

Liberación de fármacos

Adaptado de: OCW Farmacia Galénica [2013/12] [cas]
http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_3_Liberacion_OCW.pdf

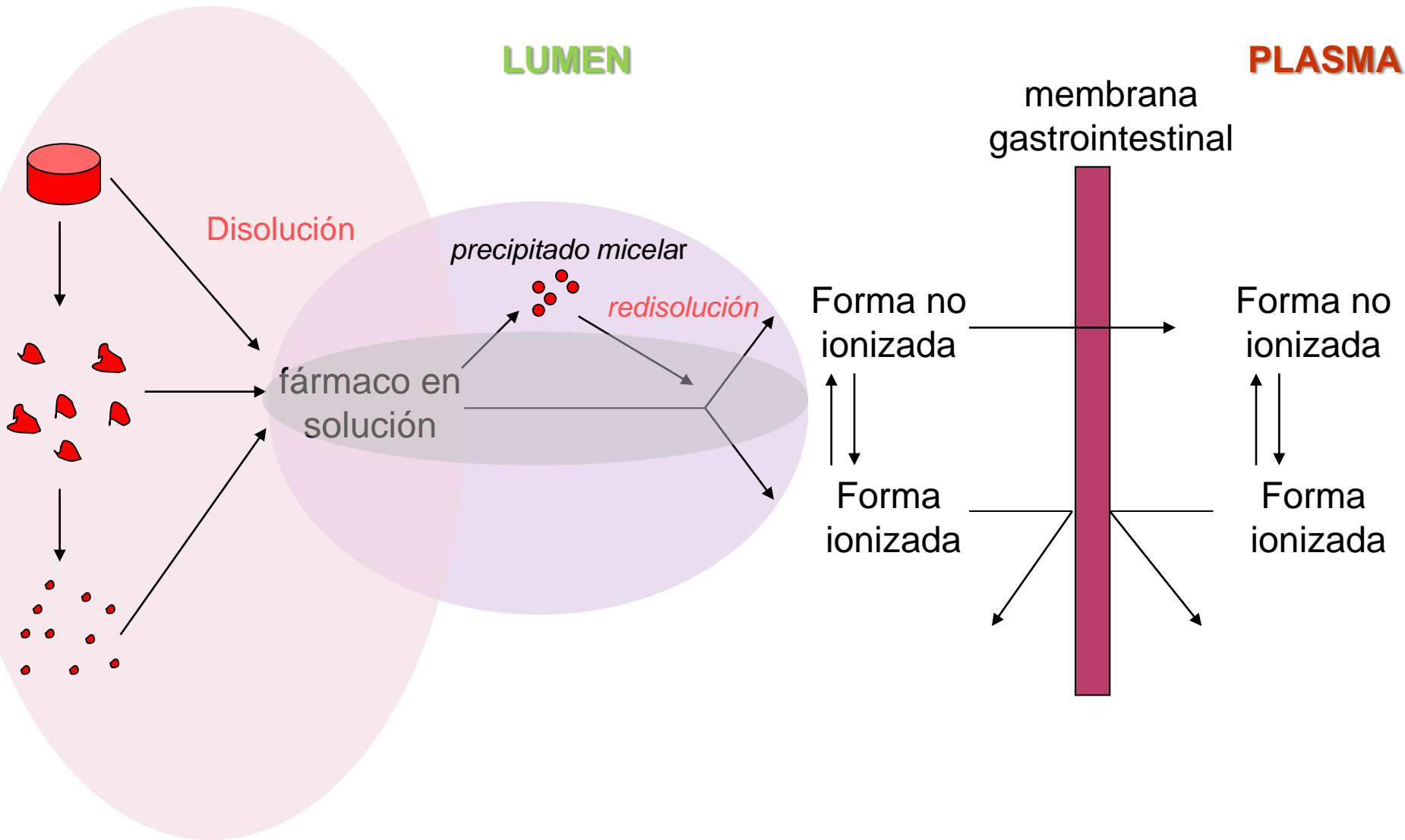
Índice de contenidos

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

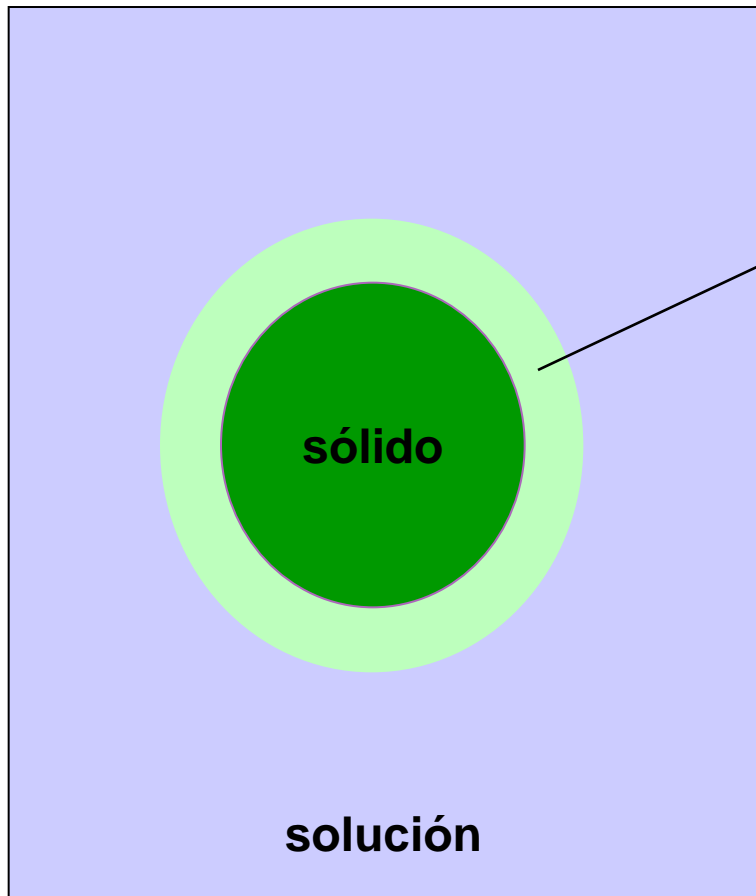
Fases de la liberación de fármacos

5

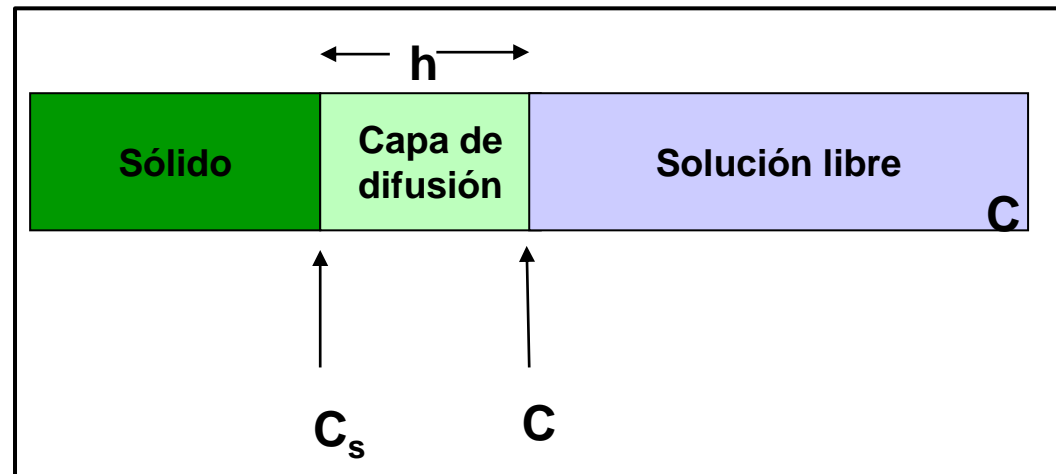


Velocidad de disolución

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

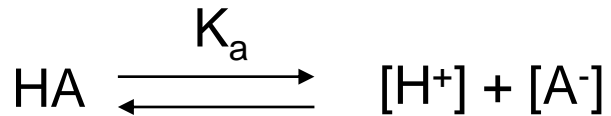
8

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⁻]: 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**

