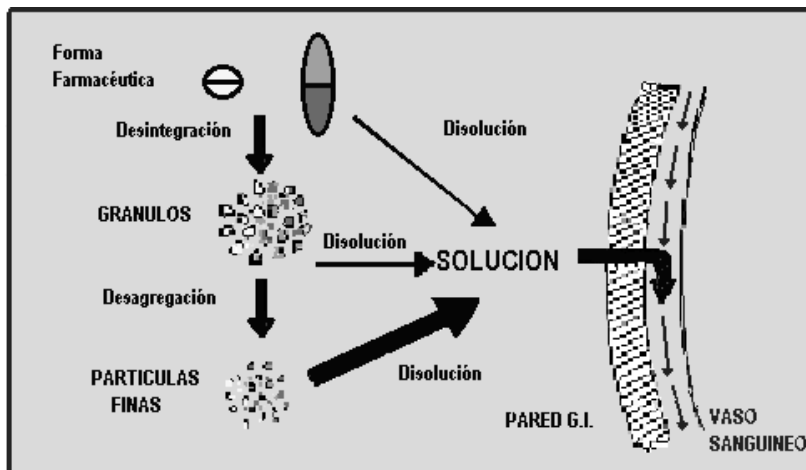
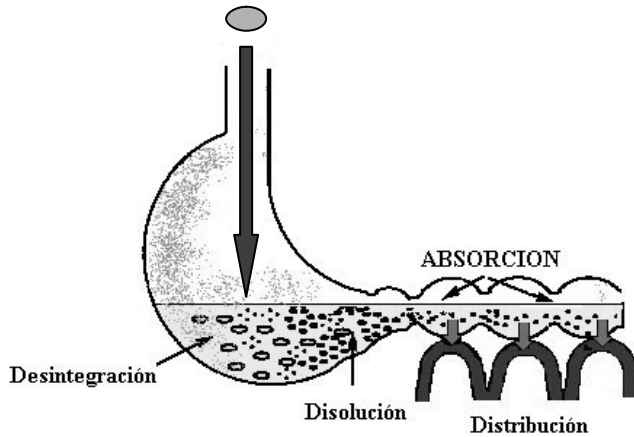


Tema 26. Estudios de liberación. Correlaciones in vitro in vivo

Sistema de clasificación biofarmacéutico. BCS



Utilización de los ensayos de velocidad de disolución

Los ensayos de disolución "in vitro" se utilizan en la industria farmacéutica para dos fines fundamentales:

- Como parte integral del proceso de control de calidad de la forma farmacéutica.
 - A.1. Como uno de los ensayos a realizar para controlar el proceso de elaboración.
 - A.2. Para establecer la homogeneidad entre los distintos lotes.
- Como indicativo del comportamiento de la forma farmacéutica in vivo, es decir del proceso de disolución en los fluidos gastrointestinales.

- Las diferentes normativas de la EMEA y la FDA establecen las condiciones bajo las cuales un ensayo de disolución puede utilizarse para obtener una "bioexención" ("biowaiver"), es decir, la posibilidad de sustituir el ensayo de bioequivalencia por un ensayo in vitro de disolución.

Metodología de los ensayos de disolución

- las condiciones experimentales de los ensayos de disolución son diferentes en función del objetivo deseado.
- Factores a considerar en el diseño de un ensayo de disolución
 - Composición del medio
 - Temperatura
 - Agitación
 - Duración, toma de muestras.

- La velocidad de disolución se puede definir como la **cantidad de fármaco que se disuelve en cada unidad de tiempo**, a partir de una forma sólida de dosificación
- *condiciones estándar de temperatura, composición del medio e interfase sólido/líquido.*
- El ensayo debe realizarse en condiciones de mínima concentración, condiciones sumidero o de gradiente máximo ("sink"), de modo que la concentración de fármaco en el fluido de disolución no rebase nunca el 20% de su concentración a saturación

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: *Sistemas de administración oral*

USP/NF Pruebas de disolución

Aparato 1 - Cestillo Rotatorio

Aparato 2 - Paletas Rotatorias

Aparato 3 - Cilindros oscilantes

Aparato 4 - Flujo continuo

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BA/BE Normativas

Referencias

O.D.S.3f.1

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: *Sistemas de administración oral*

