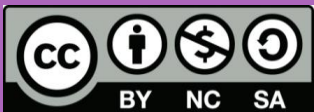


2. GAIA: Farmakoen askapena

OCW UPV/EHU. Farmazia Galenikoa [2014/12][Eus] -tik egokitua
http://ocw.ehu.es/file.php/286/Gaiak/03._Gaia_Askapena_OCW_modif.pdf



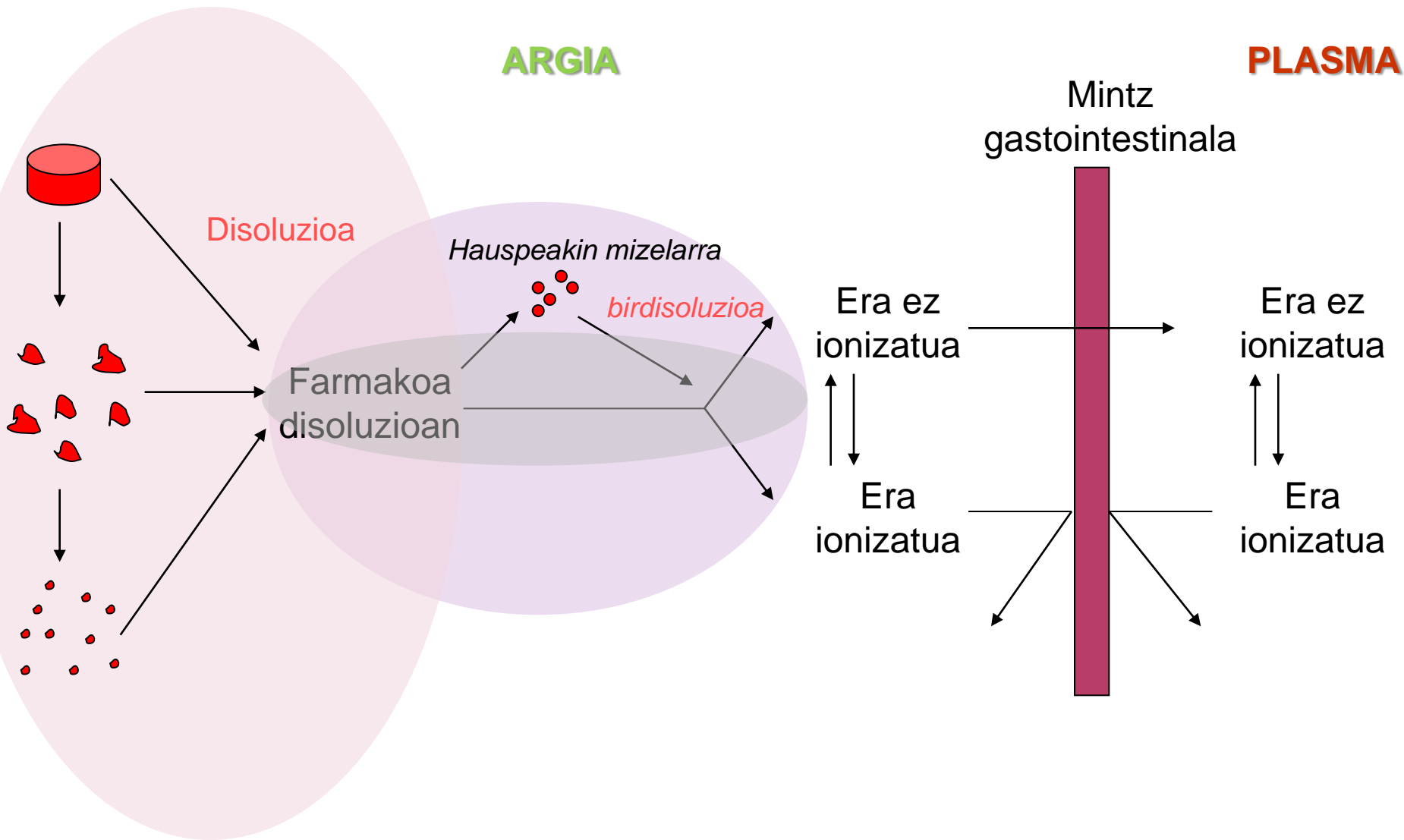
Lan hau Creative Commons-en Nazioarteko 3.0 lizentziaren mendeko Azterketa-Ez komertzial-Partekatu lizentziaren mende dago. Lizentzia horren kopia ikusteko, sartu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/> helbidean.

Edukien indizea

- ❑ Sarrera
- ❑ Askapenaren faseak
 - ❑ Disgregazioa
 - ❑ Disoluzioa
 - ❑ Difusioa
- ❑ Disoluzio abiadura
- ❑ Disoluzioan eragina duten faktoreak
- ❑ Disgregazio saioak
- ❑ Disoluzio saioak
- ❑ Disoluzio zinetika

Sarrera: Farmakoen askapena

3



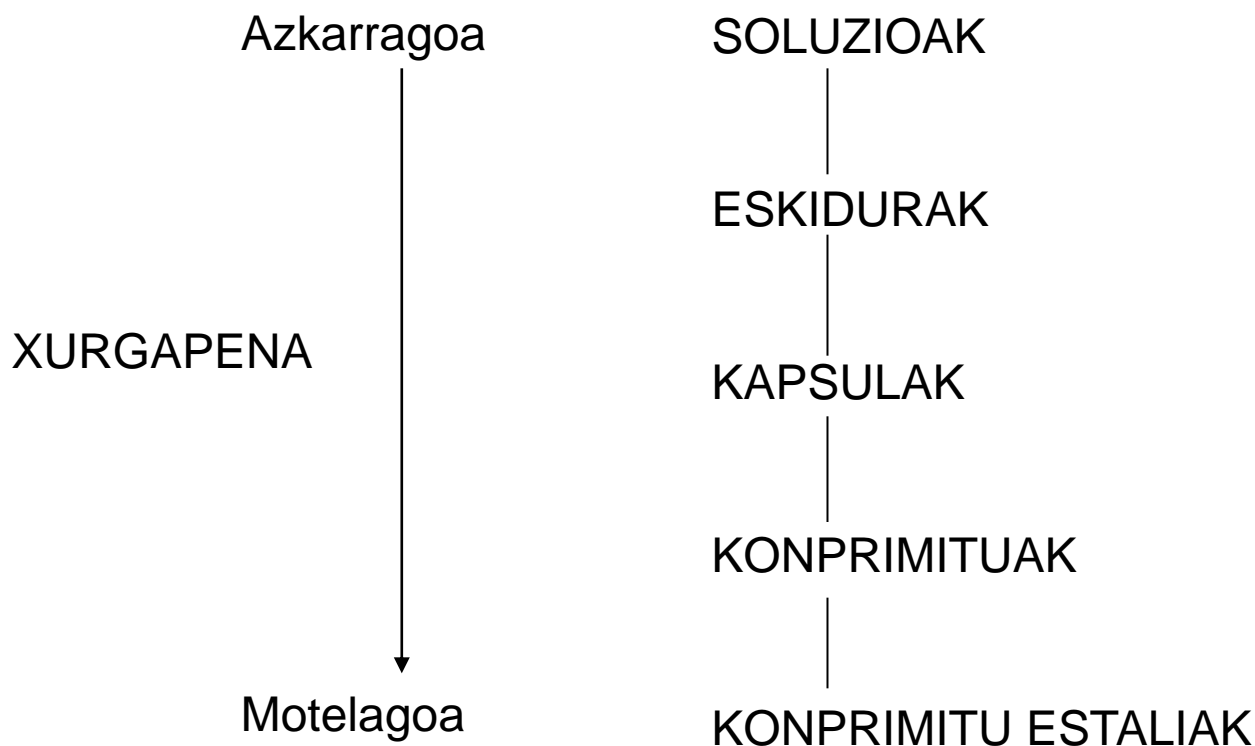
Farmakoen askapenaren faseak

4

- ❑ Disgregazioa (komprimatuak)
- ❑ Disoluzioa
- ❑ Difusioa

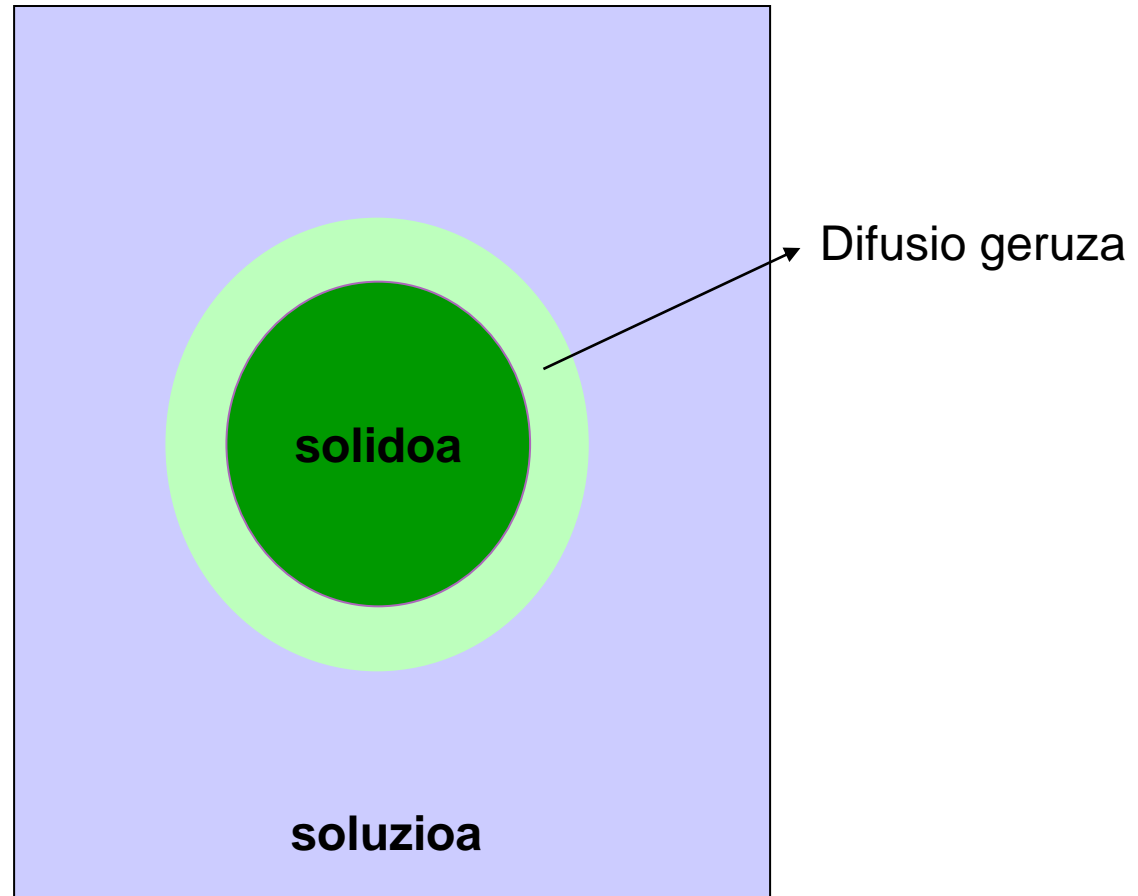
Farmakoen askapenaren faseak

5



Disoluzio abiadura

6



Disoluzio abiadura

7

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: konstantea

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 abiaduran eragina duten faktoreak