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

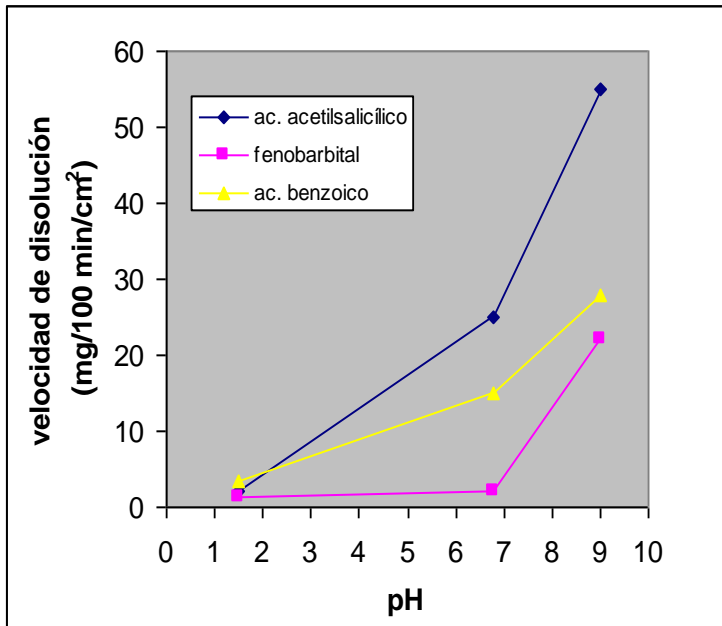
Para una **base débil**

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

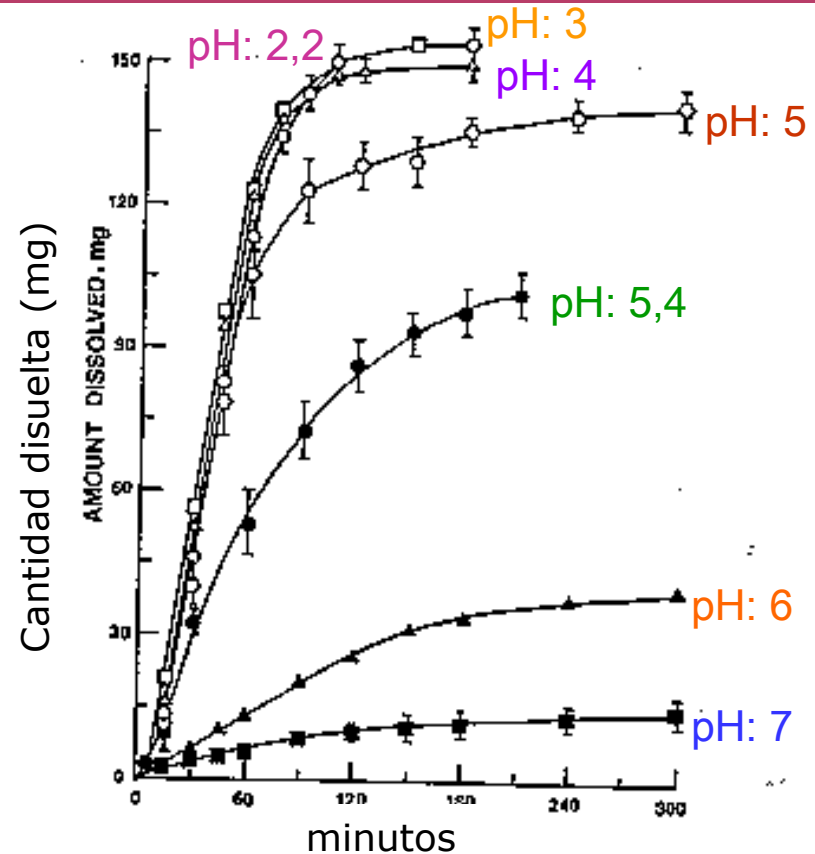
$$K' = D A/h$$

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

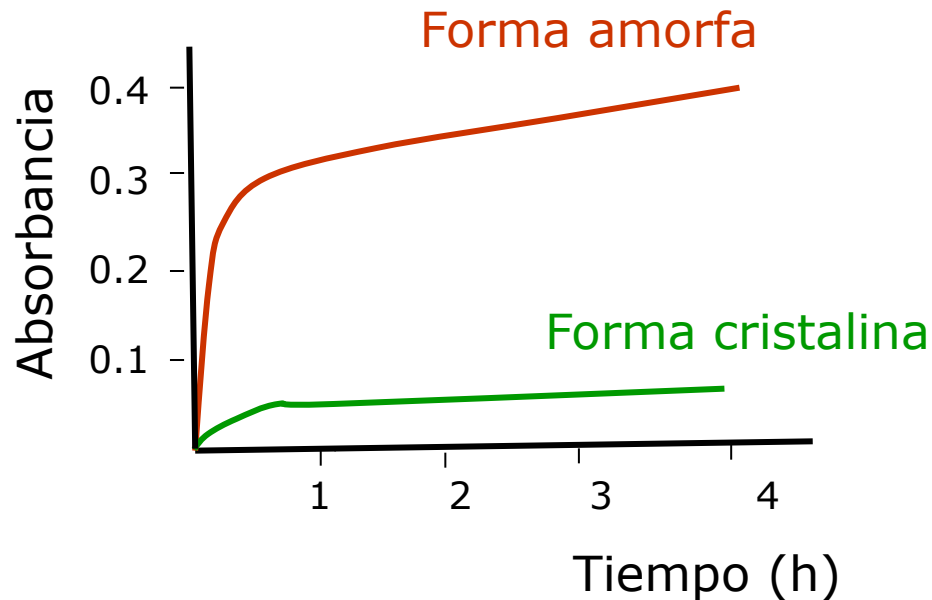
Inversamente proporcional al coeficiente de difusión (D)

Temperatura

La solubilidad (C_s) depende de la temperatura del medio

Forma cristalina

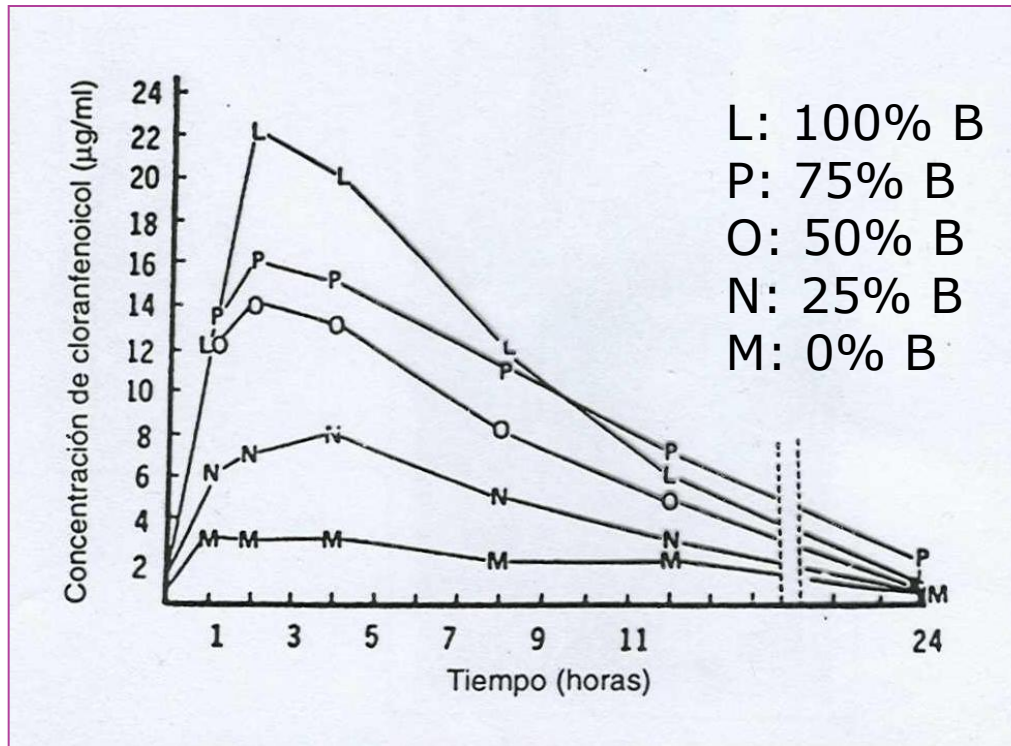
13



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)

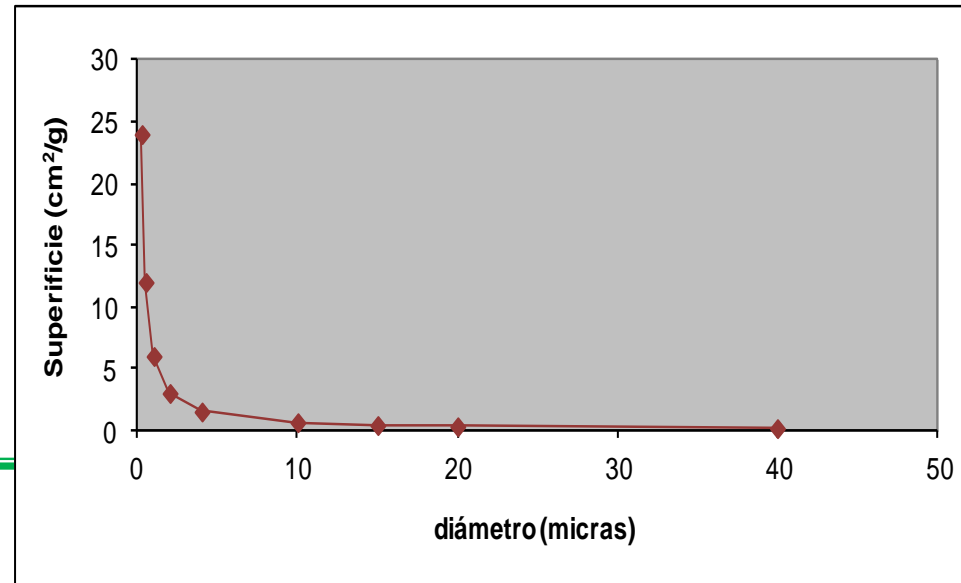
**Complejos de inclusión
con ciclodextrinas**