USP/NF Pruebas de disolución

Método I de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de cestillos rotatorios):

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BA/BE Normativas

Referencias

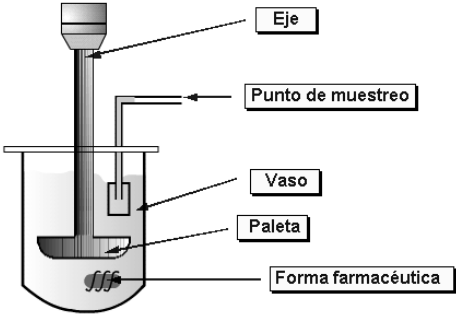
O.D.S.3f.2

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: *Sistemas de administración oral*

USP/NF Pruebas de disolución

Método 2 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de Paletas rotatorias):



Eje

Punto de muestreo

Vaso

Paleta

Forma farmacéutica

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

IVVC

BA/BE Normativas

Referencias

MB

ODS.3f.3

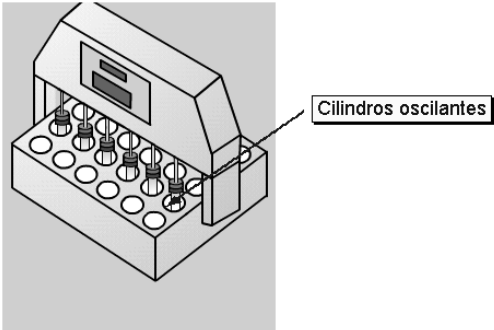
Mostrar al inicio

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: *Sistemas de administración oral*

USP/NF Pruebas de disolución

Método 3 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de cilindros oscilantes):



Cilindros oscilantes

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

IVVC

BA/BE Normativas

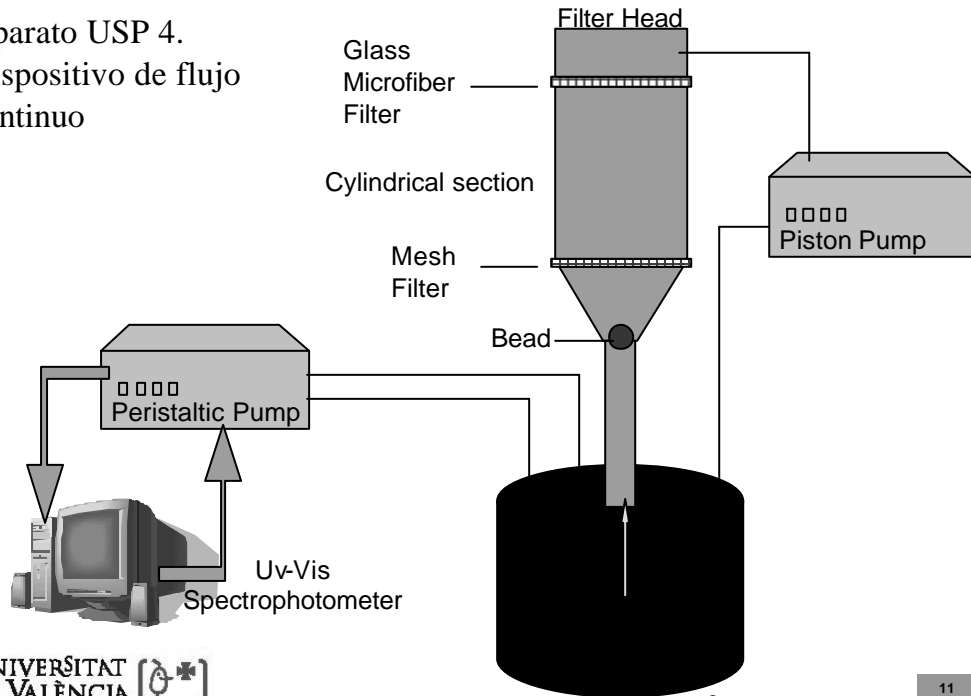
Referencias

MB

ODS.3f.4

Mostrar al inicio

Aparato USP 4.
Dispositivo de flujo
continuo



Prueba de Disolución de la USP Prueba de Disolución de la USP

- Corresponde a un ensayo oficial.
- Originalmente se introdujo para formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas). Con el tiempo se han incorporado en la monografía de otros productos (gránulos, supositorios, ungüentos, parches transdérmicos, etc).
- La USP define como “Q” al % de fármaco disuelto a un tiempo “t” determinado para medicamentos de liberación convencional y en más de un tiempo para preparados de liberación controlada. Los resultados se expresan en función de la potencia declarada del producto (100%).
- Se acepta un lote de producción si los resultados satisfacen los criterios establecidos en tablas de aceptación de la USP.

