

Farmakoen askapena

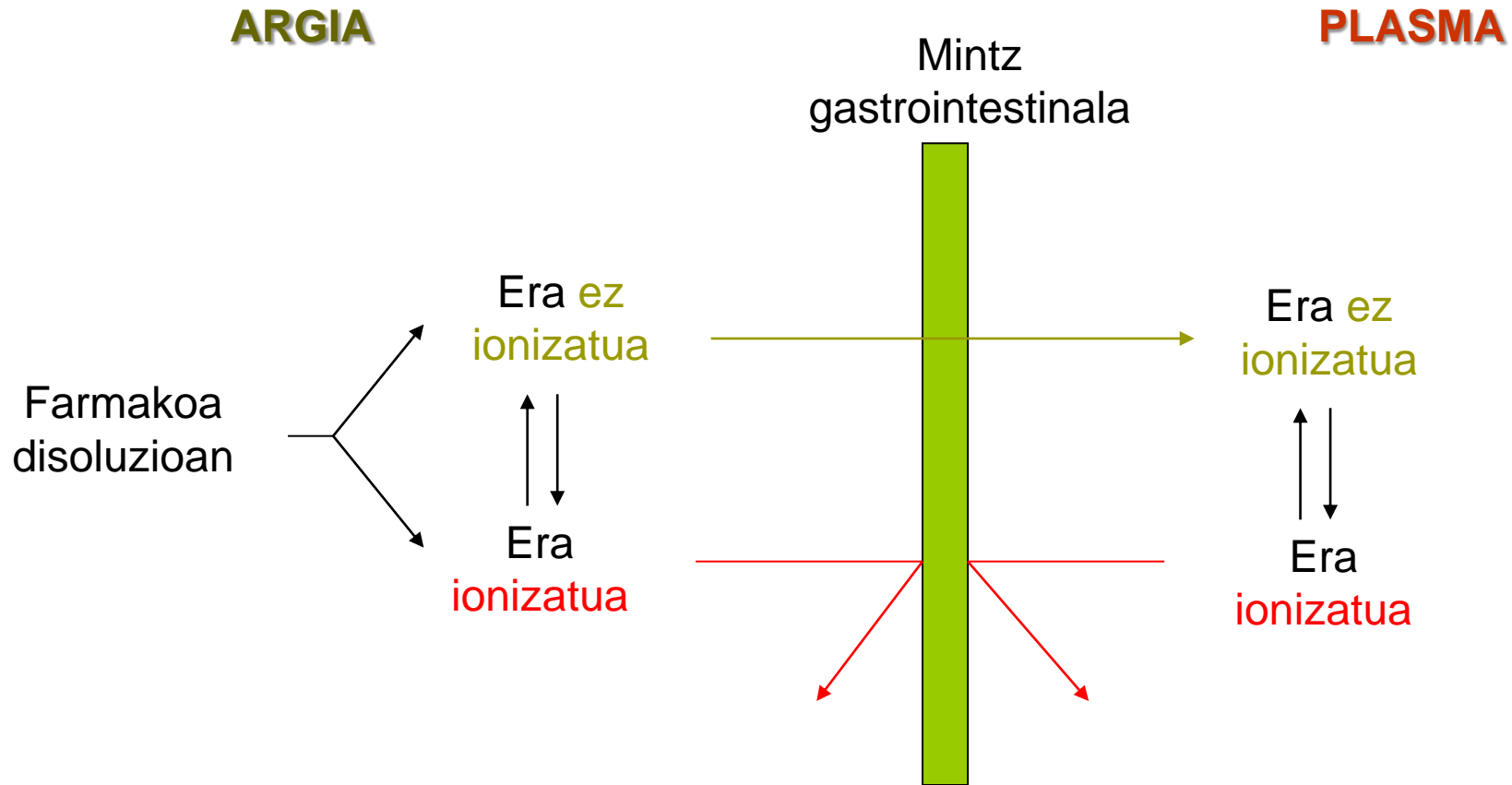


3. gaia

Edukien indizea

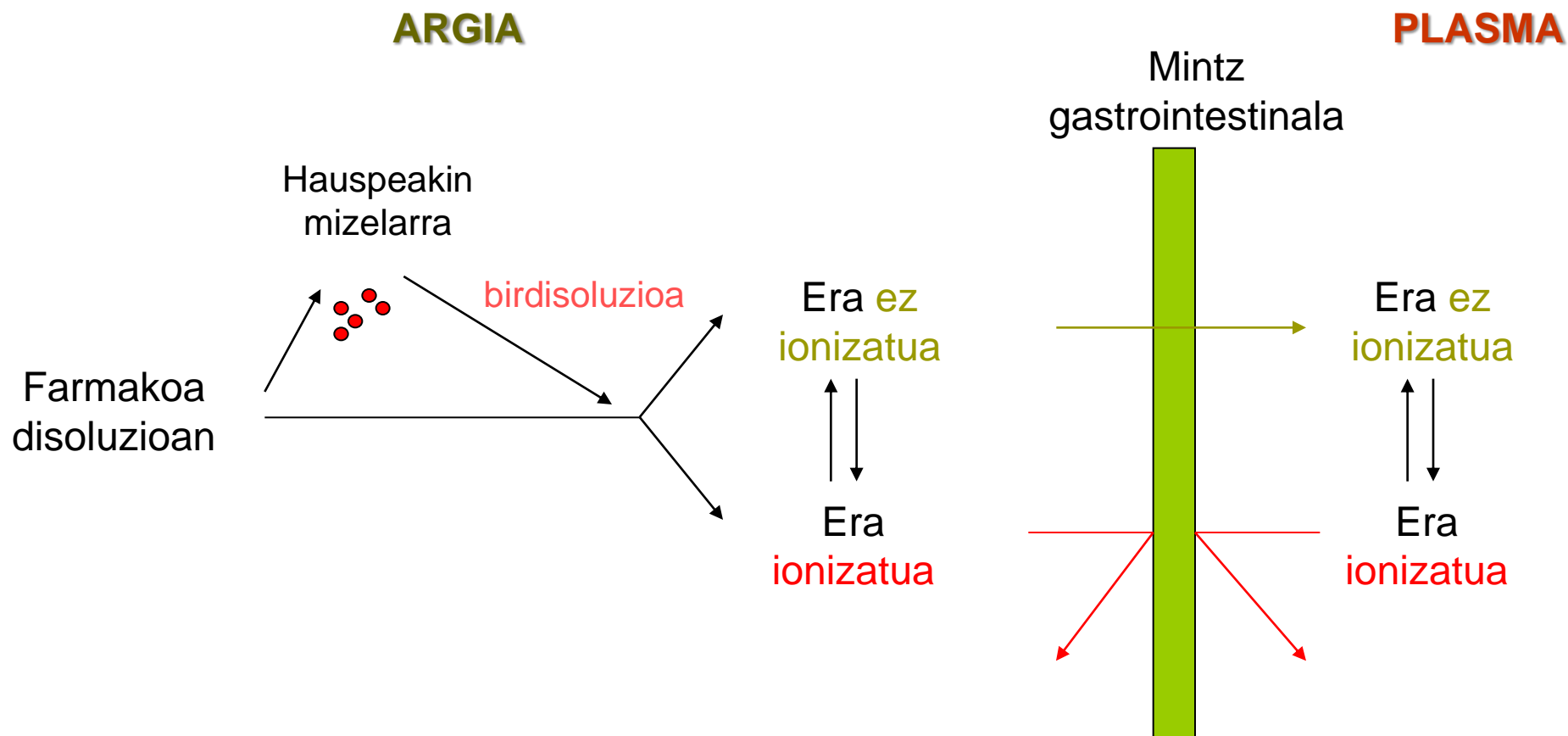
- ❑ Sarrera
- ❑ Askapenaren faseak
 - ❑ Disgregazioa
 - ❑ Disoluzioa
 - ❑ Difusioa
- ❑ Disoluzioa
- ❑ Disoluzioan eragina duten faktoreak
- ❑ Disoluzio prozesuaren eta xurgapen prozesuaren arteko erlazioa
- ❑ Disgregazio saioak
- ❑ Disoluzio saioak
- ❑ Disoluzio zinetika
- ❑ Askapen aldatuko forma farmazeutikoak

Farmakoen askapena



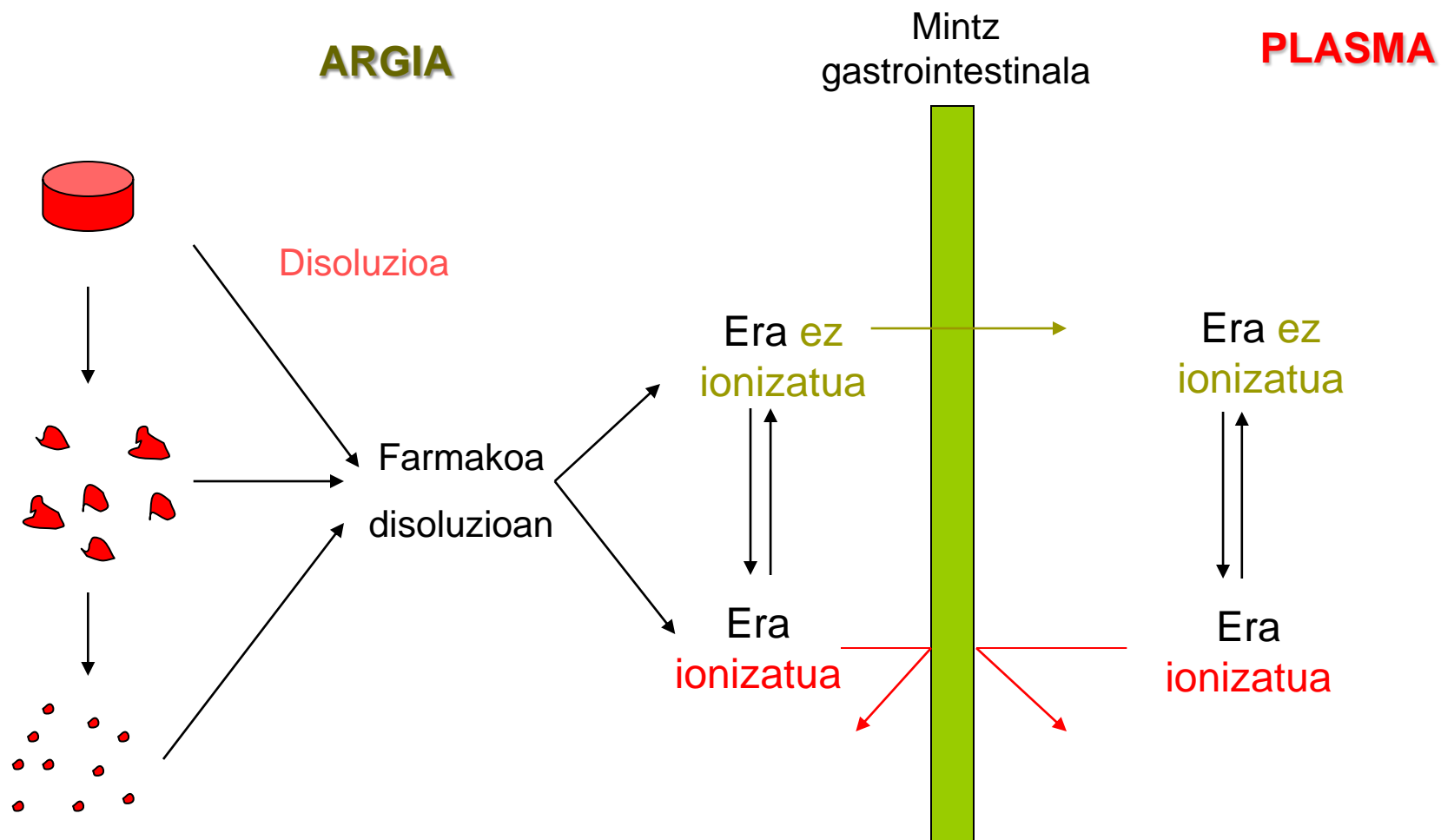
Farmakoa **disoluzioan** dagoenean, askapen prozesuan parte hartzen duten urratsak

Farmakoen askapena



Askapen prozesuan parte hartzen duten urratsak farmakoa **disoluzioan** administratzen denean eta xurgatu baino lehen **hauspeatzen** denean

Farmakoen askapena

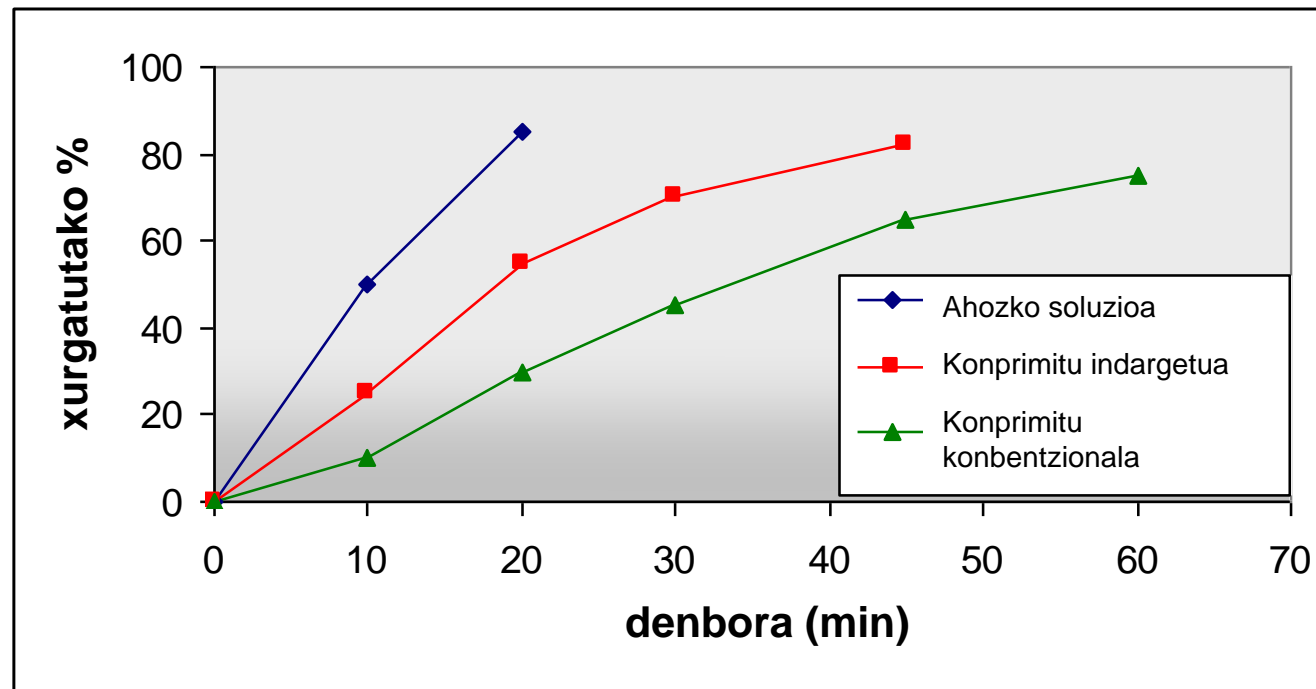


Farmakoaren administrazioa **dosifikazio forma** solidoan

Farmakoen askapenean ematen diren faseak

- ❑ Disgregazioa (konprimituak)
- ❑ Disoluzioa
- ❑ Difusioa

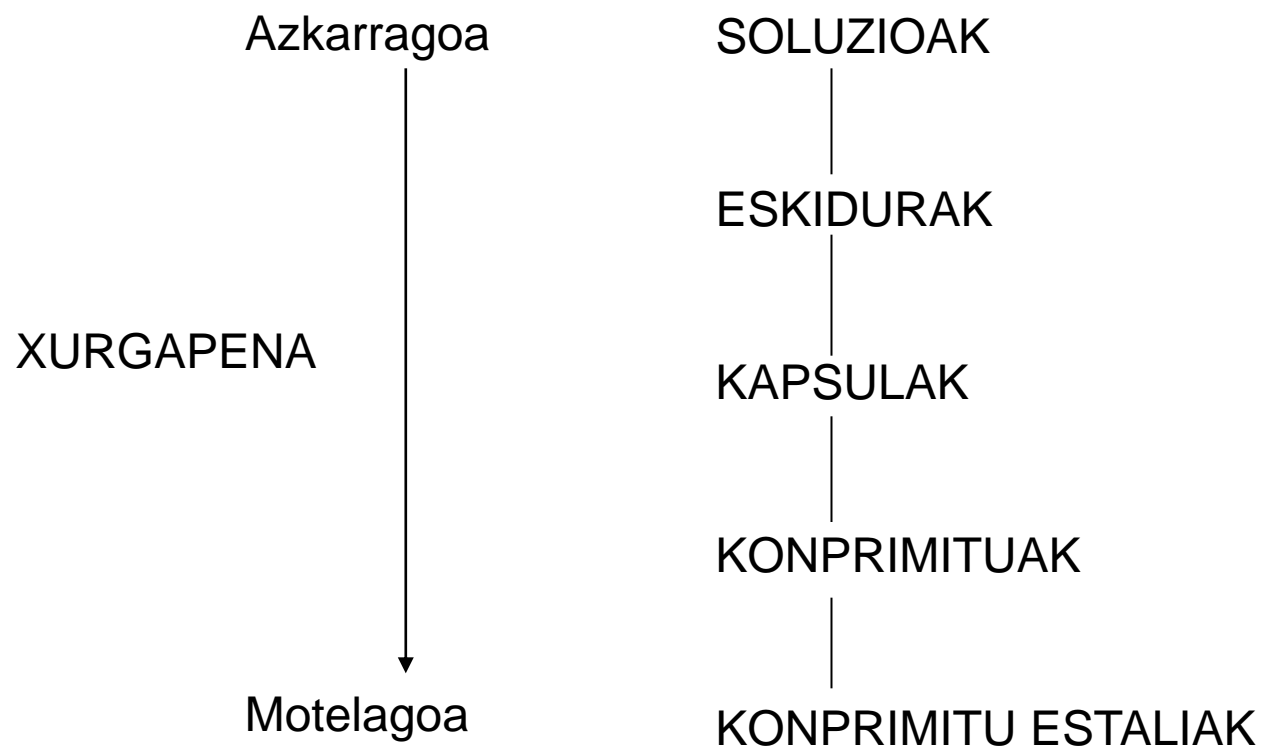
Farmakoen askapenean ematen diren faseak



Aspirinaren xurgapen profila aho-bidetik 650 mg-ko disoluzioa, konprimitu konbentzionala eta konprimitu indargetua

Iturri honetatik aldatua: Levy G, Leonards JR, Procknal J.A. Interpretation of in vitro dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets. J Pharm Sci 1967 56(10):1365-7.