Tamaño de partícula

16

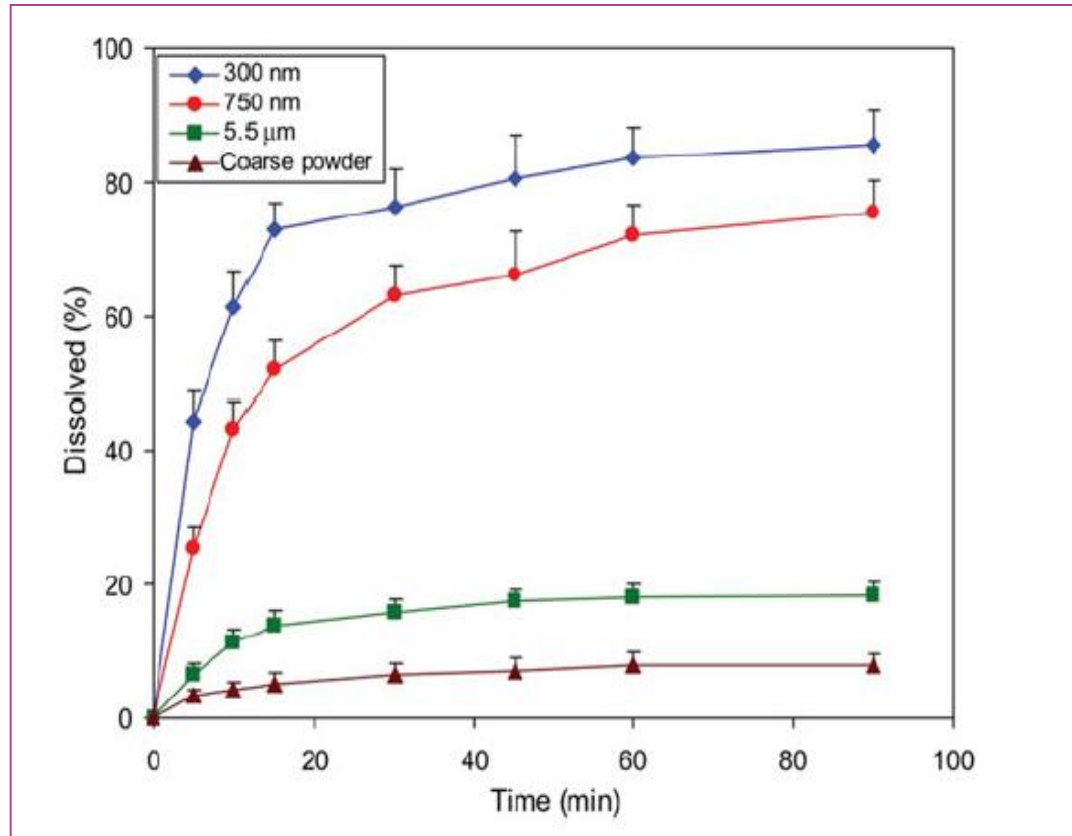
Diámetro de partícula (micras)	Superficie específica (cm ² /g)
-----------------------------------	---