Tabla de aceptación para preparados convencionales

FASE	NUMERO DE UNIDADES	CRITERIO DE ACEPTACION
S1	6	Cada unidad no es menor que Q+5%
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+ S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2 +S3) es igual o mayor que Q; no más de dos unidades son menores que Q-15% y ninguna unidad es menor que Q-25%

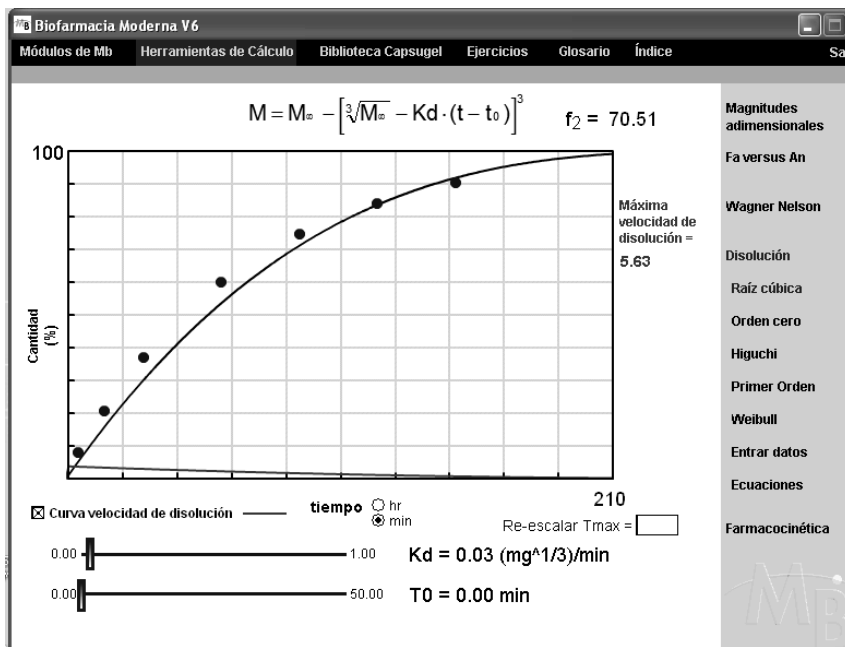
$$Q = \frac{\text{Cantidad de fármaco disuelto} \times 100}{\text{Cantidad declarada}} = \% \text{ disuelto}$$