Farmakoen askapenean ematen diren faseak



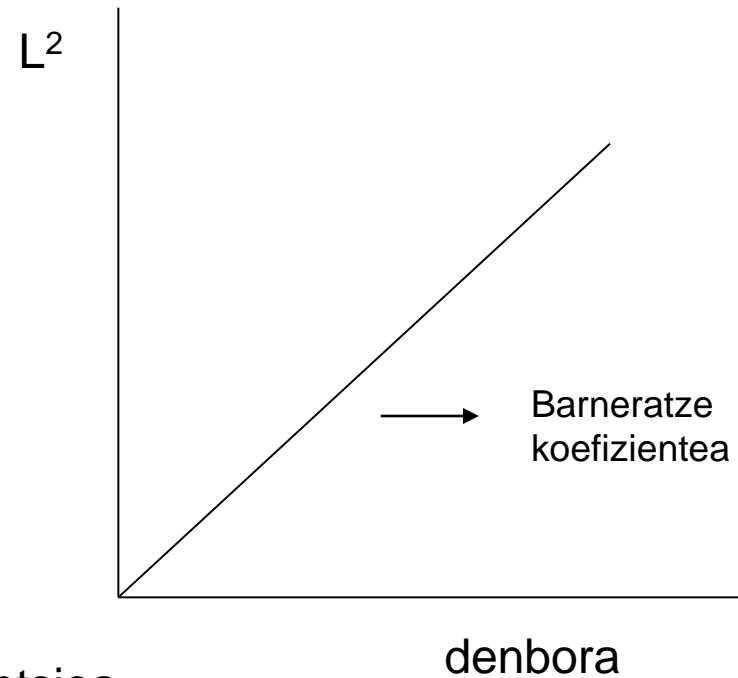
Disgregazioa

Peek Mc Lean-en edo Wasburn-en ekuazioa

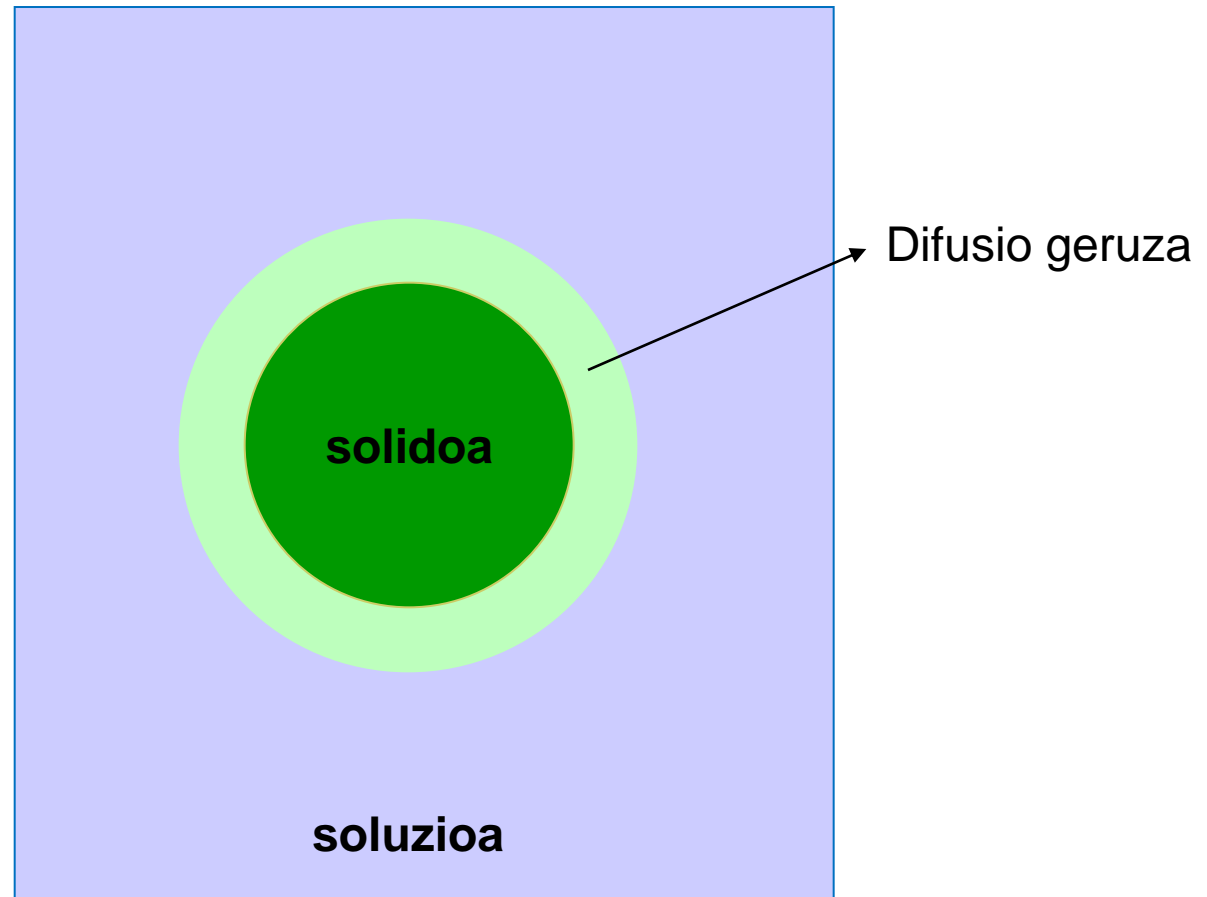
$$L^2 = r \gamma \cos\theta t / 2\eta$$

$$L^2 = K t$$

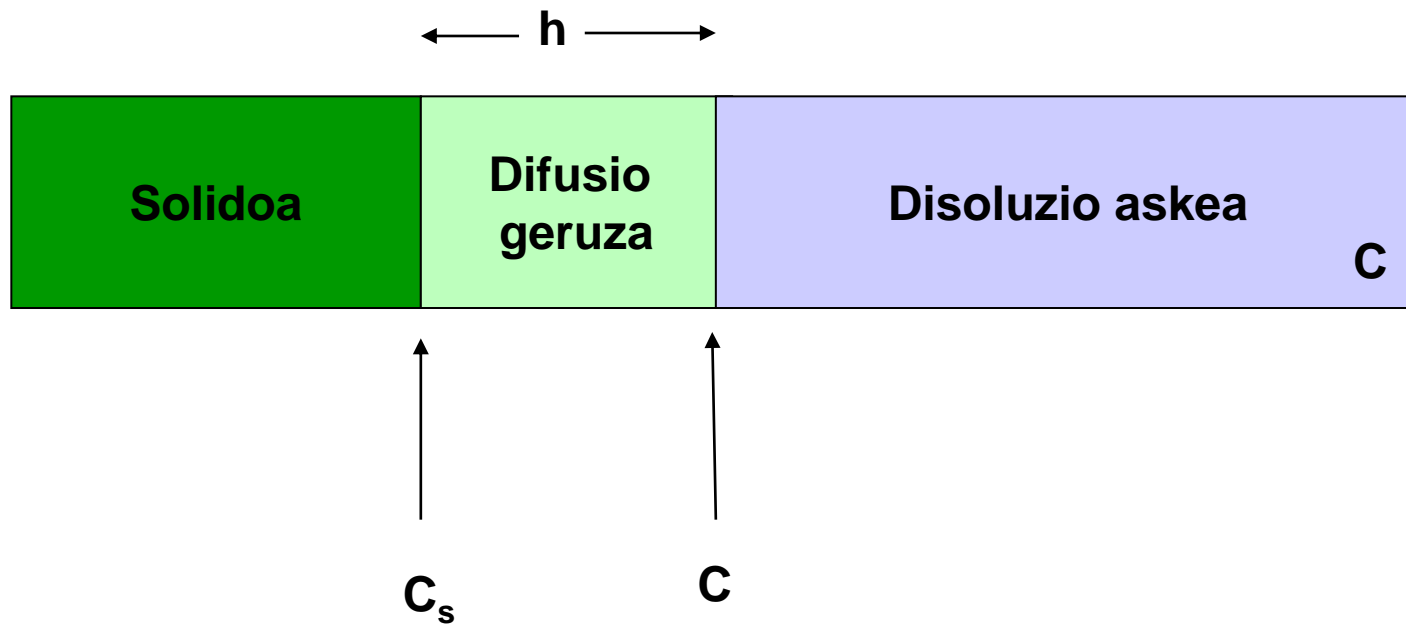
- L = kapilarraren luzera
- r = kapilarraren erradioa
- θ = likido/solido kontaktu angelua
- γ = likidoaren eta solidoaren arteko gainazal tentsioa
- η = biskositatea
- t = disgregatzailearen eragite denbora
- K = barneratze koefizientea



Disoluzio abiadura



Disoluzio abiadura



Disoluzio abiadura

Noyes-Withney-en ekuazio aldatua

$$dC/dt = K A (C_s - C)$$

A: disoluzio ingurunearekin kontaktuan dagoen azalera

C_s : asetze kontzentrazioa (disolbagarritasuna)

C: kontzentrazioa

D: difusio koefizientea

K: konstatea

h: difusio geruzaren lodiera

$$dC/dt = D A (C_s - C)/h$$

“sink” baldintzetan:

$$dC/dt = D A C_s/h = K' C_s$$

Disoluzio abiadura

THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS.

BY ARTHUR A. NOYES AND WILLIS R. WHITNEY.

Received October 12, 1897.

This is then the law which is first to be tested. Its mathematical expression is:

$$\frac{dx}{dt} = C(S - x),$$

where S represents the solubility of the substance, or the concentration of its saturated solution; x the concentration at the expiration of the time t , and C a constant.

As this is the case with two substances of so widely different chemical nature and physical properties as benzoic acid and lead chloride, it is safe to assume that the law is a general one. It may be expressed as follows: The rate at which a solid substance dissolves in its own solution is proportional to the difference between the concentration of that solution and the concentration of the saturated solution.

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY,
BOSTON, MAY, 1897.

Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak

1. pH-a
2. Biskositea
3. Tenperatura

2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak

1. Era kristalinoa
2. Konplexuen eraketa
3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa

3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak

1. Eszipienteak
2. Tentsioaktiboak

4. Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)

1. Fabrikazio prozedura
2. Konpresio edo konprimaketa indarra
3. Disgregazioa
4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

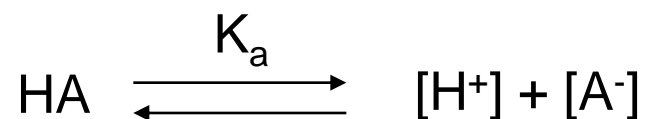
Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak

1. pH-a
 2. Biskositea
 3. Tenperatura
2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Era kristalinoa
 2. Konplexuen eraketa
 3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa
 3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Eszipienteak
 2. Tentsioaktiboak
 4. Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)
 1. Fabrikazio prozedura
 2. Konpresio edo konprimaketa indarra
 3. Disgregazioa
 4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

Disoluzioa eta pH-a

Azido ahul baten disolbagarritasuna, C_s :



$$C_s = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$$

[HA]: ionizatugabeko eraren disolbagarritasun intrintsekoa (C_o)

[A⁻]: mugagabe disolbagarria den anioiaren kontzentrazioa

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot K_a}{[\text{H}^+]}$$

Base ahul batentzat:

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot [\text{H}^+]}{K_a}$$

Disoluzioa eta pH-a

Noyes-Withney-en ekuazioan ordezkatur:

Azido ahulen kasuan

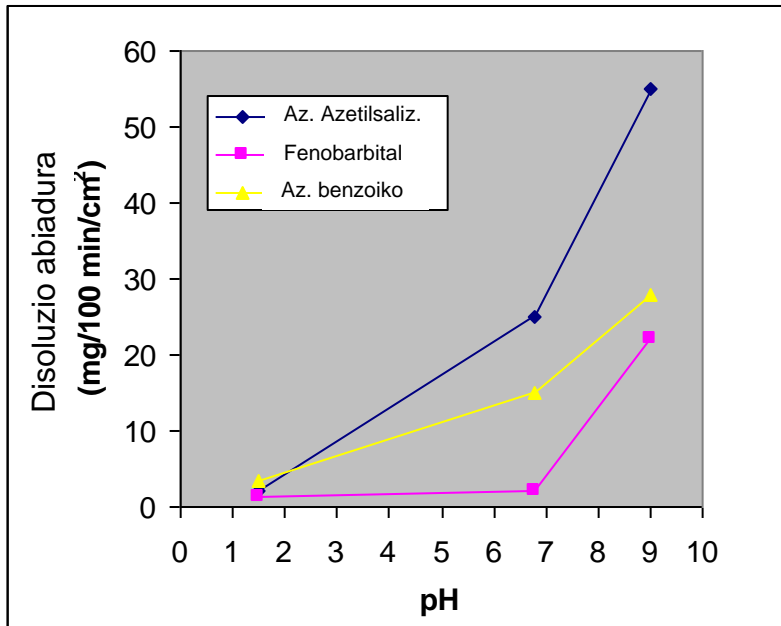
$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{K_a \cdot C_o}{[H^+]} \right]$$

Base ahulen kasuan

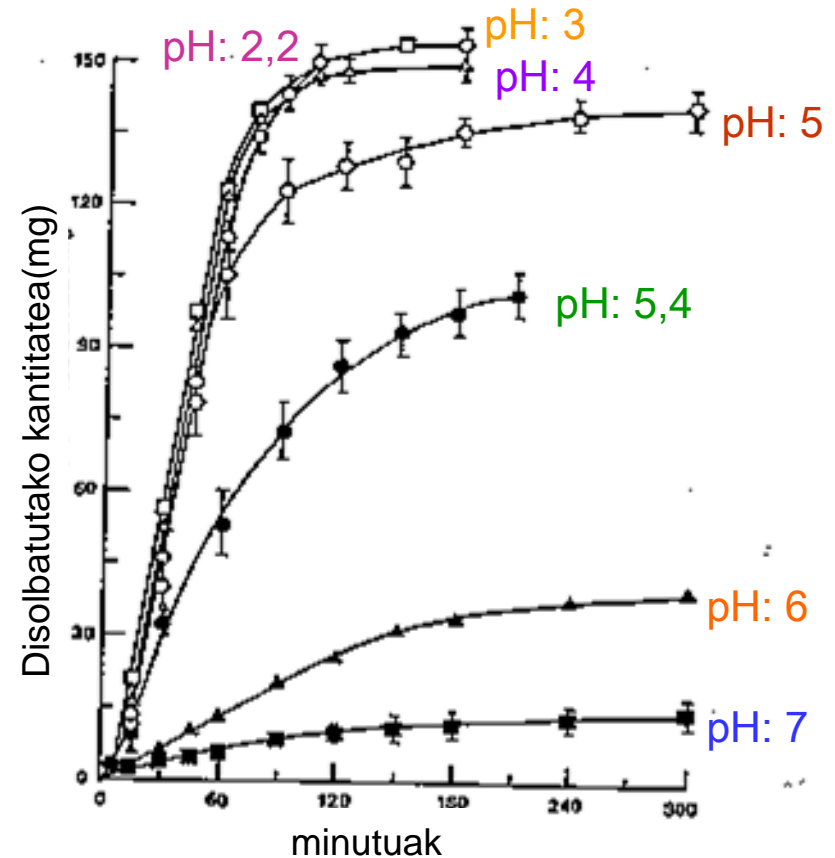
$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{C_o \cdot [H^+]}{K_a} \right]$$

$$K' = D A/h$$

Disoluzioa eta pH-a



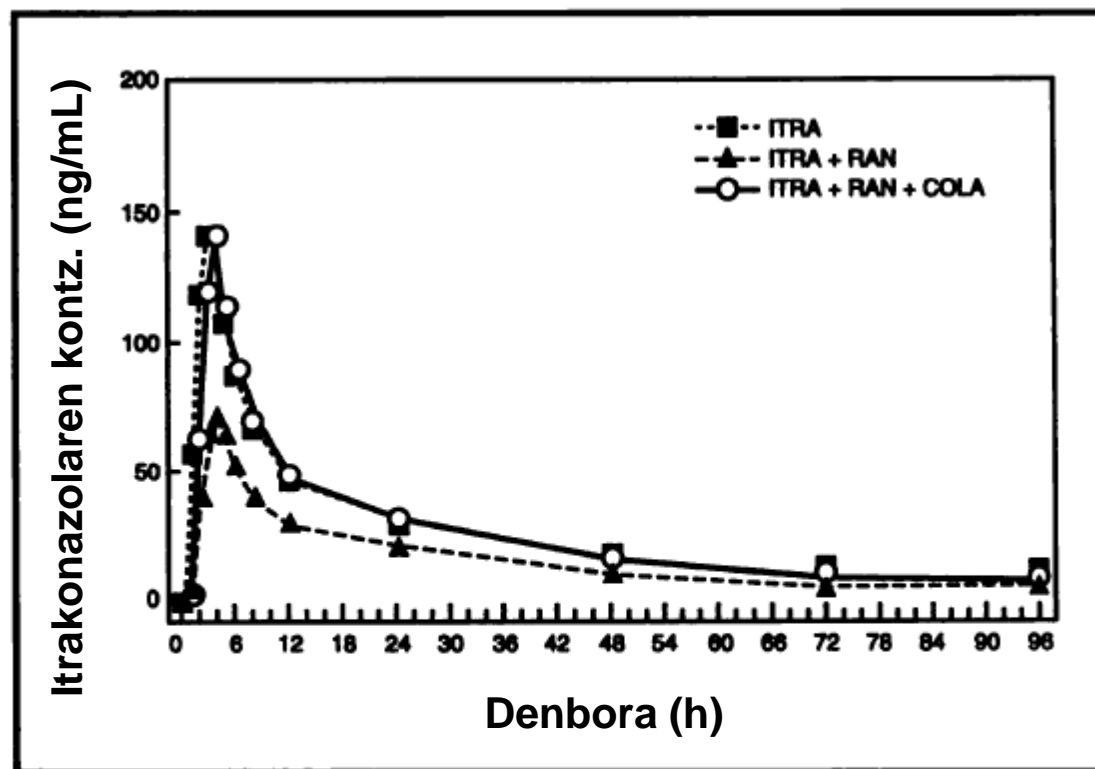
Az azetilsalizilikoaren, fenobarbitalaren eta az benzoikoren disoluzio profilak pHren arabera



Pellet-etan dagoen Papaverina HCl ren disoluzio profilak pH ezberdinetan

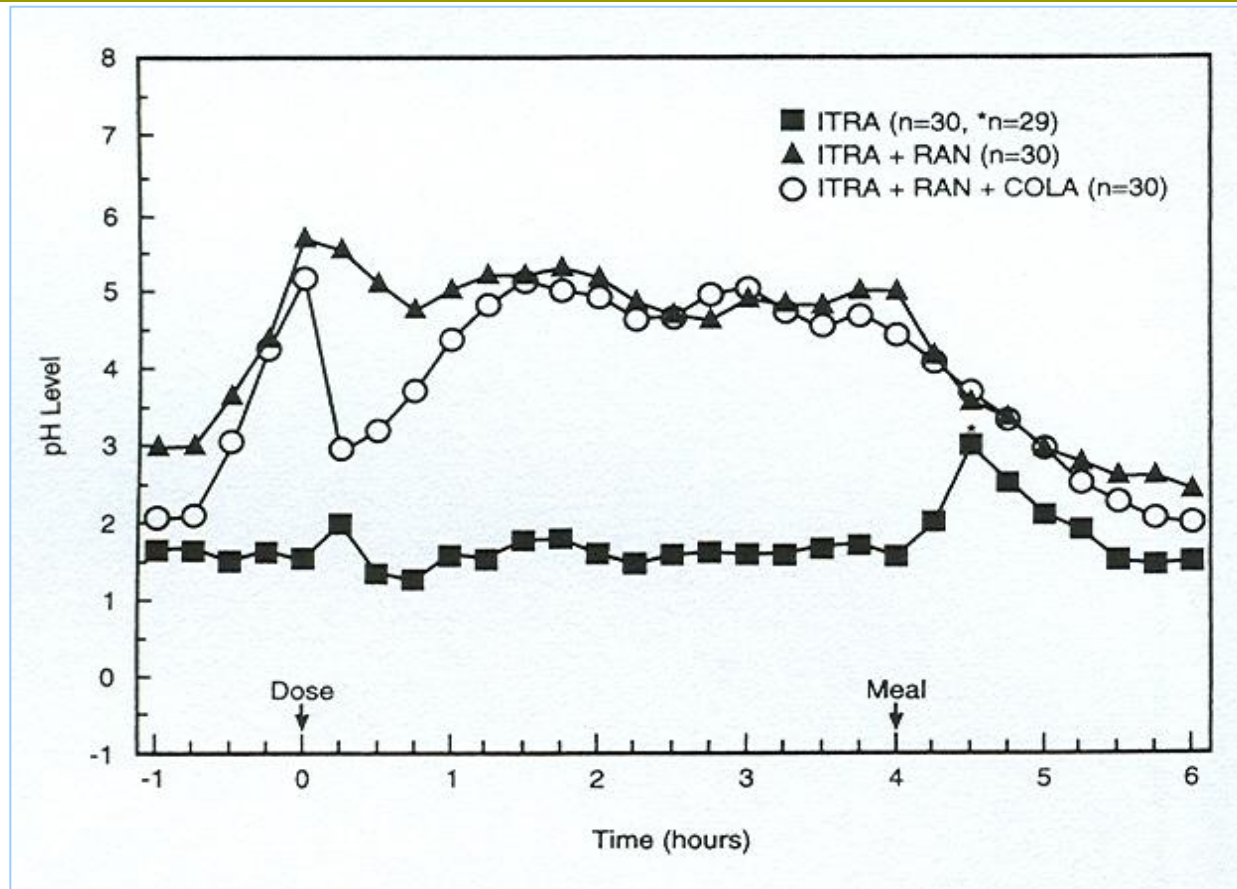
Seraiuddin AT, Rosoff M. pH-Solubility profile of papaverine hydrochloride and its relationship to the dissolution rate of sustained-release pellets. J Pharm Sci. 1984;73(9):1203-8.

Disoluzioa eta pH-a



Itrakonazolaren kontzentrazio plasmaticoak bakarrik administratzen denean, ranitidinarekin batera edo ranitidina + kola edariarekin

Disoluzioa eta pH-a



pH gastrikoaren eboluzioa itrakonazol administratu eta gero: bakarrik, itrakonazol + ranitidina, eta itrakonazol + ranitidina + kola edaria

Lange D y cols. J Clin Pharmacol 1997;37(6):535-40.