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



Tamaño de partícula

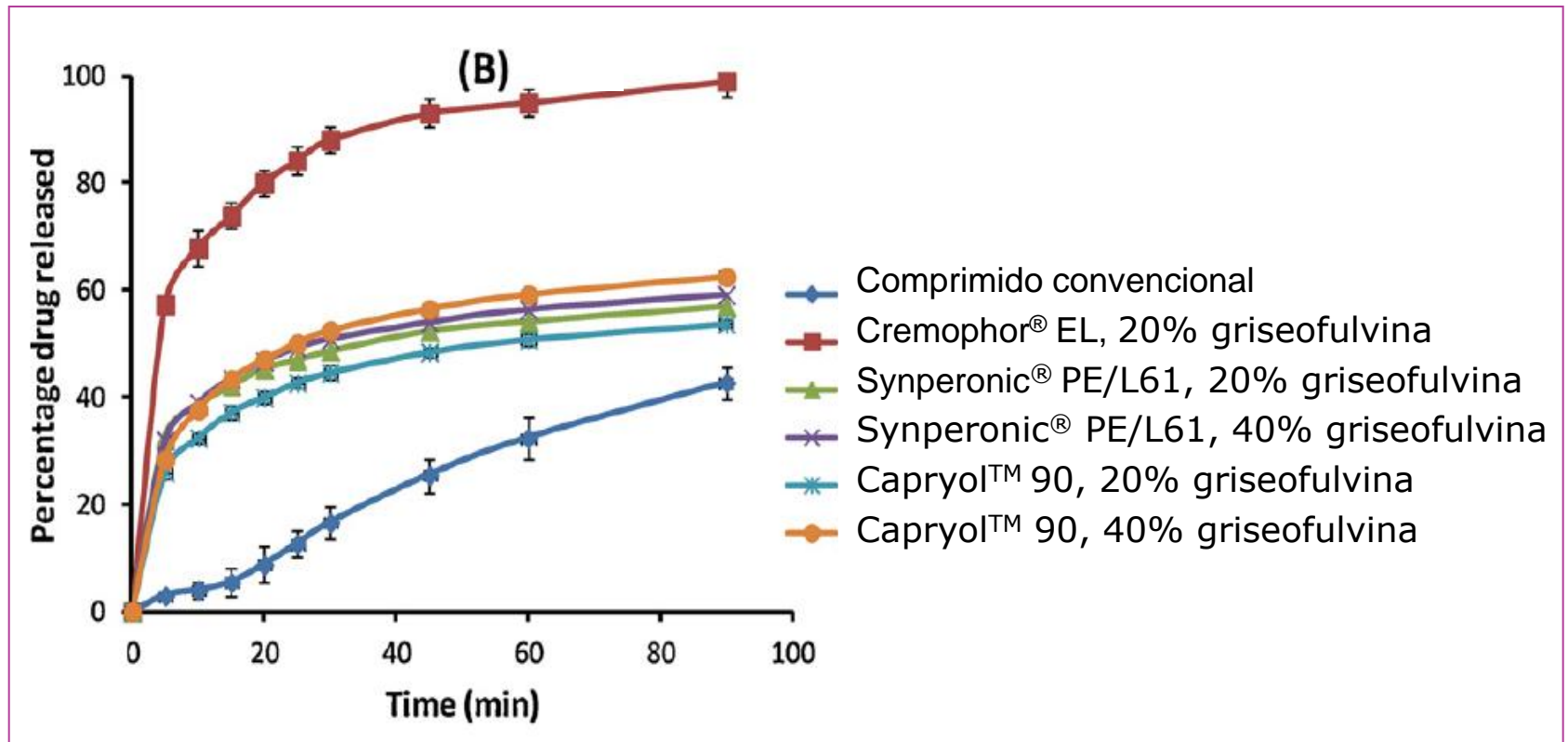
17



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

Efecto de los excipientes

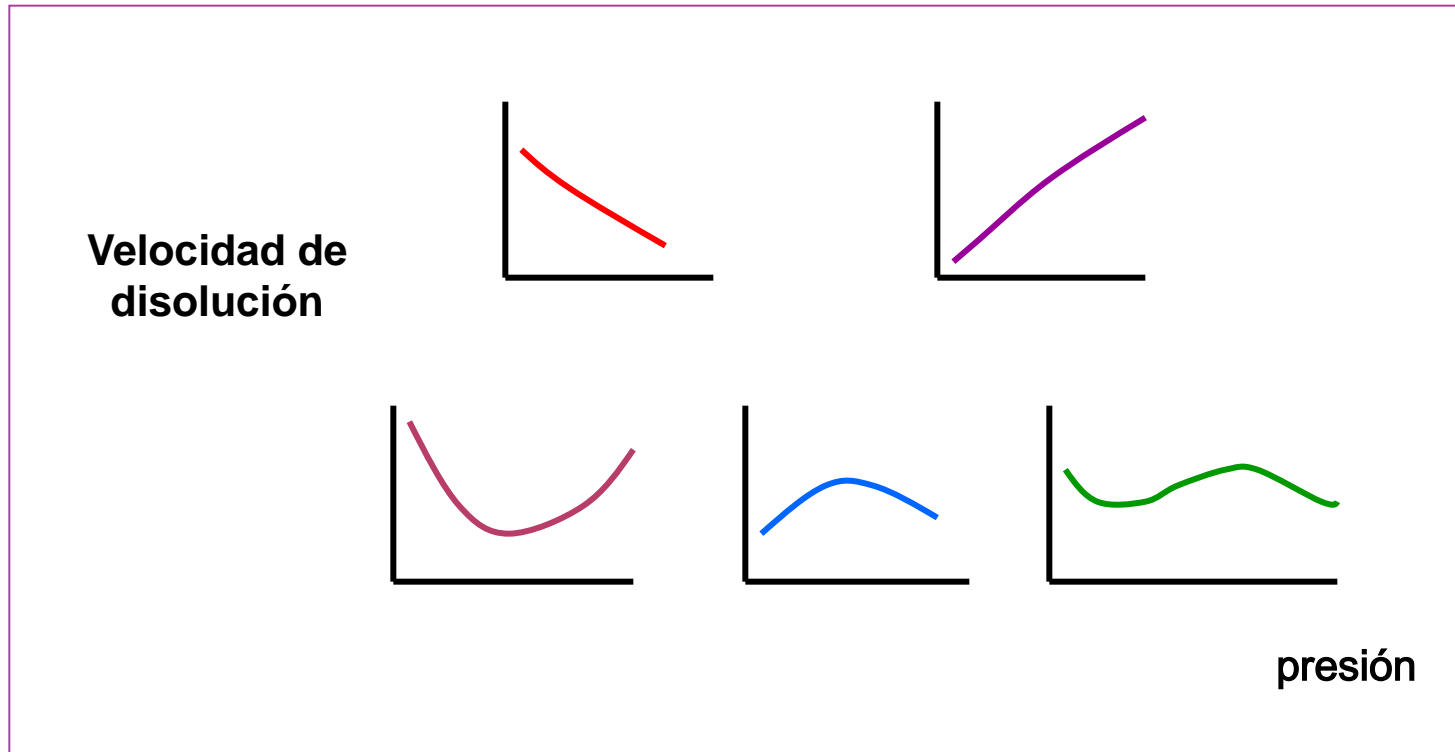
18



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

Proceso tecnológico

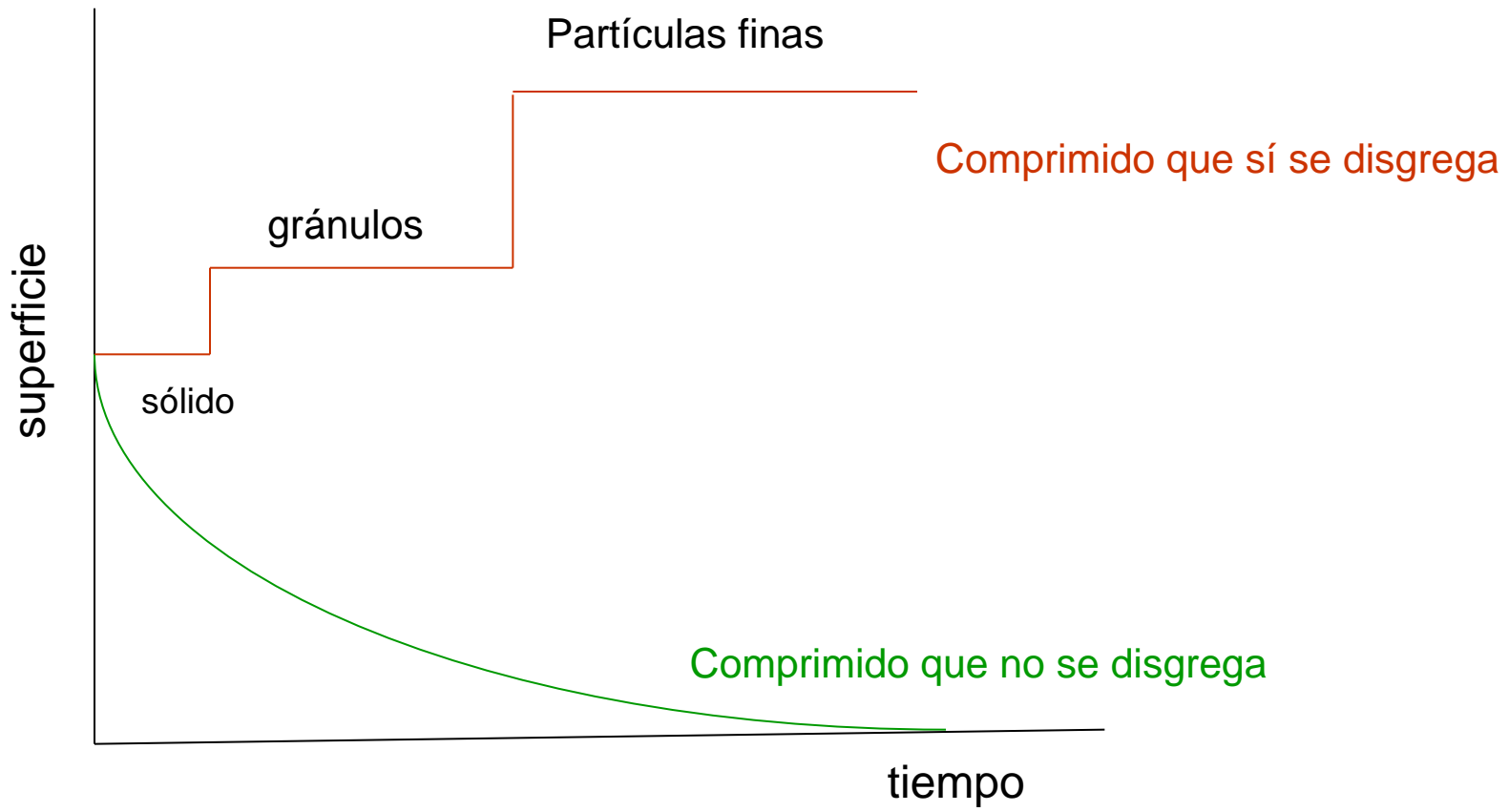
19



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

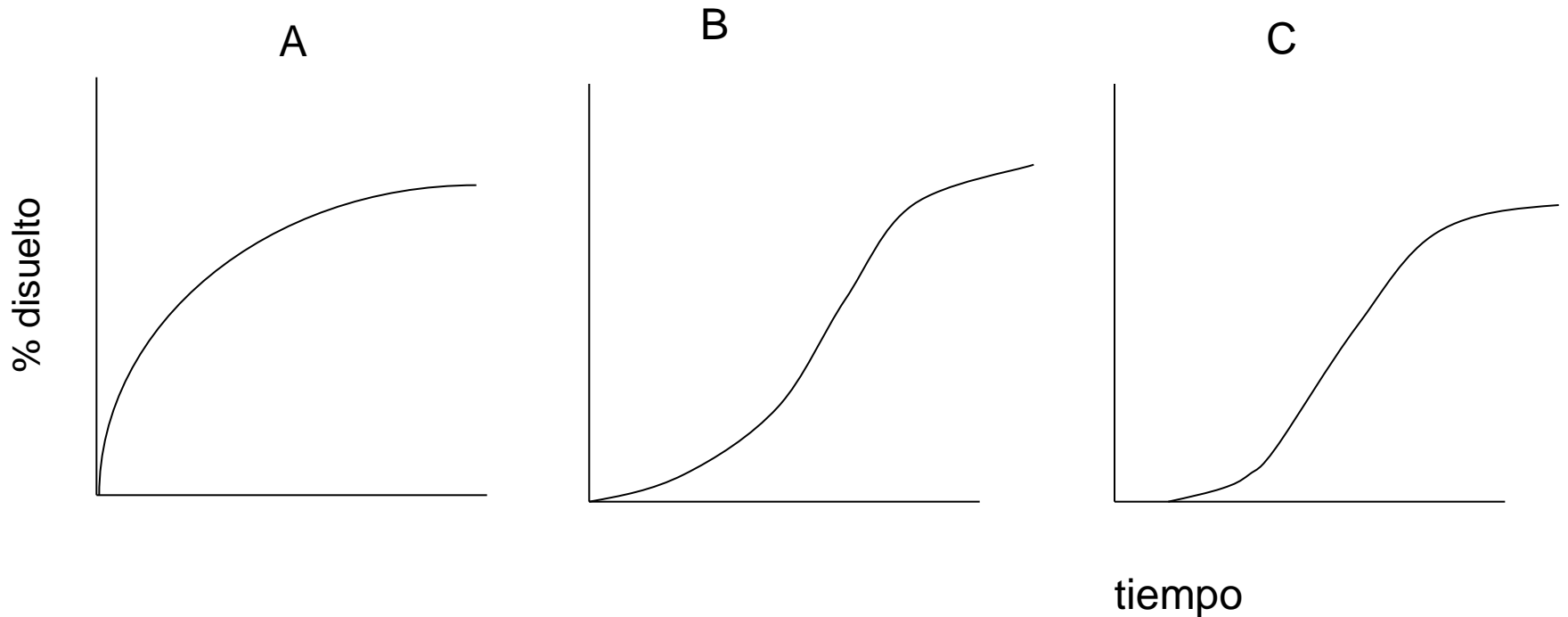
Disgregación

20



Disgregación