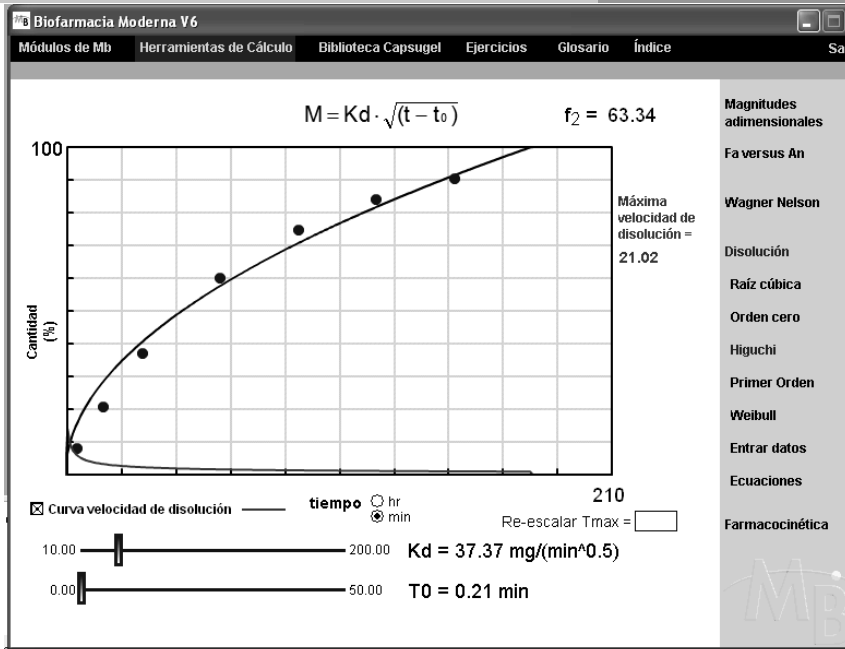
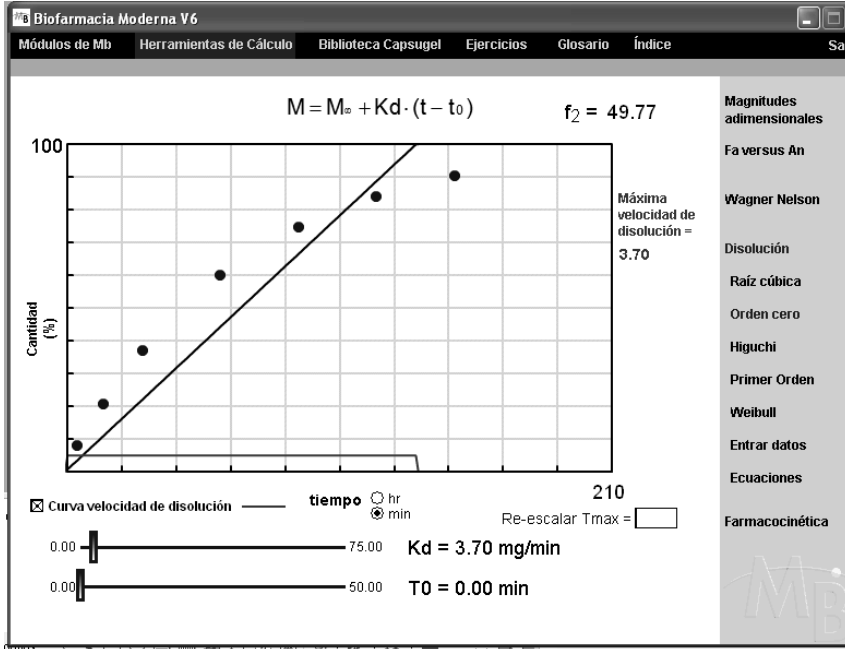
Estudios de Cinética de Disolución