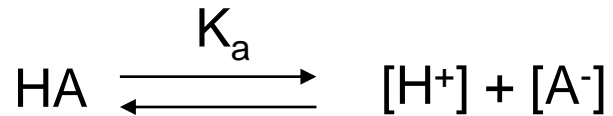
8

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

9

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

10

Noyes-Withney-en ekuazioan ordezkatur:

Azido ahulen kasuan

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

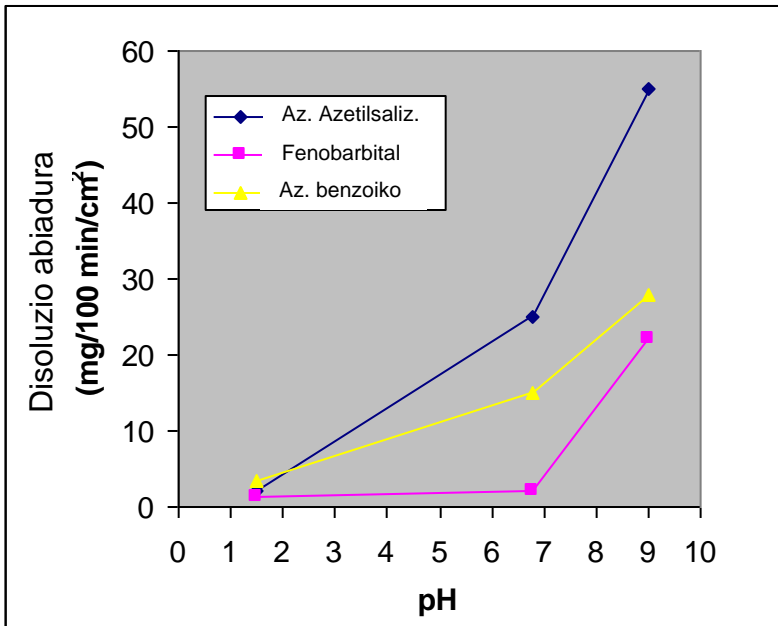
Base ahulen kasuan

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

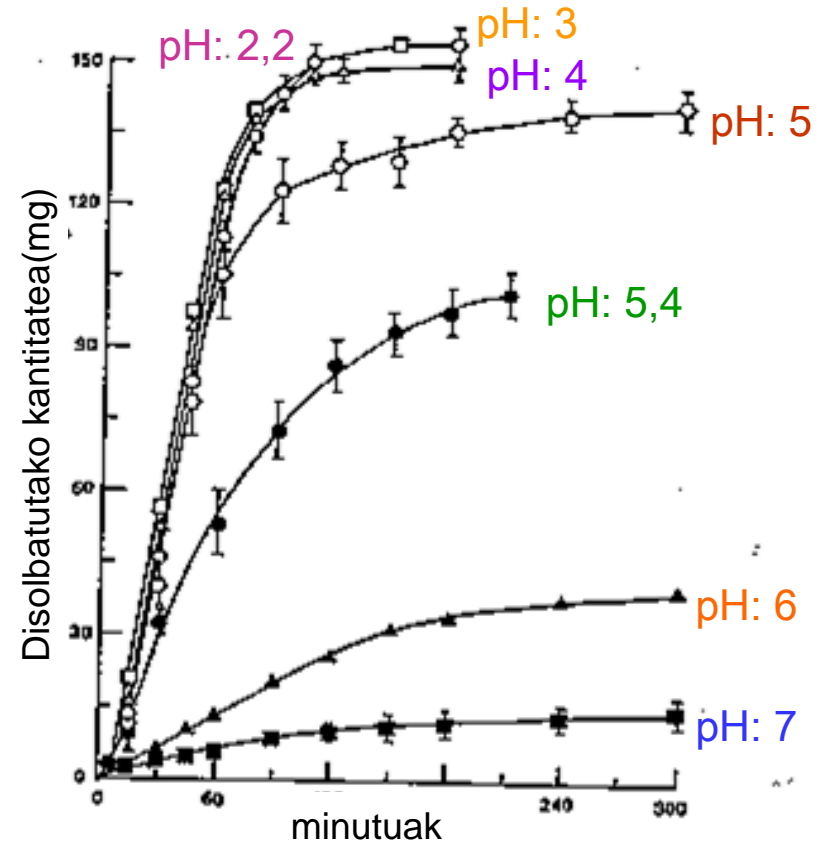
$$K' = D A/h$$

Disoluzioa eta pH-a

11



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.

Biskositatea eta temperatura

12

Biskositatea

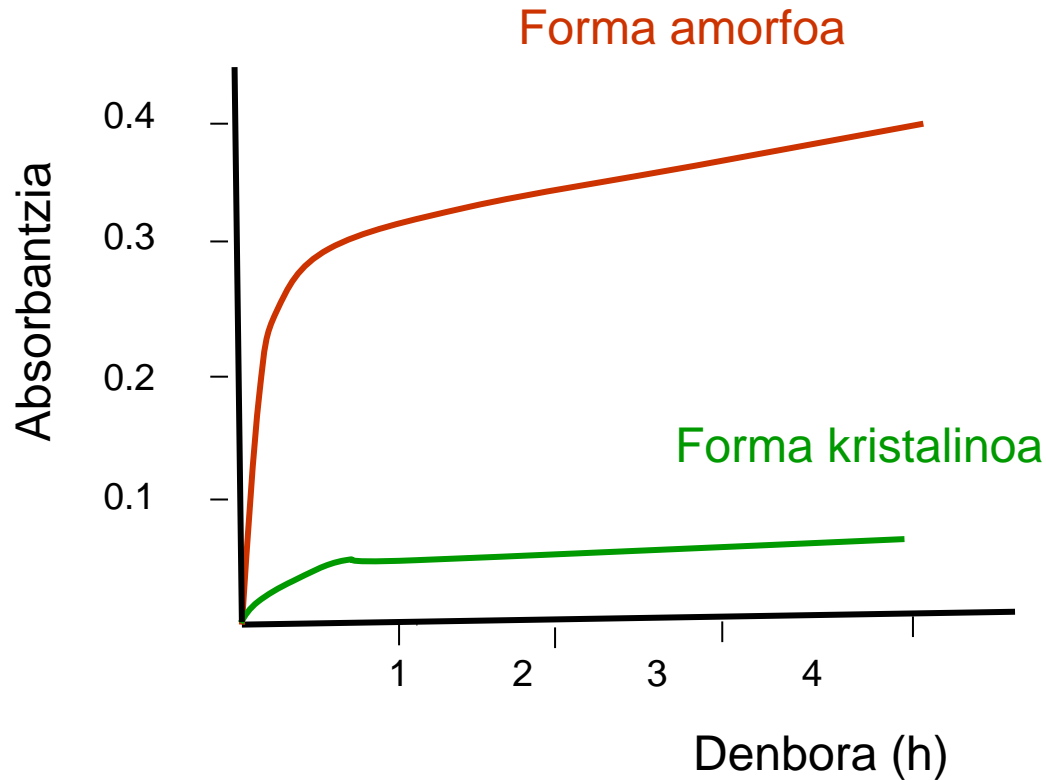
Difusio koefizientearekiko (D) alderantziz proportzionala da

Temperatura

Disolbagarritasuna (Cs) temperaturaren menpe dago

Forma kristalinoa

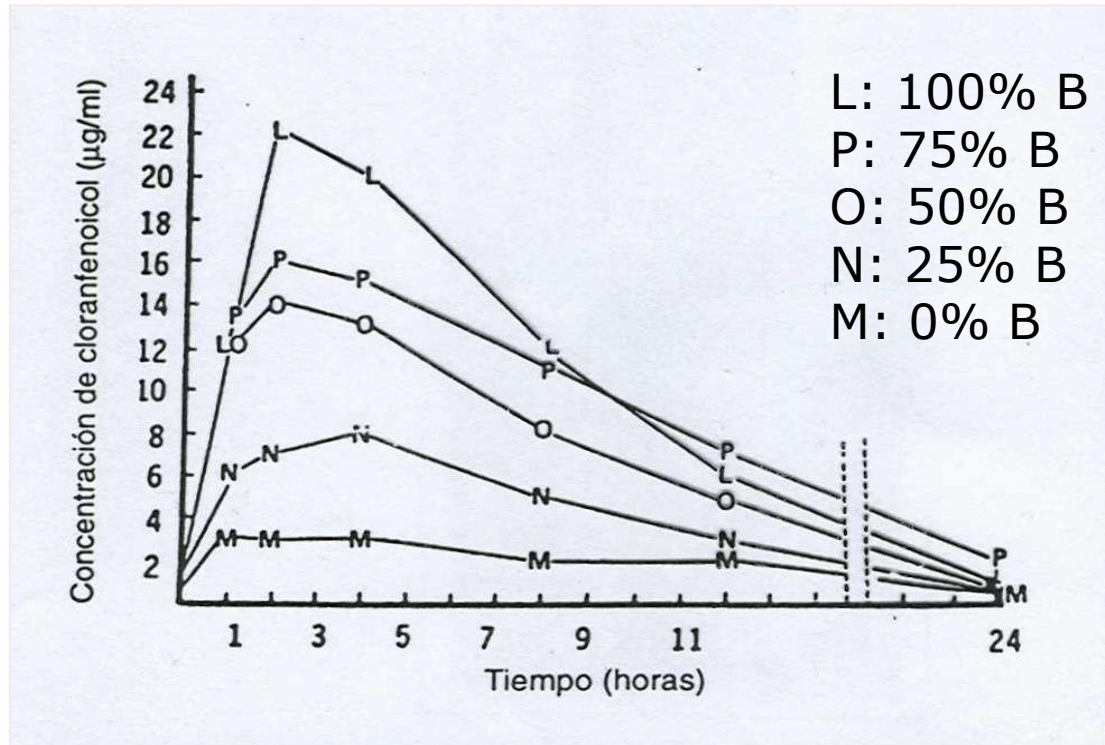
13



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

Forma kristalinoa

14



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

Konplexuen eraketa

15

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

Disoluzio abiadura handitzeko estrategia



Nahasketa eutektikoak
(urea, az. sukzinikoa)