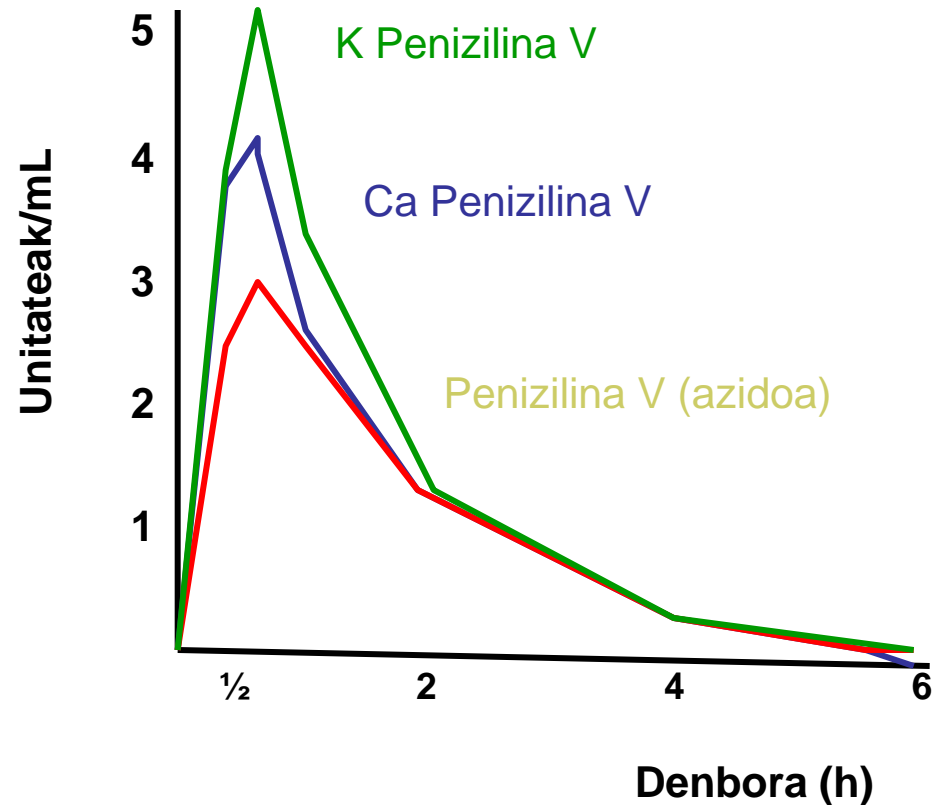
Gatzen eraketa

Gatzak eta disolbagarritasuna

		Disoluzio abiadura (mg/100 min/cm ²)		
	pK _a	HCl 0,1N pH 1,5	Fosfato 0,1M pH 6,5	Borato 0,1 M pH 9,0
Az. benzoiko	4,2	2,1	14	28
Gatz sodikoa		980	1770	1600
Fenobarbital	7,4	0,24	1,2	22
Gatz sodikoa		≈200	820	1430
Az. salizilikoa	3,0	1,7	27	52
Gatz sodikoa		1870	2500	2420
Sulfatiazol	7,3	<0,1	0,5	8,5
Gatz sodikoa		550	810	1300

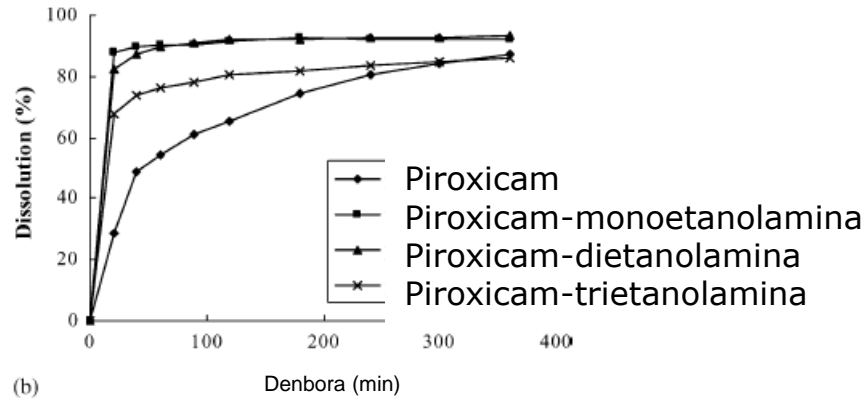
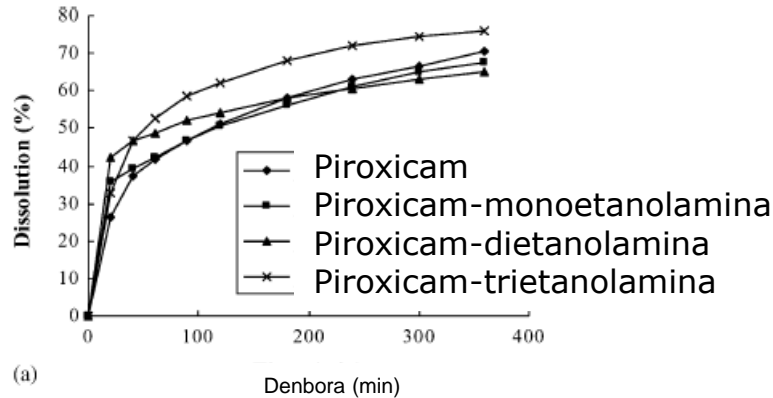
Gatzen eraketa

Gatzak eta disolbagarritasuna

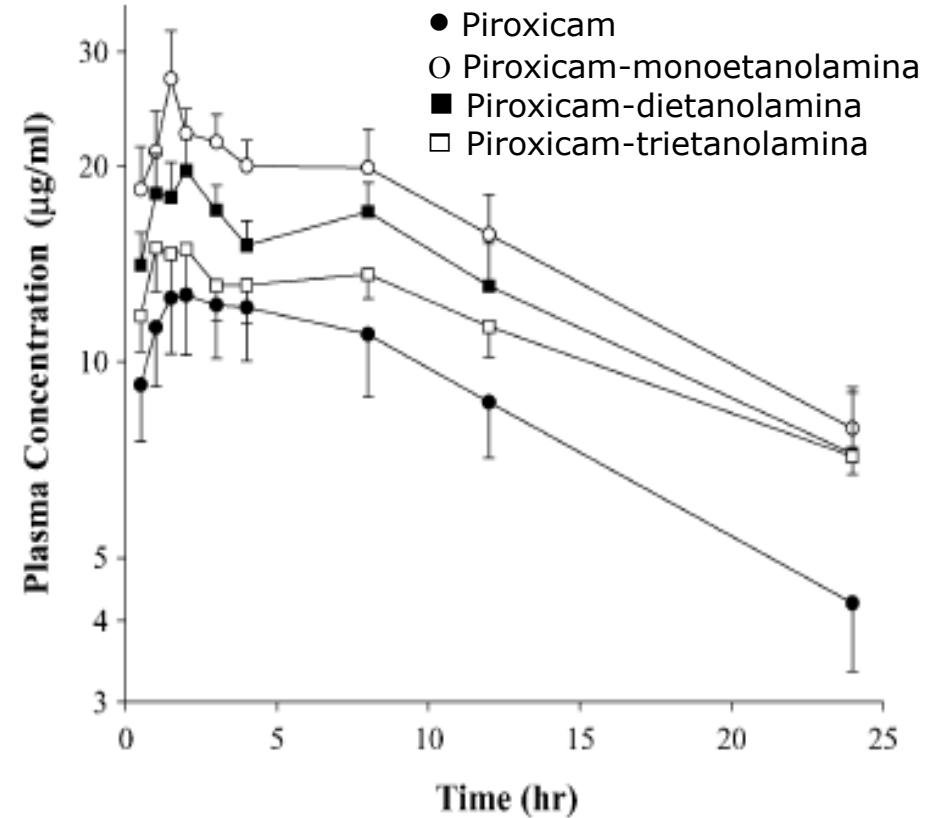


Penizilina gatz ezberdinen kontzentrazio plasmaticoak

Gatzen eraketa



Piroxicam-en disoluzio profila pH 2 (a) eta 6.8 (b) denean



Piroxicam-en kontzentrazio plasmaticoak aho-bidetik arratoiei administratu eta gero

Gwak HS y cols. Int J Pharmaceut 2005;297:156-61.

Biskositatea eta temperatura

Biskositatea

Difusio koefizientearekiko (D) alderantziz proportzionala da

Temperatura

Disolbagarritasuna (Cs) temperaturaren menpe dago

Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak
 1. pH-a
 2. Biskositea
 3. Tenperatura
- 2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak**
 1. Era kristalinoa
 2. Konplexuen eraketa
 3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa
3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Eszipienteak
 2. Tentsioaktiboak
4. Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)
 1. Fabrikazio prozedura
 2. Konpresio edo konprimaketa indarra
 3. Disgregazioa
 4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

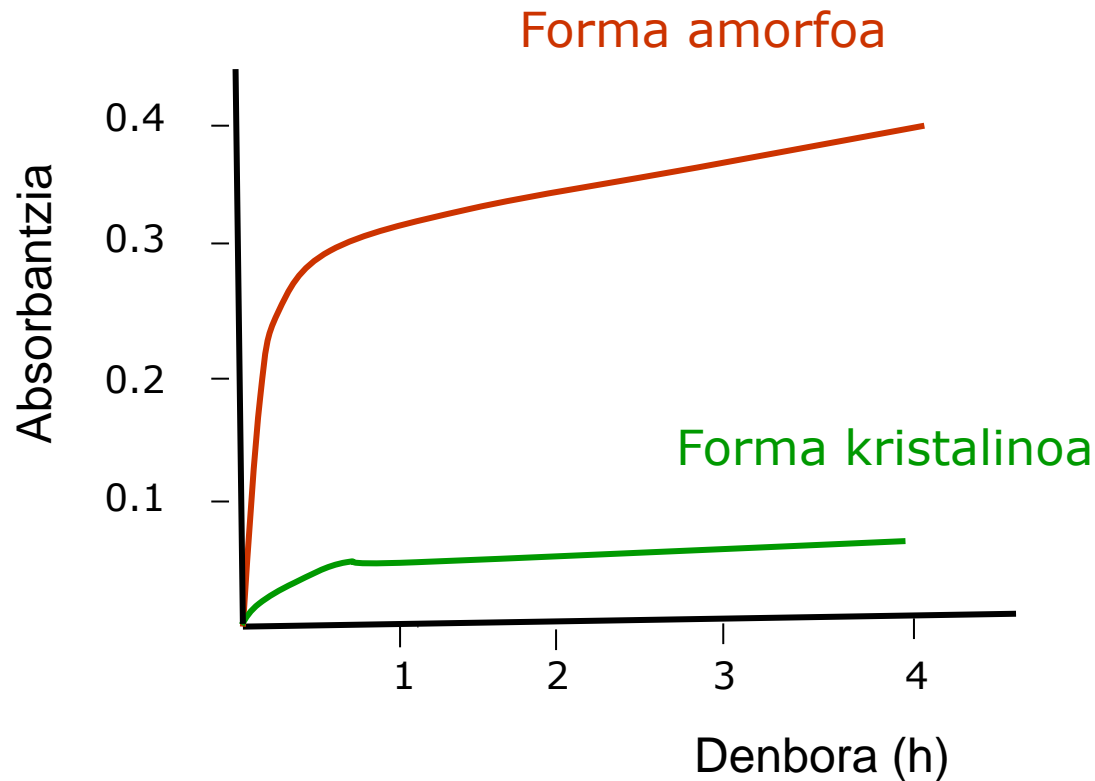
Forma kristalinoa

Forma amorfoa



Forma kristalinoa

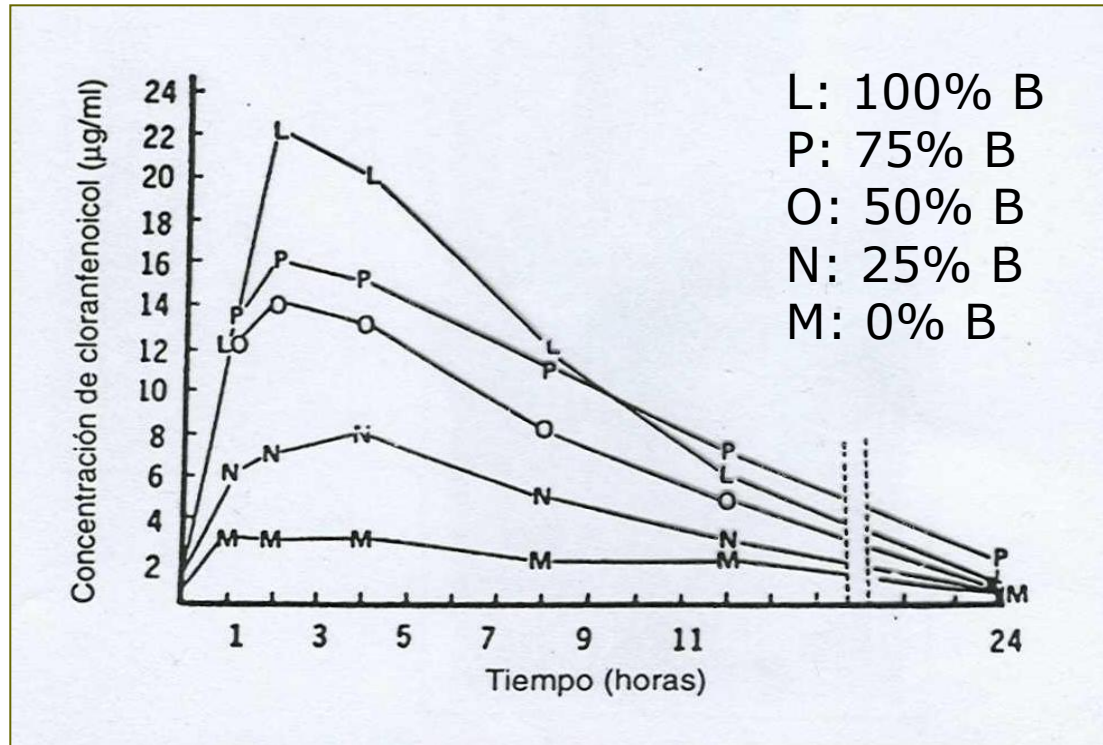
Forma kristalinoa



Nobobiozina bi era ezberdinen disoluzio profilak (absorbantzia balio bezala adierazita): forma amorfoa eta forma kristalinoa

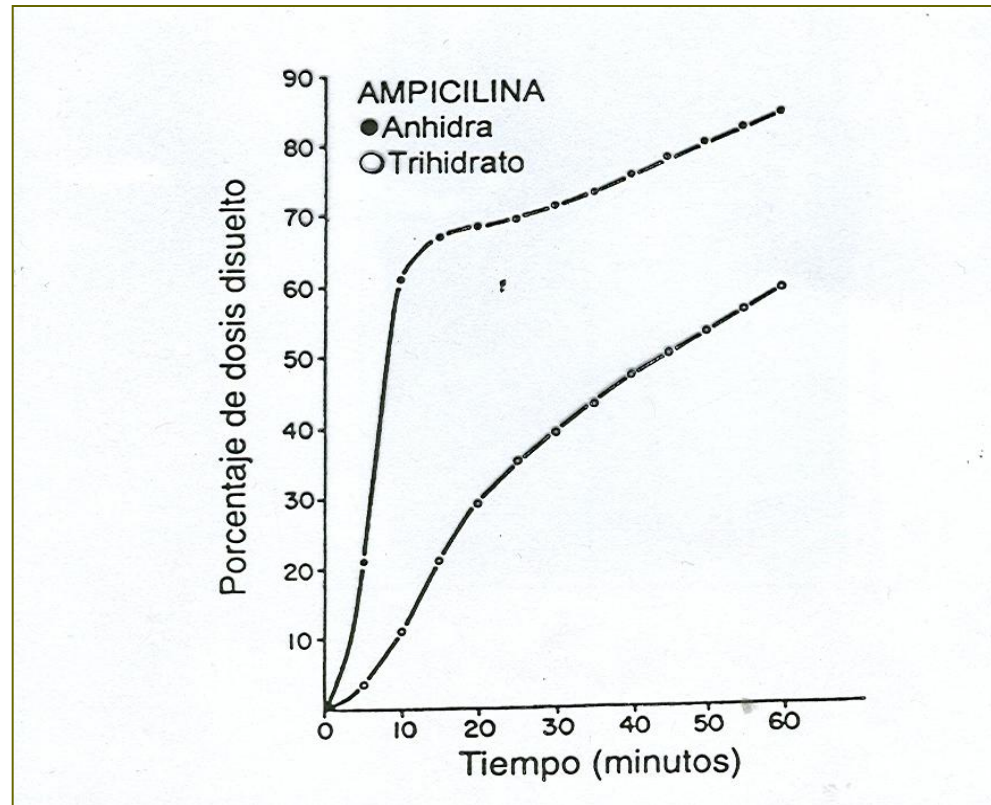
Adaptado de Mullins J, Macek T. Am Pharm Assoc Sci Ed. 49: 245 (1960)

Forma kristalinoa



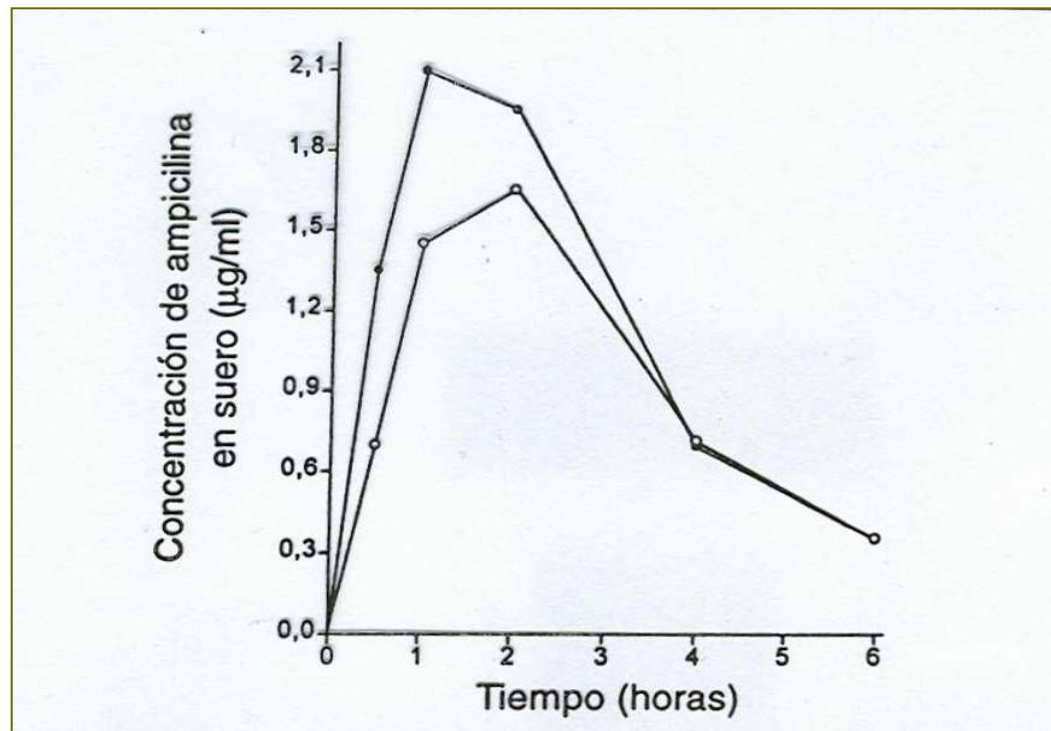
Kloranfenikolaren kontzentrazio plasmaticoak polimorfo A eta B proportzio ezberdina duten kloranfenikol palmitato esekidurak administratu eta gero

Solbatoen eraketa



Anpizilina anhidroa eta anpizilina trihidroa duten kapsulen disoluzioa ur destilatutan, 37 °C gradutan.

Solbatoen eraketa



Anpizilinaren kontzentrazio plasmaticoak aho bidezko esekidura administratu eta gero (dosia 250 mg)

●: anhidroa; ○: trihidratoa.

