dos etapas

Es aconsejable consultar con la agencia reguladora adecuada para confirmar la idoneidad de una prueba in vitro de liberación de fármacos desarrollada internamente para productos farmacéuticos liposomales antes de presentar la solicitud de aprobación.

### **Micropartículas (microesferas)**

En esta categoría se incluyen las inyecciones que contienen partículas de liberación prolongada; estas pueden ser partículas, micropartículas o microesferas. Hay dos desafíos distintos cuando se realiza una prueba in vitro de liberación de fármacos en esta forma farmacéutica. Primero, es probable que las partículas floten al introducirlas en el medio. Por eso, la mezcla no sería uniforme, ya que algunas de las partículas estarían flotando en la superficie del medio. Además, esta forma farmacéutica podría requerir un tiempo prolongado de evaluación, lo cual podría causar considerable evaporación del medio de disolución. La estabilidad química del fármaco disuelto en el medio también es algo que se debe considerar.

Cuando se está pensando en un aparato para inyecciones, la base de datos de la FDA (4) actualmente incluye 15 inyecciones, y se ofrecen métodos para 9 suspensiones inyectables. En la base de datos, cuando no se ofrece un método específico, las instrucciones establecen lo siguiente: "Desarrolle un método de disolución empleando el Aparato IV de la USP (celda de flujo) y, si corresponde, el Aparato II (paleta) o cualquier otro método apropiado, para la evaluación comparativa por parte de la agencia". En el caso de las 9 suspensiones inyectables para las cuales se ha ofrecido un método, los Aparatos son el 4 y 2 de la USP, y el medio incluye componentes tales como SLS, polisorbato, solución salina, azida sódica y agua, con una pequeña cantidad de etanol. Los intervalos de tiempo tienen una duración que va desde 45 min hasta incluso 168 h. Los métodos que emplean membrana de diálisis han sido comunicados en publicaciones (20), y se ha informado que los métodos de incubación (p. ej., los *Implantes de goserelina*, USP) (21) son métodos reglamentarios aprobados.

### **Emulsiones**

En el caso de las emulsiones, el fármaco suele estar atrapado en una fase dispersa de agua en aceite o de aceite en agua. Estas formulaciones parenterales requieren pruebas de desempeño in vitro menos complejas. Normalmente, los aparatos descritos en (711) (9), (1724) (12) y (1004) (11) podrían ser adecuados; estos aparatos incluyen el Aparato 2 de la USP, una celda vertical de difusión y un equipo de volumen reducido (p. ej., una minipaleta).

### **IMPLANTES**

Para el caso de los implantes de larga acción en particular, la prueba in vitro del desempeño del fármaco debería incluir un procedimiento para verificar que el fármaco se libera tal como fue previsto y para probar la robustez del producto farmacéutico. Puede que se usen pruebas de liberación de fármacos en tiempo real (a largo plazo) junto con pruebas aceleradas de liberación de fármacos. Algunas estrategias aceleradas incluyen temperaturas elevadas o un pH que no es neutro para aumentar la hidrólisis de los polímeros que controlan la velocidad. Cuando son necesarias pruebas a largo plazo, se debe prestar especial atención a la evaporación del medio de disolución y al crecimiento bacteriano. En la monografía de *Implantes de Goserelina* de USP, el aparato es un frasco sellado de incubación (21). También se emplean los Aparatos 4 y 7 (5–8). La base de datos de la FDA ofrece tres métodos para implantes: el Implante de Goserelina emplea un método de incubación, el Implante de Dexametasona emplea el Aparato 7 y el Implante de Clorhidrato de Buprenorfina emplea el Aparato 2.

### **ESTENTS LIBERADORES DE FÁRMACO**

Los estents liberadores de fármaco (DES, por sus siglas en inglés) son una combinación de un dispositivo y un fármaco, en el cual el fármaco suele estar dentro de una matriz polimérica que cubre un estent de metal. Así como en el caso de los implantes y las suspensiones de micropartículas de liberación controlada, la naturaleza de larga acción de los DES hace que sean necesarias pruebas largas para caracterizar por completo la liberación. Las pruebas largas conllevan los desafíos de la evaporación del medio y la estabilidad del fármaco en el medio. La posibilidad de obtener condiciones aceleradas es una importante consideración, ya que la liberación in vivo podría ocurrir durante un largo periodo de tiempo. Otras consideraciones son la colocación del DES en el aparato para una mezcla adecuada y el uso de un volumen pequeño de medio debido a la baja concentración del fármaco.

Hay métodos de pruebas de desempeño in vitro que sugieren el uso de un aparato con paleta de volumen reducido, el Aparato 4 de la USP o el Aparato 7 de la USP con soporte de estents, que emplean pequeños volúmenes de muestra (7). Para el DES aprobado, sirolimus, se usó el Aparato 4 de la USP (velocidad de flujo de 25 mL/min) con un medio de elución (50 mL) de 2% de SLS y 10% de acetonitrilo a pH 4,5 a 37° (22). Esta es una configuración de circuito cerrado.