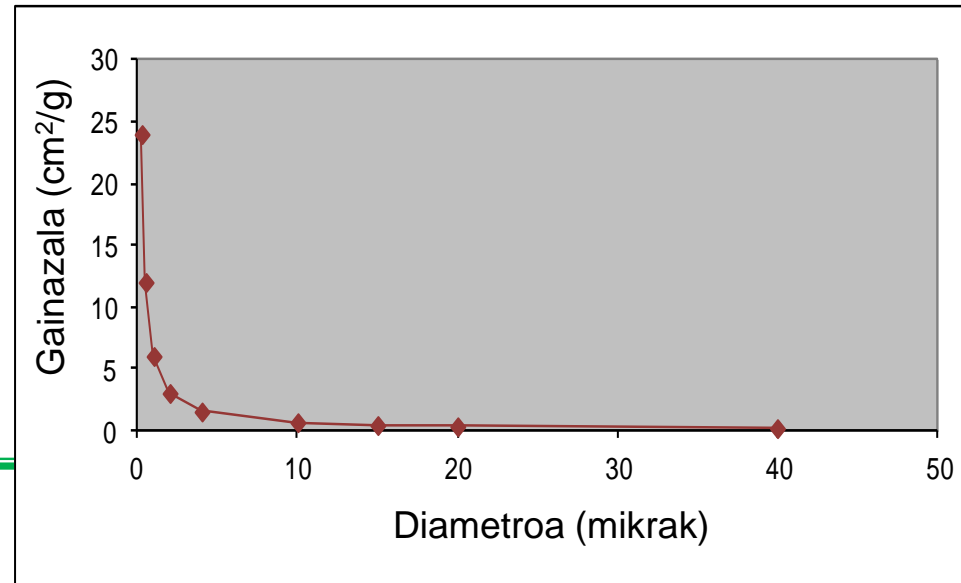
Ziklodextrinekin
eratutako konplexuak

Partikula tamaina

16

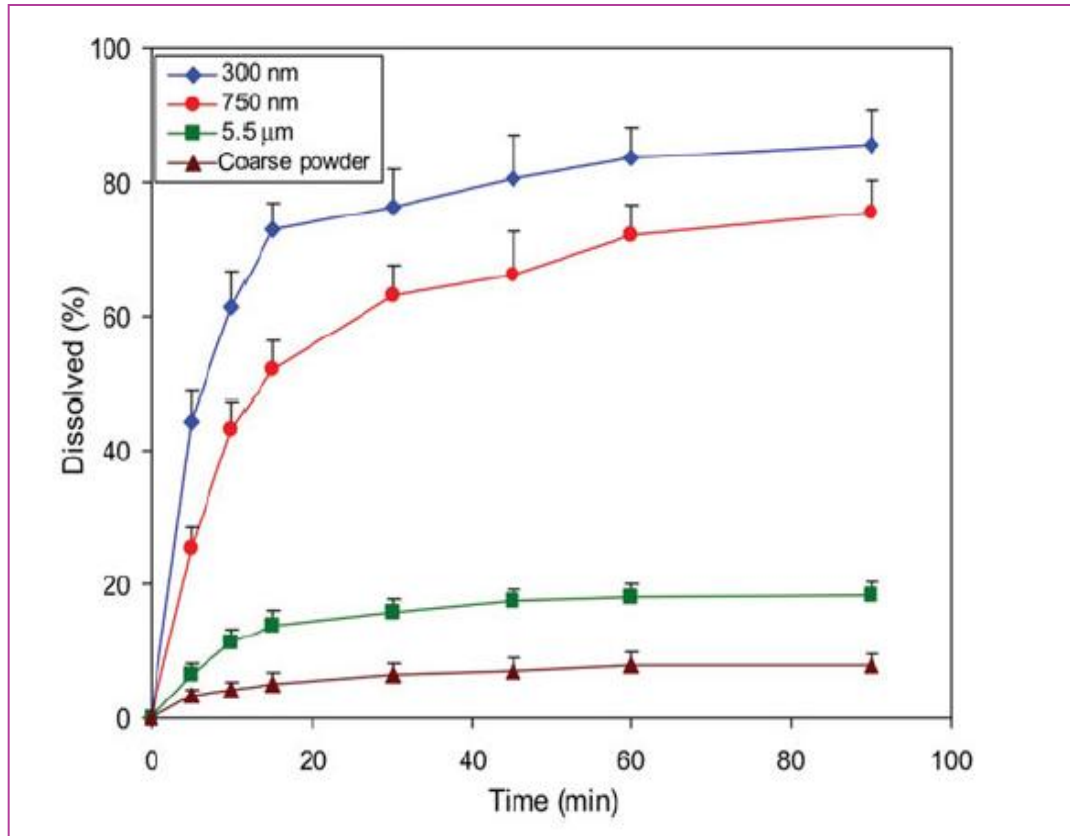
| Partikula tamaina (mikra) | Gainazal espezifikoa (cm ² /g) |
|------------------------------|--|
|------------------------------|--|