Konplexuen eraketa

- Konposatu endogenoekin
- Elikagaiekin
- Eszipienteekin (PEG, eratorri zelulosikoak)
- Beste farmakoekin

Disoluzio abiadura handitzeko estrategia

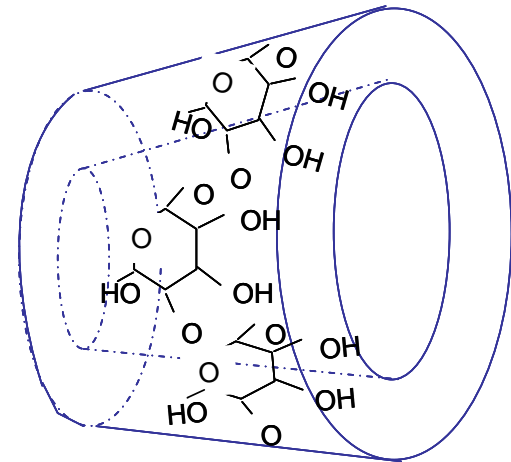
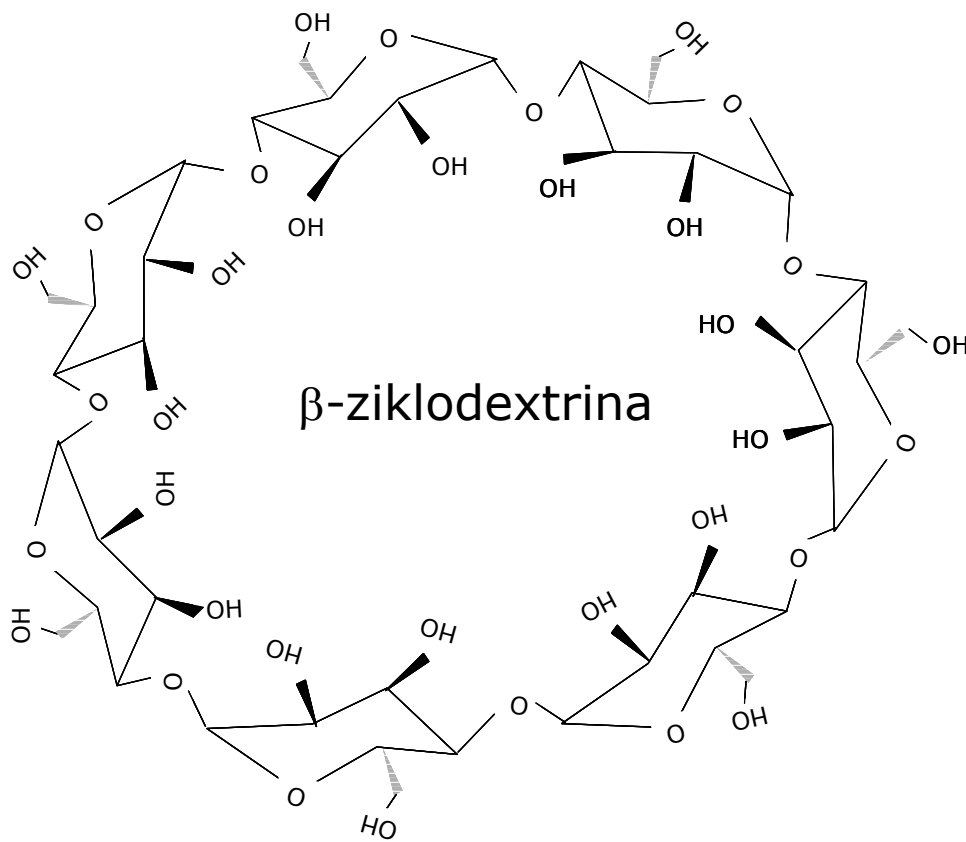
```
graph TD; A[Disoluzio abiadura handitzeko estrategia] --> B[Nahasketa eutektikoak (urea, az. sukzinikoa)]; A --> C[Ziklodextrinekin eratutako konplexuak];
```

Nahasketa eutektikoak
(urea, az. sukzinikoa)

Ziklodextrinekin eratutako
konplexuak

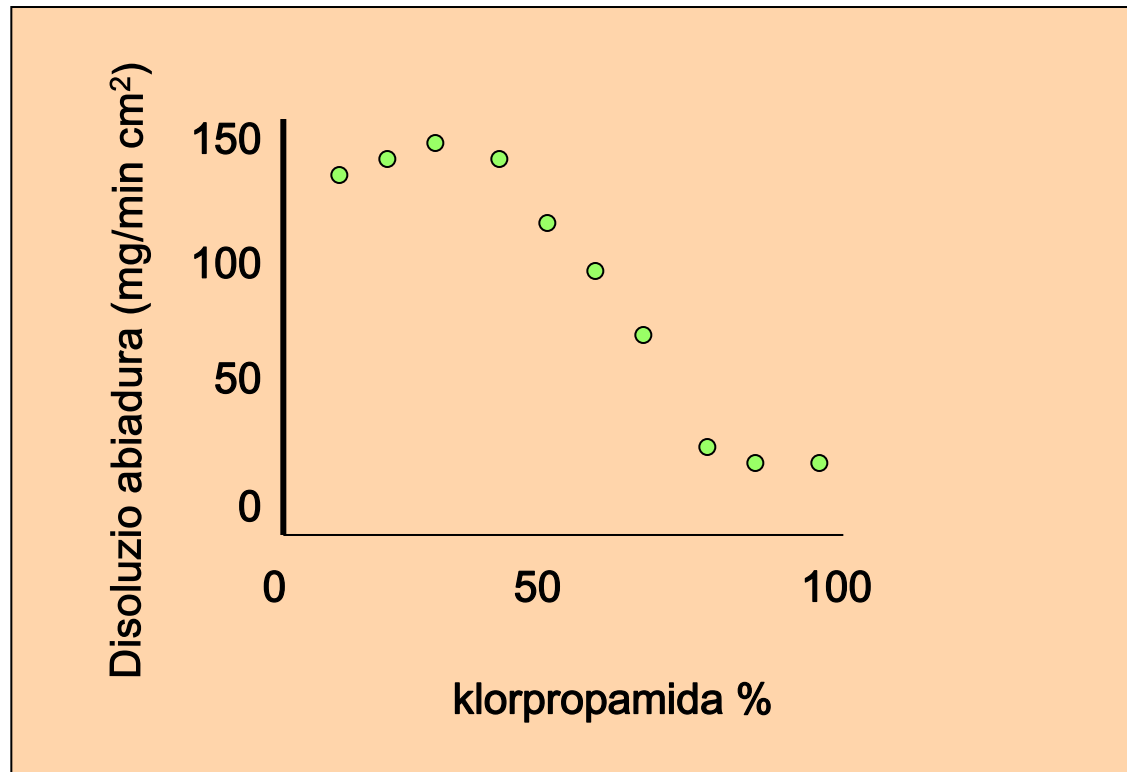
Konplexuen eraketa

Ziklodextrinekin eratutako konplexuak



Ziklodextrina	glukosa kopurua
α	5
β	6
γ	7

Konplexuen eraketa

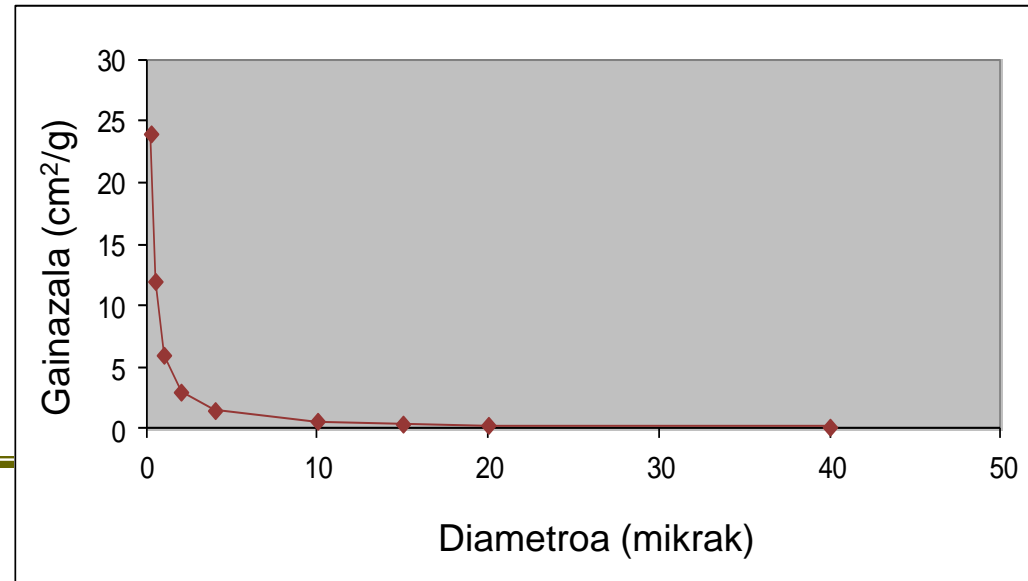


Klorpropamida eta urearen nahasketa eutektikoen disoluzio abiadura erlatiboa, farmakoaren portzentajearen arabera

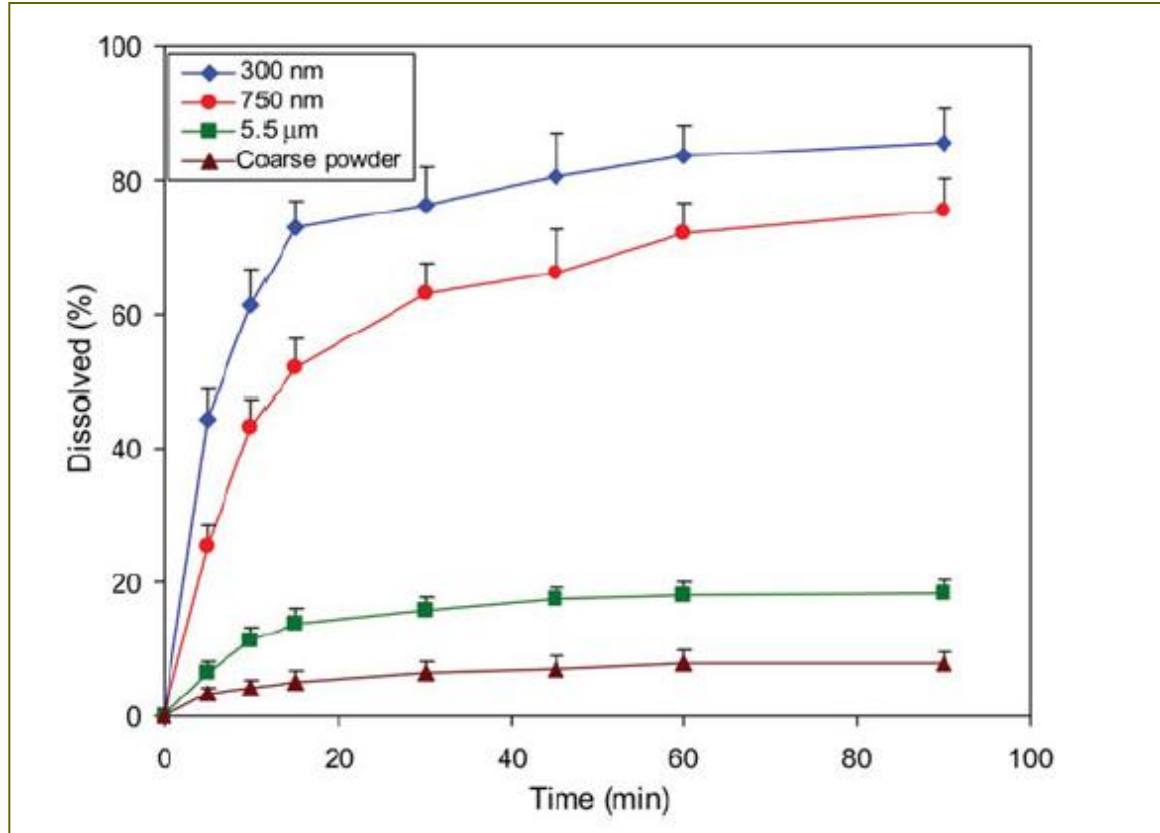
Partikula tamaina

Partikula tamaina (mikra)	Gainazal espezifikoa (cm ² /g)
------------------------------	--

0,25	24
0,50	12
1	6
2	3
4	1,5
10	0,63
15	0,4
20	0,3
40	0,15

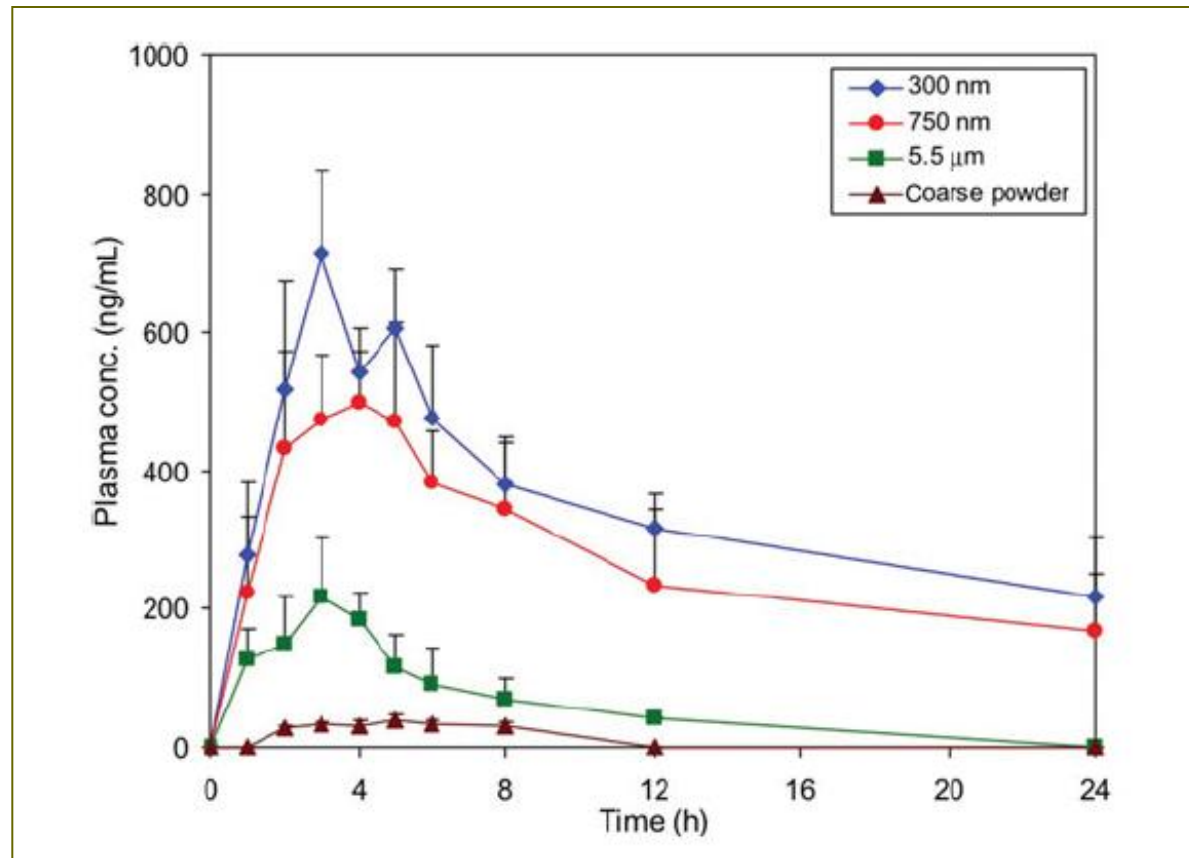


Partikula tamaina



Itrakonazolaren disoluzio profilak partikula tamainaren arabera 0.1 M HCl-ean

Partikula tamaina

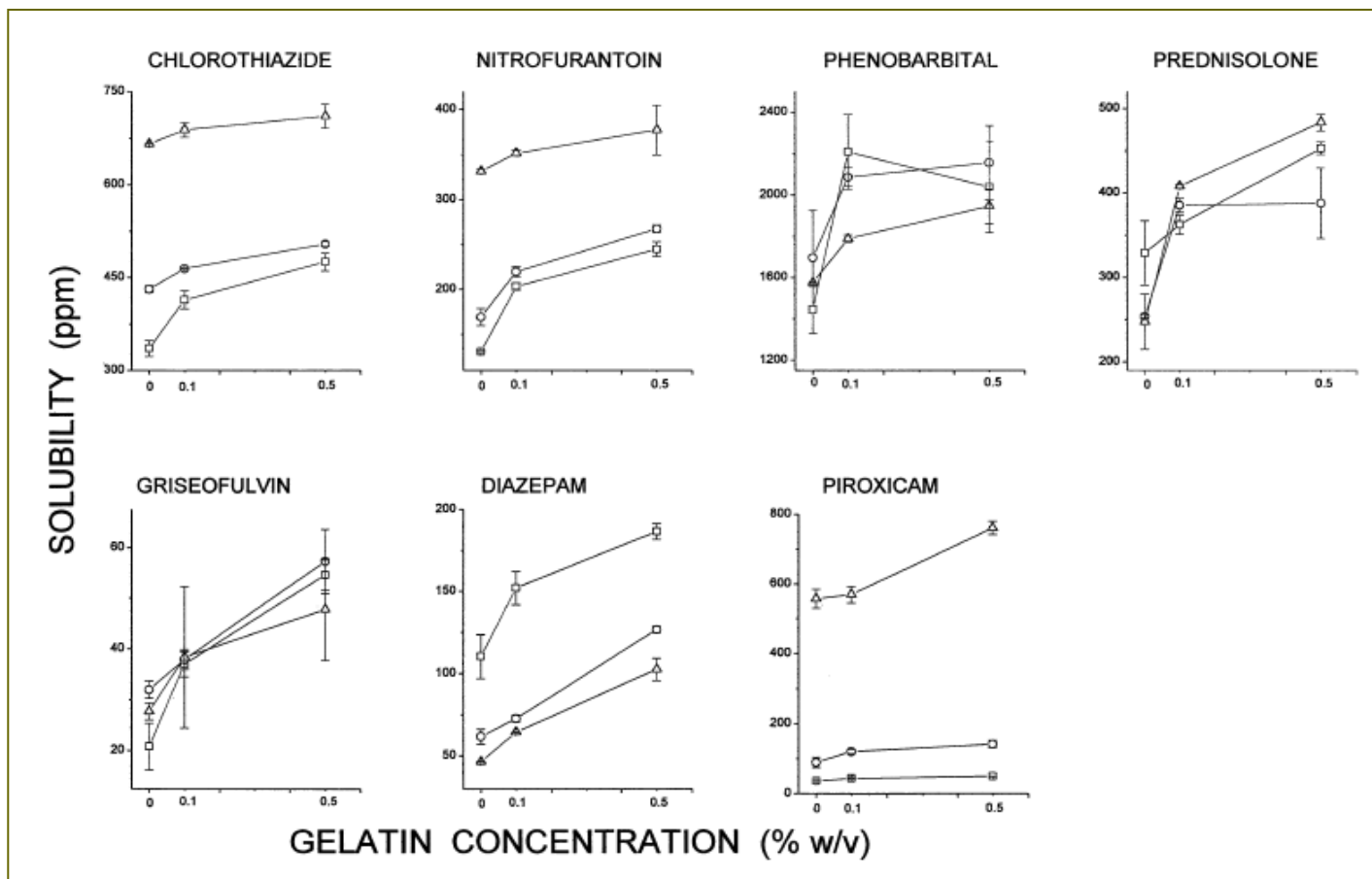


Itrakonazolaren profil plasmaticoak arratoiei aho-bidetik administratu eta gero (30 mg/Kg)

Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

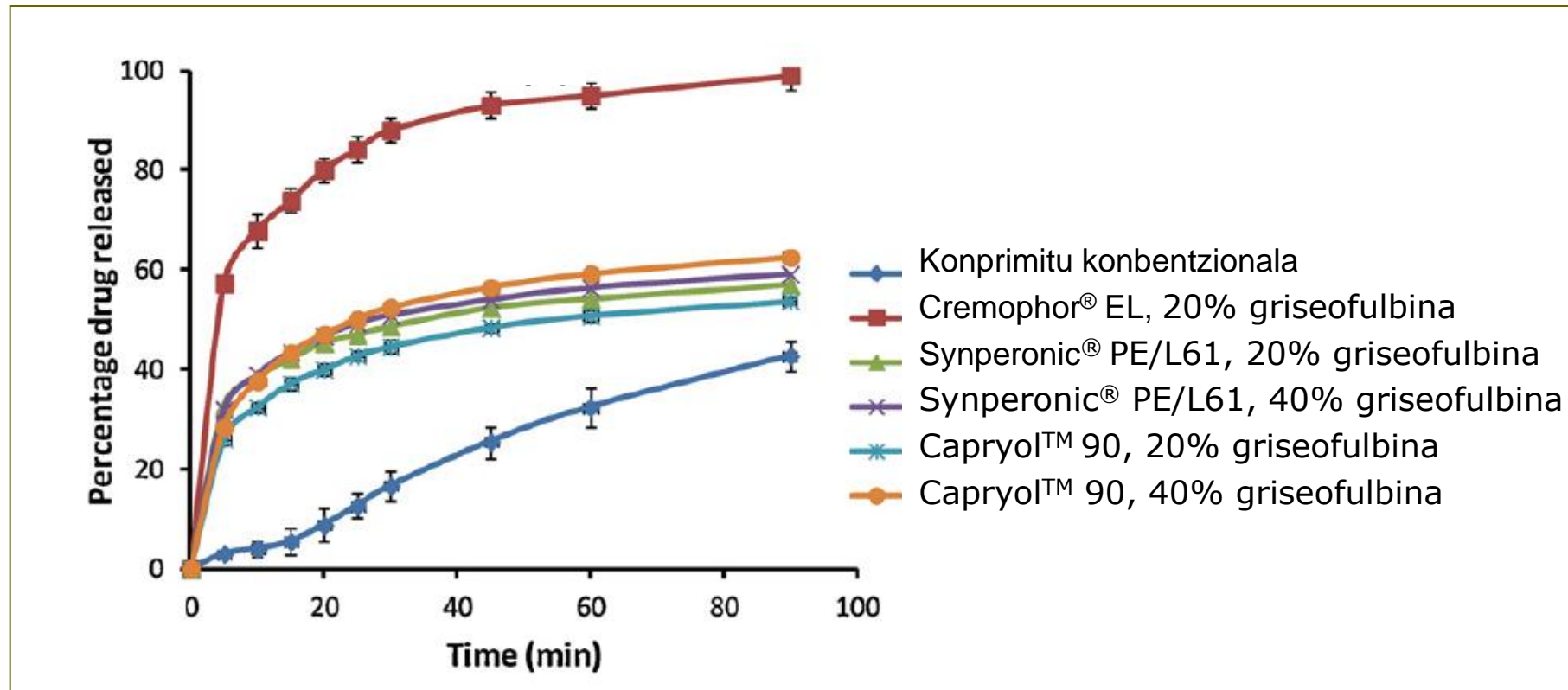
1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak
 1. pH-a
 2. Biskositea
 3. Tenperatura
2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Era kristalinoa
 2. Konplexuen eraketa
 3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa
- 3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak**
 1. Eszipienteak
 2. Tentsioaktiboak
4. Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)
 1. Fabrikazio prozedura
 2. Konpresio edo konprimaketa indarra
 3. Disgregazioa
 4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