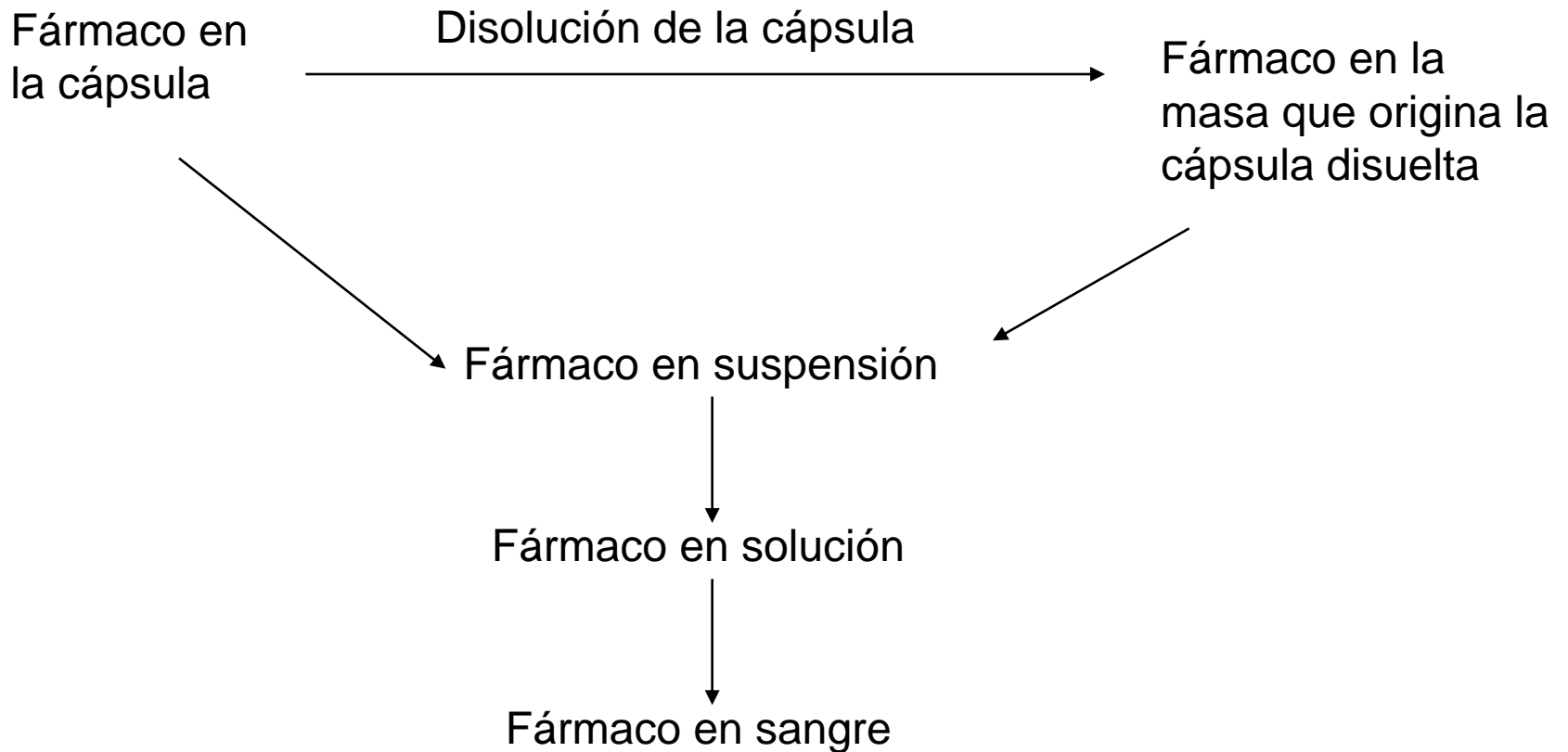
21



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

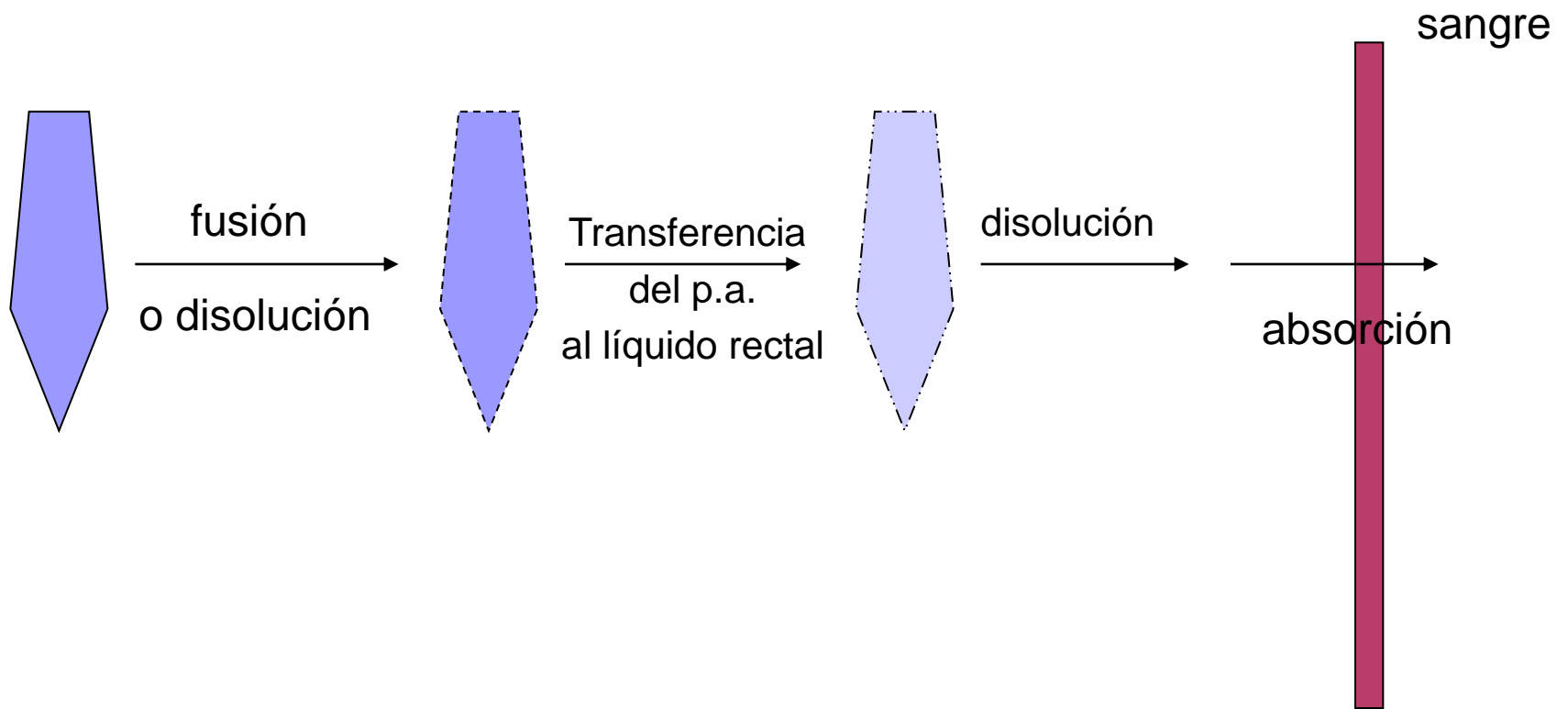
Disolución a partir de cápsulas

22



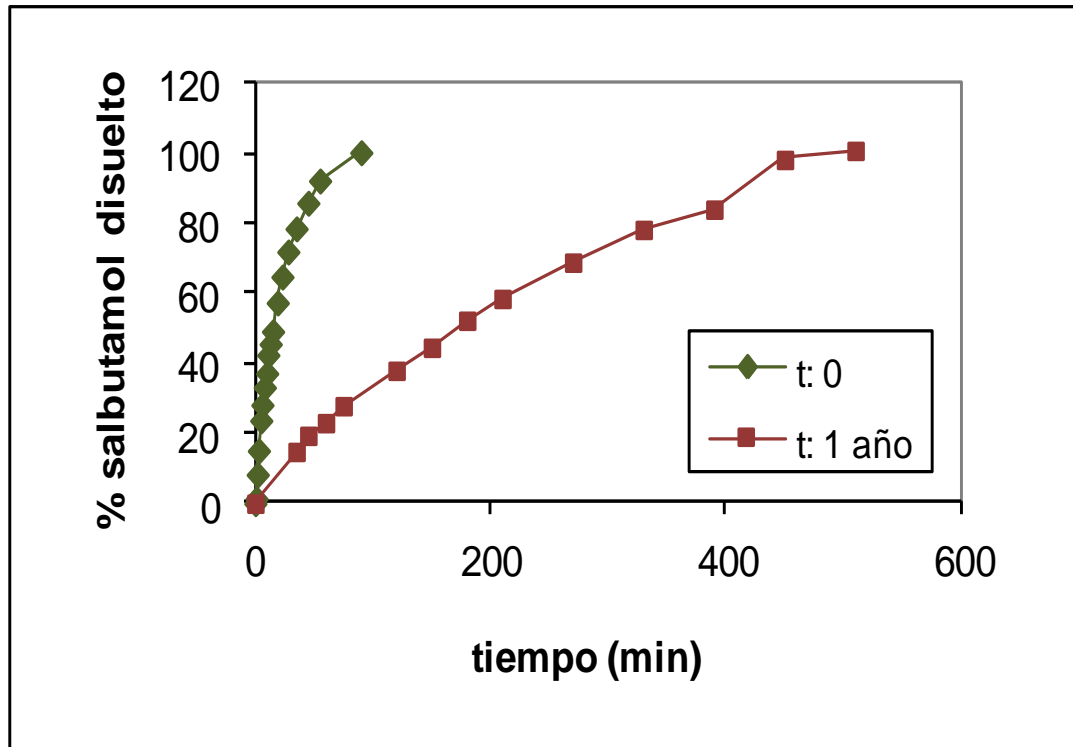
Disolución a partir de supositorios

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

α = parámetro que correlaciona los valores de coeficiente de permeabilidad y fracción de dosis absorbida

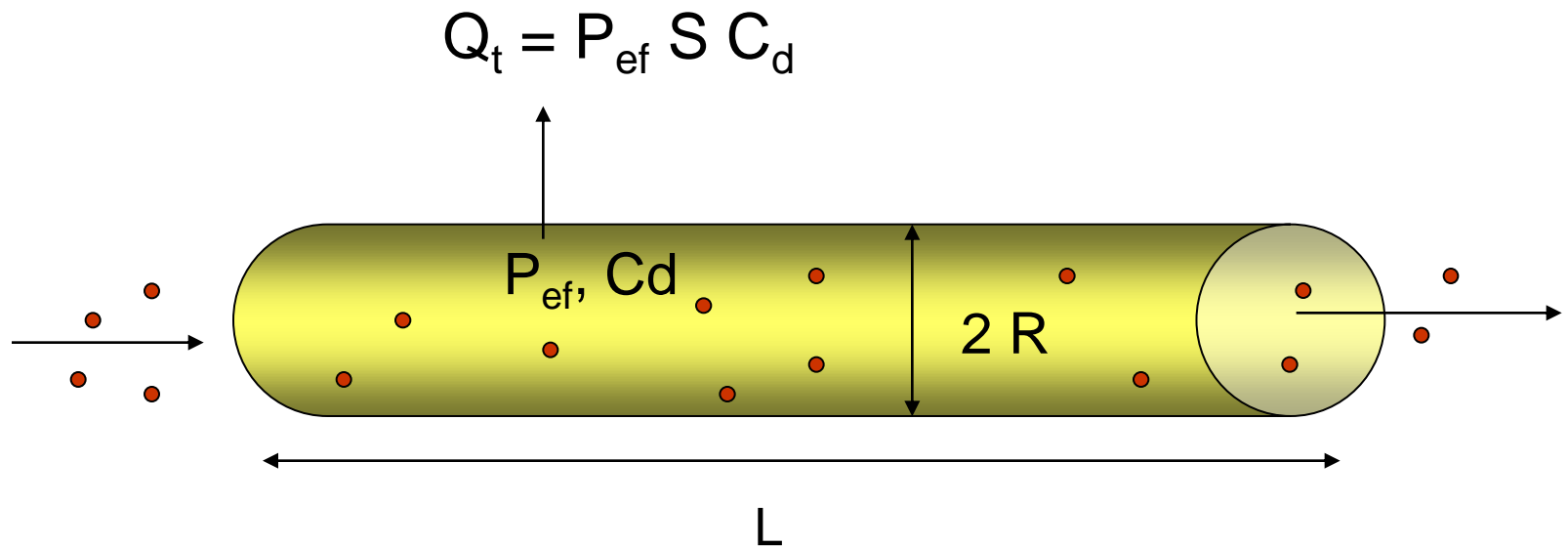
$$Q_t = Q \cdot \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$