| | |
|------|------|
| 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

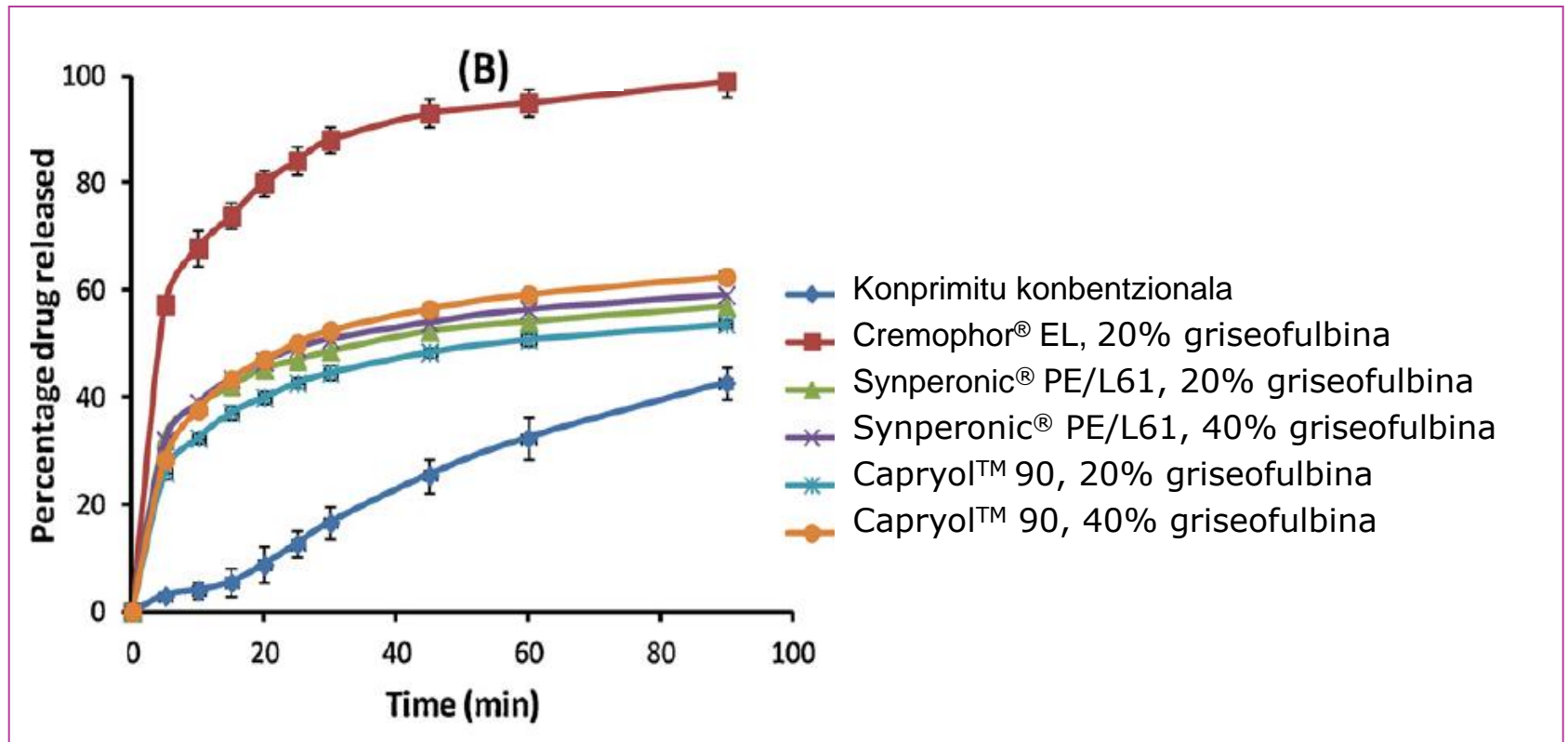
17



Itrakonazolaren disoluzio profilak partikula tamainaren arabera 0.1 M HCl-ean

Eszipienteen eragina

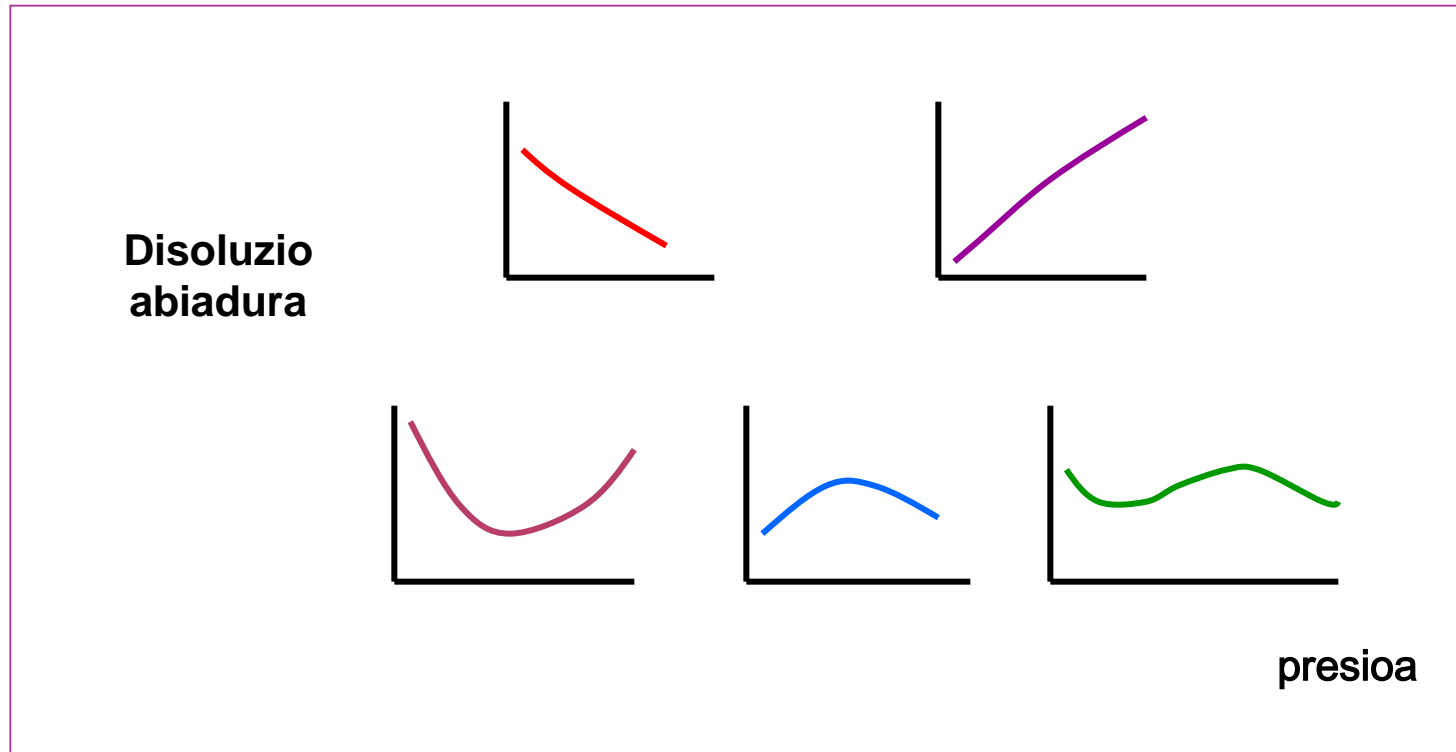
18



Griseofulbina-ren disoluzio abiadura eszipiente ezberdinekin prestatutako konprimituetatik

Prozesu teknologikoa

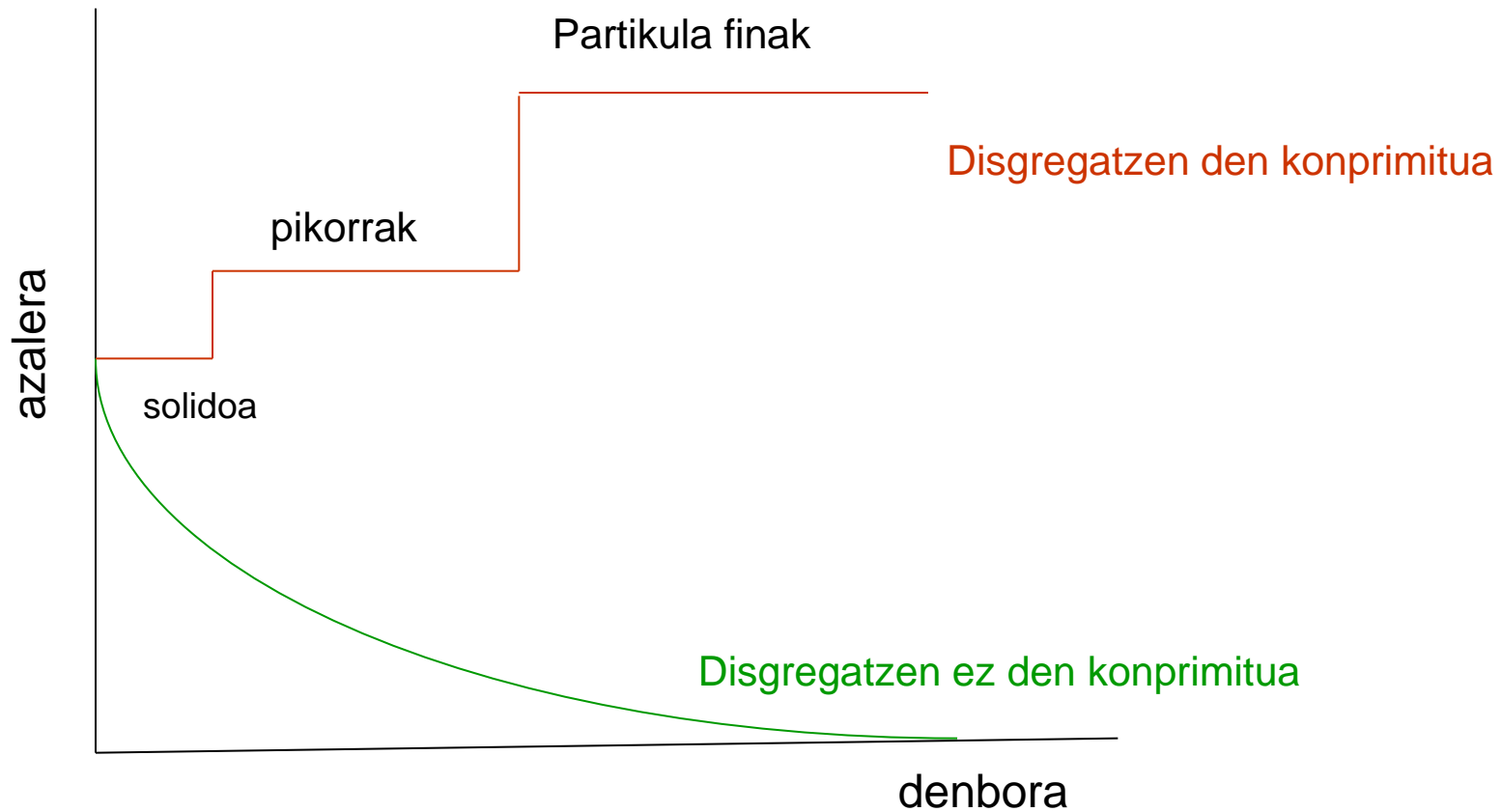
19



Konpresio indarrak disoluzio abiadurarekin eduki ditzakeen erlazio motak

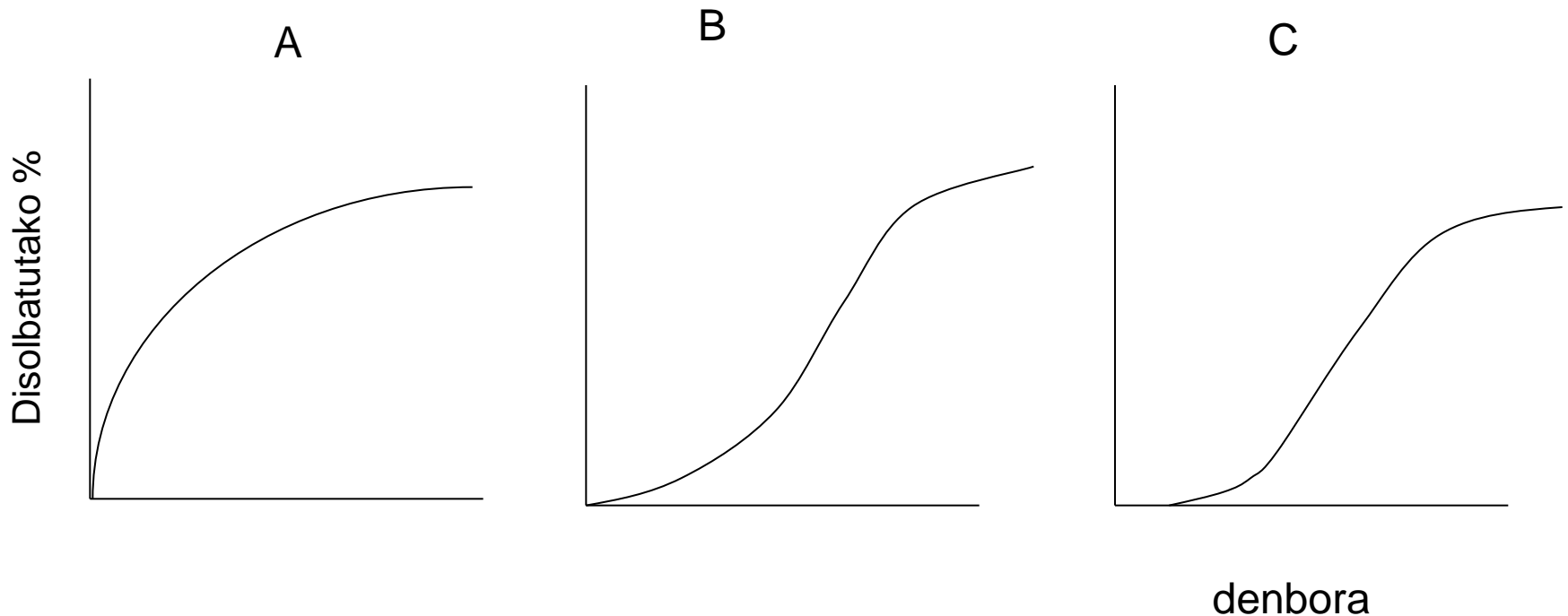
Disgregazioa

20



Disgregazioa

21



Konprimituen disoluzio profilak.