Eszipienteen eragina



Farmako ezberdinen disolbagarritasuna gelatina kontzentrazioaren arabera
(laukia: pH 3.7; borobila: pH 5.0; hirukia: pH 7.0)

Eszipienteen eragina

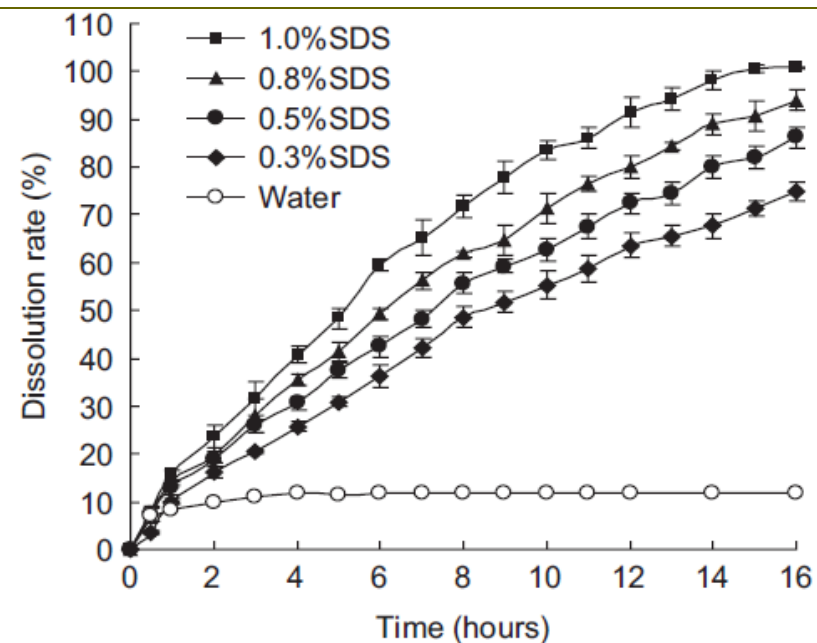


Griseofulbina-ren disoluzio abiadura eszipiente ezberdinekin prestatutako konprimituetatik

Tentsioaktiboen eragina

SDS	Solubility of nimodipine ($\mu\text{g/mL}$)
0%	3.5
0.1%	18.8
0.3%	147.6
0.5%	464.6
0.8%	955.5
1.0%	2087.0

Nimodipinoren disolbagarritasuna uretan laurilsulfato sodiko (SDS) kontzentrazio ezberdinak daudenean

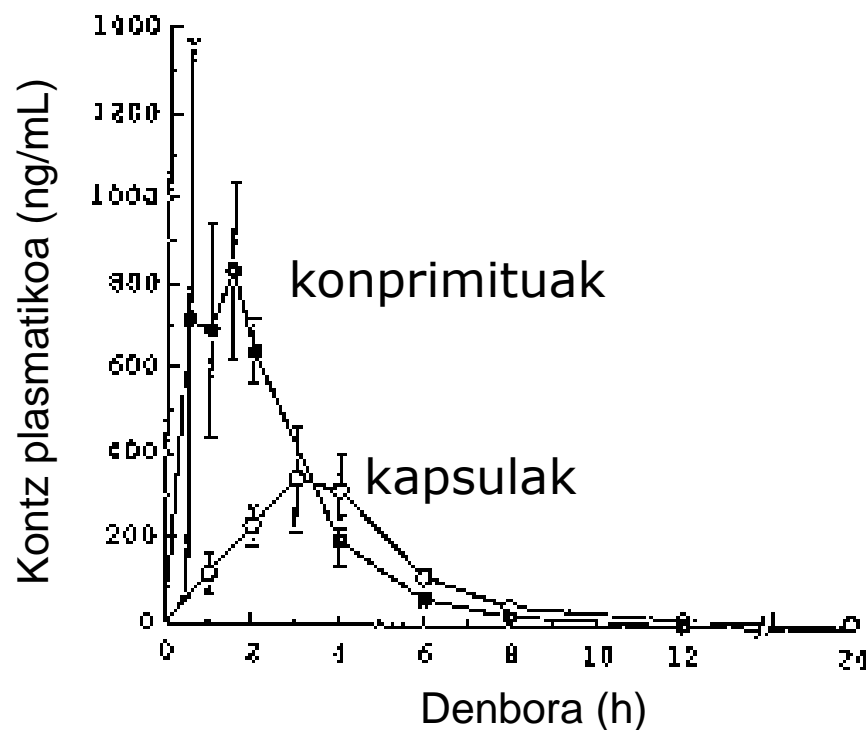


Nimodipinoren disoluzio profilak laurilsulfato sodiko (SDS) proportzio ezberdinak dituzten konprimatu ezberdinetatik abiatuta

Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

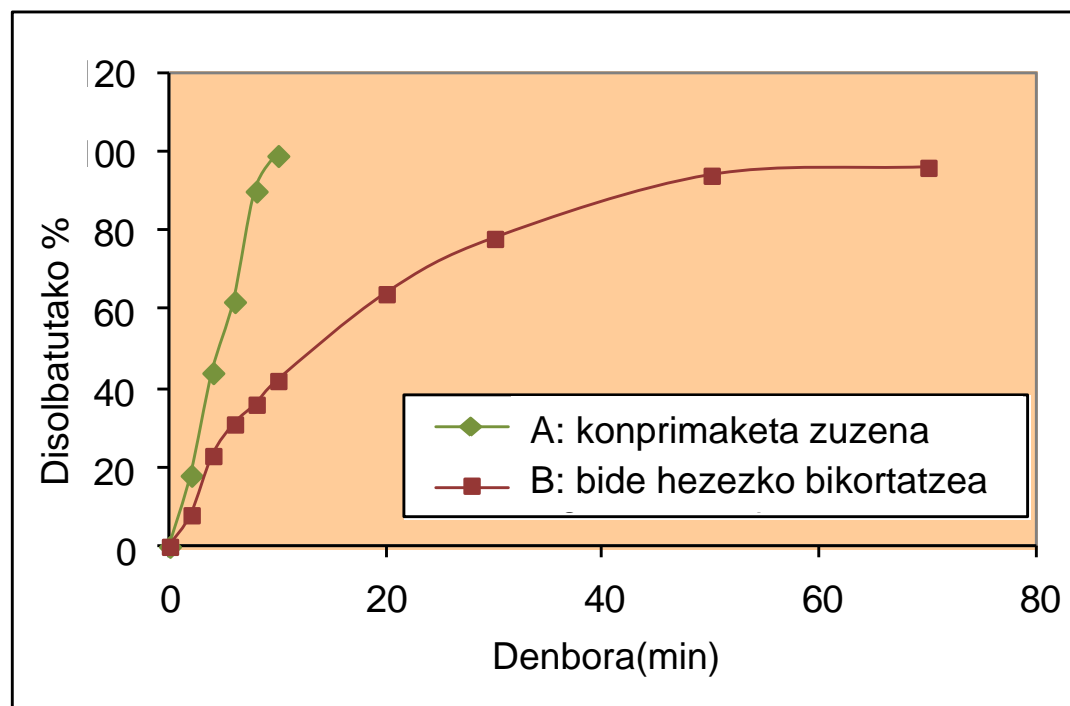
1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak
 1. pH-a
 2. Biskositea
 3. Tenperatura
2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Era kristalinoa
 2. Konplexuen eraketa
 3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa
3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak
 1. Eszipienteak
 2. Tentsioaktiboak
4. **Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)**
 1. Fabrikazio prozedura
 2. Konpresio edo konprimaketa indarra
 3. Disgregazioa
 4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

Prozesu teknologikoa



Furosemida 40 mg. Kontzentrazio plasmatikoak aho bidezko bi formulazio administratu eta gero (konprimituak eta askapen atzeratutako kapsulak).

Prozesu teknologikoa

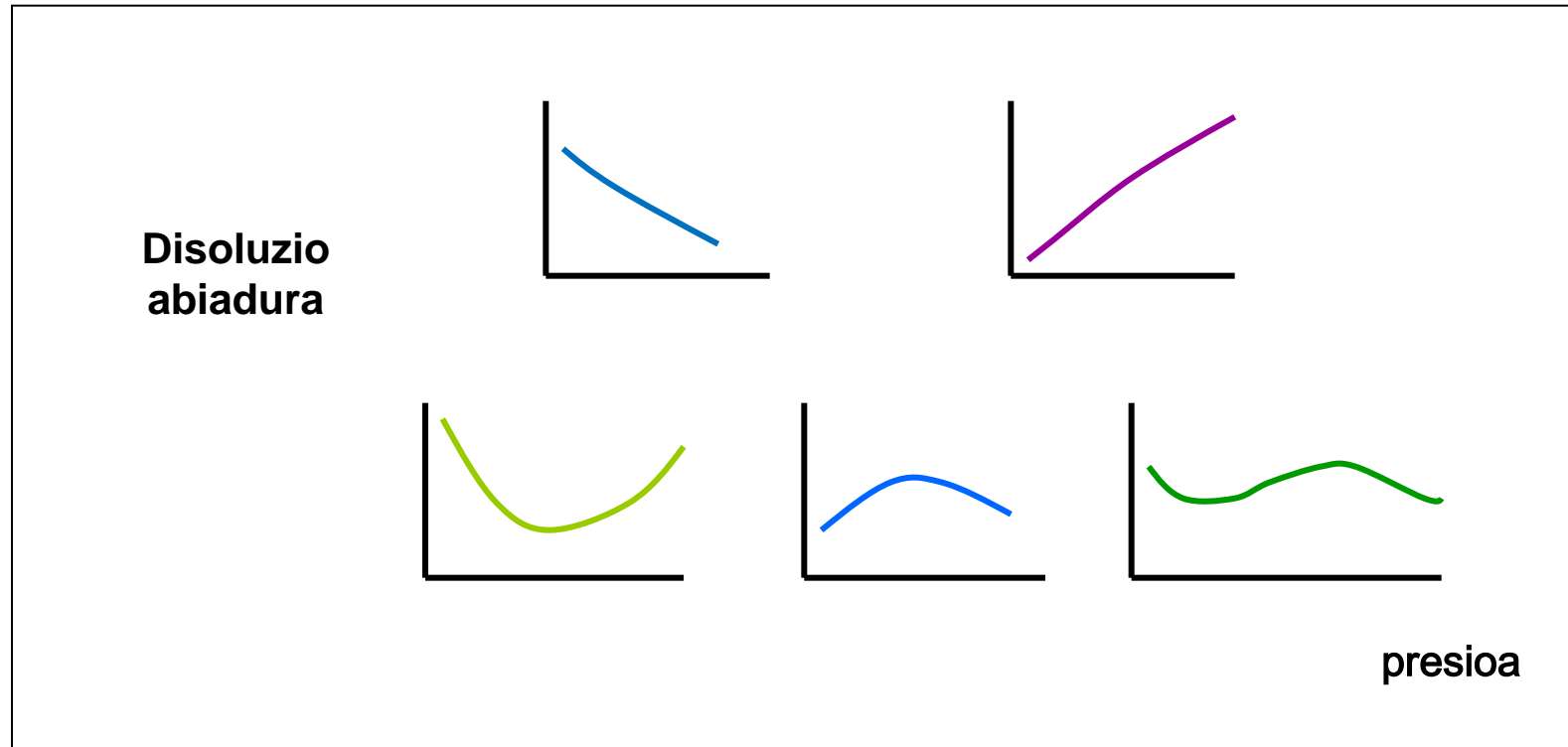


Fabrikazio prozesuaren eragina konprimituen disoluzio profileen:

A: konprimaketa zuzena laktosarekin

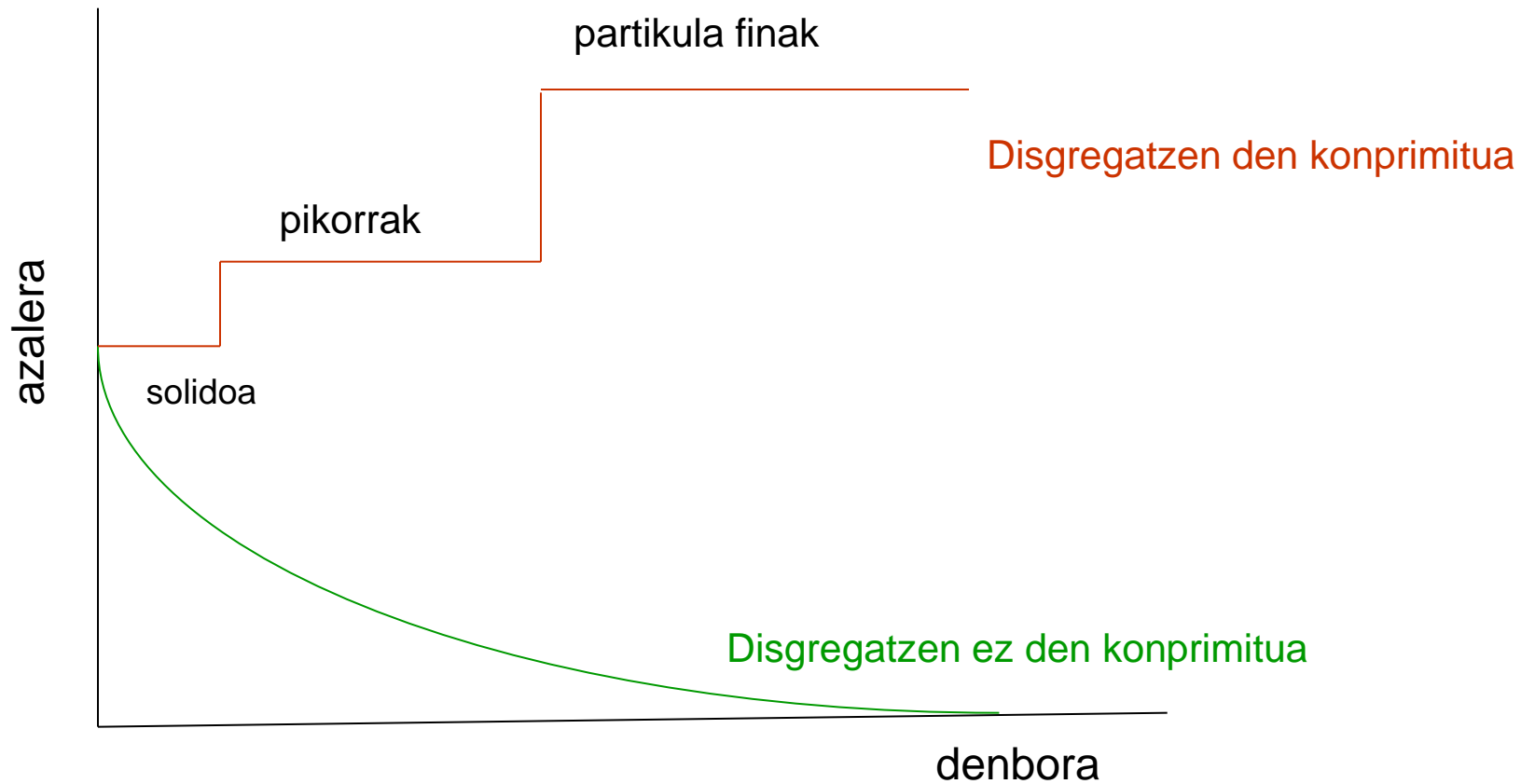
B: etilzelulosa eta laktosarekin bikortatzea

Prozesu teknologikoa

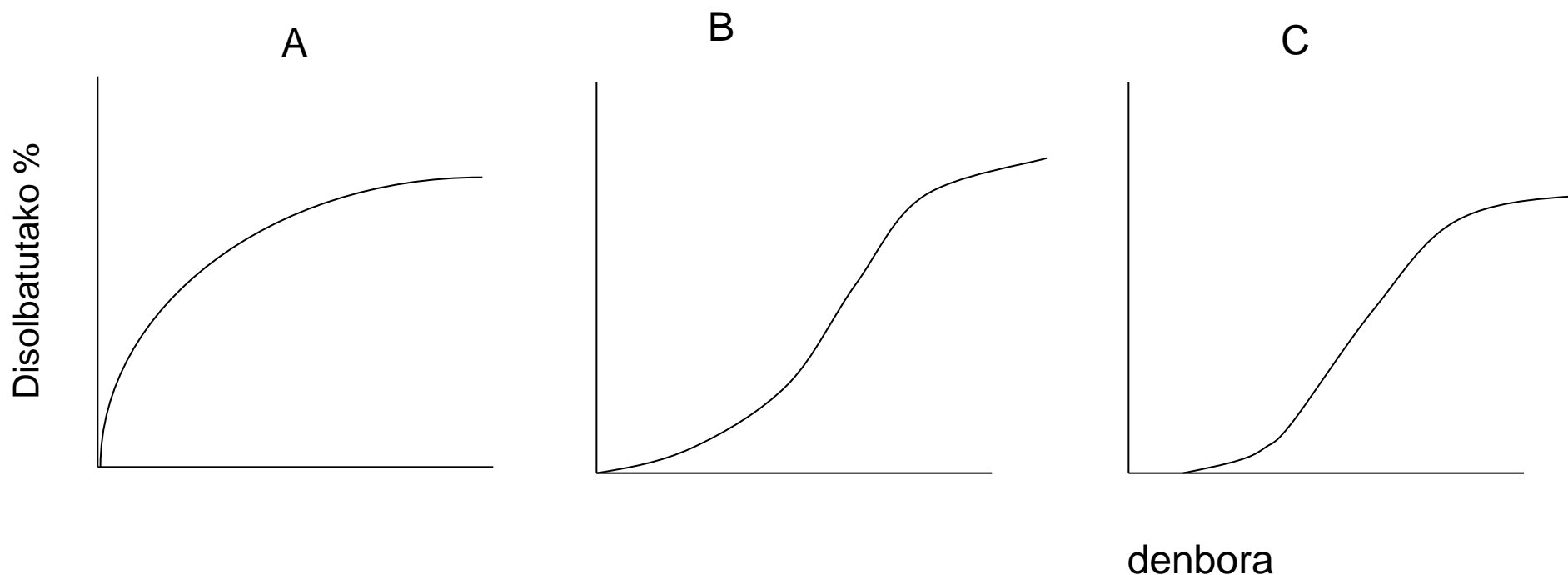


Konpresio indarrak disoluzio abiadurarekin eduki ditzakeen erlazio motak

Disgregazioa



Disgregazioa



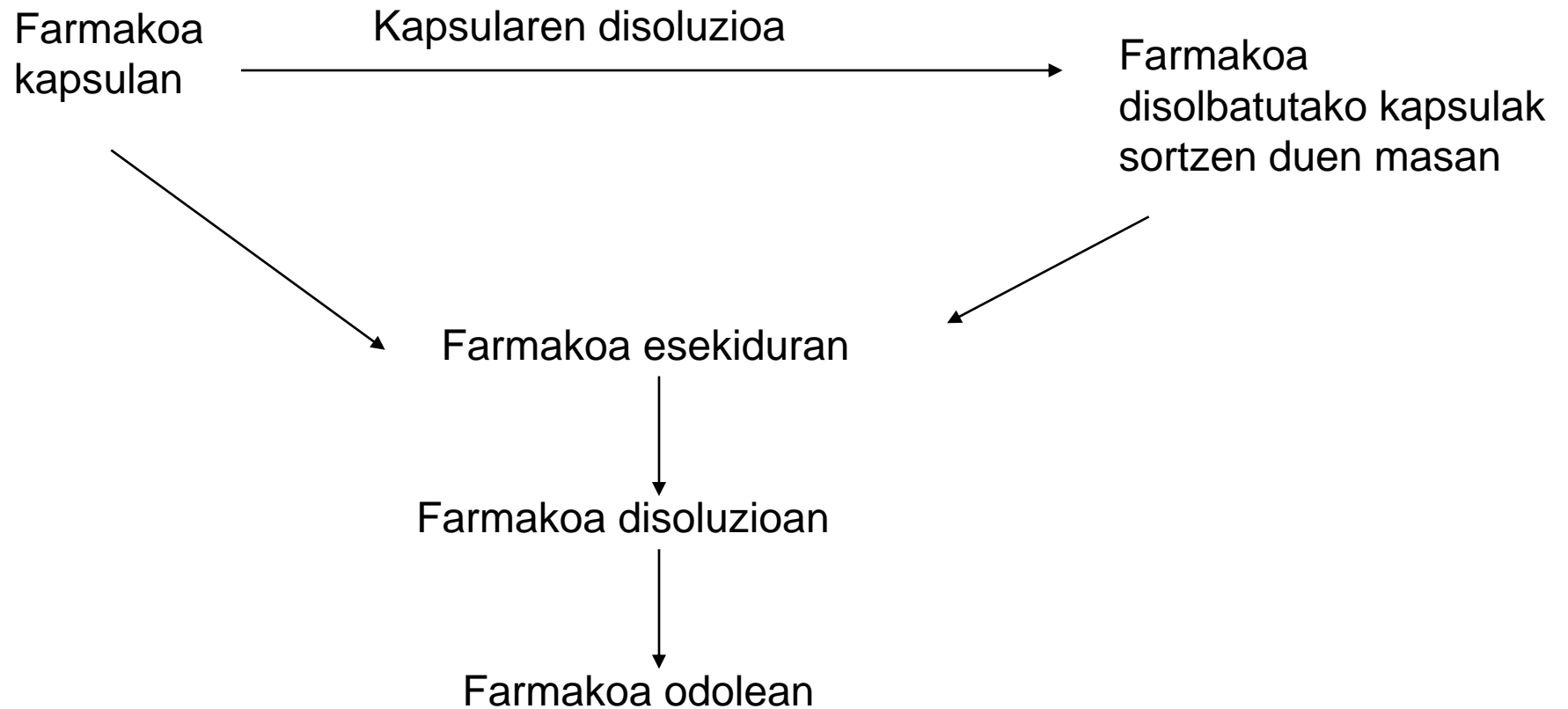
Konprimituen disoluzio profilak.