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

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

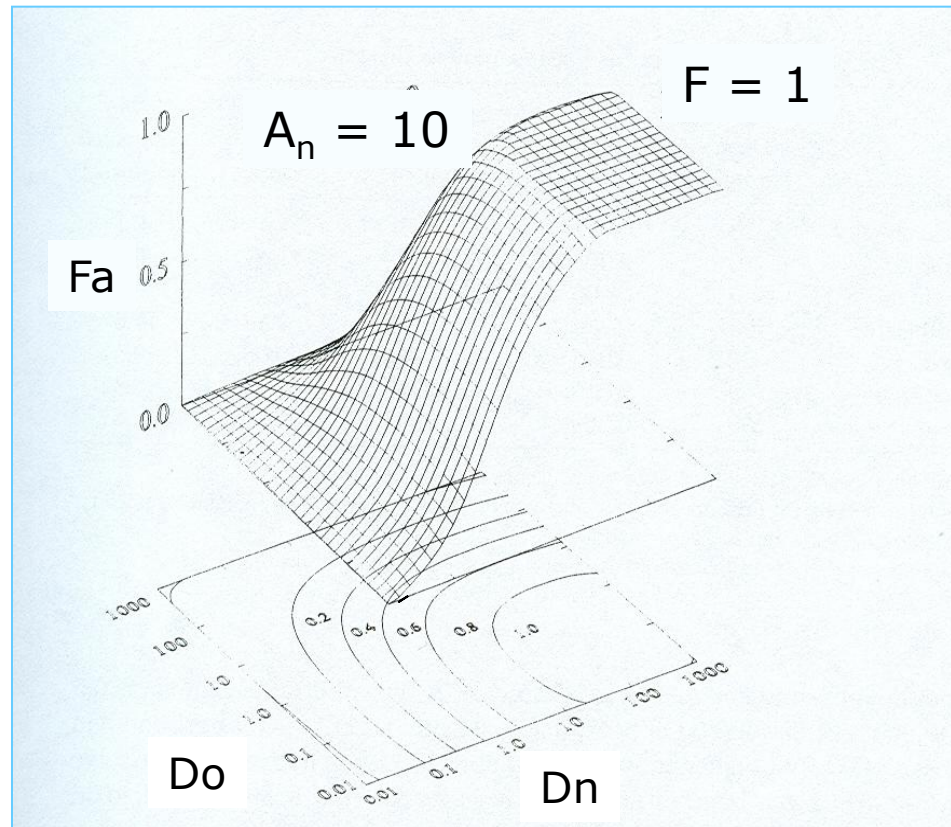
A_n = número de absorción

R = radio del intestino delgado

T_{abs} = tiempo necesario para la absorción

Relación entre los procesos de disolución y de absorción

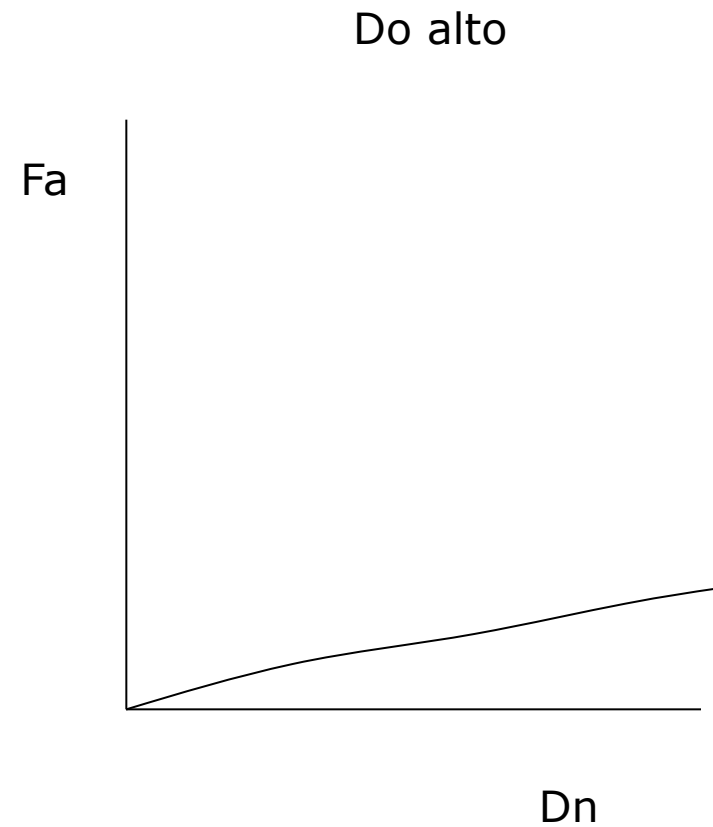
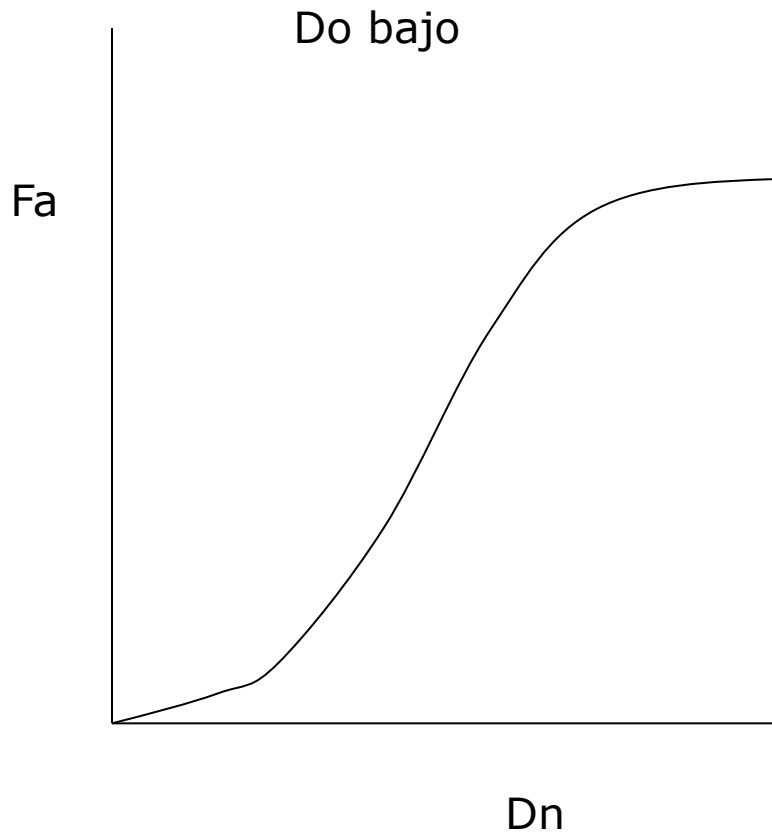
28



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



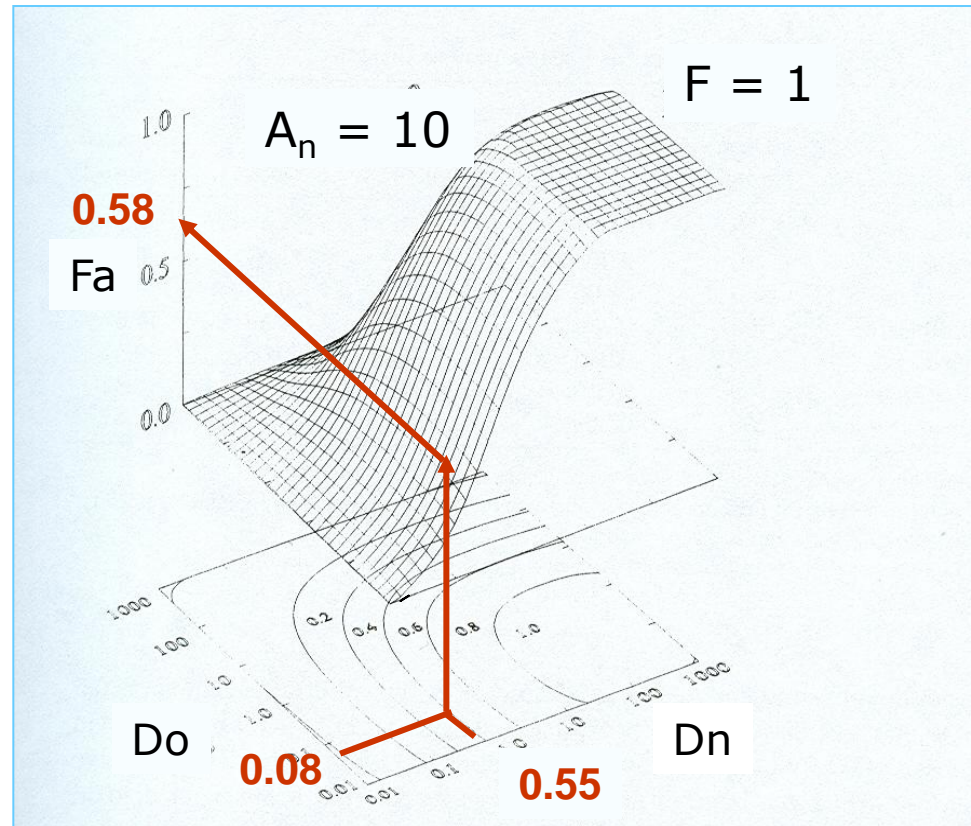
Relación entre los procesos de disolución y de absorción