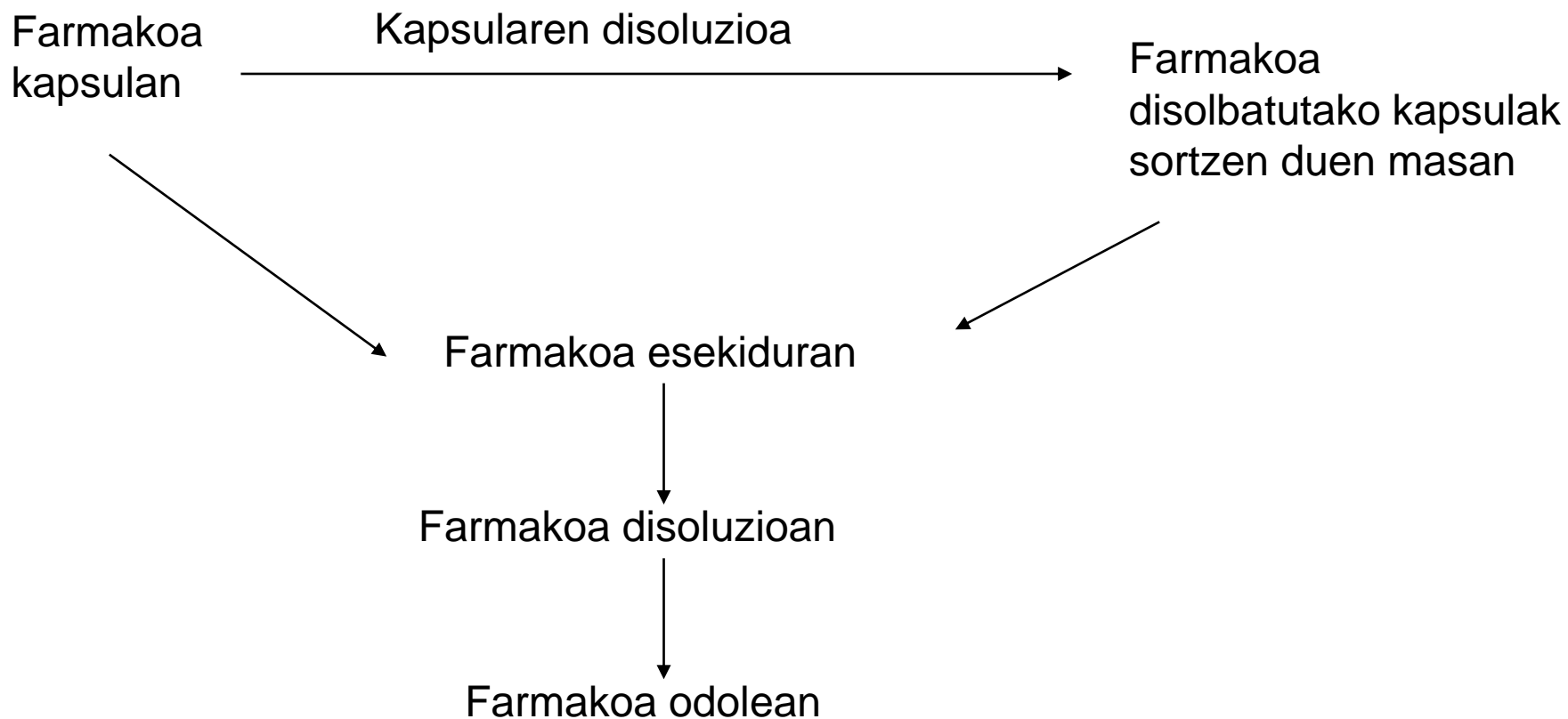
A : Disgregatzen ez den konprimitua

B: Azkar disgregatzen den konprimitua

C: Astiro disgregatzen den konprimitua

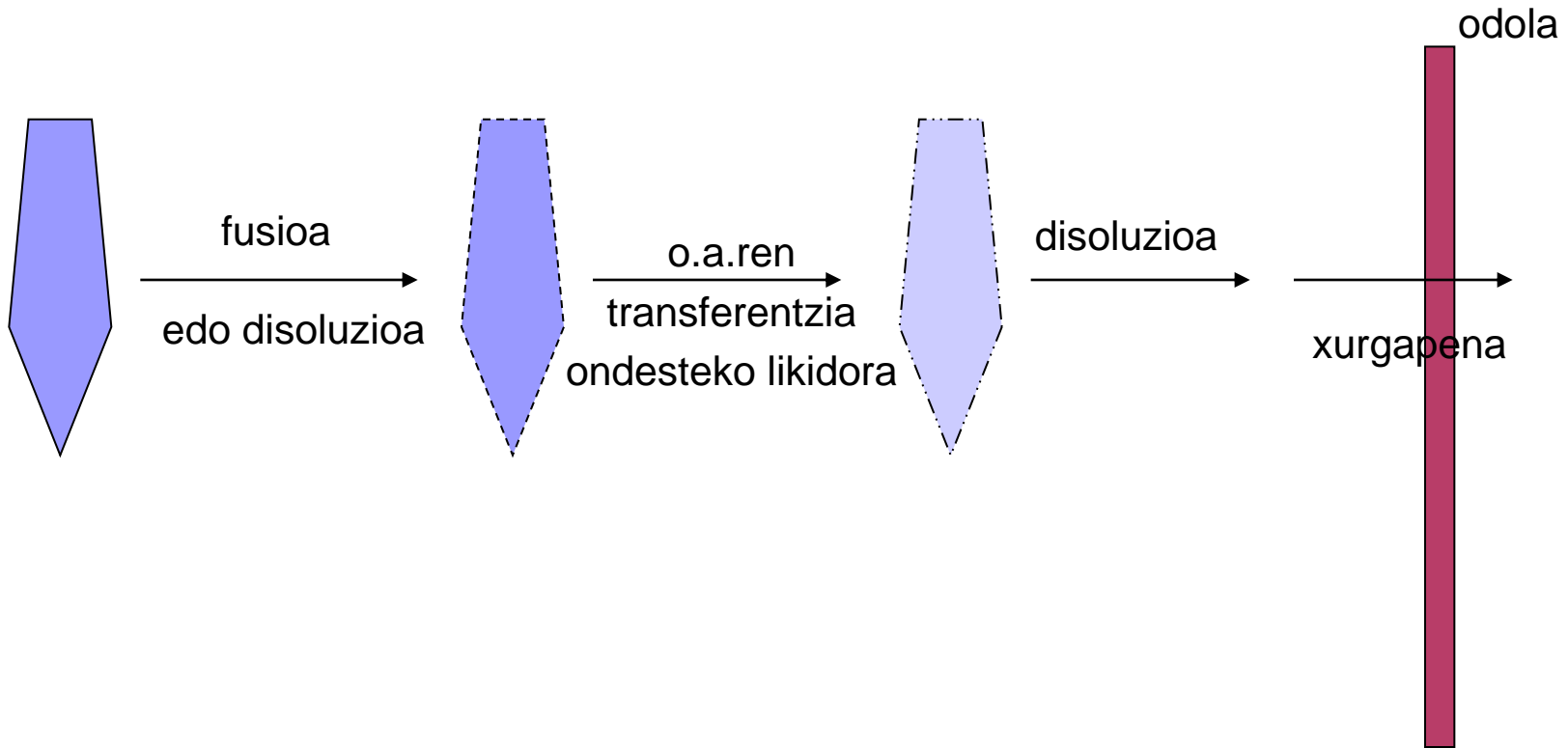
Kapsuletatik abiatuta disoluzio prozesua

22



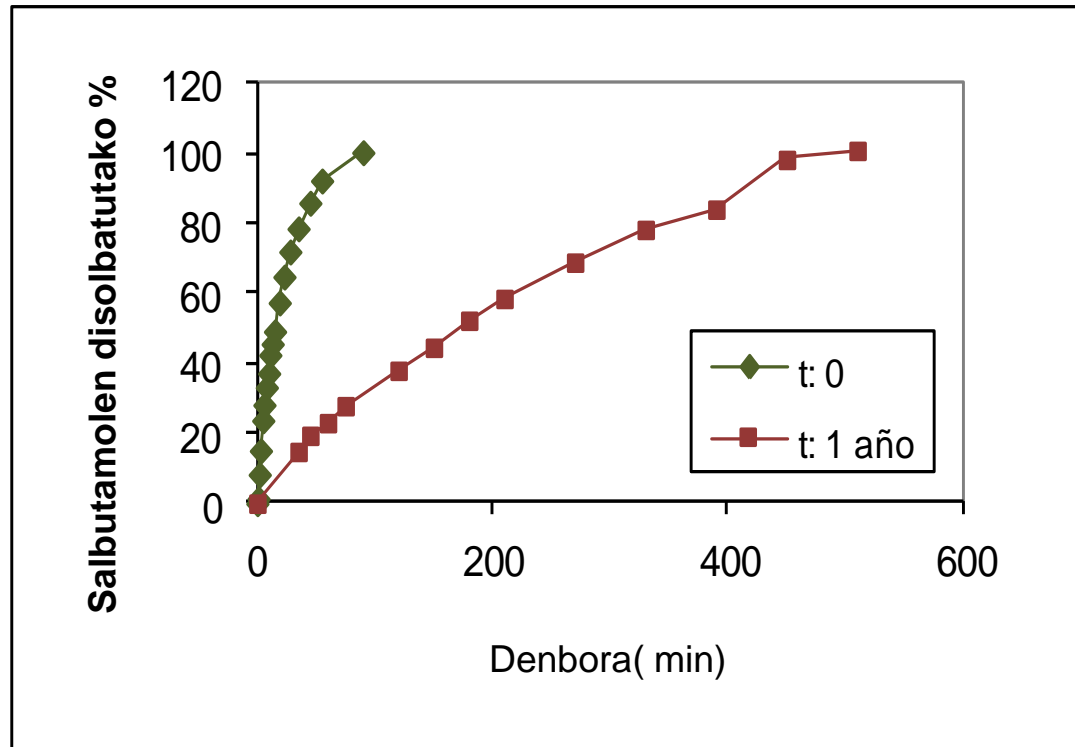
Supositorioetatik abiatuta disoluzio prozesua

23



Biltegiratzea

24



Biltegiratzearen eragina Gelucire-rekin fabrikatutako Salbutamol kapsulen askapenean

