

# Liberación de fármacos

Adaptado de: OCW Farmacia Galénica [2013/12] [cas]  
[http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema\\_3\\_Liberacion\\_OCW.pdf](http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_3_Liberacion_OCW.pdf)

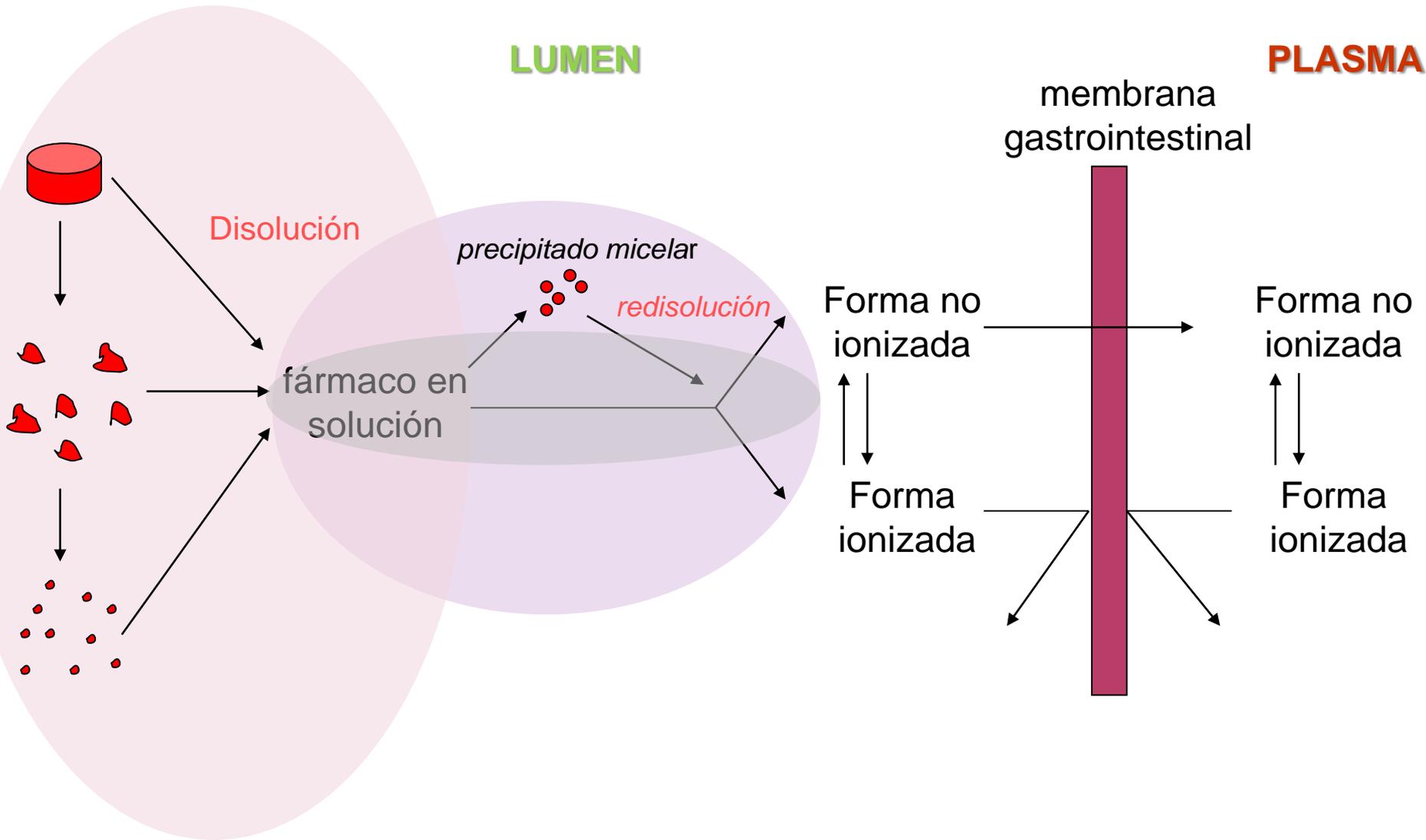
# Índice de contenidos

2

- ❑ Introducción
- ❑ Fases de la liberación
  - ❑ Disgregación
  - ❑ Disolución
  - ❑ Difusión
- ❑ Factores que afectan a la disolución
- ❑ Ensayos de disgregación
- ❑ Ensayos de disolución
- ❑ Cinética de disolución
- ❑ Formas farmacéuticas de liberación modificada

# Liberación de fármacos

3



# Fases de la liberación de fármacos

4

- ❑ Disgregación (comprimidos)
- ❑ Disolución
- ❑ Difusión

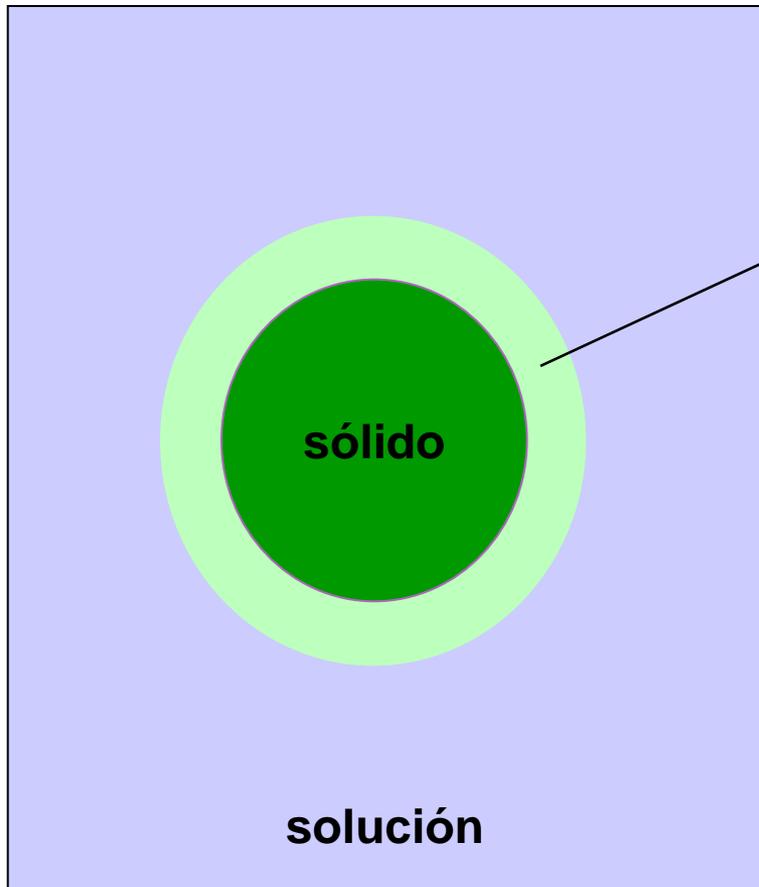
# Fases de la liberación de fármacos

5

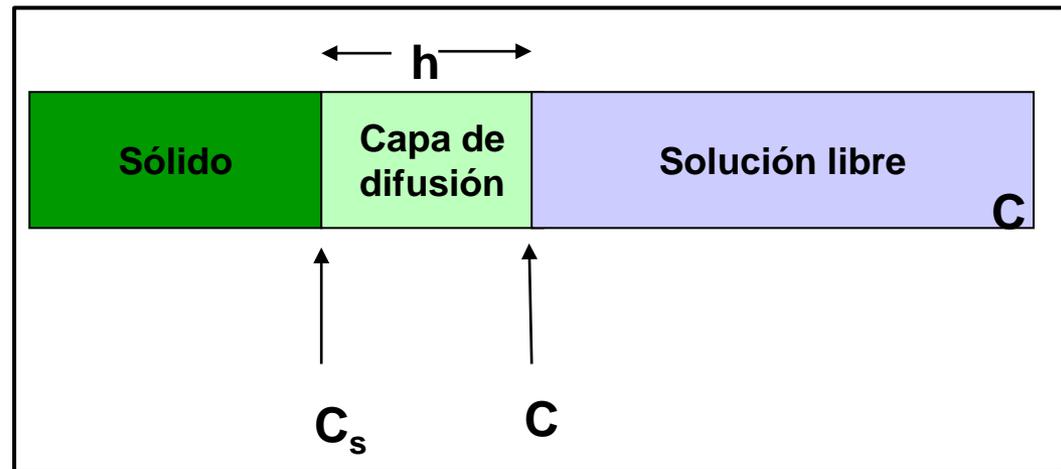


# Velocidad de disolución

6



Capa de difusión



# Velocidad de disolución

7

## Ecuación de Noyes-Withney modificada

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

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

A: superficie

$C_s$ : concentración de saturación (solubilidad)

C: concentración

D: coeficiente de difusión

K: constante

h: espesor de la capa de difusión

En condiciones “sink”:

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

# Factores que afectan a la velocidad de disolución

8

1. Factores relacionados con el **medio de disolución**:
  1. pH
  2. Viscosidad
  3. Temperatura
2. Factores relacionados con las **propiedades físico-químicas del fármaco**:
  1. Forma cristalina
  2. Formación de complejos
  3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la **formulación**:
  1. Excipientes
  2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el **proceso tecnológico**:
  1. Procedimiento de fabricación
  2. Fuerza de compresión
  3. Disgregación
  4. Almacenamiento

# Disolución y pH

9

La solubilidad de un **ácido débil**,  $C_s$  viene dada por:



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

[HA]: solubilidad intrínseca de la forma ácida no ionizada ( $C_o$ )

[A<sup>-</sup>]: concentración del anión: infinitamente soluble

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

Para una **base débil**:

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

# Disolución y pH

10

Sustituyendo en la ecuación de Noyes-Withney:

Para un **ácido débil**

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

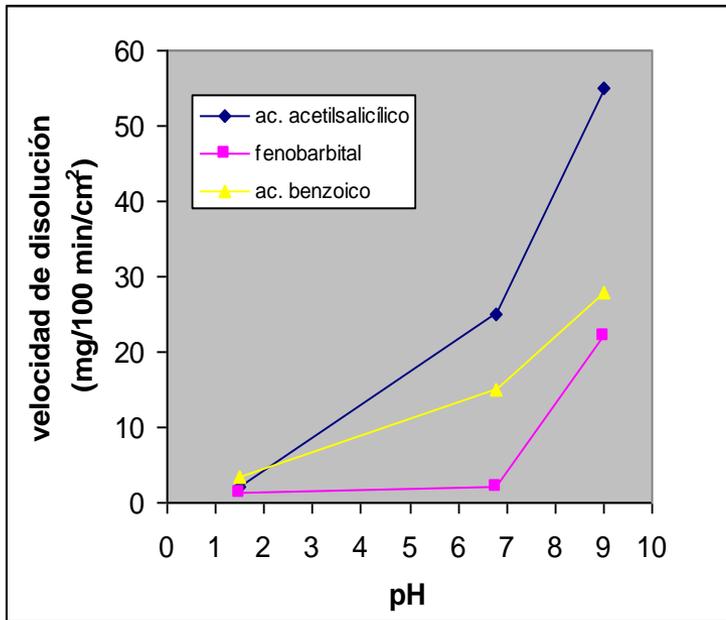
Para una **base débil**

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

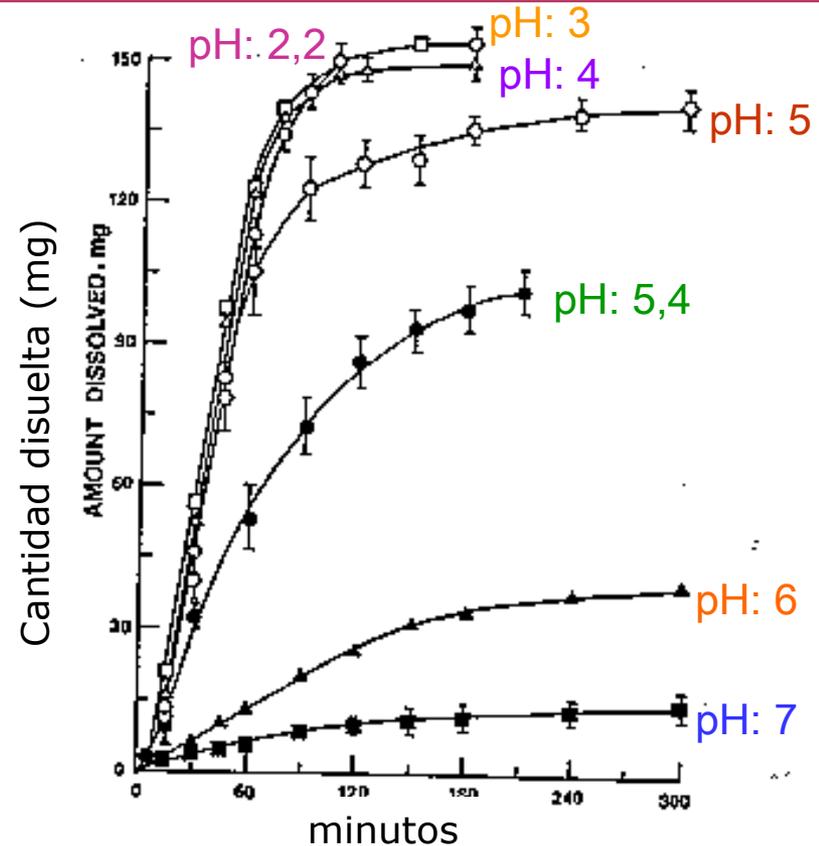
$$K' = D A/h$$

# Disolución y pH

11



Perfil de disolución de ac. acetilsalicílico, fenobarbital y ac. benzoico en función del pH



Perfiles de disolución de papaverina HCl a partir de pellets en diferentes pH's

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.

# Viscosidad y temperatura

12

## Viscosidad

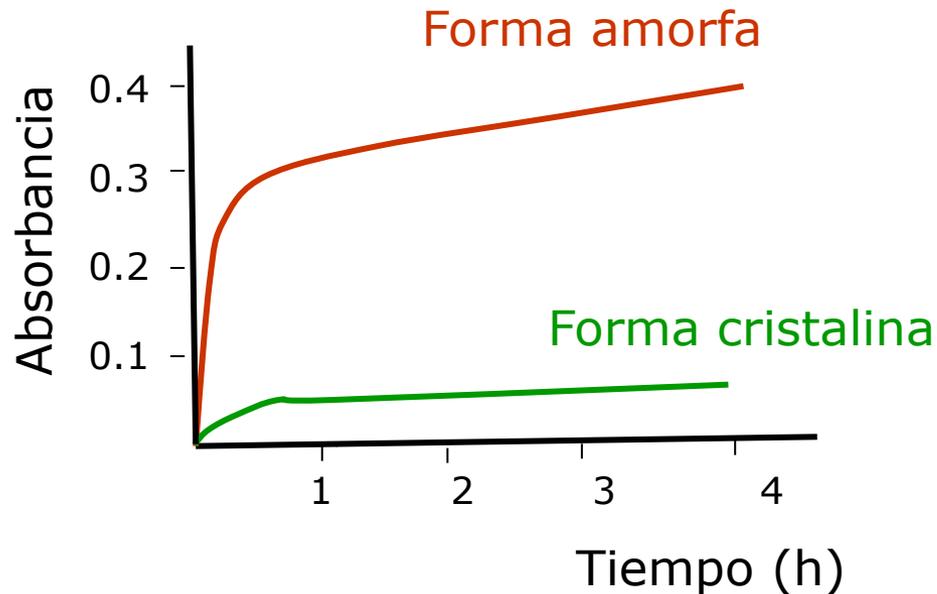
Inversamente proporcional al coeficiente de difusión (D)

## Temperatura

La solubilidad ( $C_s$ ) depende de la temperatura del medio

# Forma cristalina

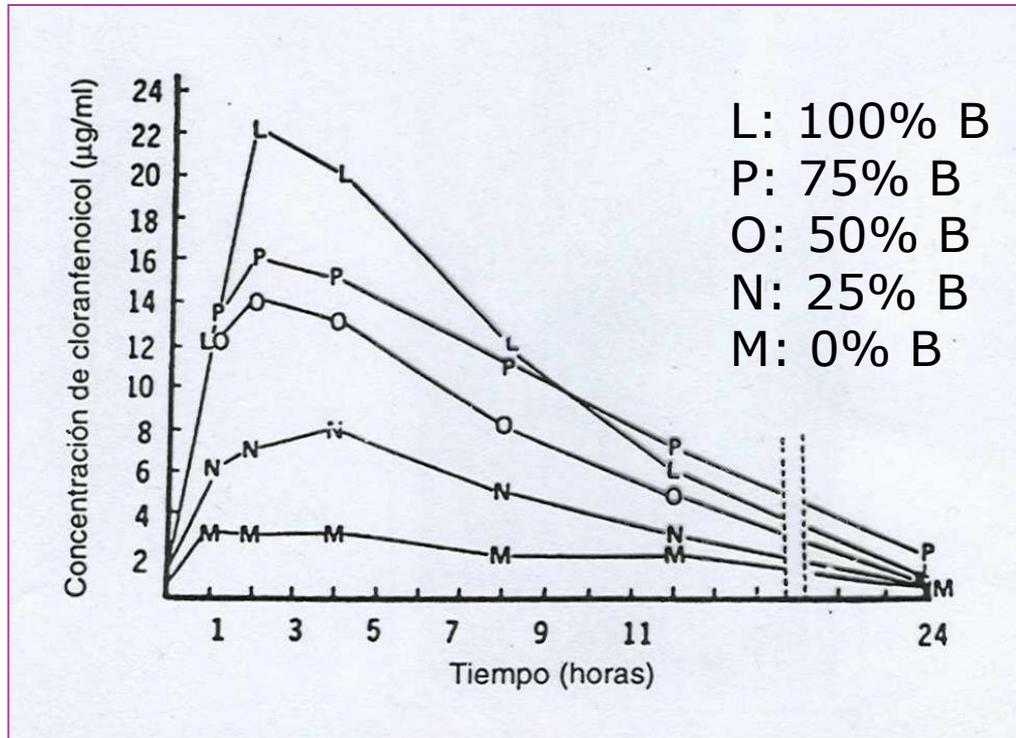
13



Perfil de disolución (expresado como valores de absorbancia) de dos formas de novobiocina: estado amorfo y estado cristalino

# Forma cristalina

14



Comparación de niveles séricos de clorfenicol tras la administración de suspensiones de palmitato de clorfenicol conteniendo diversas proporciones de polimorfos A y B.

# Formación de complejos

15

- Con compuestos endógenos
- Con alimentos
- Con excipientes (derivados celulósicos, PEG)
- Con otros fármacos

**Estrategia para incrementar la velocidad  
de disolución**



**MEZCLAS EUTECTICAS**  
(urea, ac. succínico)

**Complejos de inclusión  
con ciclodextrinas**

# Tamaño de partícula

16

---

---

Diámetro de partícula (micras)	Superficie específica (cm <sup>2</sup> /g)
-----------------------------------	---