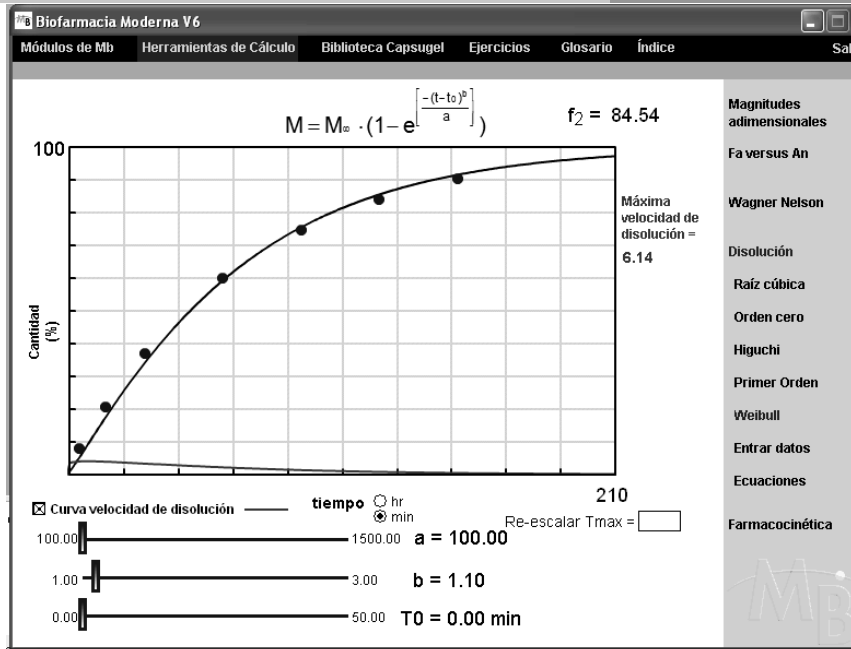
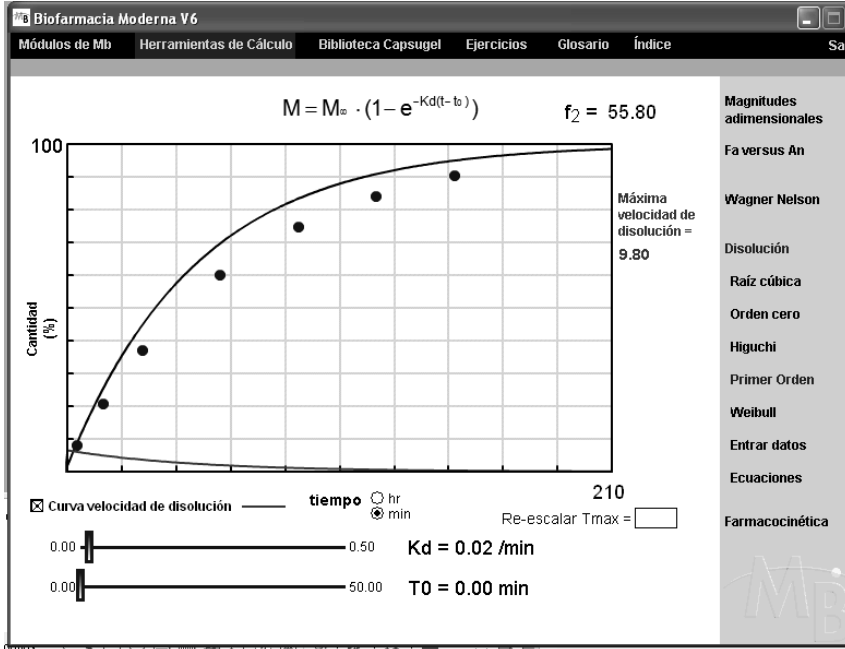
- La PRUEBA DE DISOLUCION de Farmacopea no corresponde a un estudio cinético propiamente tal. Corresponde a la determinación de uno o dos puntos experimentales (% disuelto a un tiempo “t”)
- EL PERFIL DE DISOLUCION completo se requiere para:
 - Determinar el orden y la constante de velocidad de disolución (Kd)
 - Determinar el tiempo de latencia (TL)
 - Determinar cambios en el proceso de disolución
 - **Establecer una Bioexención mediante BCS**

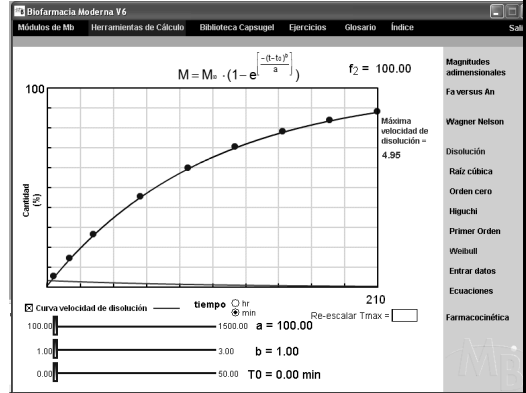
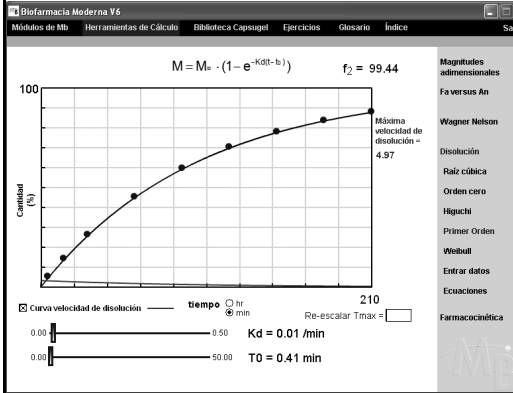
Ir a herramientas de cálculo de MB

- Modelos con base fisicoquímica
 - Superficie sólida constante:
 - Orden cero
 - Superficie variable
 - Orden uno
 - Raíz cúbica
 - Raíz cuadrada
- Sin base fisicoquímica
 - Ecuación de Weibull