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

25

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

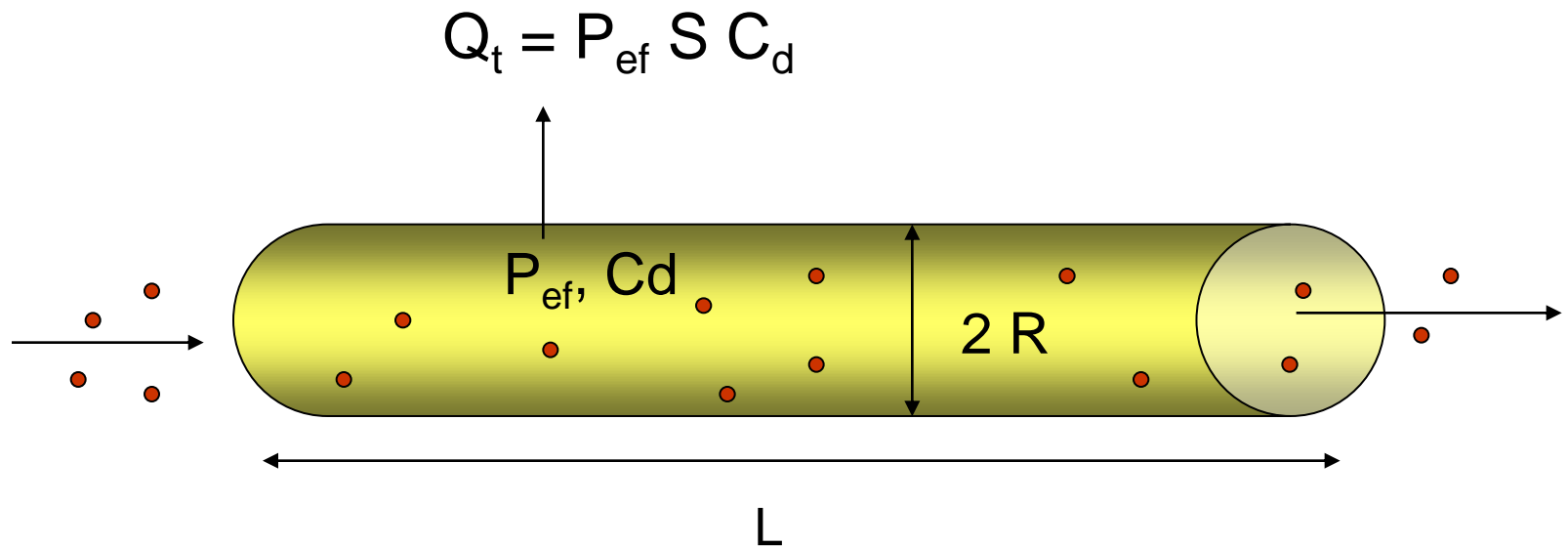
$$Q_t = Q \cdot \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$



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

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

26



Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

27

Eredua definitzen duten parametro adimentsionalak

Dosi zenbakia

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

D₀ = Dosi zenbakia

D = Administratutako dosia

V₀ = 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

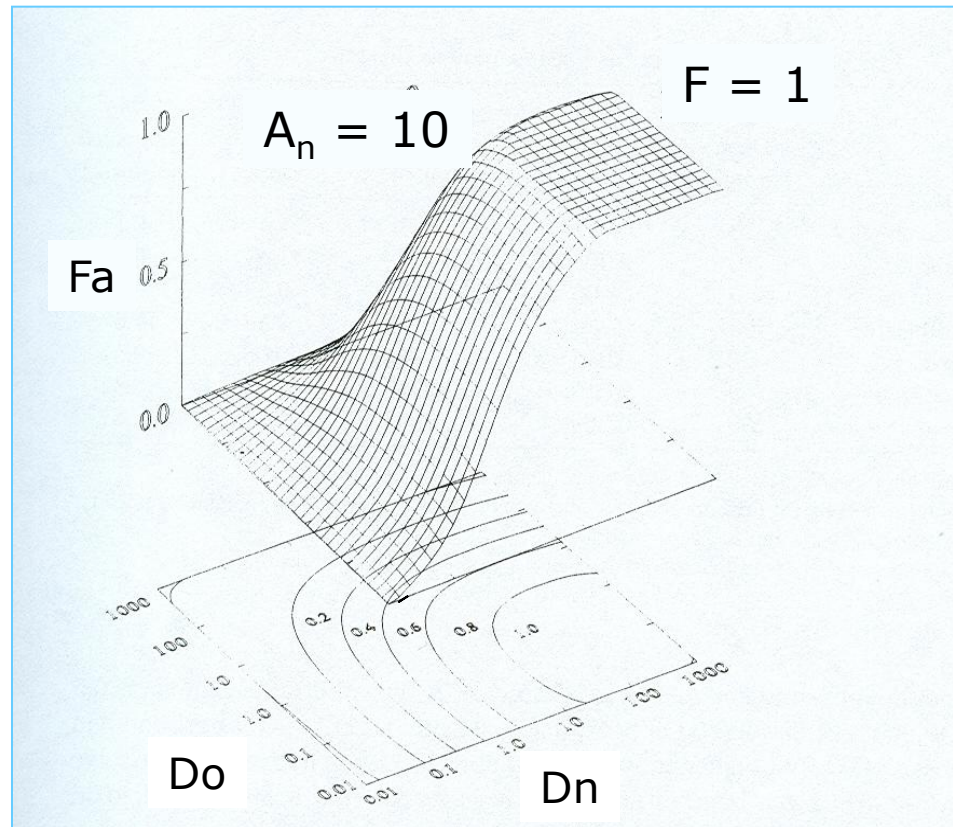
$$D_n = \frac{T_{re}}{T_{dis}}$$

Xurgapen zenbakia

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

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

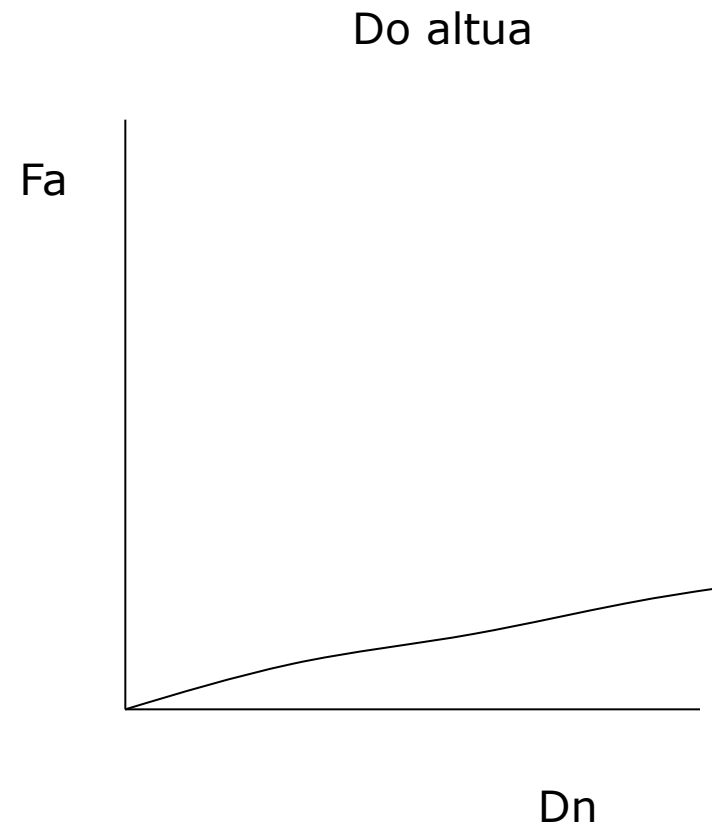
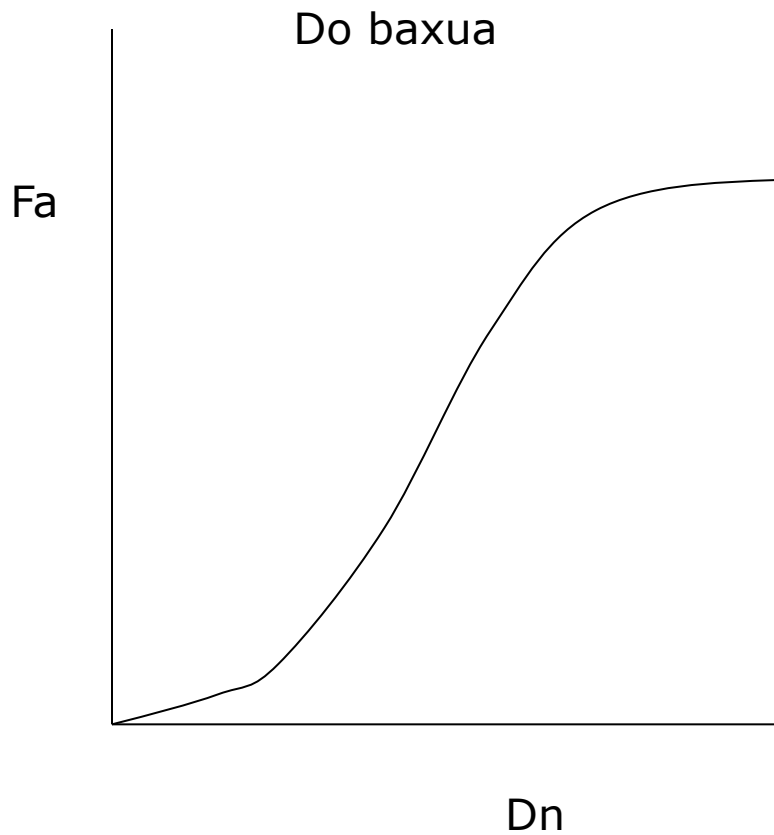
28