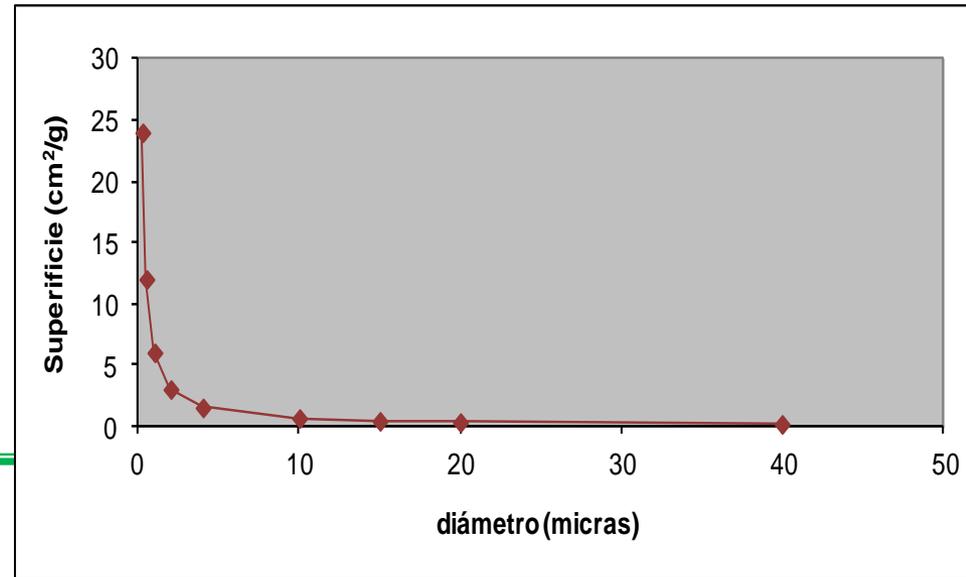
---

---

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

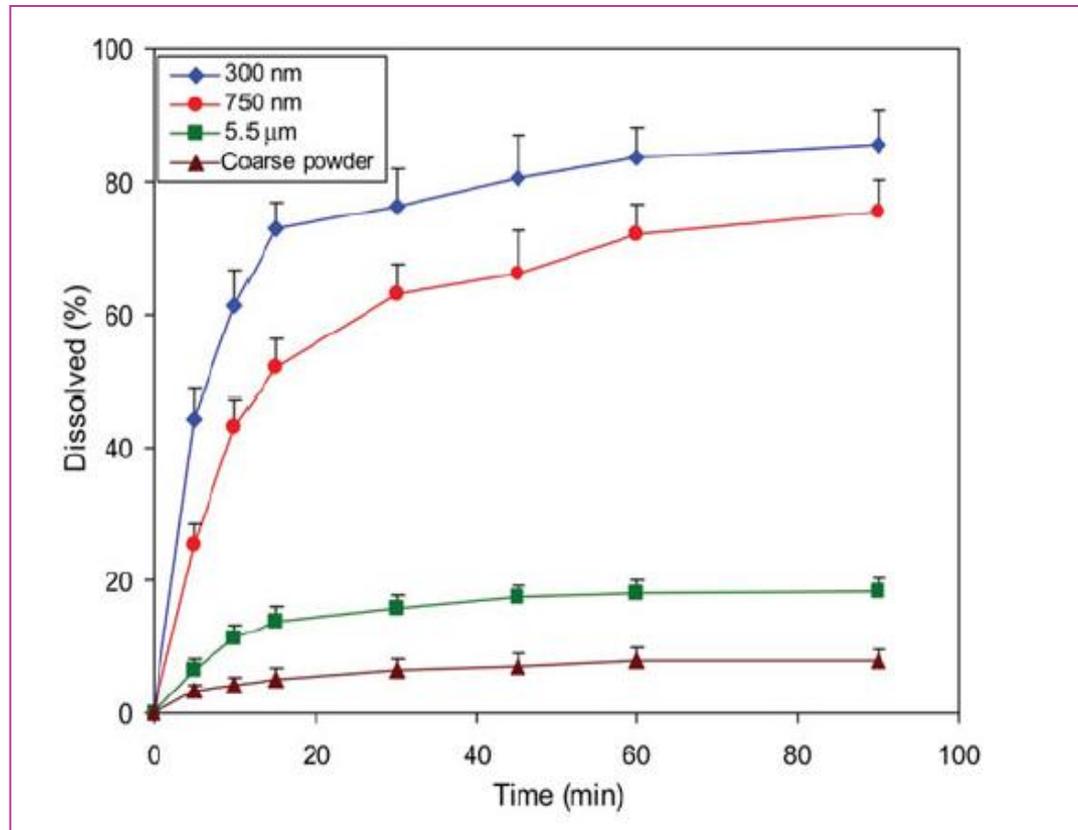
---

---



# Tamaño de partícula

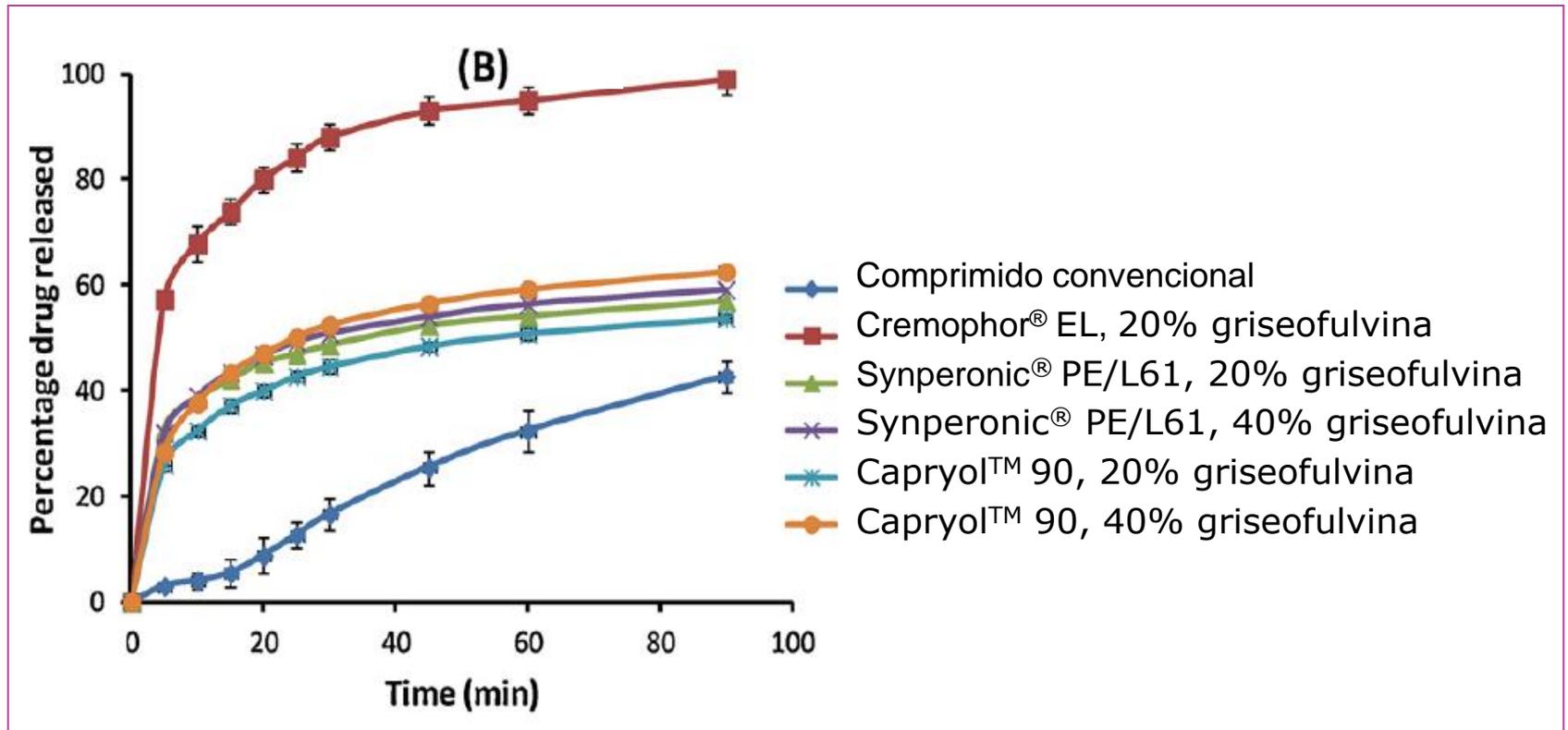
17



Perfil de disolución en HCl 0.1 M de itraconazol en función del tamaño de partícula

# Efecto de los excipientes

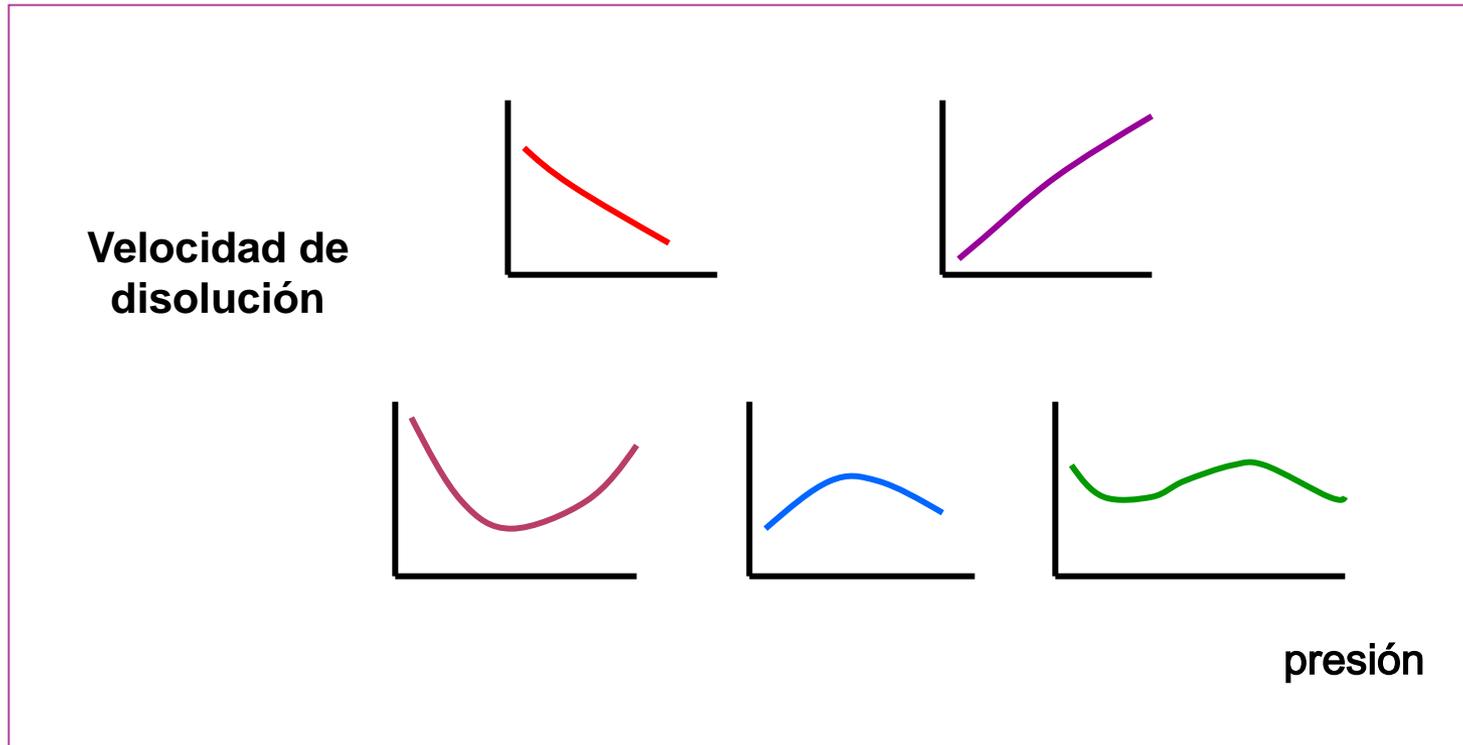
18



Velocidad de disolución de griseofulvina a partir de comprimidos elaborados con diferentes excipientes