Weibull b=1---Primer orden

Ecuaciones			Magnitudes adimensionales
Modelo:	Ecuación de disolución: M(t)	Ecuación de velocidad: dM/dt	Fa versus An
Raíz cúbica	$M = M_{\infty} - \left[\sqrt[3]{M_{\infty}} - K_d \cdot (t - t_0) \right]^3$	$\frac{dM}{dt} = 3K_d \left[\sqrt[3]{M_{\infty}} - K_d(t - t_0) \right]^2$	Wagner Nelson
Orden cero	$M = M_{\infty} + K_d \cdot (t - t_0)$	$\frac{dM}{dt} = K_d$	Disolución
Higuchi	$M = K_d \cdot \sqrt{(t - t_0)}$	$\frac{dM}{dt} = \frac{K_d}{2} (t - t_0)^{-1/2}$	Raíz cúbica
Primer Orden	$M = M_{\infty} \cdot (1 - e^{-K_d(t-t_0)})$	$\frac{dM}{dt} = M_{\infty} K_d e^{-K_d(t-t_0)}$	Orden cero
Weibull	$M = M_{\infty} \cdot \left(1 - e^{-\left[\frac{(t-t_0)^b}{a} \right]} \right)$	$\frac{dM}{dt} = \frac{M_{\infty} b (t - t_0)^{b-1}}{a} e^{-\left[\frac{(t-t_0)^b}{a} \right]}$	Higuchi
			Primer Orden
			Weibull
			Entrar datos
			Ecuaciones
			Farmacocinética

Cinética de orden cero:

Habitual en formas farmacéuticas que no se disgregan bajo el supuesto de que la superficie permanece constante durante la liberación del fármaco.

Cinética de primer orden

La velocidad de liberación es proporcional a la cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica, así pues la velocidad de disolución disminuye con el tiempo.

Ecuación de Weibull :

a: define la escala temporal del proceso, $a = T_d^b$ siendo T_d el tiempo necesario para disolver el 63.2% del fármaco en la forma farmacéutica. b= factor de forma.

La ecuación de primer orden es un caso particular de la ecuación de weibull cuando $b=1$

tiempo (mins)	(Cantidad mg)	Pred Primer orden	Resduales^2	Pred Weibull	Residuales^2
18	11.98	69.74	3335.94	11.99	0.00
36	43.21	129.75	7488.93	43.29	0.01
54	88.86	181.39	8561.71	88.85	0.00
72	143.41	225.83	6793.26	143.39	0.00
90	201.69	264.07	3890.51	201.67	0.00
108	259.12	296.97	1433.03	259.09	0.00
126	312.13	325.29	173.23	312.09	0.00
144	358.20	349.66	72.95	358.36	0.02
162	396.80	370.63	684.74	396.77	0.00
180	427.25	388.67	1488.38	427.23	0.00
198	450.50	404.20	2143.72	450.36	0.02
216	467.25	417.56	2468.61	467.23	0.00
234	479.02	429.06	2496.04	479.06	0.00
252	487.04	438.95	2312.70	487.04	0.00
270	492.23	447.47	2003.90	492.23	0.00
288	495.60	454.80	1665.02	495.49	0.01
306	497.46	461.10	1322.11	497.46	0.00
324	497.00	466.53	928.68	498.61	2.60
342	499.27	471.19	788.09	499.27	0.00
360	499.80	475.21	604.56	499.62	0.03

SC= 50656.12 SC= 2.70

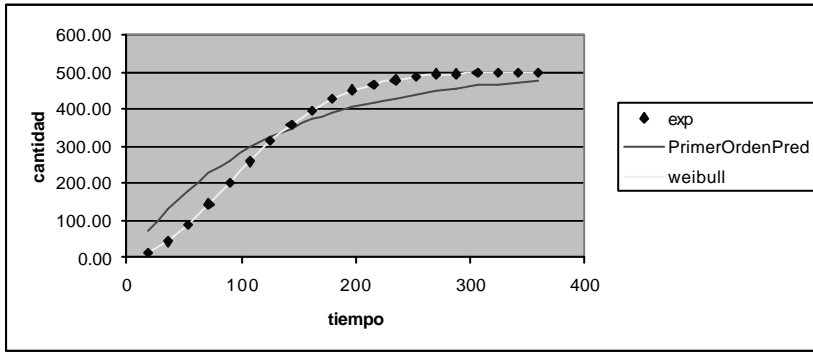
kd= 0.01

a= 1.899988653

b= 10001.13046

AIC= 218.66 AIC= 23.89

r= 0.9912 r= 1.0000



$$F = (SC1-SC2/SC2) * (df2/df1-df2)$$

Fcalculada 337300.92

Ftabulada 4.41

Fcal < Ftab El modelo mas complejo NO es mejor

Fcal > Ftab El modelo mas complejo SI es mejor

Conclusion **SI es Mejor**

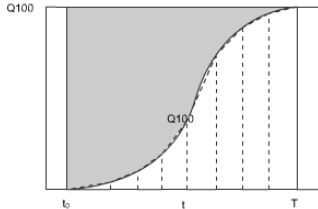
Selección de modelo cinético: SC, R, AIC, F snedecor