A : Disgregatzen ez den konprimitua

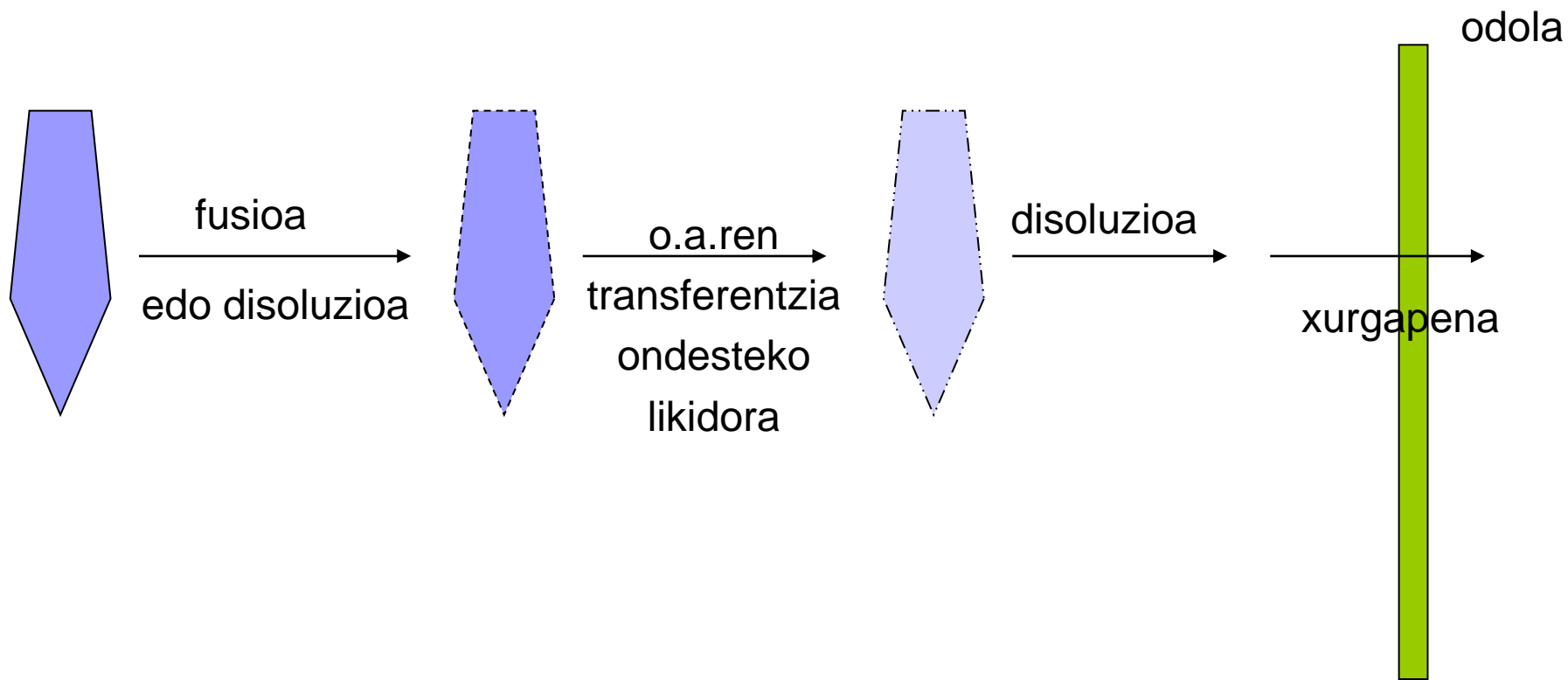
B: Azkar disgregatzen den konprimitua

C: Astiro disgregatzen den konprimitua

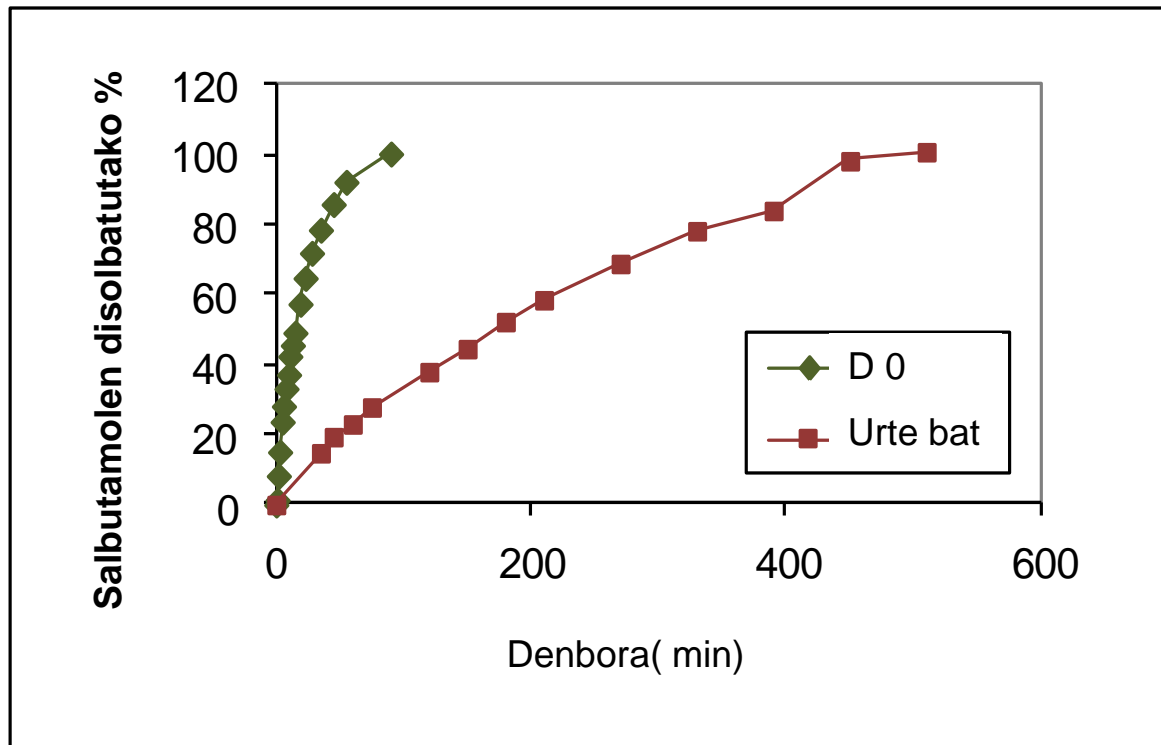
Kapsuletatik abiatuta disoluzio prozesua



Supositorioetatik abiatuta disoluzio prozesua



Biltegiratzea



Biltegiratzearen eragina Gelucire-rekin fabrikatutako Salbutamol kapsulen askapenean

Disoluzio abiaduran eragina duten faktoreak

1. Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak

- ✓ 1. pH-a
- 2. Biskositea
- 3. Tenperatura

2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak

- ✓ 1. Era kristalinoa
- 2. Konplexuen eraketa
- 3. Partikula tamaina eta gainazal espezifikoa

3. Fomulazioarekin erlazionaturiko faktoreak

- ✓ 1. Eszipienteak
- 2. Tentsioaktiboak

4. Dosifikazio erarekin erlazionaturiko faktoreak (teknologi prozesuak)

- ✓ 1. Fabrikazio prozedura
- 2. Konpresio edo konprimaketa indarra
- 3. Disgregazioa
- 4. Dosifikazio eraren biltegitratzea

Askapenaren faseak

- Disgregazioa
- Disoluzioa
- Difusioa

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

DISOLUZIO EREDU DINAMIKOA

1. Farmakoak mintzan zehar duen iragazkortasuna konstantea da
2. Farmakoaren partikulak fluxu zehatza duen likido baten barruan mugitzen dira
3. Ez da partikulen arteko elkarrekintzarik gertatzen
4. Partikulen tamaina disolbagarritasun handiena erakusten duena da

$$Q_t = P_{ef} S C_d$$

Q_t : mintza zeharkatzen duen farmako kantitatea

Q : TGlean dagoen farmako kantitate totala

Q_t/Q = mintza zeharkatzen duen dosi frakzioa

C_d : kontzentrazioa

S : Azalera

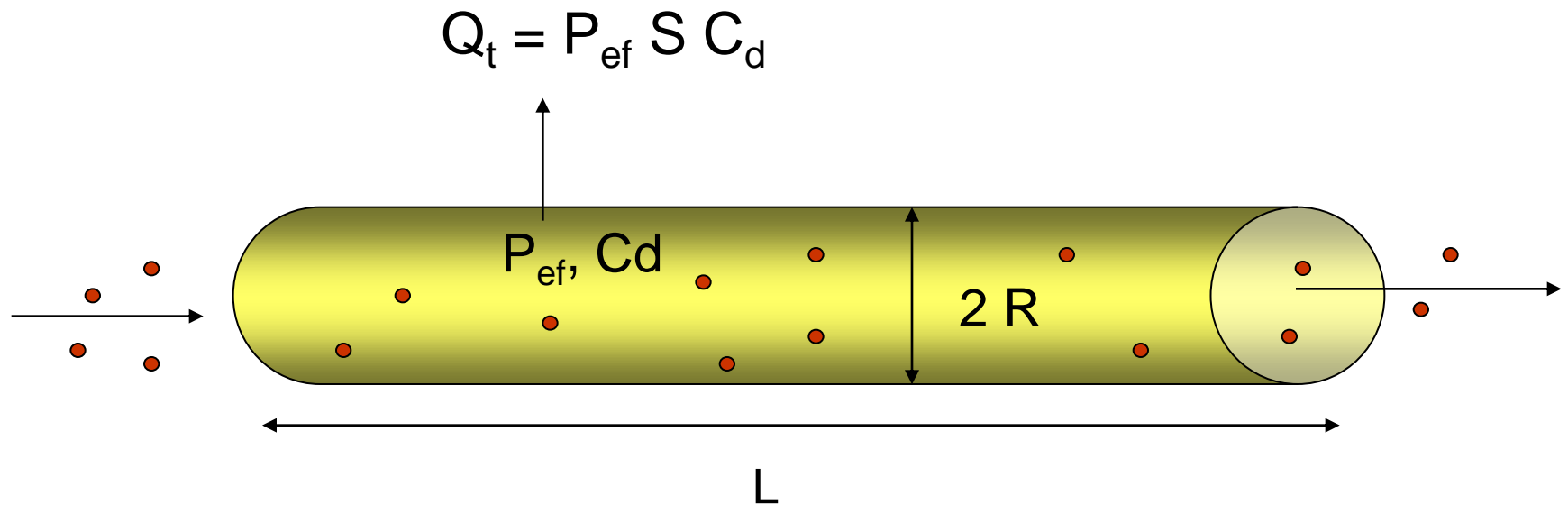
α = farmakoaren iragazkortasun koefizientea eta xurgatutako frakzioa elkarrekin erlazionatzen dituen parametroa

$$Q_t = Q \cdot \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$

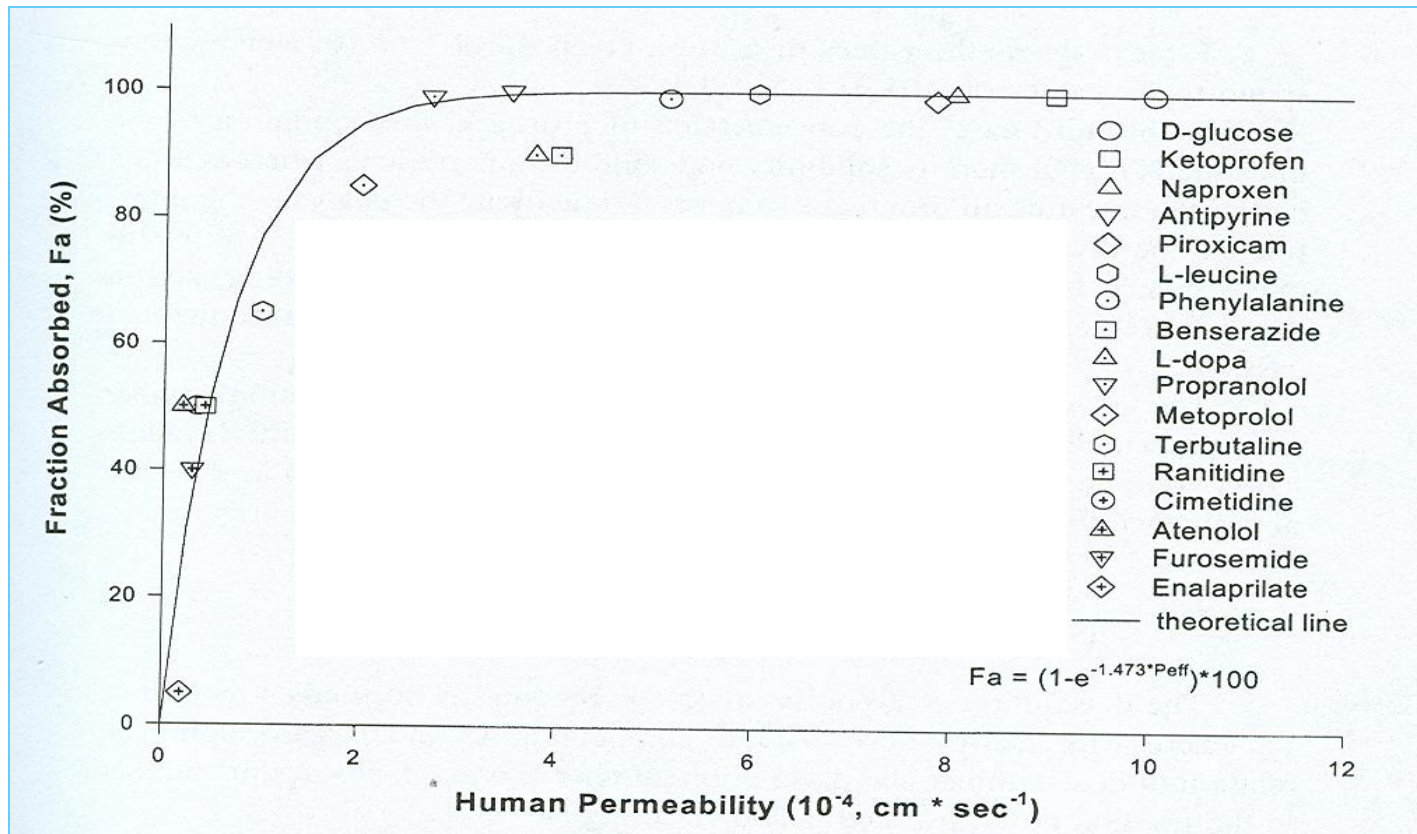


$$\frac{Q_t}{Q} = \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa



Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa



Gizakietan iragazkortasunaren eta xurgatutako frakzioaren arteko erlazioa.

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

Eredua definitzen duten parametro adimentsionalak

Dosi zenbakia

$$D_o = \frac{D/V_0}{C_s}$$

D_o = Dosi zenbakia

D = Administratutako dosia

V_0 = Dosiarekin administratzen dugun ur kantitatea

D_n = Disoluzio zenbakia

T_{res} = Hesteetatik igarotze denbora

T_{dis} = Farmakoak disolbatzeko behar duen denbora

A_n = Xurgapen zenbakia

R = Heste meharraren erradioa

T_{abs} = Xurgapenerako behar den denbora

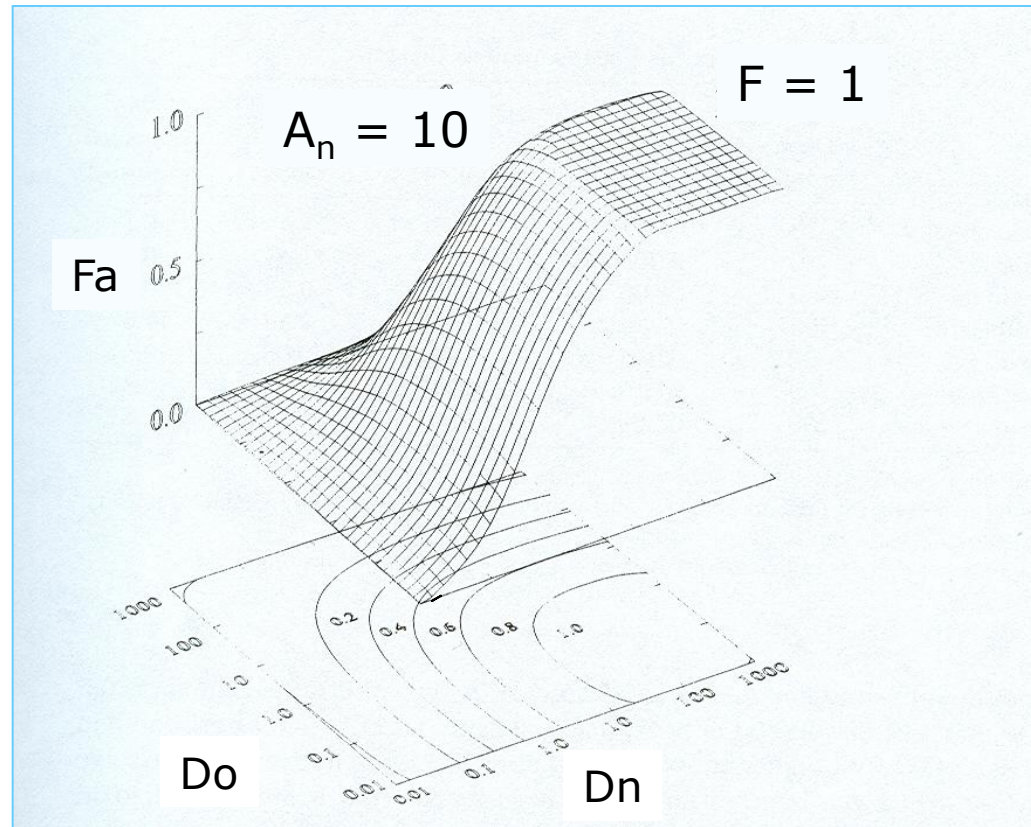
Disoluzio zenbakia

$$D_n = \frac{T_{res}}{T_{dis}}$$

Xurgapen zenbakia

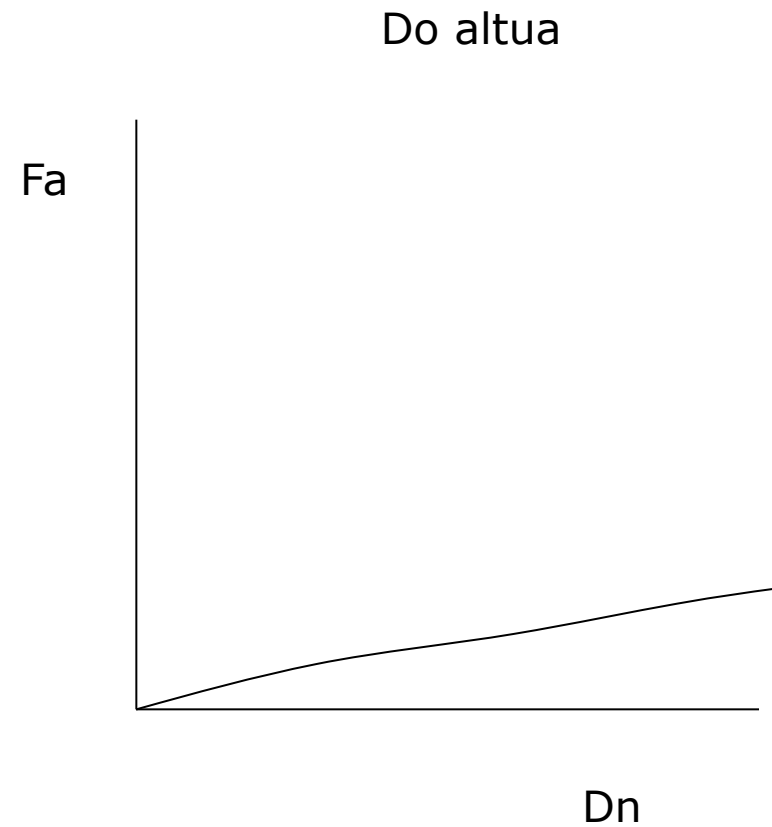
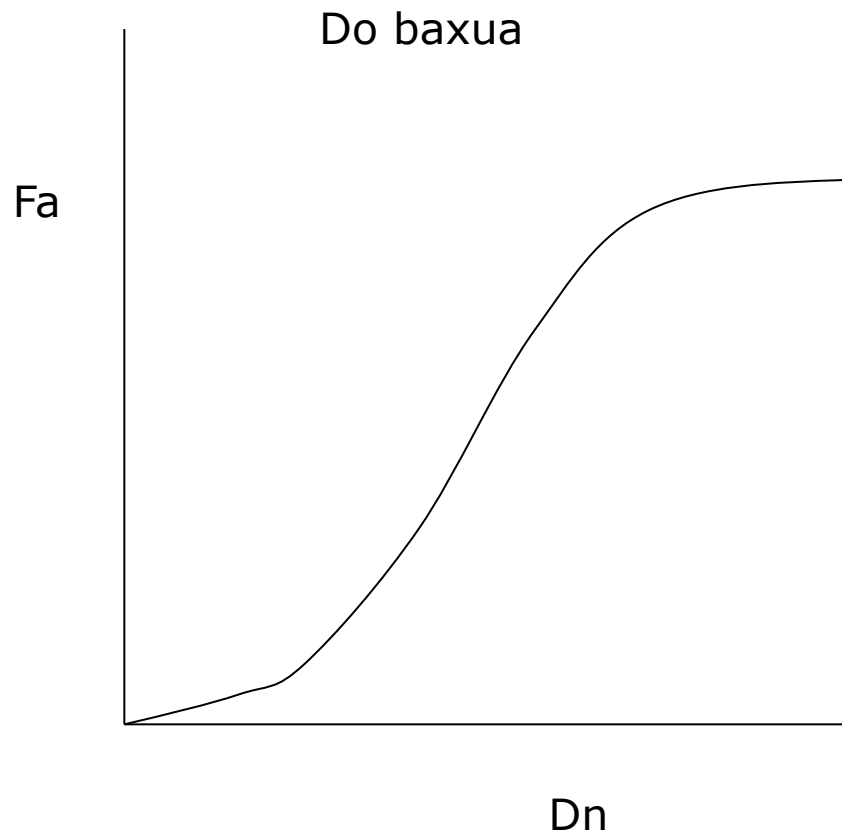
$$A_n = \left(\frac{P_{ef}}{R} \right) \times T_{res} = \frac{T_{res}}{T_{abs}}$$