# Proceso tecnológico

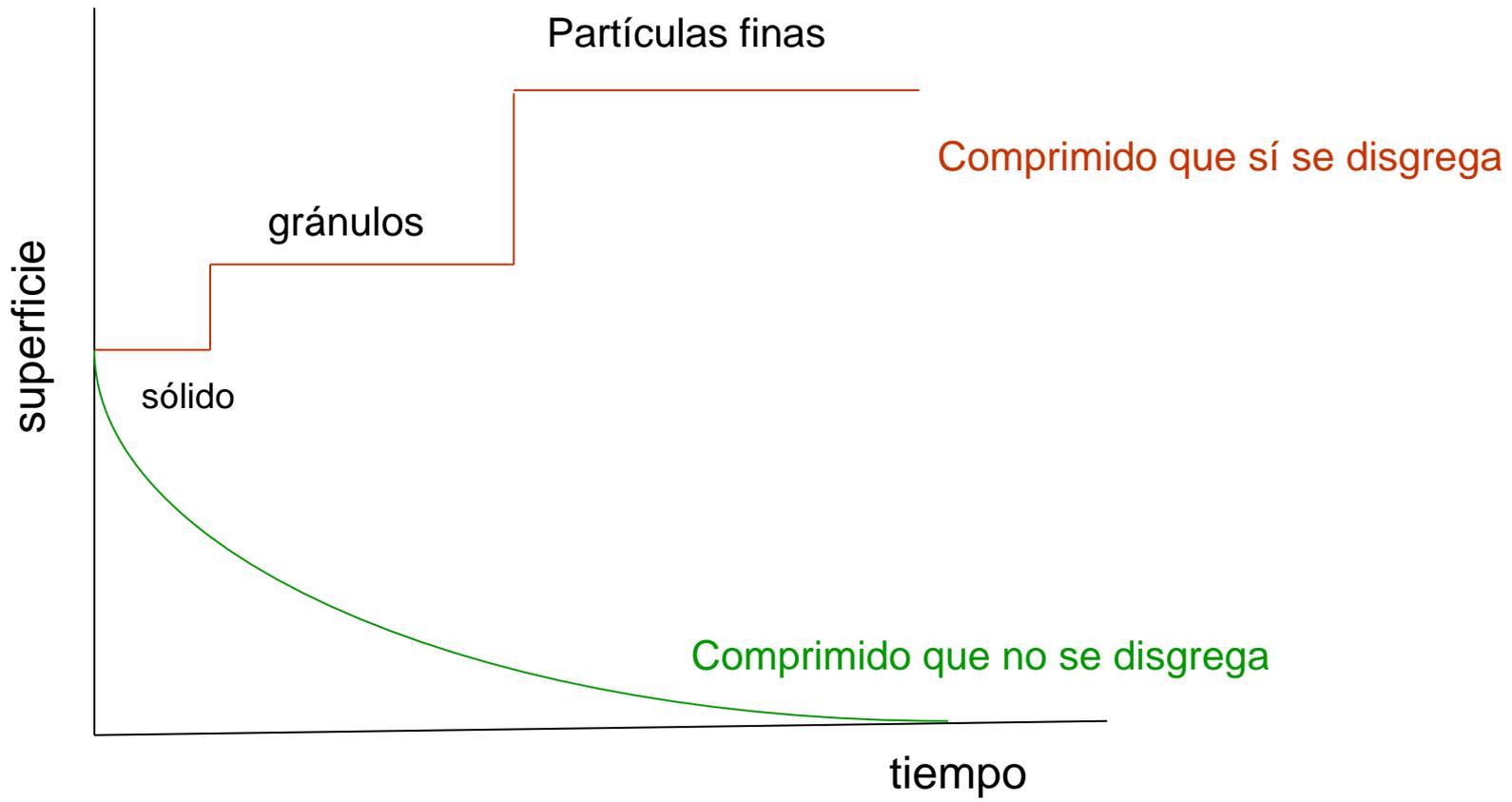
19



Tipos de relación observada entre la fuerza de compresión y la velocidad de disolución

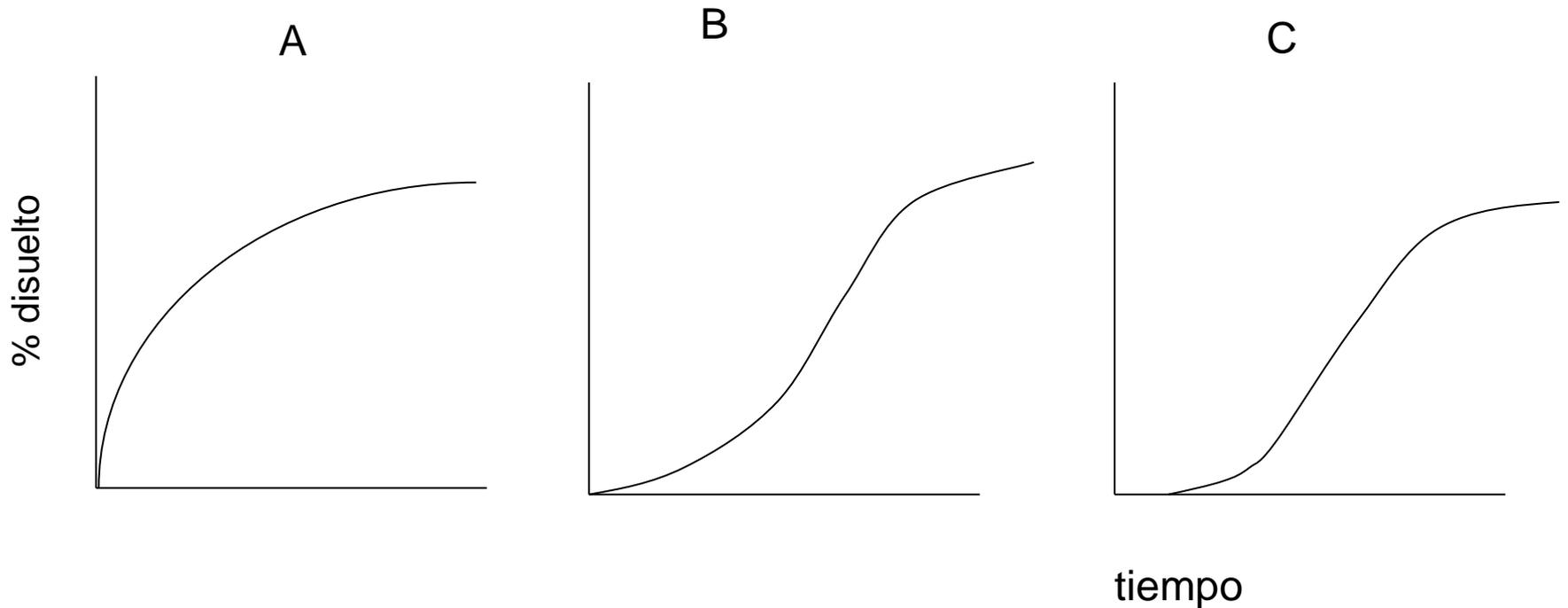
# Disgregación

20



# Disgregación

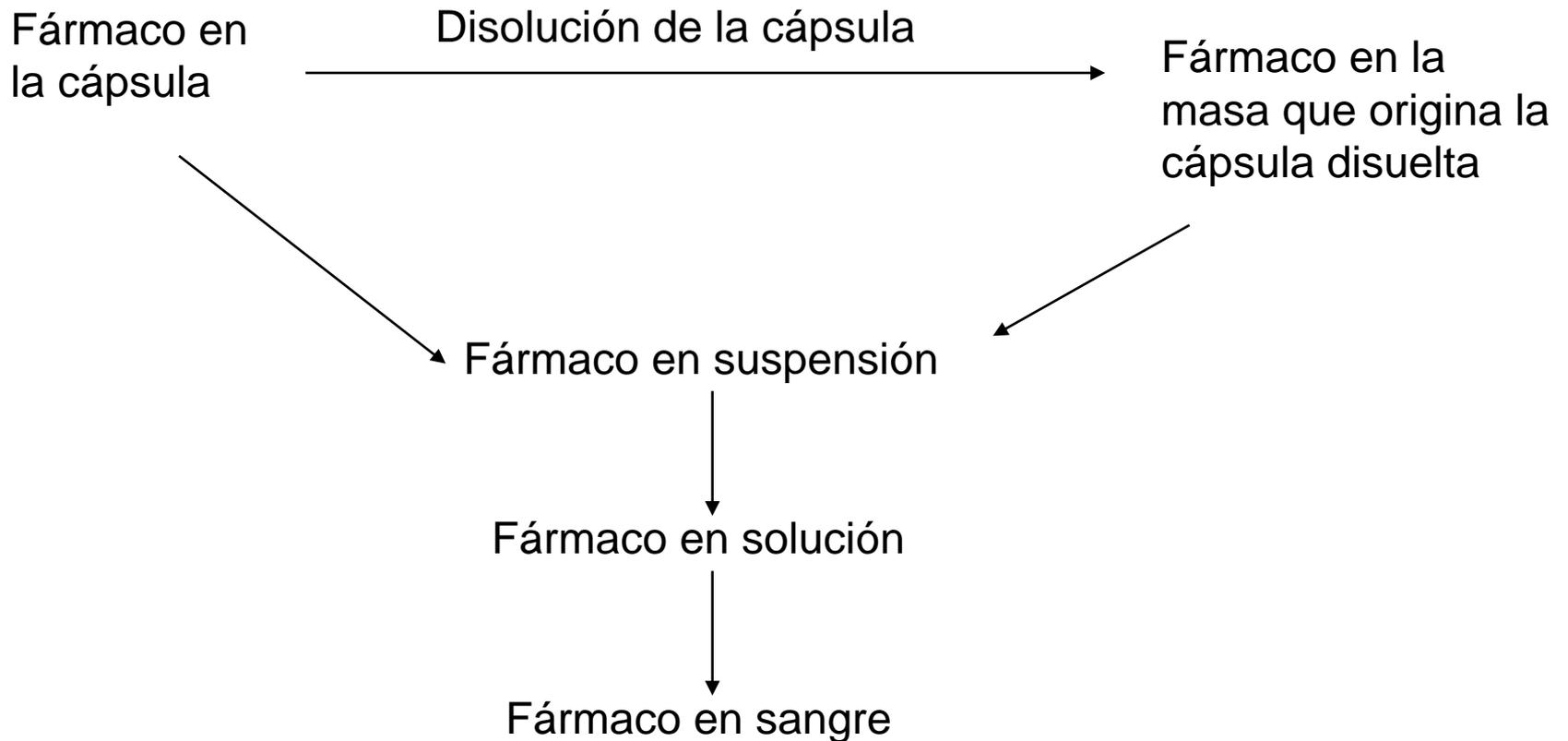
21



Perfiles de disolución de comprimidos. A. Comprimido que no se disgrega. B. Comprimido que se disgrega rápidamente. C. Comprimido que se disgrega lentamente.