	Par	EE	CV%		par	EE	CV%		Parametro	EE
QINF	79.33	4.02	5.06	QINF	78.903599	2.168806	2.75	QINF	75.152774	1.581212
TD	8.21	0.97	11.77	KD	0.122835	0.010862	8.84	KD	0.153178	0.009294
BETA	0.97823	0.155308	15.88							
CSS	61823.3			CSS	61823.3			CSS	61823.3	
WCSS	61823.3			WCSS	61823.3			WCSS	61823.3	
SSR	5715.82			SSR	5717.05			SSR	5840.81	
WSSR	5715.82			WSSR	5717.05			WSSR	5840.81	
S	8.40034			S	8.34986			S	8.43975	
DF	81			DF	82			DF	82	
CORR_(OBS)	0.9527			CORR_(OBS)	0.9526			CORR_(OBS)	0.9517	
AIC	732.68348			AIC	730.70146			AIC	732.50046	
SC	739.97593			SC	735.5631			SC	737.36209	
Weibull				Primer Orden				Raiz Cubica		
Weibull vs FO	Fcalc	numerador	1.23	Fcalculado	0.0174	Ftabul(0.05,1,81)	3.95885991			
		denom	70.5657	p	0.8953		0.0500			
	Diferencias	No Significativas								
Weibull vs Raiz	Fcalc	numerador	124.99	Fcalculado	1.771	Ftabul(0.05,1,81)	3.95885991			
		denom	70.565679	p	0.1870					
	Diferencias	No Significativas								

Model independent parameters

- Time to dissolve a fixed % of the dose
- Dissolution efficiency DE
 - AUC_0^T Trapezoidal area of the dissolution curve from 0 to T (last point)
 - $Q^{100} \cdot T = \text{area of the rectangle } Q^\infty - T$

$$DE\% = \frac{AUC_0^T}{Q_{100} \cdot T}$$



- Statistical moments: MDT

Dissolution curve comparison

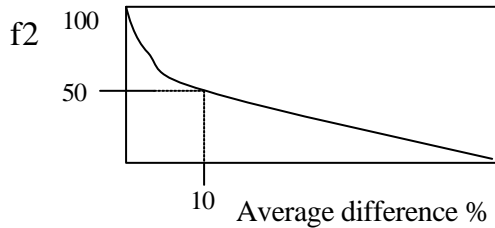
- Model independent approach:
 - f1: difference factor
 - f2 similarity factor

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right\}$$

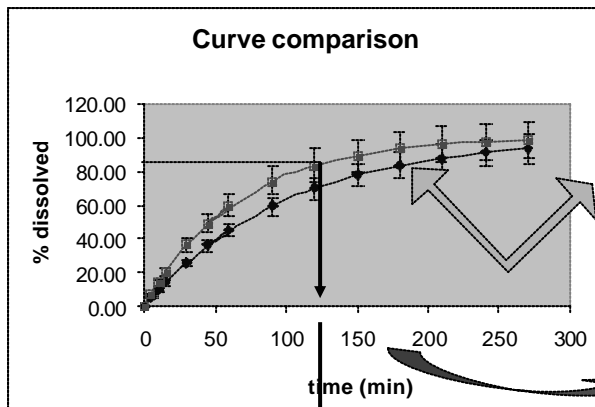
$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n R_i - T_i}{\sum_{i=1}^n R_i} \right\} \cdot 100$$

1. Realizar el perfil de disolución de Problema y Referencia (12 unidades).
2. Usar los valores medios de los porcentajes disueltos a cada tiempo para calcular el factor f2
3. valores mayores de 50 (entre 50 y 100) aseguran similitud o equivalencia de las curvas de los dos productos