El método necesita reflejar las fuerzas de transporte que son predominantes in vivo (23). Esto ha sido demostrado en métodos que emplean un aparato con celda de flujo que simula un vaso sanguíneo (24). Otro aparato que ha sido usado para pruebas de desempeño in vitro de DES son las celdas de incubación de distintos volúmenes y agitación desde 250 hasta 300 rpm a 37°, o el Aparato 7 de la USP con soportes oscilante de volumen pequeño en celdas de vidrio de 10 mL a velocidades de inmersión de 5 DPM o 40 DPM (25).

## PRODUCTOS PARENTERALES DE USO VETERINARIO

Hay muchos tipos distintos de formulaciones parenterales comercializadas en la industria veterinaria. La guía *FDA Center for Veterinary Medicine (CVM) Guidance for Industry N.º 238*, publicada en junio de 2016, ofrece orientación y estrategias para considerar, como parte del programa de desarrollo de pruebas de liberación de fármacos y especificaciones de productos (26). Los métodos de las pruebas de liberación de fármacos deberían desarrollarse en las primeras etapas del desarrollo del producto, para que puedan ser empleadas en la caracterización de las formulaciones que se usan en los ensayos de seguridad y eficacia. Los datos de liberación de fármacos de los lotes empleados en estos estudios respaldan las especificaciones de la prueba de liberación de fármacos en el momento en que el producto se libera y cuando vence. La orientación, por tipo de formulación, ofrecida en este artículo también debería considerarse para las formulaciones de uso veterinario. Un ejemplo reciente informado por Folger et al. describe el trabajo realizado en un producto farmacéutico de uso veterinario que consiste en un fármaco lipofílico disuelto en una matriz oleosa de baja viscosidad (27). Este trabajo incluye la identificación de un medio adecuado, que disuelve el fármaco a lo largo del tiempo sin degradarlo, y el desarrollo de un sistema y método que podrían emplearse en el laboratorio de control de calidad y que podrían discriminar un producto de calidad de uno que fue formulado o procesado de forma incorrecta.

Algunas formas farmacéuticas podrían ser físicamente más grandes que las formulaciones farmacéuticas convencionales para seres humanos, lo cual exigiría modificaciones del equipo de laboratorio. Algunas de estas formulaciones de uso veterinario están diseñadas para ofrecer un control a lo largo de una estación, al liberar el fármaco por períodos prolongados de tiempo. Es importante coordinar la estrategia del método in vitro de liberación de fármacos para el desarrollo del producto con el método de control de calidad (QC, por sus siglas en inglés) para la liberación del producto. Esta estrategia es útil en el manejo del ciclo de vida del producto para apoyar los posibles cambios de producción.

**Tabla 2. Posibles aparatos para los procedimientos de evaluación de la liberación in vitro de formulaciones parenterales**

Sección del Capítulo General (1)	Aparato
<b>Soluciones</b>	
Acuosa	Ninguno
Oleosa	Aparato 2
<b>Polvos (para solución)</b>	Ninguno
<b>Suspensiones</b>	Aparato 2, Aparato 4, volumen reducido, celda de diálisis
Nanosuspensiones	Aparato 2, Aparato 4, celda de diálisis
Liposomas	Aparato 1, Aparato 2, Aparato 4, celda de diálisis
Micropartículas (microesferas)	Aparato 2, Aparato 4, frasco de incubación, celda de diálisis
<b>Polvos estériles para suspensiones</b>	Ver <i>Suspensiones</i>
<b>Emulsiones</b>	Aparato 2, aparato de volumen reducido, celda de difusión vertical
<b>Implantes</b>	Aparato 2, Aparato 4, frasco de incubación, Aparato 7
<b>Estents liberadores de fármaco</b>	Aparato 7, Aparato 4, celda de flujo modificada
<b>Formados in-situ</b>	Ver <i>Implantes</i>

### CONCLUSIONES

A pesar de que las agencias reguladoras, la industria y la academia reconocen la necesidad de demostrar el desempeño in vitro, actualmente no hay guías farmacopeicas ni reglamentarias. El Subcomité sobre Productos Parenterales de la USP tiene interés en recibir comentarios sobre este artículo de *Estímulo* para colaborar con el desarrollo de un capítulo general informativo complementario sobre la liberación in vitro de formulaciones farmacéuticas parenterales. Envíe sus comentarios a Desmond Hunt, [dgh@usp.org](mailto:dgh@usp.org).

Los autores declaran que no existen conflictos de interés aparentes o reales relacionados al tema que se trata en este artículo de *Estímulo*. Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores. No se pretende ni se debe inferir el respaldo o aprobación oficial por parte de estas organizaciones.

### REFERENCIAS

1. USP. *Pharmaceutical Dosage Forms* (1151). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2017:7425-7450.
2. USP. *Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests* (1). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2017:5915-5921.
3. USP. *The Dissolution Procedure: Development and Validation* (1092). En: *USP 41-NF 36*. Rockville, MD: USP; 2017:7178-7198.
4. Food and Drug Administration. Dissolution Methods Database.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>. Consultado el 22 de mayo de 2018.