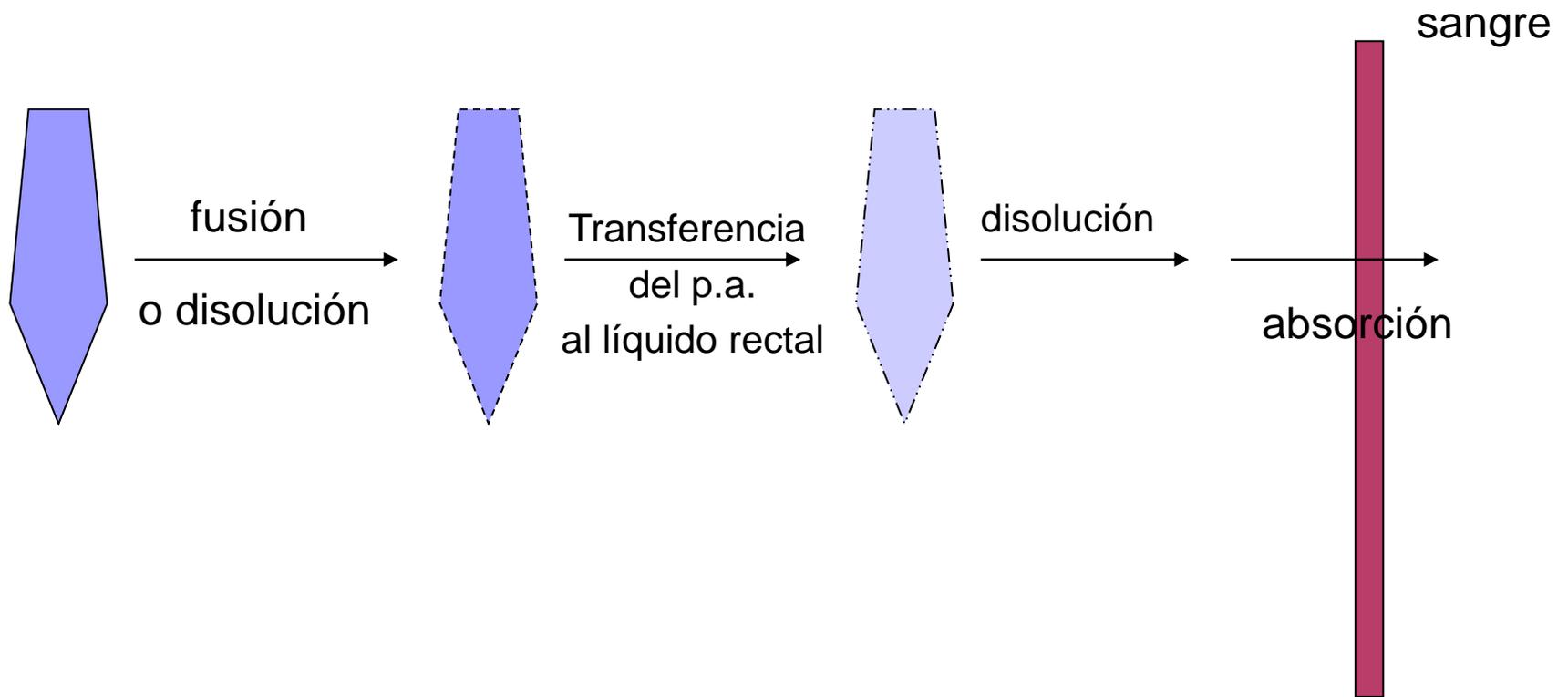
# Disolución a partir de cápsulas

22



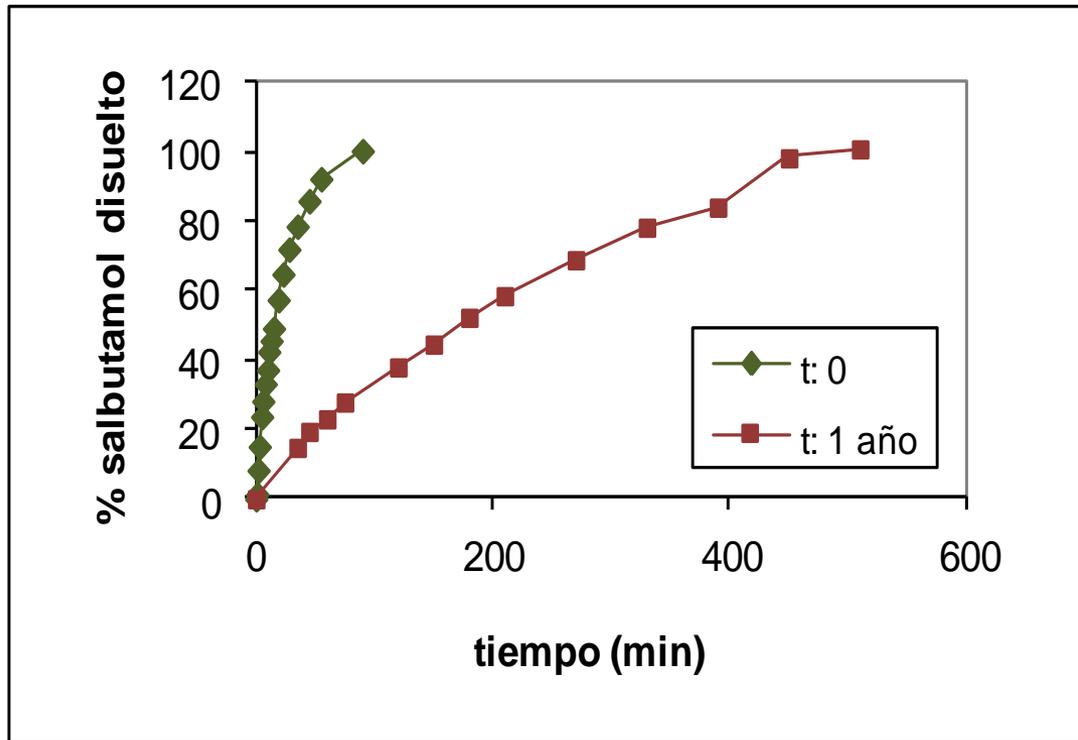
# Disolución a partir de supositorios

23



# Almacenamiento

24



Influencia del almacenamiento en la liberación de salbutamol a partir de cápsulas elaboradas con Gelucire

# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

25

## MODELO DINÁMICO DE DISOLUCIÓN

1. La permeabilidad del fármaco a través de la membrana es constante
2. Las partículas de fármaco están en movimiento en el seno de un líquido, que circula con un flujo determinado
3. No se producen interacciones partícula-partícula
4. El tamaño de las partículas es el que presenta la máxima solubilidad

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

$Q_t$ : cantidad de fármaco que atraviesa la membrana

$Q$ : cantidad total de fármaco en el TGI

$Q_t/Q$  = fracción de dosis que atraviesa la membrana

$C_d$ : concentración

$S$ : superficie

$\alpha$  = parámetro que correlaciona los valores de coeficiente de permeabilidad y fracción de dosis absorbida

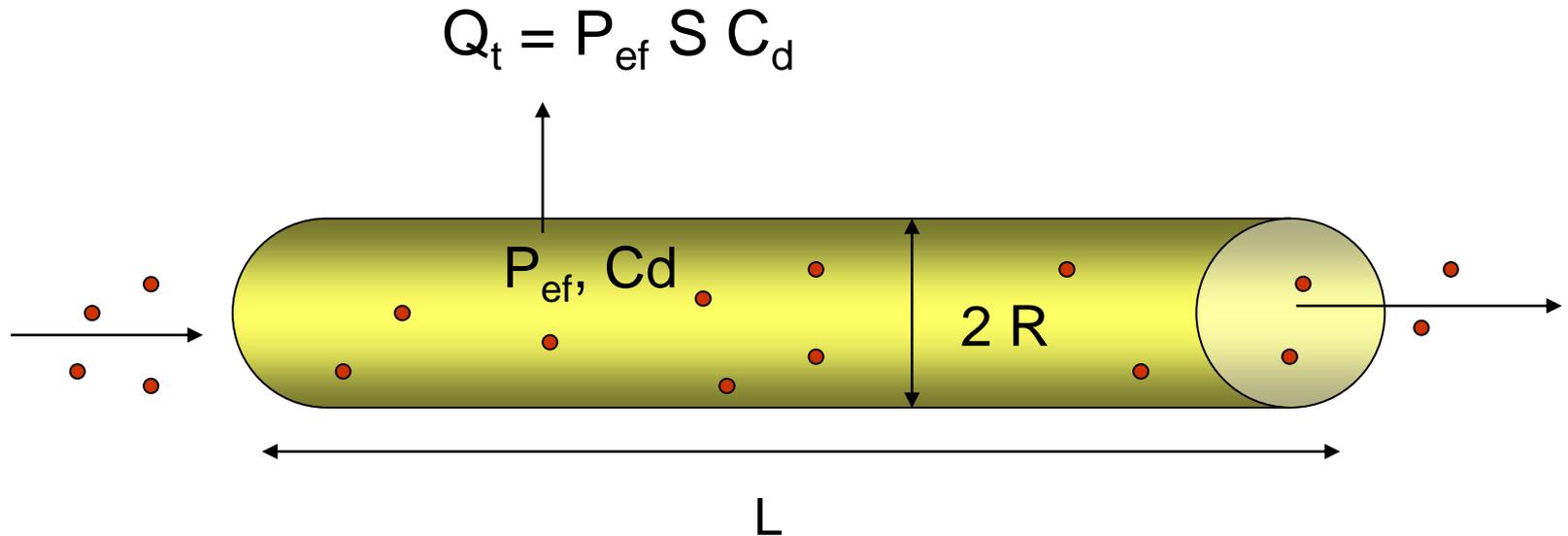
$$Q_t = Q \cdot \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$