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%)**



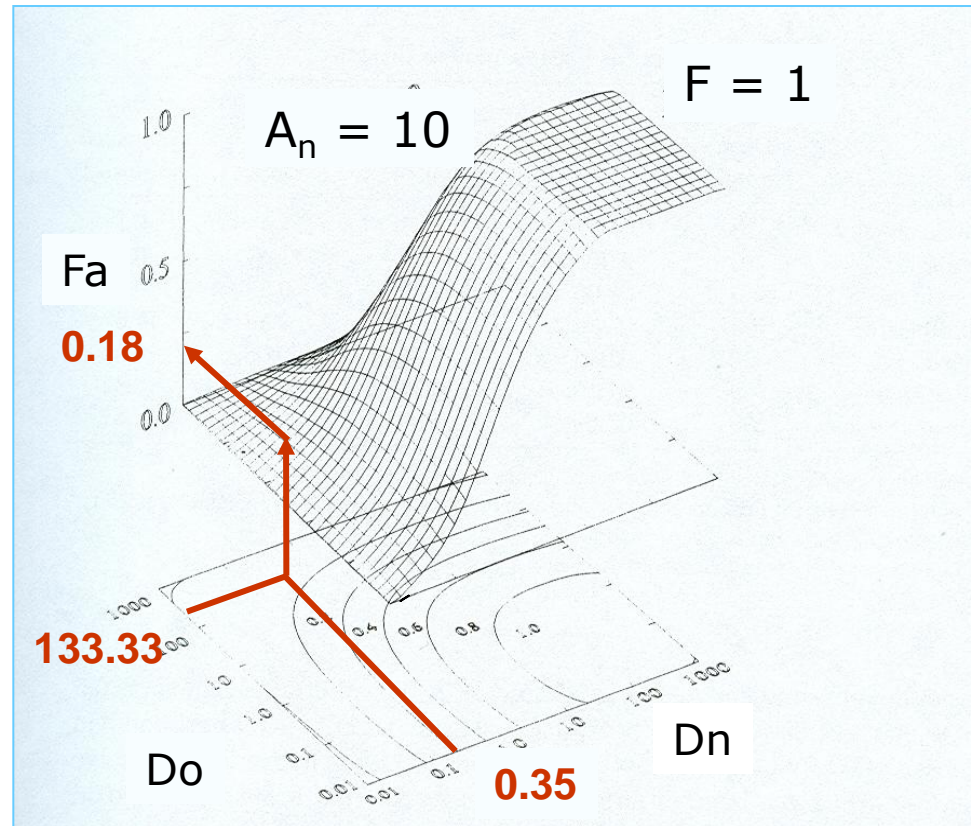
Relación entre los procesos de disolución y de absorción

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

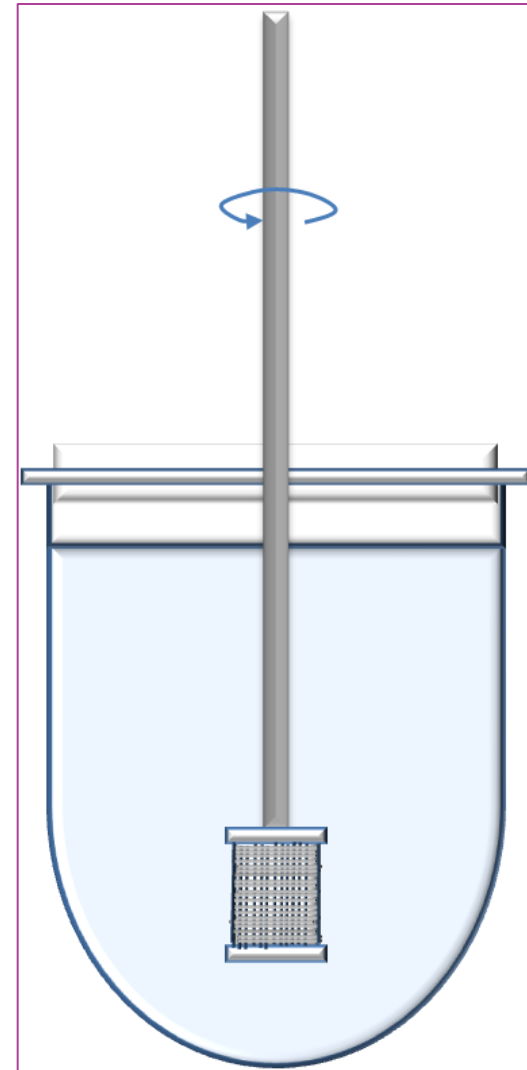


http://www.sotax.com/fileadmin/migrated/pics/sotax_step3_at7s.png

Ensayos de velocidad de disolución

35

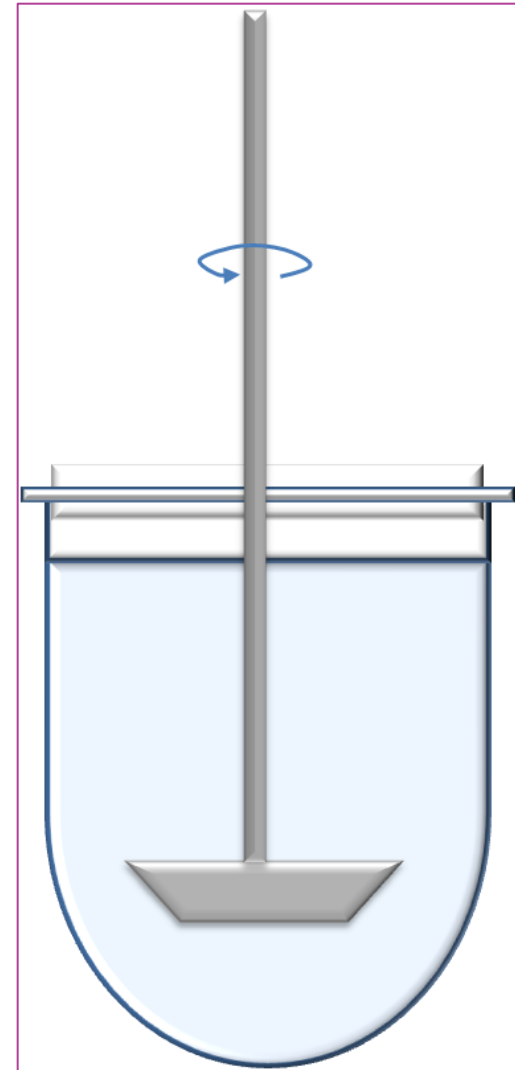
Equipo n° 1 (Cestillos)



Ensayos de velocidad de disolución

36

Equipo n° 2 (Paletas)



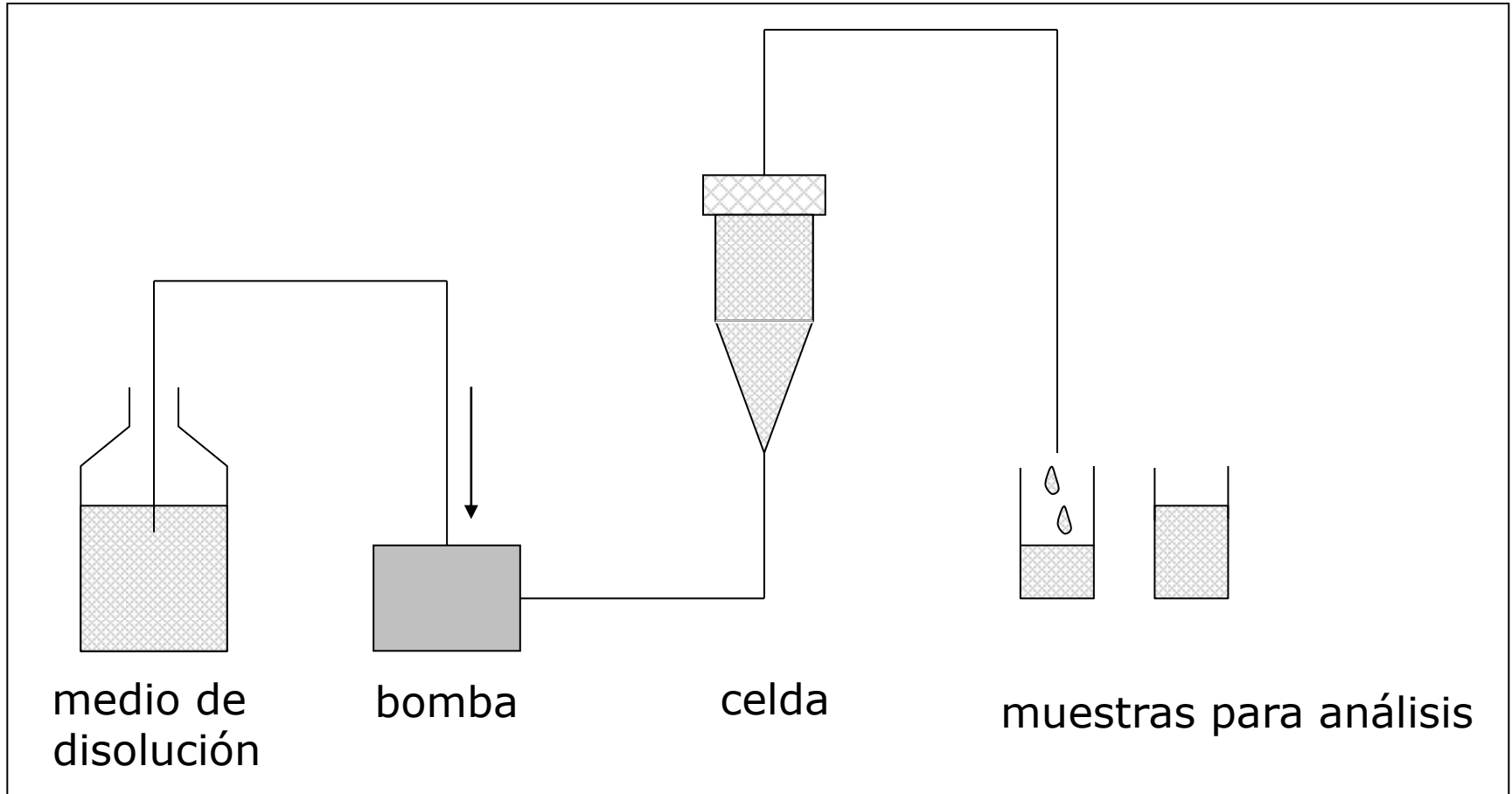
Equipo automatizado de velocidad de disolución