5. Burgess D, Hussain A, Ingallinera T, Chen M. Assuring quality and performance of sustained and controlled released parenterals: AAPS Workshop Report, Co-Sponsored by FDA and USP. *Pharm Res.* 2002;19(11):1761-1768.
6. Brown C, Friedel H, Barker A, Bushe L, Keitel S, Cecil T, et al. FIP/AAPS joint workshop report: Dissolution/ in vitro release of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech.* 2011;12(2):782-794.
7. Shah V, DeMuth J, Hunt D. Performance tests for parenteral dosage forms. *Pharm Forum.* 2015;41(3).
8. Burgess D, Clarke B, Hampson-Carlin M, Shah P. Critical quality and performance parameters for modified- release parenteral dosage forms. *Pharm Forum.* 2005;31(6).
9. USP. *Dissolution* (711). *USP 41-NF 36.* Rockville, MD: USP; 2017: 6459-6469.
10. USP. *Drug Release* (724). *USP 41-NF 36.* Rockville, MD: USP; 2017: 6471-6478.
11. USP. *Mucosal Drug Products—Performance Tests* (1004). En: *USP 41-NF 36.* Rockville, MD: USP; 2017: 6699-6702.
12. USP. *Semisolid Drug Products—Performance Tests* (1724). En: *USP 41-NF 36.* Rockville, MD: USP; 2017: 7944- 7956.
13. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: Drug products, including biological products, that contain nanomaterials. December 2017.
14. Guillot A, Limberger M, Kramer J, Lehr C-M. In situ drug release monitoring with a fiber-optic system: Overcoming matrix interferences using derivative spectrophotometry. *Dissolut Technol.* 2013;20(2):15-19.
15. Schichtel J. Dissertation. Determination of the Dissolution Behavior of Celecoxib-Eudragit E 100-Nanoparticles using Cross-Flow Filtration. Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2016.
16. Türeli AD. Dissertation. Nanoparticle Preparation Process Using Novel Microjet Reactor Technology for Enhancing Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Drugs. Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2005.
17. Food and Drug Administration. Guidance for industry: liposomal drug products—chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability; and labeling documentation. April 2018.
18. Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(3):297-315.
19. Solomon D, Gupta N, Mulla NS, Shukla S, Guerrero YA, Gupta V. Role of in vitro release methods in liposomal formulation development: challenges and regulatory perspective. *AAPS J.* 2017;19(6):1669-1681.
20. Kostanski J, Deluca P. A novel in vitro release technique for peptide-containing biodegradable microspheres. *AAPS Pharm Sci.* 2000;1(1):30-40.
21. USP. *Goserelin Implants.* En: *USP 41-NF 36.* Rockville, MD: USP; 2017:1985-1989.
22. Merciadiez M, Mehta A, Patel A, Wang A. A novel method for the elution of sirolimus (Rapamycin) in drug eluting stents. *Dissolut Technol.* 2011;18(4):37-42.
23. Seidlitz A, Weitschies W. In vitro dissolution methods for controlled release parenterals and their applicability to drug eluting stent testing. *J Pharm Pharmacol.* 2012;64:969-985.
24. Seidlitz A, Nagel S, Semmling B, Grabow N, Sternberg K, Weitschies W. Biorelevant dissolution testing of drug eluting stents. Experiences with a modified flow-through cell setup. *Dissolut Technol.* 2011;18(4):26-34.
25. Seidlitz A, Schick W, Reske T, Senz V, Grabow N, Peterson S, et al. In vitro study of sirolimus release from a drug - eluting stent: Comparison of the release profiles obtained using different test setups. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:328-338.
26. US Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine. Guidance for industry #238. Modified release veterinary parenteral dosage forms: Development, evaluation and establishment of specifications. June 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM481721.pdf>. Consultado el 22 de mayo de 2018.
27. Priddy TS, Roush RR, Bryson L. and Folger M. Characterization of the in vitro drug exchange profile of a modified- release parenteral solution for veterinary use. *Dissolut Technol.* 2017;24(1):6-12.

---

<sup>a</sup> V. A. Gray Consulting, Inc, Hockessin, DE.

<sup>b</sup> Boehringer Ingelheim Animal Health, North Brunswick, NJ.

<sup>c</sup> GlaxoSmithKline R&D, King of Prussia, PA.

<sup>d</sup> University of Wisconsin, Madison, WI.

<sup>e</sup> Food and Drug Administration, Silver Spring, MD.— Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente las de la FDA. No se pretende conseguir el apoyo o respaldo de la Administración de Alimentos y Medicamentos ni debe inferirse tal cosa.

<sup>f</sup> Bristol-Myers Squibb Company, New Brunswick, NJ. (jubilado).

<sup>g</sup> PHAST, Homburg, Germany.

<sup>h</sup> Insight Pharma Consulting, LLC, Marshall, MI.

<sup>i</sup> United States Pharmacopeia, Rockville, MD.

<sup>j</sup> Enviar toda correspondencia a: Desmond G Hunt, Principal Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel: +1.301.816.8341; correo electrónico: [dgh@usp.org](mailto:dgh@usp.org)