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

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

29



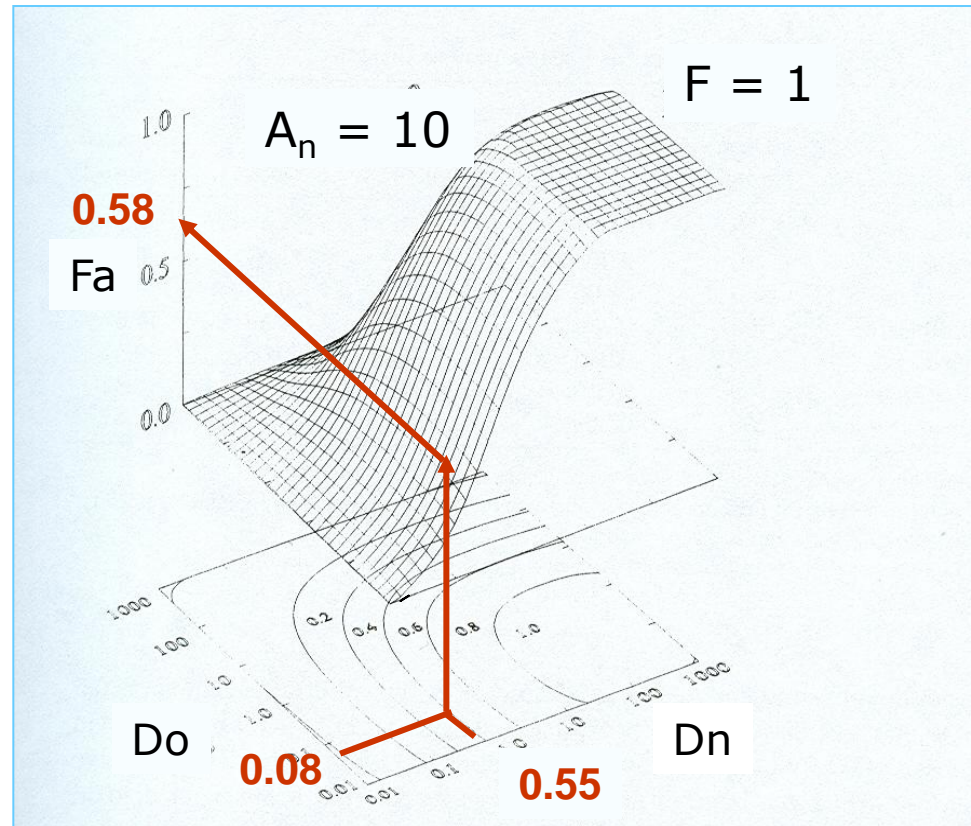
Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

30

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)



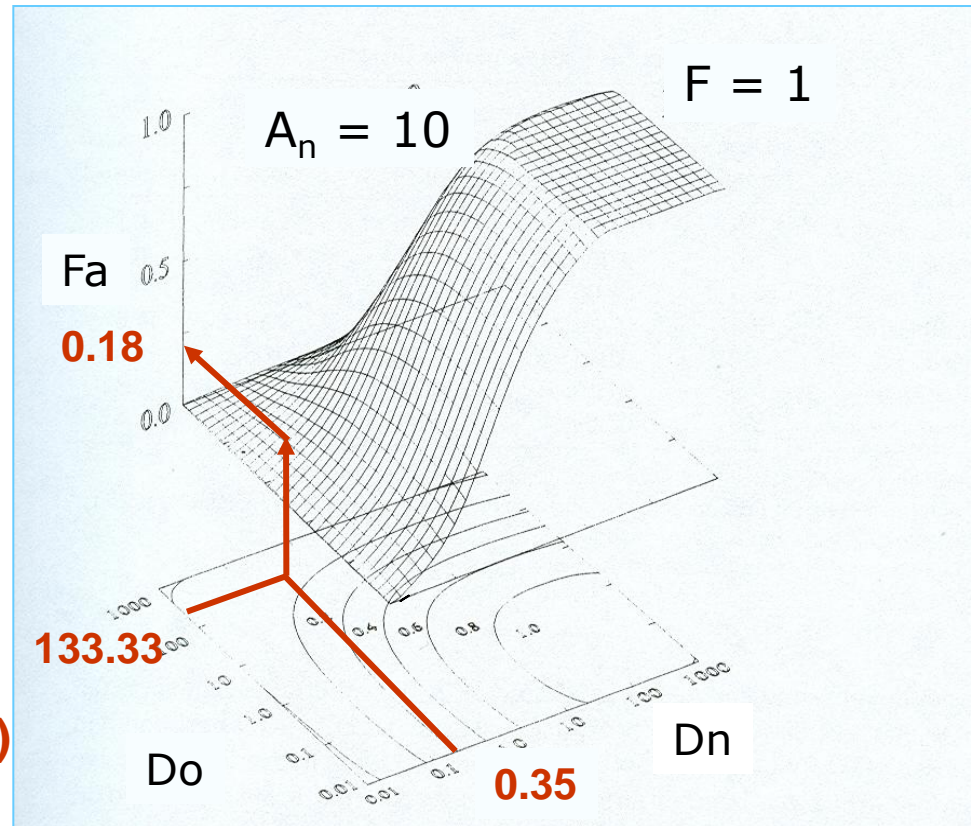
Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

31

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

32

| 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 |

Disgregazio saioak

33



Disoluzio abiadura aztertzeo ekipoa

34

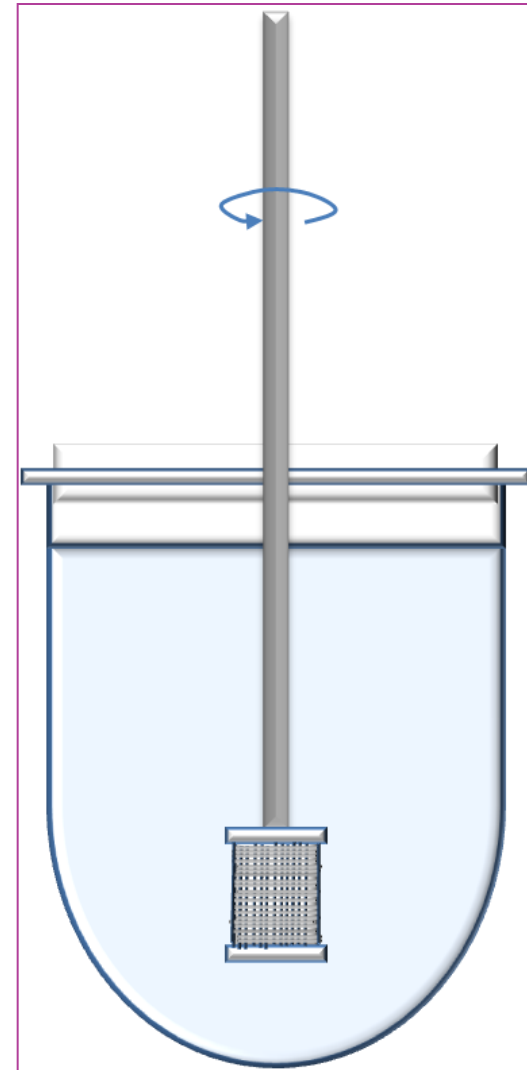


http://www.sotax.com/fileadmin/migrated/pics/sotax_step3_at7s.png

Disoluzio abiadura aztertzeko saioak

35

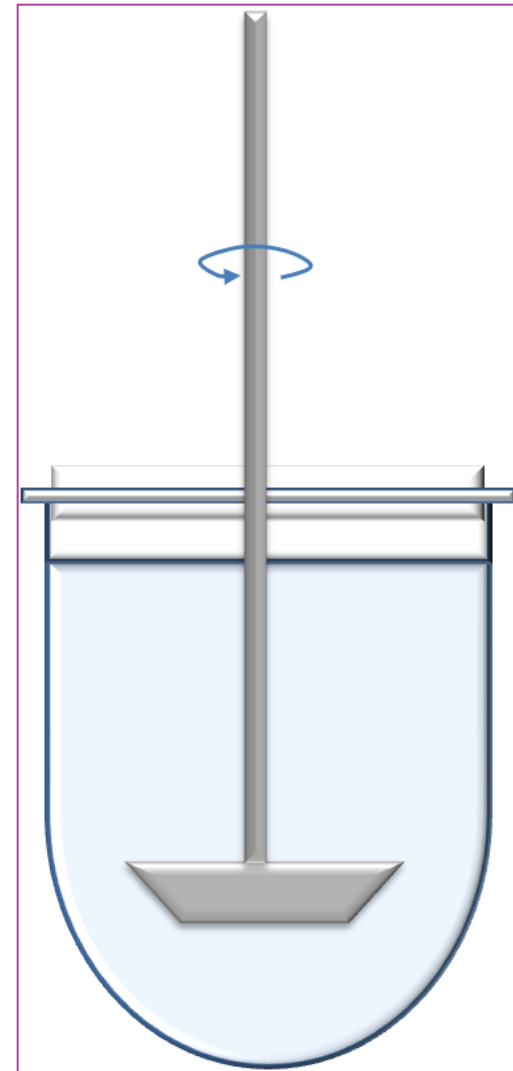
1.go ekipoa (saskitxoduna)



Disoluzio abiadura aztertzeko saioak

36

2. ekipoa (Paletaduna)