37



Equipo de disolución de flujo continuo

38



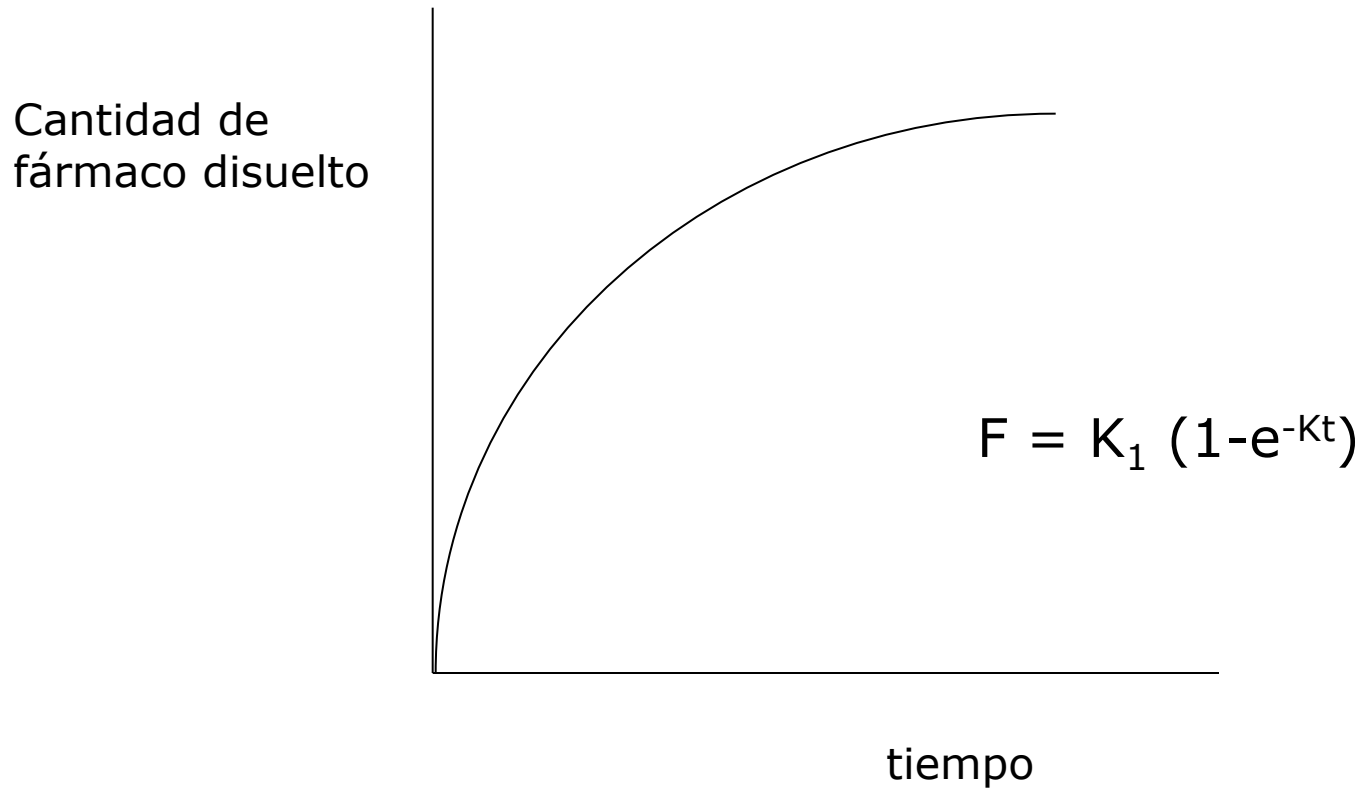
Celdas de flujo continuo

39



Cinética de disolución

40



Cinética de disolución

41

PARÁMETROS

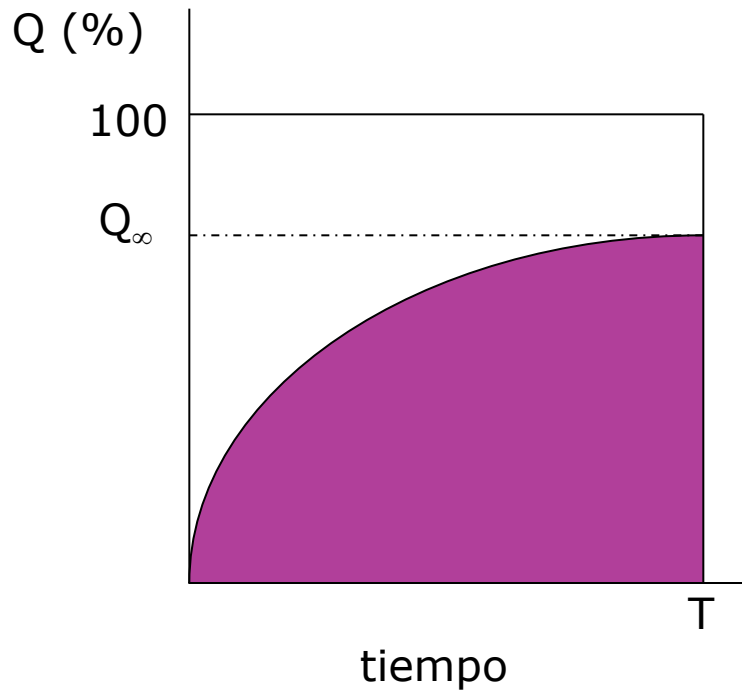
1. Parámetros puntuales empíricos
2. Parámetros funcionales
 1. Con base físico-química:
 1. Orden cero
 2. Orden uno
 3. Ecuación de la raíz cuadrada
 4. Ecuación de la raíz cúbica
 2. Sin base físico-química:
 1. Ecuación de Weibull

Parámetros empíricos

42

A) t_{d50} , t_{d90}

B) Eficiencia de disolución (ED)

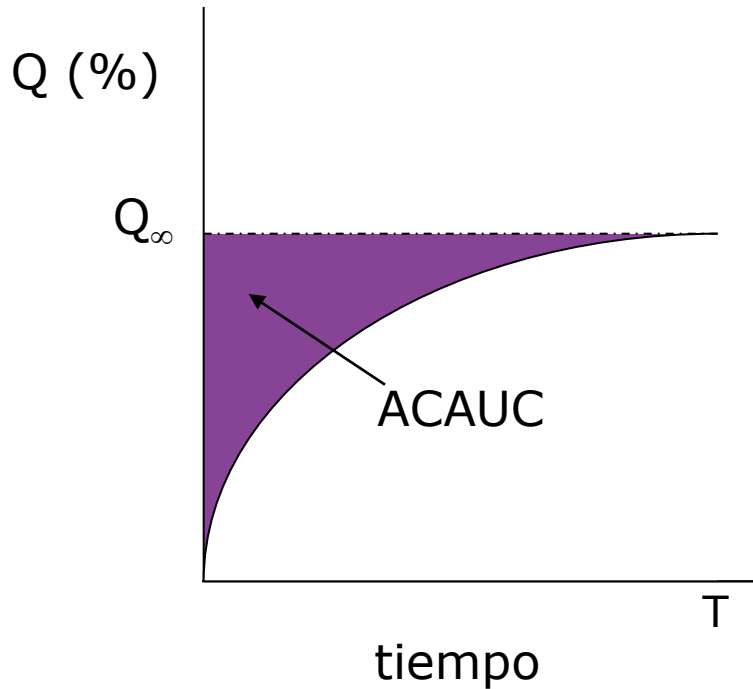


$$E(\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

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_{∞} : cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse (no siempre equivale a la dosis)

Q : cantidad disuelta a un tiempo t

Parámetros funcionales

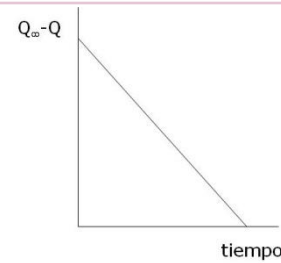
45

Orden 0

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

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

$$Q = K_d \cdot t$$

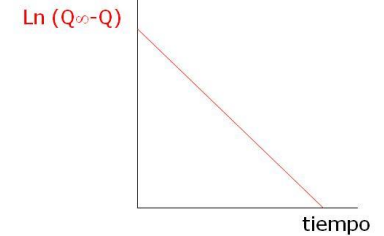
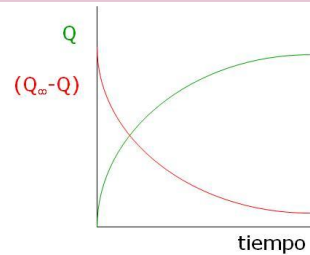


Orden 1

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

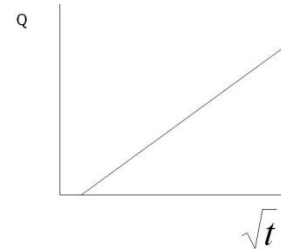
$$(Q_\infty - Q) = Q_\infty \cdot e^{-K_d \cdot t}$$

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



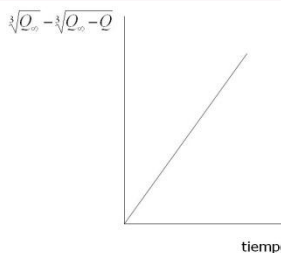
Modelo de la raíz cuadrada

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



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

β : parámetro de forma (adimensional)