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa



Xurgatutako dosi-frakzioa (F_a) vs D_o eta D_n iragazkortasun altuko farmako batentzat ($A_n:10$)

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa



Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

FARMAKOA	DOSIA (mg)	C_s (mg/mL)	V^* (mL)	D_o	D_n
Piroxicam	20	0,007	2.867	11,40	0,15
Gliburide	10	0,003	2.907	11,60	0,07
Zimetidina	800	6,000	133	0,53	129
Klorotiazida	500	0,786	636	2,54	17
Digoxina	0,5	0,024	20,80	0,08	0,52
Griseofulbina	500	0,015	33.333	133	0,32
Karbamazepina	200	0,260	769	3,08	5,61

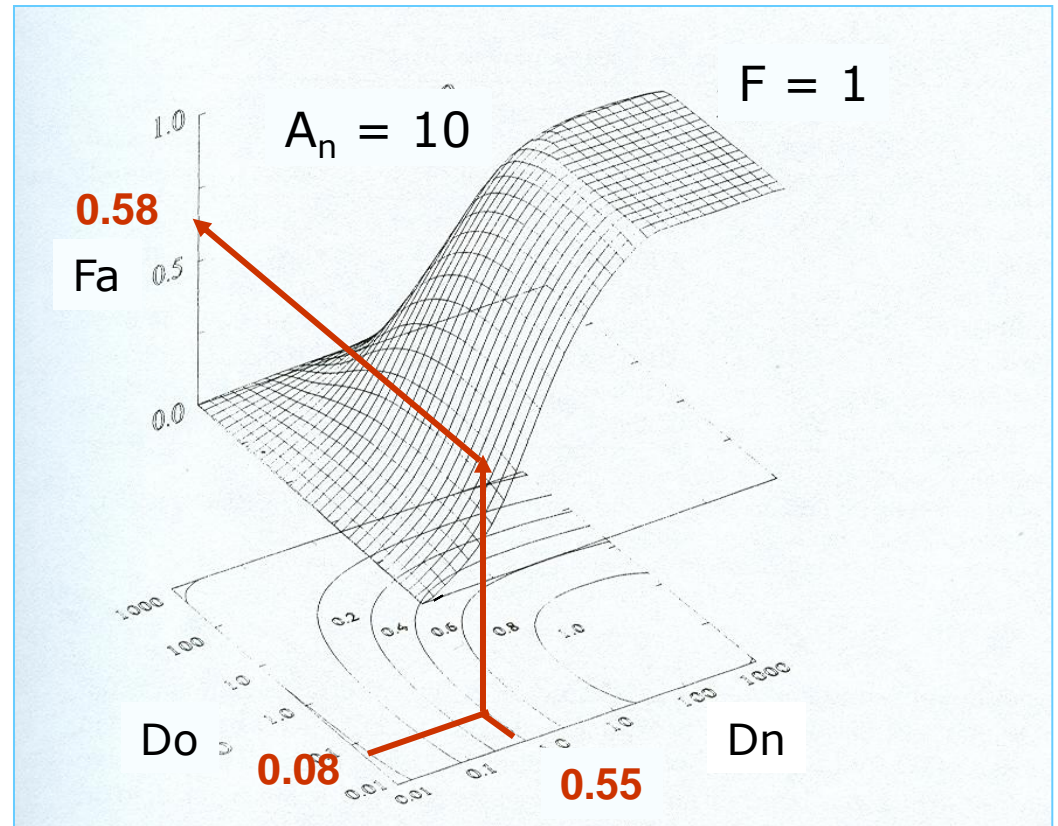
* V = Disolbagarritasun fisiologiko minimoan dosia erabat disolbatzeko behar den bolumena

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

Digoxina

- $A_n = 9.6$
- $D_0 = 0.08$
- $D_n = 0.55$

Grafikoaren arabera, estimatzen den xurgatutako dosi frakzioa 0.58 koa da (%58)

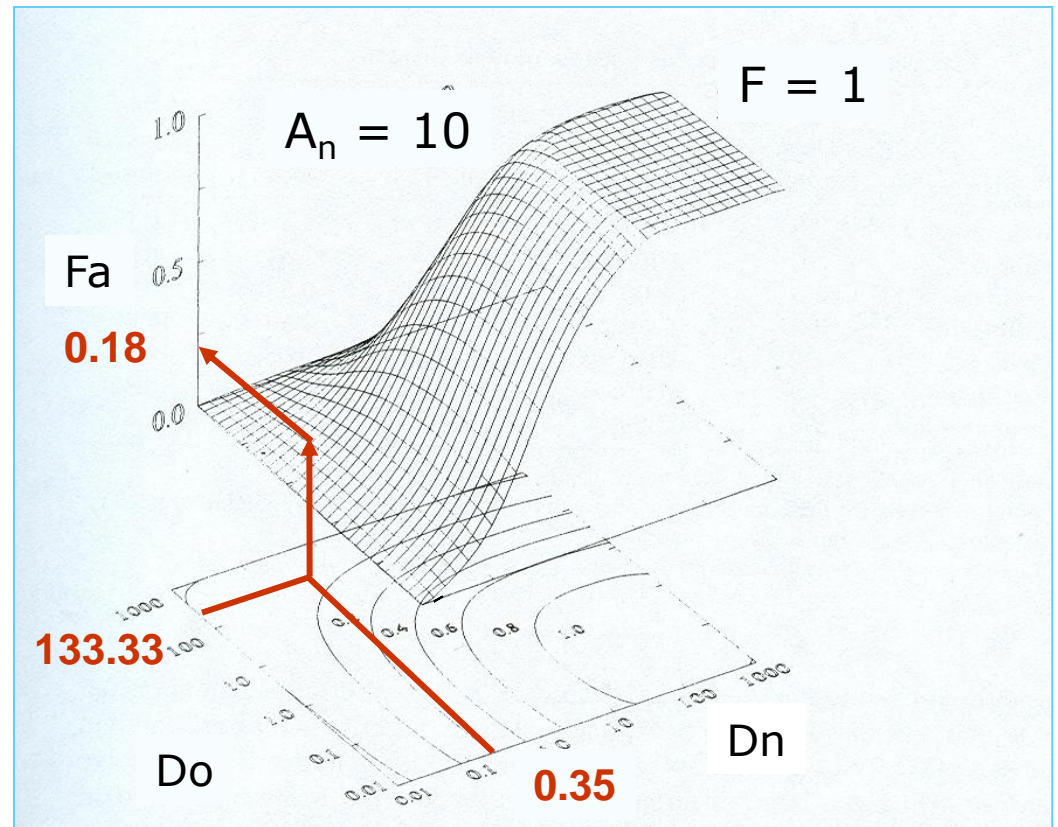


Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

Griseofulbina

- $A_n = 9.6$
- $D_0 = 133.33$
- $D_n = 0.35$

Grafikoaren arabera, estimatzen den xurgatutako dosi frakzioa 0.18-koa da (%18)



Sailkapen biofarmazeutikoa

MOTA	DISOLBAGARRITASUNA	IRAGAZKORTASUNA	IV-IV KORRELAZIOA
1	Altua	Altua	Bakarrik disoluzio abiadura huste gastrikoa baino baxuagoa bada
2	Baxua	Altua	Bakarrik disoluzio abiadura <i>in vitro</i> eta disoluzio abiadura <i>in vivo</i> antzekoak badira
3	Altua	Baxua	Xurgapena iragazkortasunarekin erlazionatua dago Ez dago disoluzioarekin korrelaziorik
4	Baxua	Baxua	Ez da korrelaziorik espero

Sailkapen biofarmazeutikoa

FARMAKOA	IRAGAZKORTASUNA	DISOLBAGARRITASUNA
Naproxeno	Altua	Altua
Fenitoina	Altua	Baxua
Az. Salizilikoa	Altua	Altua
Klorotiazida	Baxua	Baxua
Propranolol	Altua	Altua
Diltiazem	Altua	Altua
Efedrina	Altua	Altua
Zimetidina	Baxua	Altua

Disgregazio saioak



<http://www.sotax.com/products/physical-testing/disintegration/dt-2-tablet-disintegration-tester/benefits/>

Disoluzio saioak

- **Disoluzio intrintsekoa:** konpaktatu eta gero, sustantzia solido puruen berezko disoluzio abiadura zehazteko erabiltzen da
- Osagai aktiboaren disoluzioa **dosifikazio eran**

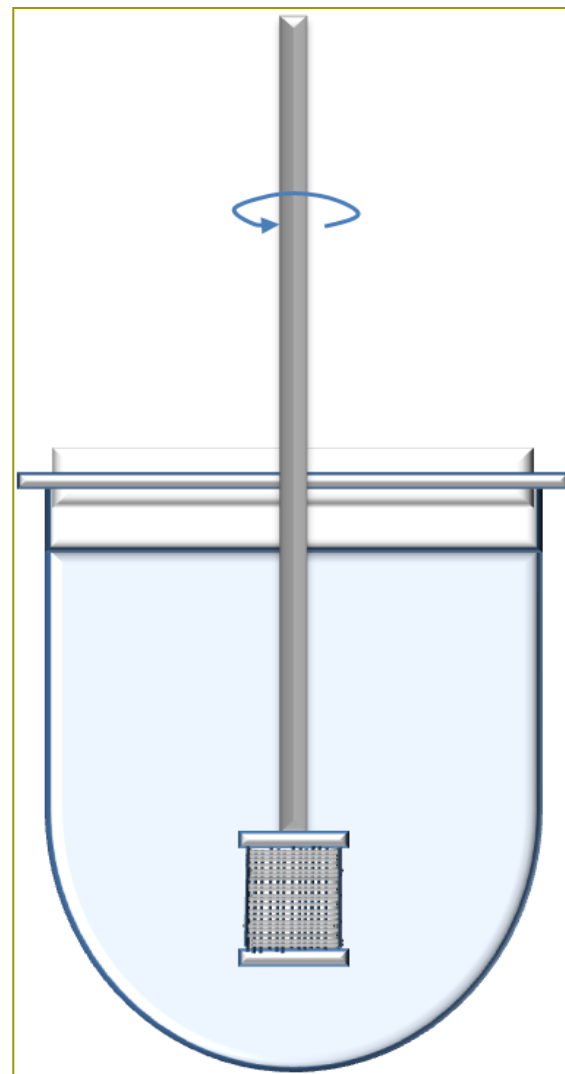
Disoluzio abiadura aztertzeako ekipoa



http://www.sotax.com/fileadmin/migrated/pics/sotax_step3_at7s.png

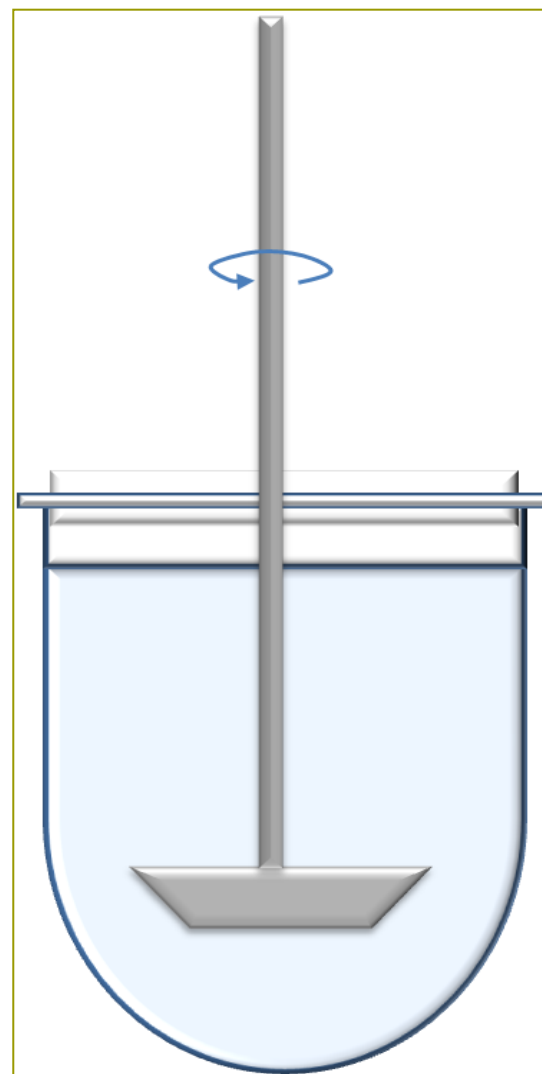
Disoluzio abiadura aztertzeako saioak

1.go ekipoa (Saskitxoduna)



Disoluzio abiadura aztertzeako saioak

2. ekipoa (Paletaduna)

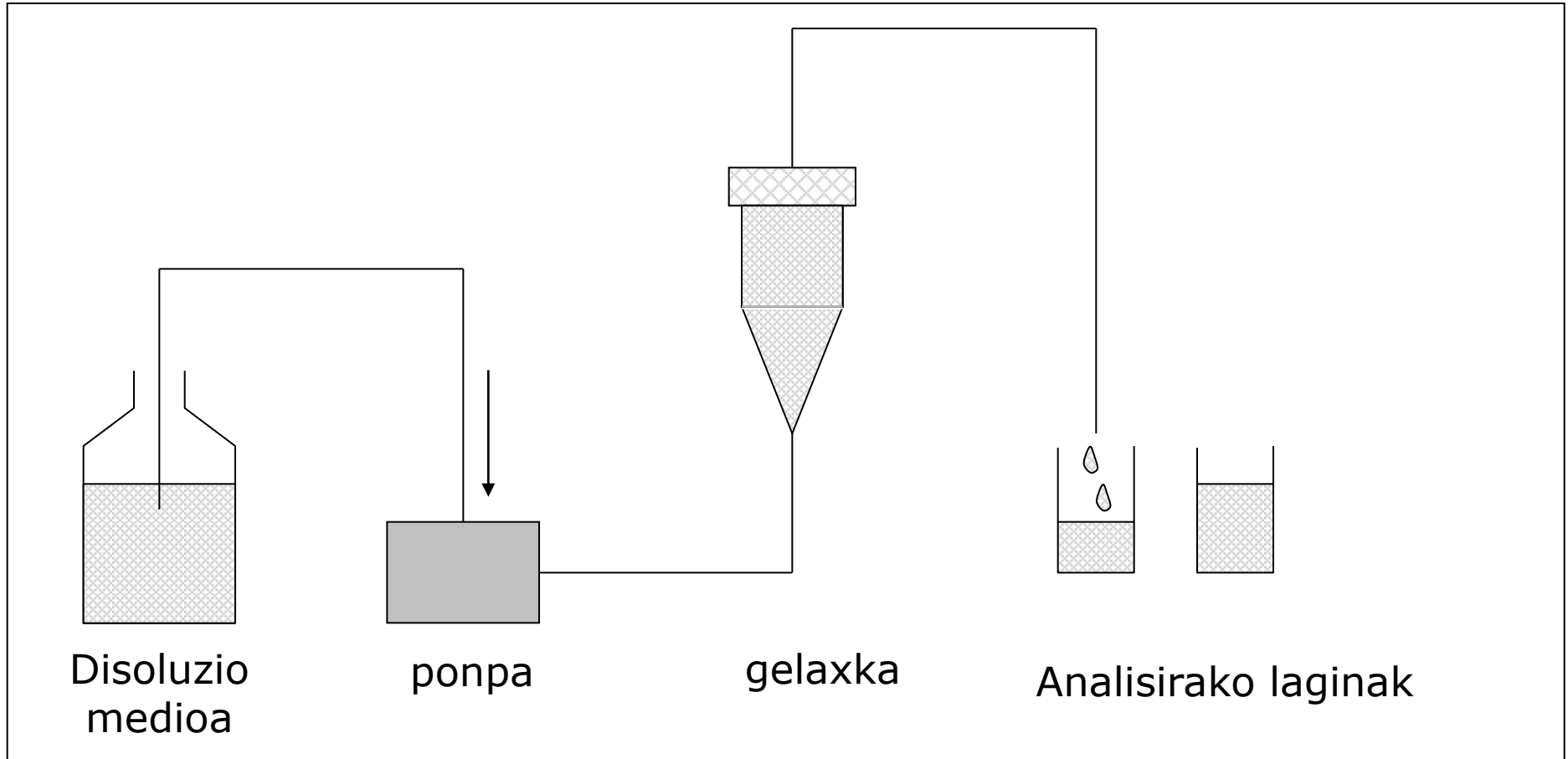


Disoluzio abiadura aztertzekeo saioak. Ekipo automatikoa



http://www.sotax.com/fileadmin/_processed_/csm_sotax_at7s-semi-uv-on-off_2ca7267306.png