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

# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

26



# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

27

Parámetros adimensionales que definen el modelo:

Número de dosis

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

Número de disolución

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

Número de absorción

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

$D_o$  = número de dosis

$D$  = dosis administrada

$V_o$  = volumen de agua que administramos con la dosis

$D_n$  = número de disolución

$T_{res}$  = tiempo de tránsito intestinal

$T_{dis}$  = tiempo que necesita el fármaco para disolverse

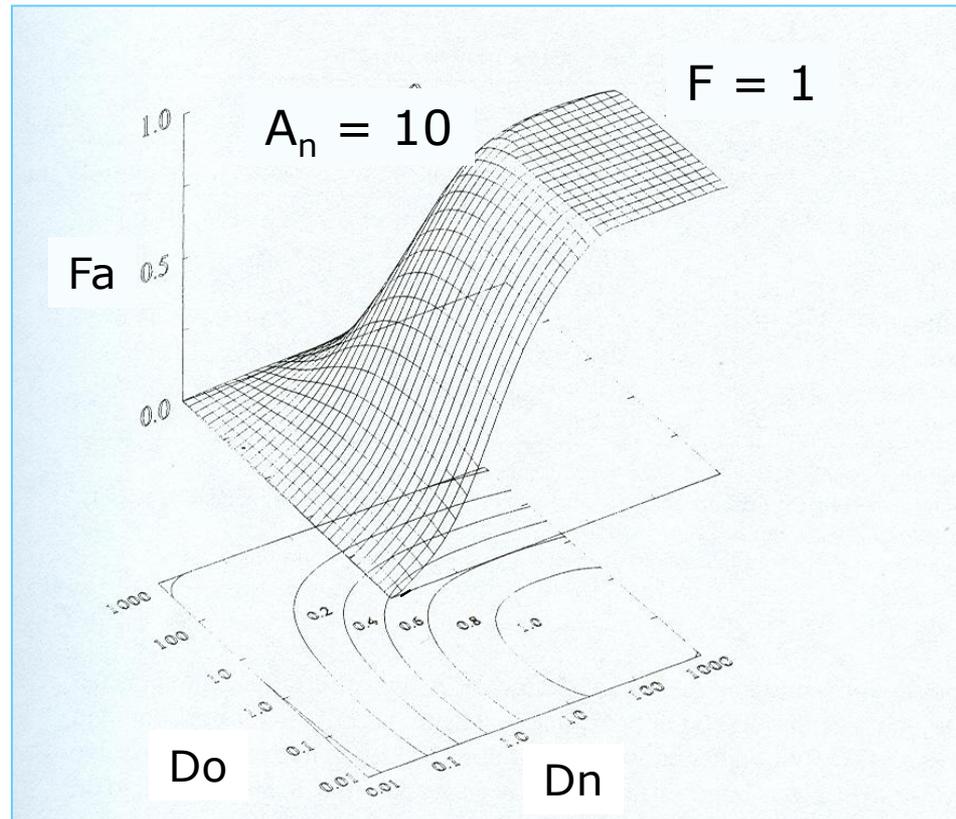
$A_n$  = número de absorción

$R$  = radio del intestino delgado

$T_{abs}$  = tiempo necesario para la absorción

# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

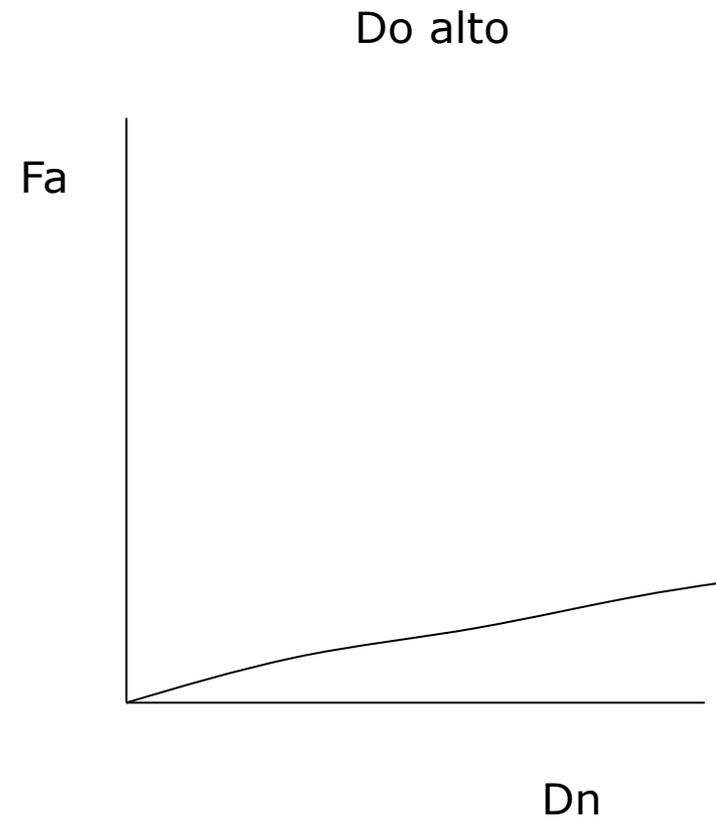
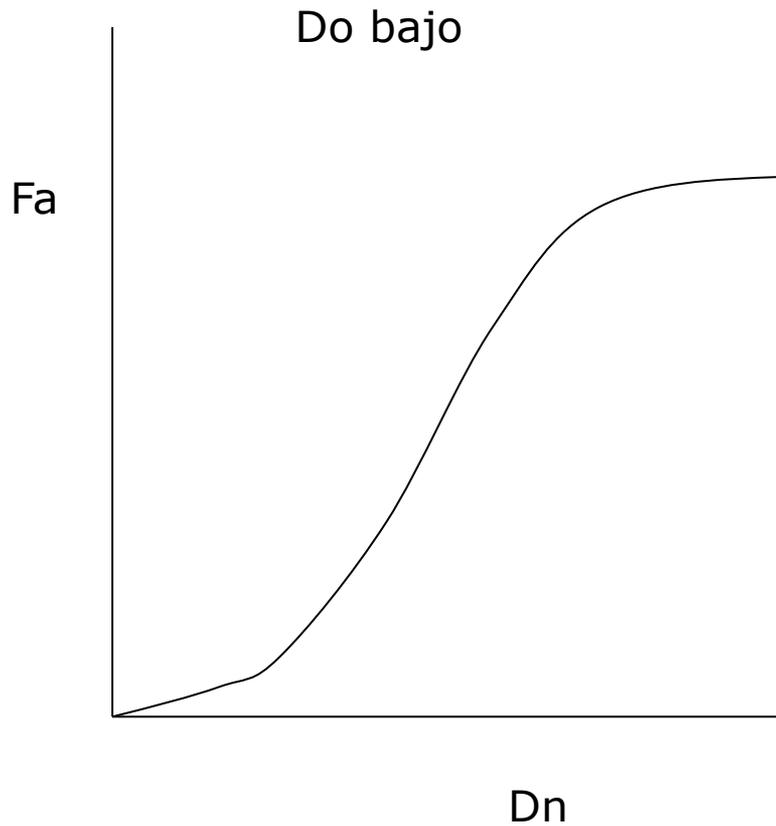
28



Fracción de dosis absorbida ( $F_a$ ) vs  $D_0$  y  $D_n$  para un fármaco de alta permeabilidad ( $A_n:10$ )

# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

29



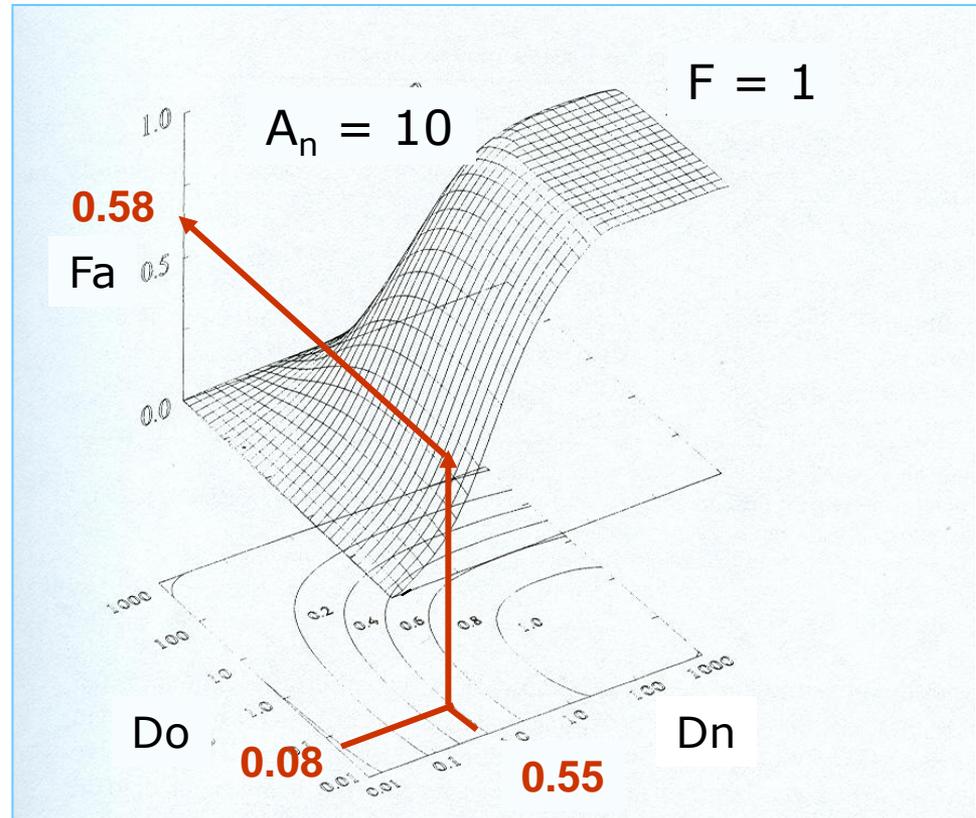
# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