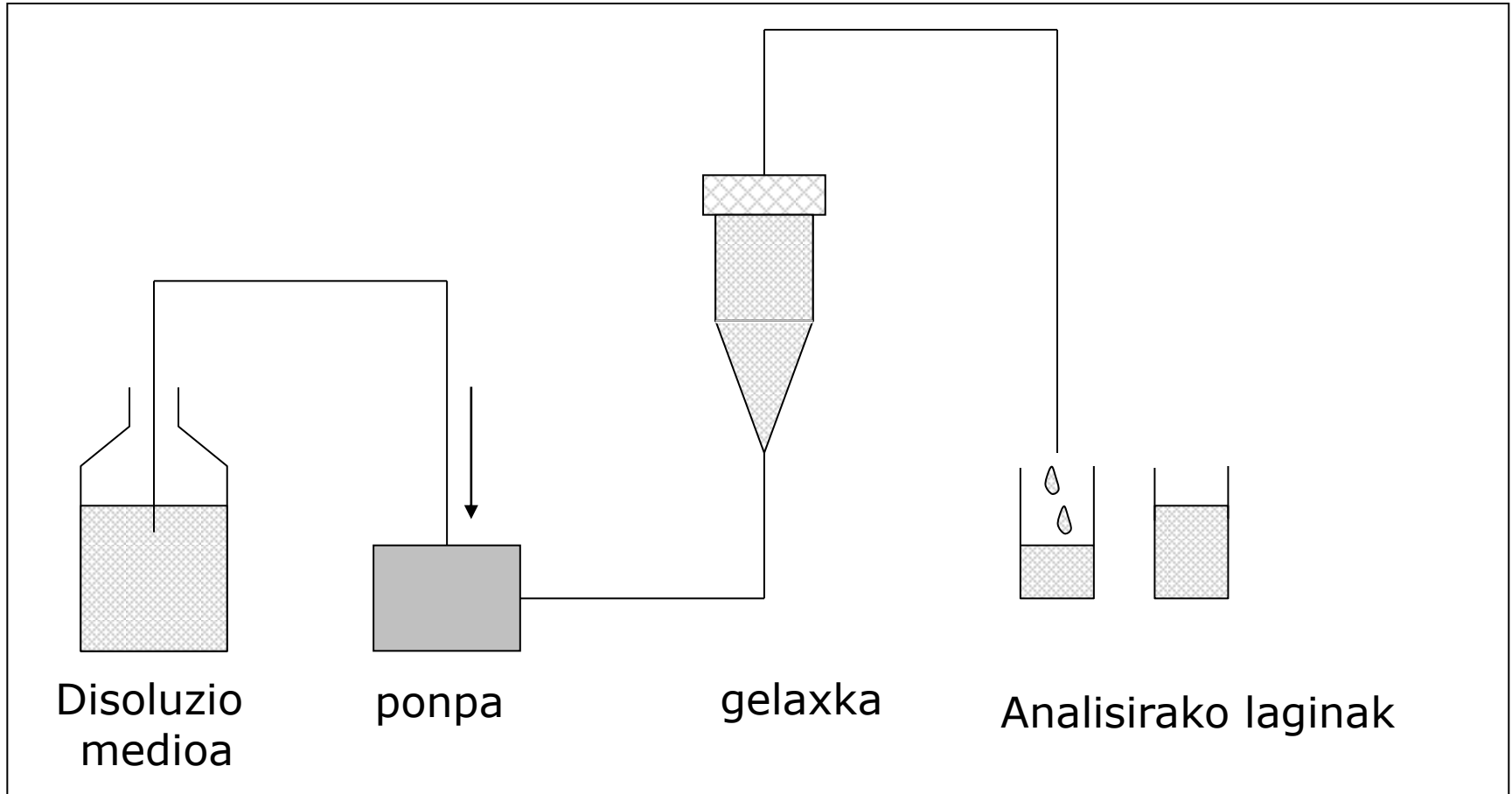
Disoluzio abiadura aztertzeko saioak. Ekipo automatikoa

37



Etengabeko fluxuko disoluzio ekipoa

38



Etengabeko fluxuko gelaxkak

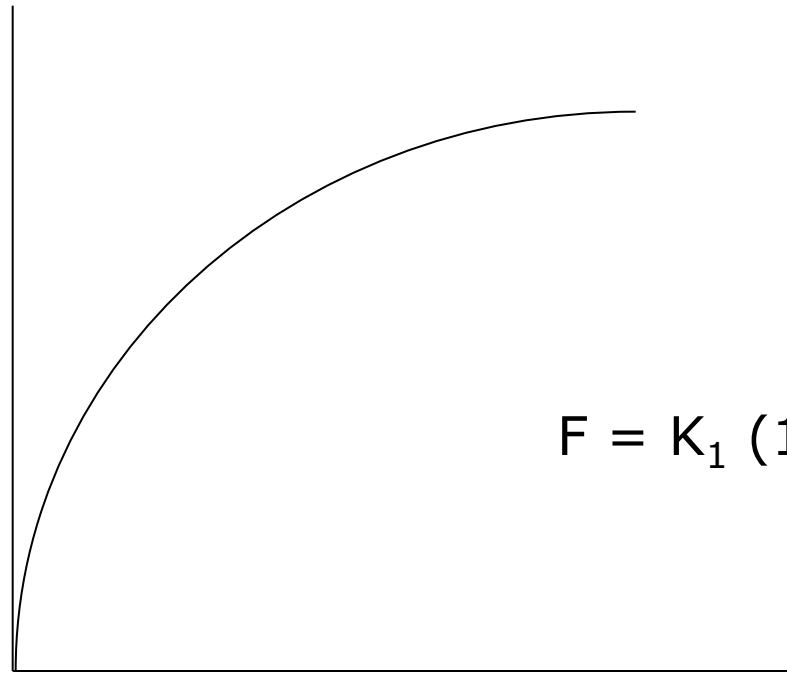
39



Disoluzio zinetika

40

Disolbatutako
farmako kantitatea



$$F = K_1 (1 - e^{-Kt})$$

denbora

Disoluzio zinetika

41

PARAMETROAK

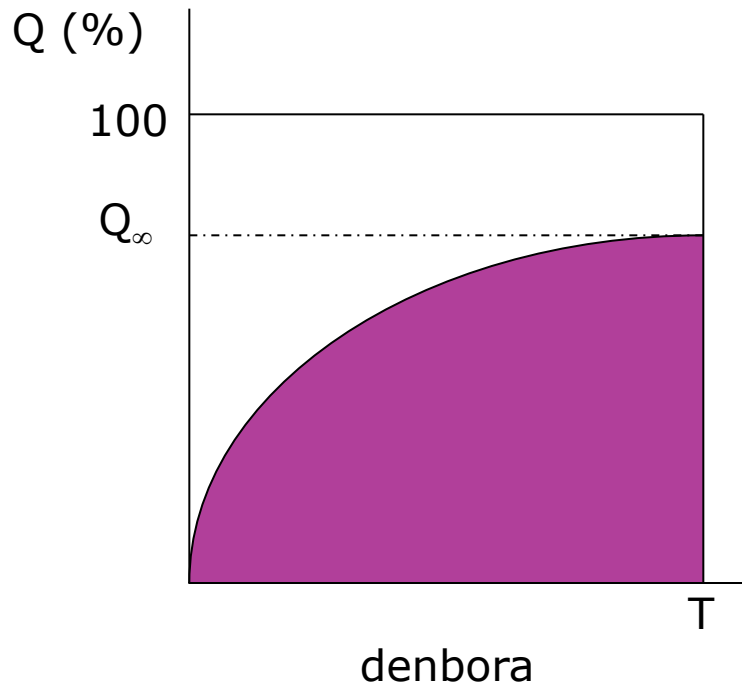
1. Parametro enpirikoak
2. Parametro funtzionalak
 1. Oinarri fisiko-kimikoa dutenak:
 1. Zero maila
 2. 1.go maila
 3. Erro karratuaren ekuazioa
 4. Erro kubikoaren ekuazioa
 2. Oinarri fisiko-kimikoa ez dutenak:
 1. Weibull-en ekuazioa

Parametro enpirikoak

42

A) t_{d50} , t_{d90}

B) Disoluzioaren eraginkortasuna (ED)

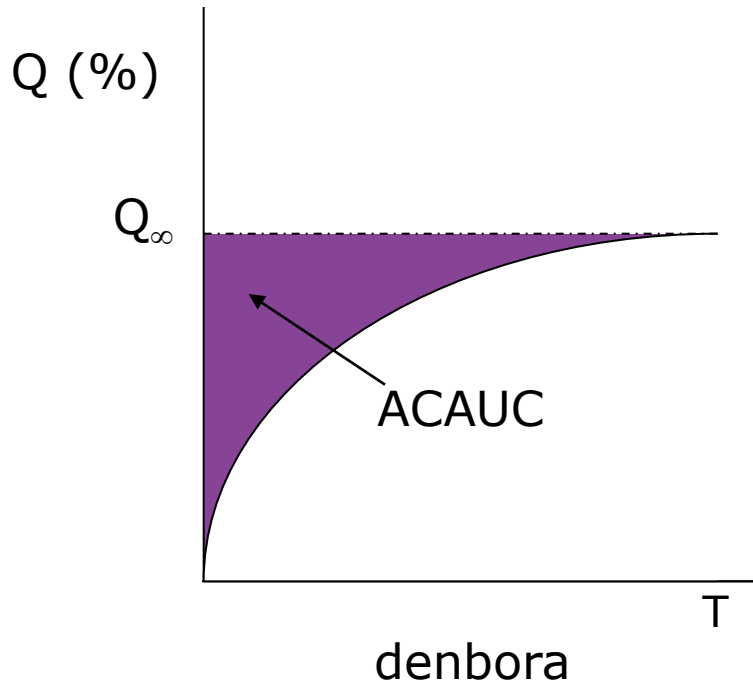


$$E(\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

Parametro enpirikoak

43

C) Batez besteko disoluzio denbora (MDT)



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

Parametro funtzionalak

44

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

Parametro funtzionalak

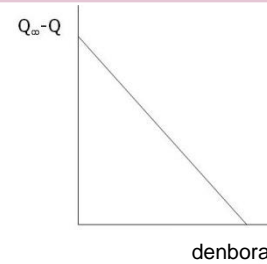
45

Zero maila

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

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

$$Q = K_d \cdot t$$

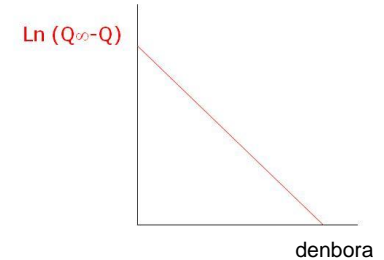
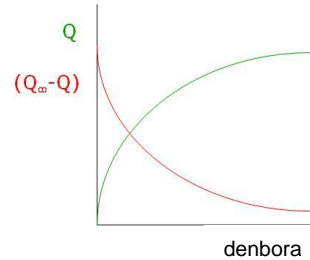


1.go maila

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

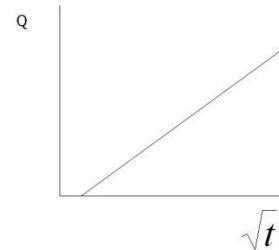
$$(Q_\infty - Q) = Q_\infty \cdot e^{-K_d \cdot t}$$

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



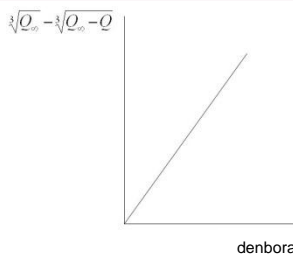
Erro karratuaren eredua

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



Erro kubikoaren eredua

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



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

46

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

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

β : formarekin erlazionaturik dagoen parametroa (adimentsionala)