Etengabeko fluxuko disoluzio ekipoa

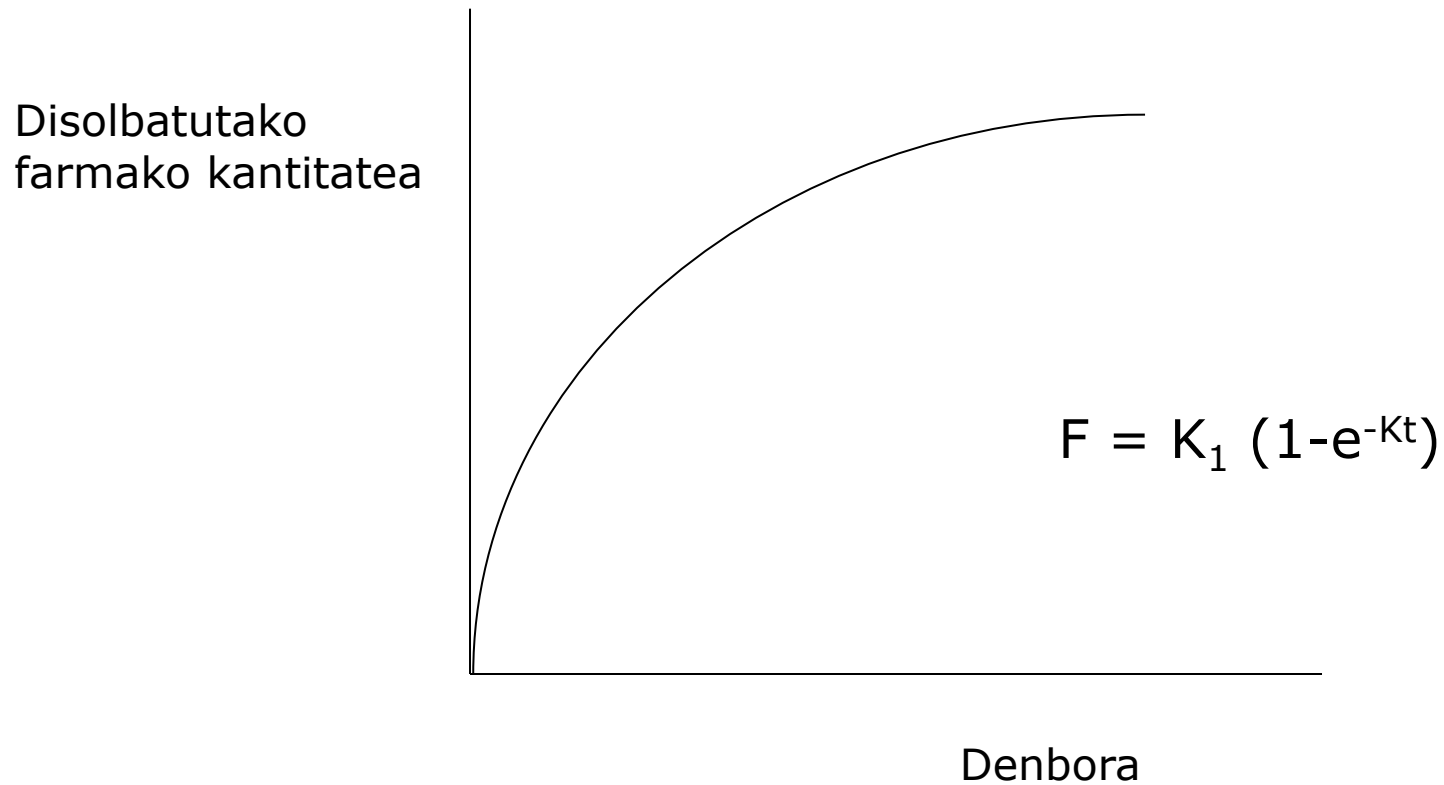


Etengabeko fluxuko gelaxkak



http://www.sotax.com/fileadmin/user_upload/sotax_ce7s.png

Disoluzio zinetika



Disoluzio zinetika

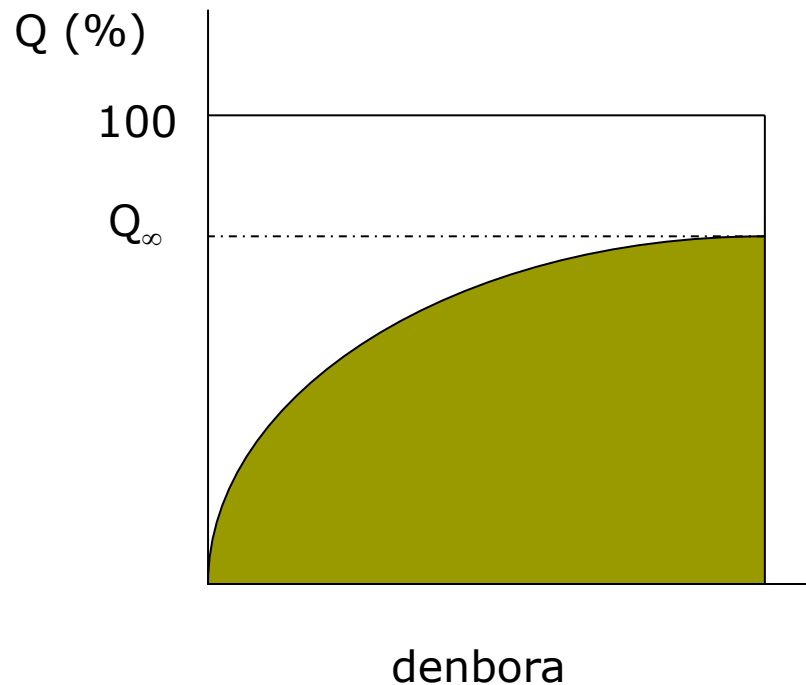
PARAMETROAK

1. Parametro enpirikoak
2. Parametro funtzionalak
 1. Oinarri fisiko-kimikoa dutenak:
 1. Zero maila
 2. 1.go maila
 3. Erro karratuaren ekuazioa
 4. Erro kubikoaren ekuazioa
 2. Oinarri fisiko-kimikoa ez dutenak:
 1. Weibull-en ekuazioa

Parametro enpirikoak

A) t_{d50} , t_{d90}

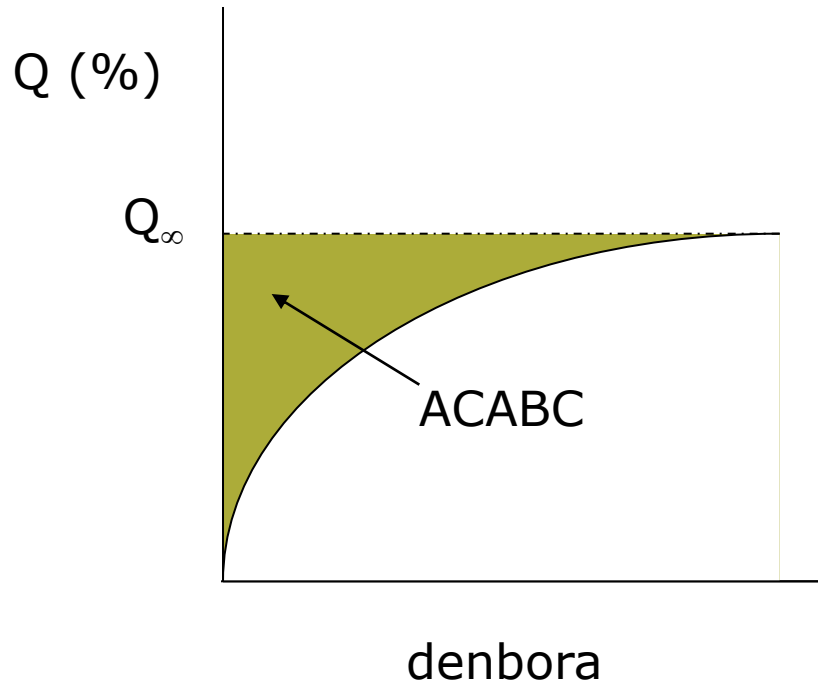
B) Disoluzioaren eraginkortasuna (ED)



$$E(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

Parametro enpirikoak

C) Batazbesteko disoluzio denbora (MDT)



$$\text{MDT} = \text{ACABC}/Q_{\infty}$$

Parametro funtzionalak

1.- Oinarri fisiko-kimikoa dutenak

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot S$$

Q_{∞} : Gehienez disolbatu daitekeen farmako kantitate maximoa (ez da beti emandako dosia)

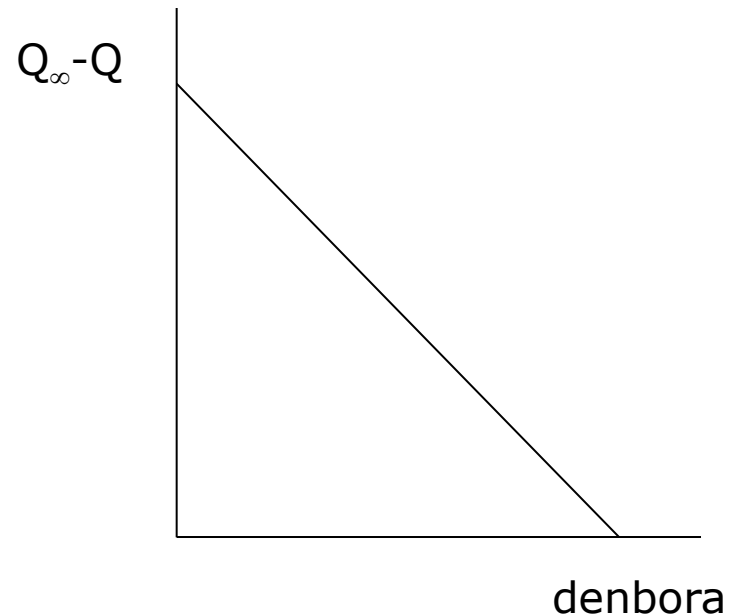
Q : t denboran disolbatutako farmako kantitatea

Zero maila

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d$$

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} - (K_d \cdot t)$$

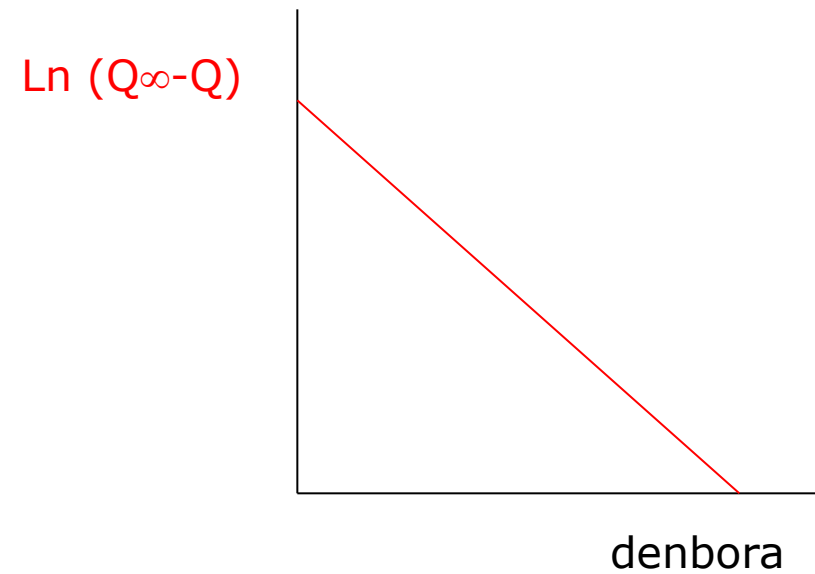
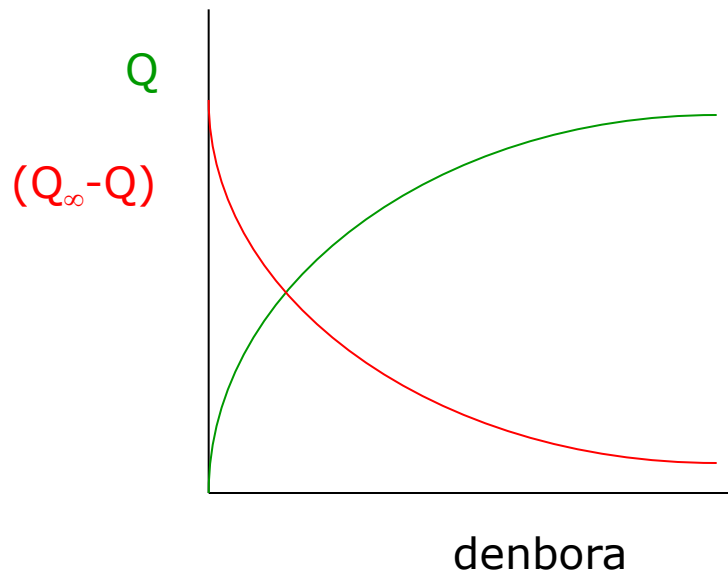
$$Q = K_d \cdot t$$



1.go maila

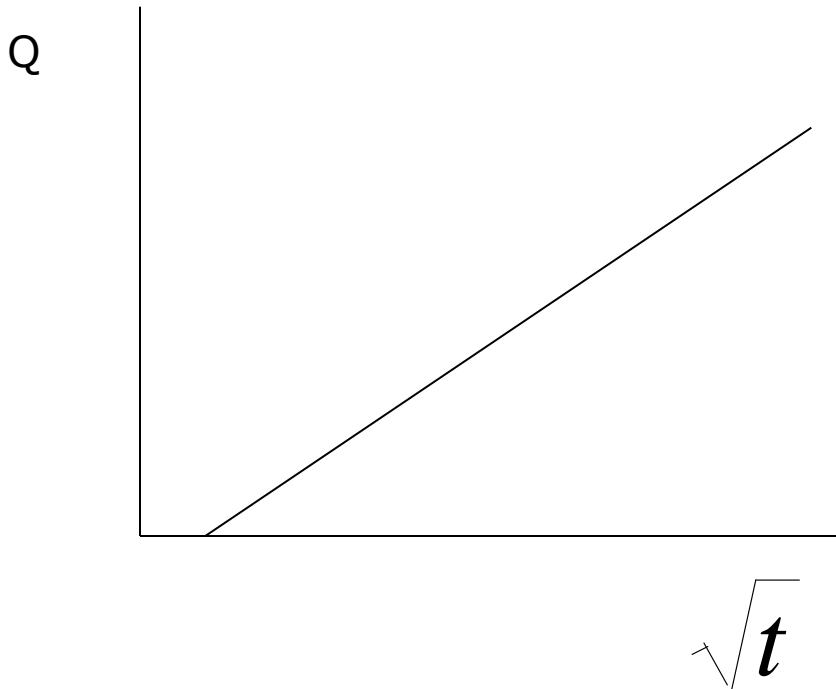
$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot (Q_{\infty} - Q)$$

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} \cdot e^{-K_d \cdot t}$$
$$\ln(Q_{\infty} - Q) = -K_d \cdot t + \ln Q_{\infty}$$



Erro karratuaren eredua

$$Q = K_d \cdot \sqrt{t}$$



Erro kubikoaren eredua

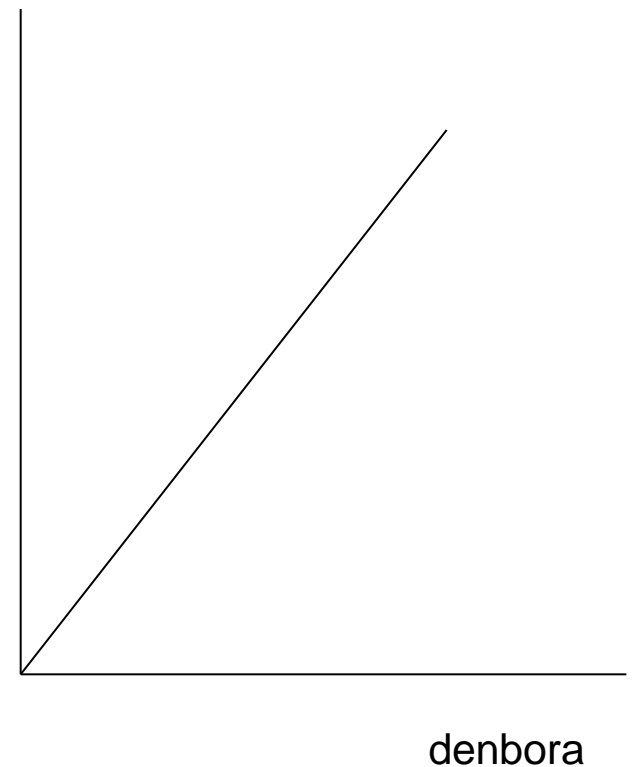
$$S = K \cdot \sqrt[3]{V^2}$$

$$S = K' \cdot \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2}$$

$$\frac{d(Q_\infty - Q)}{dt} = -K_d \cdot \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2}$$

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)} = K_d \cdot t$$

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{Q_\infty - Q}$$



Oinarri fisiko-kimiko gabeko eredu matematikoa: Weibull-en ekuazioa

$$Q_t = Q_{\max} \left[1 - e^{-\left(\frac{t}{t_D}\right)^\beta} \right]$$

t_D : disolbatu daitekeen kantitate maximoaren %63,2 disolbatzeko behar den denbora

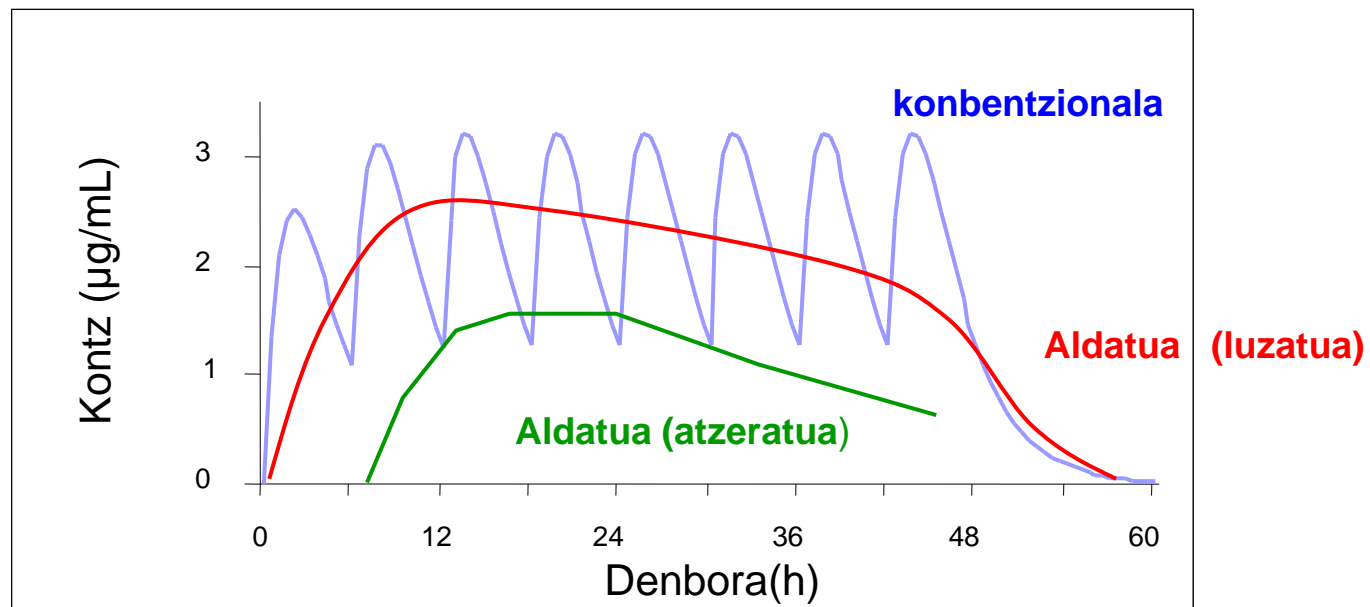
β : formarekin erlazionaturik dagoen parametroa (adimentsionala)

Askapen aldatuko forma farmazeutikoak

Kontzeptua

Aho-bidezko forma farmazeutiko “konbentzionala”: administratu eta gero farmako dosi guztia azkar askatzeko diseinatua

Askapen aldatuko forma farmazeutikoak: farmakoak askatzeko sistemak, non askapen abiadura edo/eta askapen tokia aldatzen den. Sistema hauekin, konbentzionalekin lortu ezin diren helburu terapeutikoak lor daitezke



Terminologia

ASKAPEN aldatuko FORMA FARMAZEUTIKOAK

1. Askapen atzeratuko sistemak: administratu eta gero ez dute farmakoa berehala askatzen (adb: estalki gastrorresistentea duten konprimituak)
2. Askapen luzatuko sistemak: dosifikazio maiztasuna gutxienez bi aldiz gutxitzea ahalbidetzen dute
3. Askapen pultsatila: osagai aktiboa fase ezberdinetan askatzen da

Askapen luzatuak dituen abantailak

1. Administrazio maiztasuna gutxitu
2. Kontzentrazio plasmaticoen gorabeherak txikitu
(eraginkortasuna eta segurtasuna)
3. Dosi erregimenaren konplizea handitu
4. Eragin terapeutikoa uniformeagoa
5. TGI-ren narritadura gutxitu

Eragozpenak

1. Kostu altua
2. *In vitro/in vivo* korrelazioak aldez aurretik jakin ezinak
3. “Dose dumping” (EZ MURTXIKATU EDO ZATITU)
4. Xurgatutako dosi frakzioa gutxitu
5. Igarotze gastrointestinalaren eragina
6. Errepikagarritasun baxua

Askapen aldatuko formetan formulatu ahal izateko farmakoek bete behar dituzten baldintzak

1. Fisiko-kimikoak:

1. pHren eragina askapen abiaduran \Rightarrow minimoa
2. Disolbagarritasuna \Rightarrow gutxienez 0,1 mg/mL (pH: 1-8)
3. Banatze-koefiziente egokia

2. Farmakozinetikoak:

1. Organismotik eliminazio azkarra ($t_{1/2}$: 1-8 h)

3. Betebehar biofarmazeutikoak:

1. Xurgapenerako ezaugarri egokiak
2. Bioerabilgarritasun altua eta aldakortasun baxua

4. Terapeutikoak:

1. Tarte terapeutiko zabala

Administrazio-sistemak

1. **Sistema matrizialak:** Osagai aktiboaren dispartzio uniformeak disgregazioari eusten eta askapena kontrolatzen duen sistema polimeriko batean
2. **Gordailu sistemak:** Askapena kontrolatzen duen mintz batek farmakoa inguratzen du
3. **Sistema osmotikoak**
4. **Bestelakoak (mikro/nanopartikulak)**

Administrazio bideak eta sistemak

1. Aho-bidea
2. Larrualpekoa eta gihar-barnekoa
 - Inplanteak
 - Mikro/nanopartikulak
3. Bide transdermikoak
 - Partxeak (nikotina, klonidina)
4. Bide okularra
 - Ocusert
 - Ukipen-lenteak
5. Umetoki barneko bidea
 - UBG (umetoki barneko gailu, DIU)