30

**Digoxina:**

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

**De acuerdo con el gráfico,  
la fracción de dosis  
absorbida estimada es de  
0.58 (58%)**



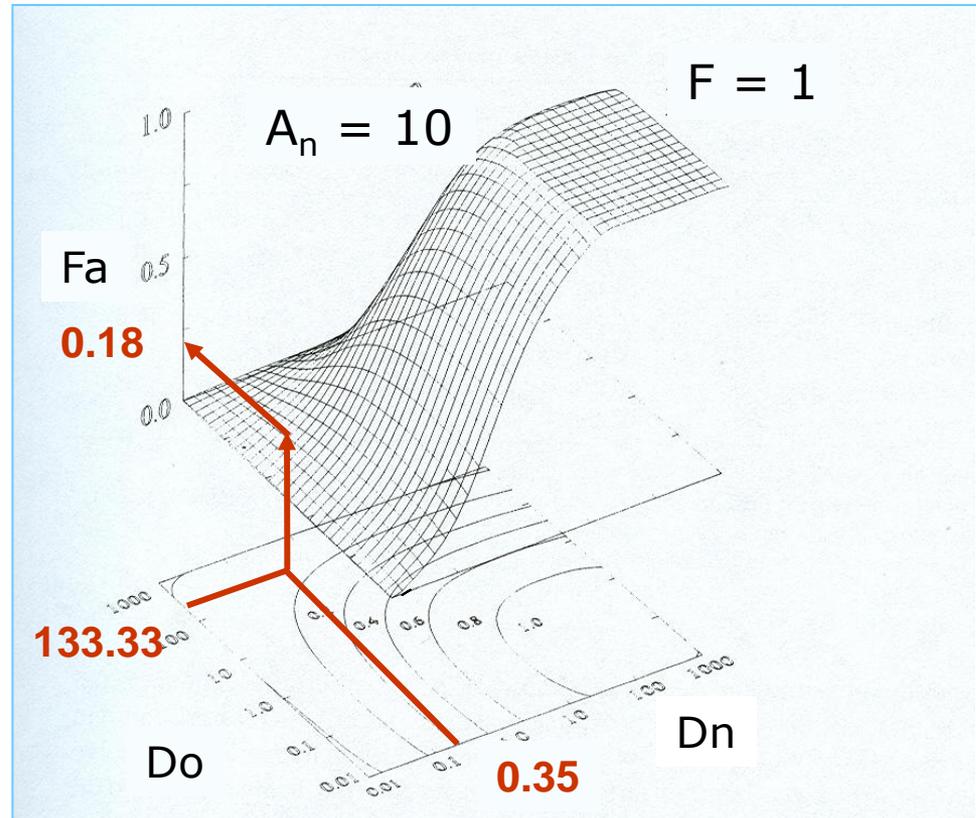
# Relación entre los procesos de disolución y de absorción

31

## Griseofulvina

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

De acuerdo con el gráfico, la fracción de dosis absorbida estimada es de 0.18 (18%)



# Clasificación biofarmacéutica

32

CLASE	SOLUBILIDAD	PEMEABILIDAD	Correlación IV-IV
1	Alta	Alta	Sólo si la velocidad de disolución es inferior al vaciado gástrico
2	Baja	Alta	Sólo si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i>
3	Alta	Baja	La absorción depende de la permeabilidad. No hay correlación con la disolución
4	Baja	Baja	No es de esperar correlación

# Ensayos de disgregación

33



# Equipo de velocidad de disolución

34

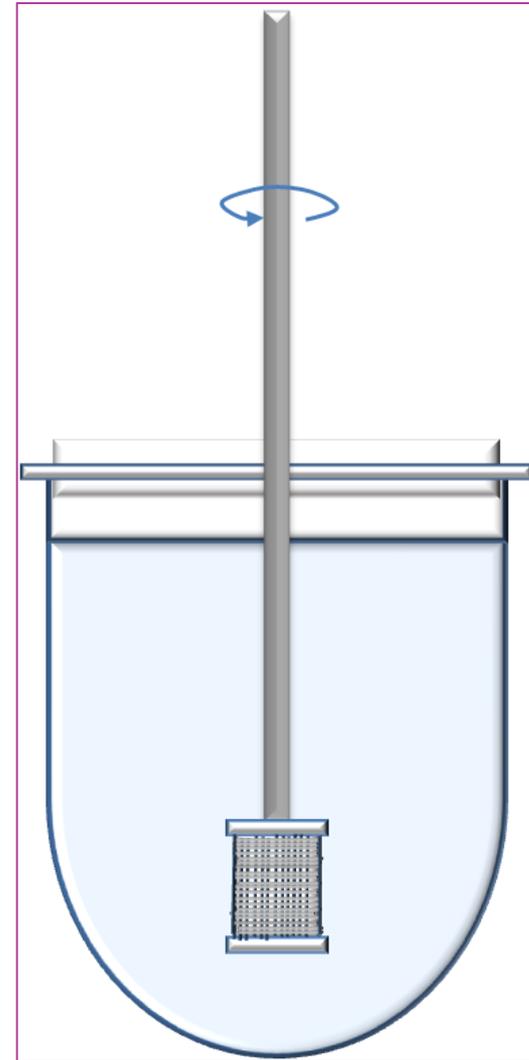


[http://www.sotax.com/fileadmin/migrated/pics/sotax\\_step3\\_at7s.png](http://www.sotax.com/fileadmin/migrated/pics/sotax_step3_at7s.png)

# Ensayos de velocidad de disolución

35

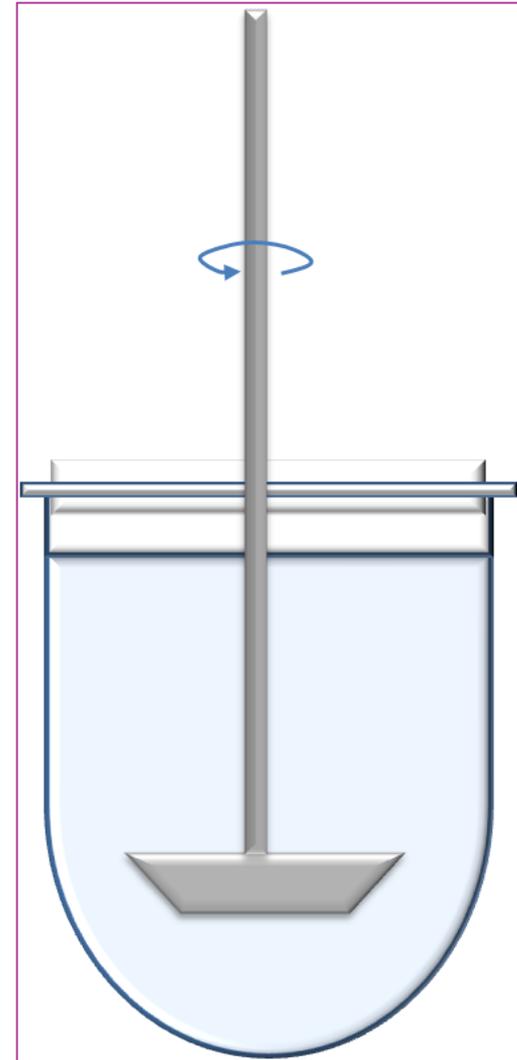
Equipo n° 1 (Cestillos)



# Ensayos de velocidad de disolución

36

Equipo n° 2 (Paletas)



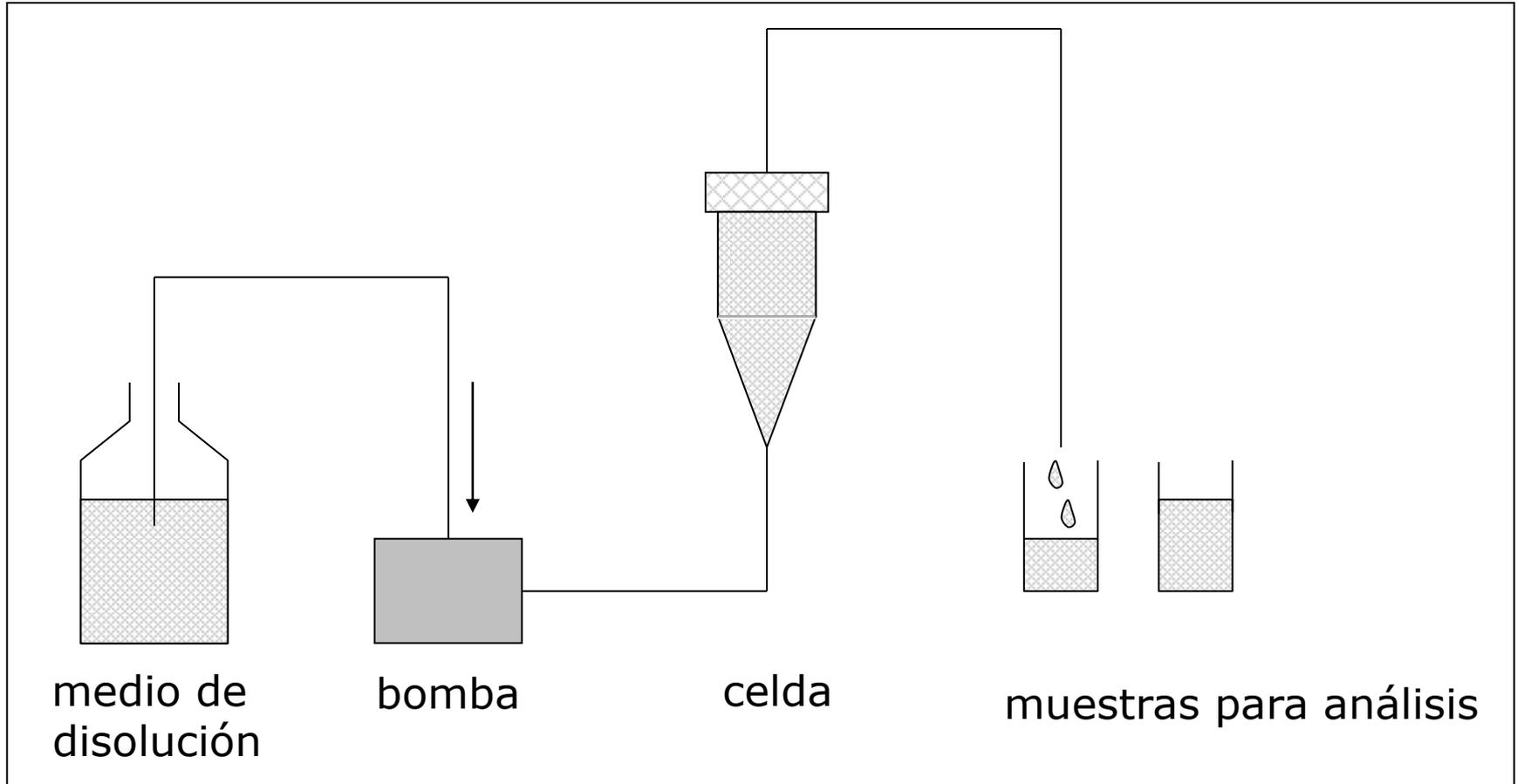
# Equipo automatizado de velocidad de disolución

37



# Equipo de disolución de flujo continuo

38



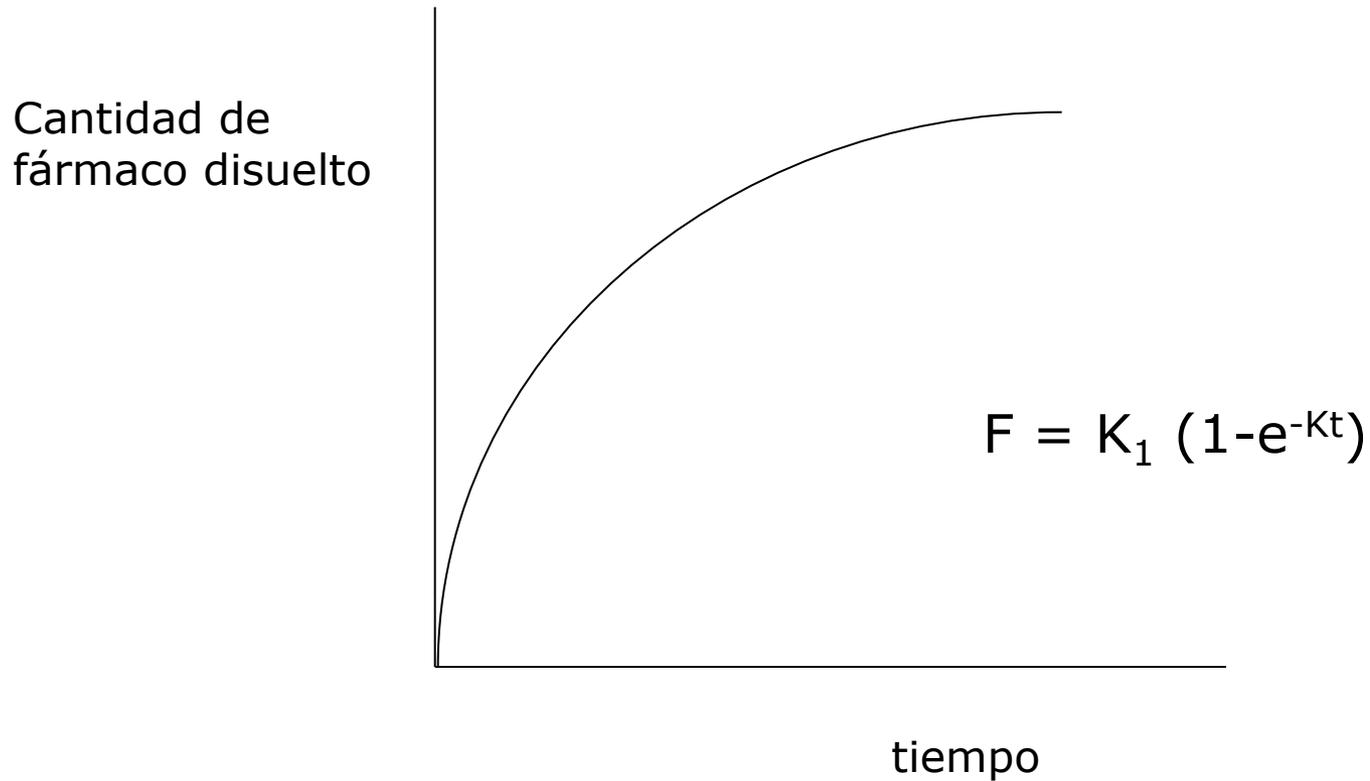
# Celdas de flujo continuo

39



# Cinética de disolución

40



# Cinética de disolución

41

## PARÁMETROS

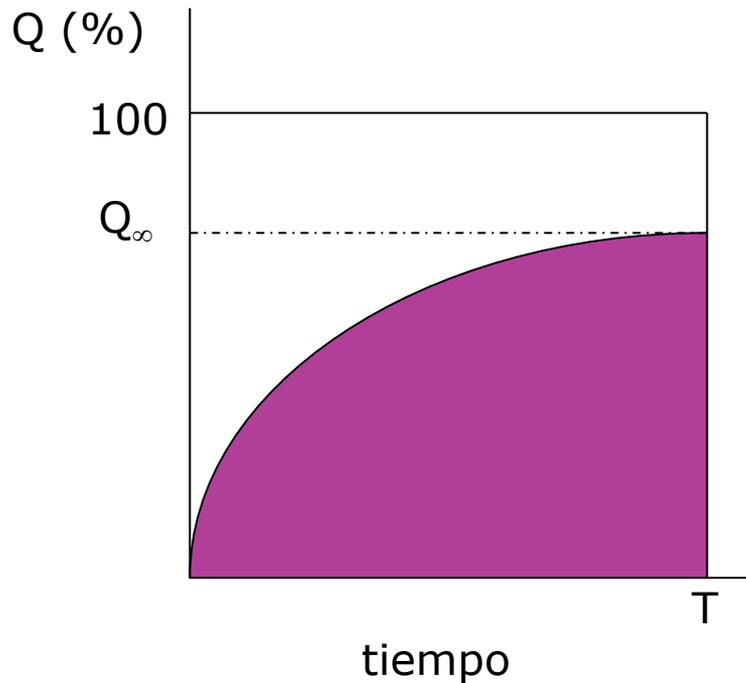
1. Parámetros puntuales empíricos
2. Parámetros funcionales
  1. Con base físico-química:
    1. Orden cero
    2. Orden uno
    3. Ecuación de la raíz cuadrada
    4. Ecuación de la raíz cúbica
  2. Sin base físico-química:
    1. Ecuación de Weibull

# Parámetros empíricos

42

A)  $t_{d50}$ ,  $t_{d90}$

B) Eficiencia de disolución (ED)

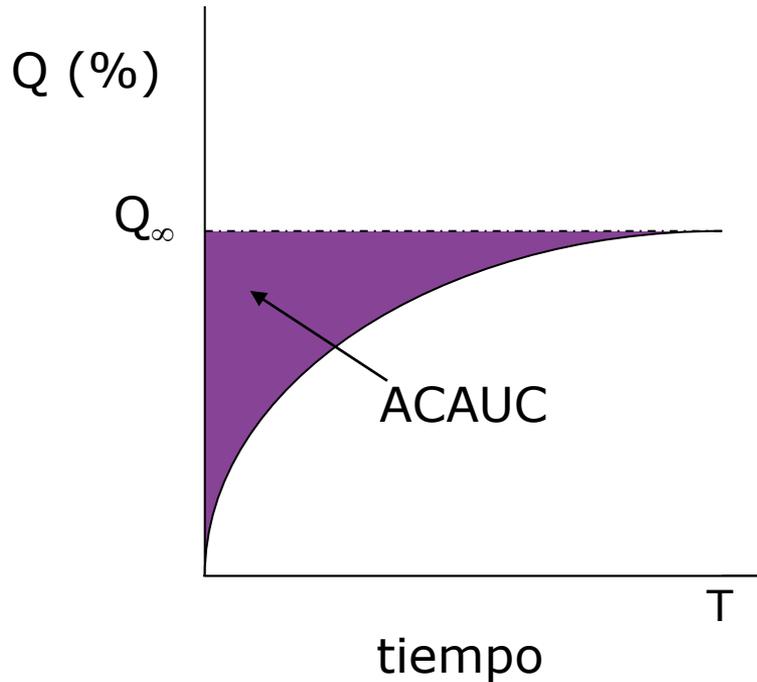


$$E(\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

# Parámetros empíricos

43

C) Tiempo medio de disolución (MDT)



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

# Parámetros funcionales

44

1.- Con base físico-química:

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

$Q_{\infty}$ : cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse (no siempre equivale a la dosis)

$Q$ : cantidad disuelta a un tiempo  $t$

# Parámetros funcionales

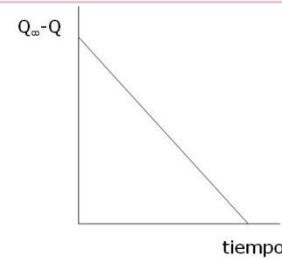
45

Orden 0

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

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

$$Q = K_d \cdot t$$

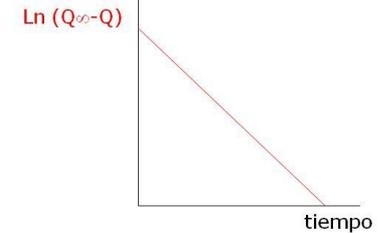
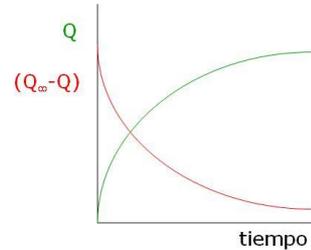


Orden 1

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

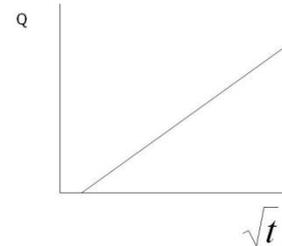
$$(Q_\infty - Q) = Q_\infty \cdot e^{-K_d \cdot t}$$

$$\ln(Q_\infty - Q) = -K_d \cdot t + \ln Q_\infty$$



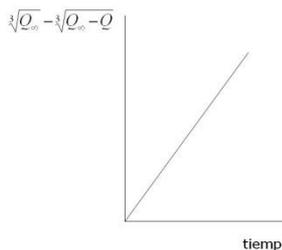
Modelo de la raíz cuadrada

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



Modelo de la raíz cúbica

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



# Modelo matemático sin base físico-química: ecuación de Weibull

46

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

$t_D$ : tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la cantidad máxima de fármaco que es susceptible de disolverse

$\beta$ : parámetro de forma (adimensional)