- A f_2 value =50 ensures sameness of the two curves. (An average difference between two profiles of 10% at all sampling data points corresponds to an f_2 value of 50)



% medio diferencia	2%	5%	10%	15%	20%
F2	83	65	50	41	36



- Three to four or more dissolution data points available
- Coefficient of variation of the earlier data points less than 20% and in later data points not more of 10%
- Same data points for reference and test

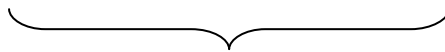
- Only one data point after 85% dissolution of one of the products

Tmin	Ref	Test	(R-T) ²	$A = \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2$	$B = \sqrt{A+1}$	$C = 1/B$	$f^2 = 50 \cdot \log_{10}(100 \cdot C)$
5	14.6	11.5	9.6	24.248	5.025	0.199	64.944
10	23.7	21.1	6.8				
15	34.7	31.3	11.6				
20	44.2	38.4	33.6	N=8			
25	51.9	45.1	46.2				
30	58.1	51.0	50.4				
45	73.4	65.8	57.8				
60	85.6	84.1	2.3				
90	105.5	97.5	64.0				
120	105.7	97.5	67.2				

Dissolution test

- Quality control:
 - Process control
 - Batch-to-batch quality
- Predictor of Product performance In vivo

Keep It Short and Simple

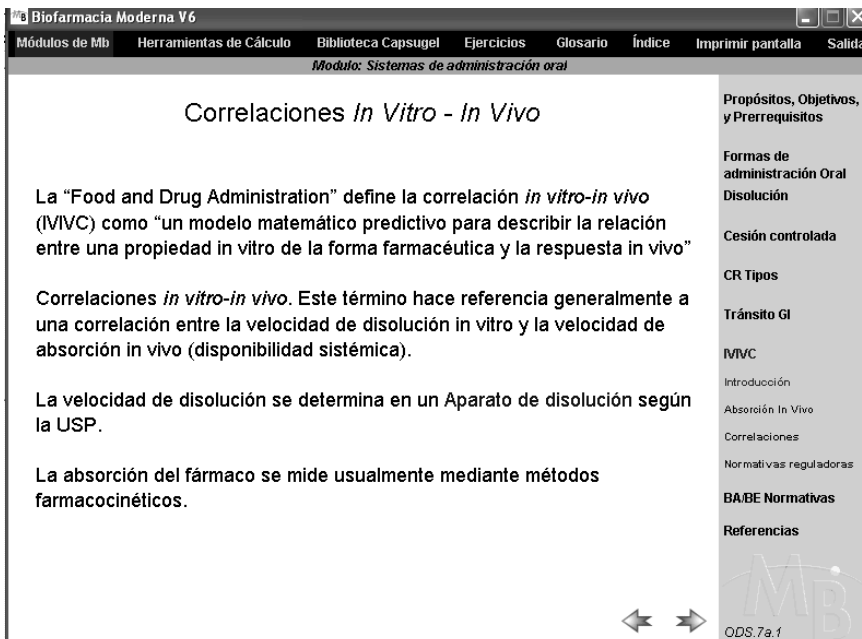


BCS

Dissolution test

Biowaiver: permission to use dissolution test as a surrogate of pharmacokinetic data:
i.e a waiver of the in vivo assays.

- For accepting product sameness under SUPAC-related changes.
- To waive in vivo bioequivalence requirements for lower strengths of a dosage form.
- To support waivers for other bioequivalence requirements.



Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb | Herramientas de Cálculo | Biblioteca Capsugel | Ejercicios | Glosario | Índice | Imprimir pantalla | Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

Correlaciones *In Vitro* - *In Vivo*

La "Food and Drug Administration" define la correlación *in vitro-in vivo* (IVVC) como "un modelo matemático predictivo para describir la relación entre una propiedad in vitro de la forma farmacéutica y la respuesta in vivo"

Correlaciones *in vitro-in vivo*. Este término hace referencia generalmente a una correlación entre la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de absorción in vivo (disponibilidad sistémica).

La velocidad de disolución se determina en un Aparato de disolución según la USP.

La absorción del fármaco se mide usualmente mediante métodos farmacocinéticos.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

IVVC

Introducción

Absorción In Vivo

Correlaciones

Normativas reguladoras

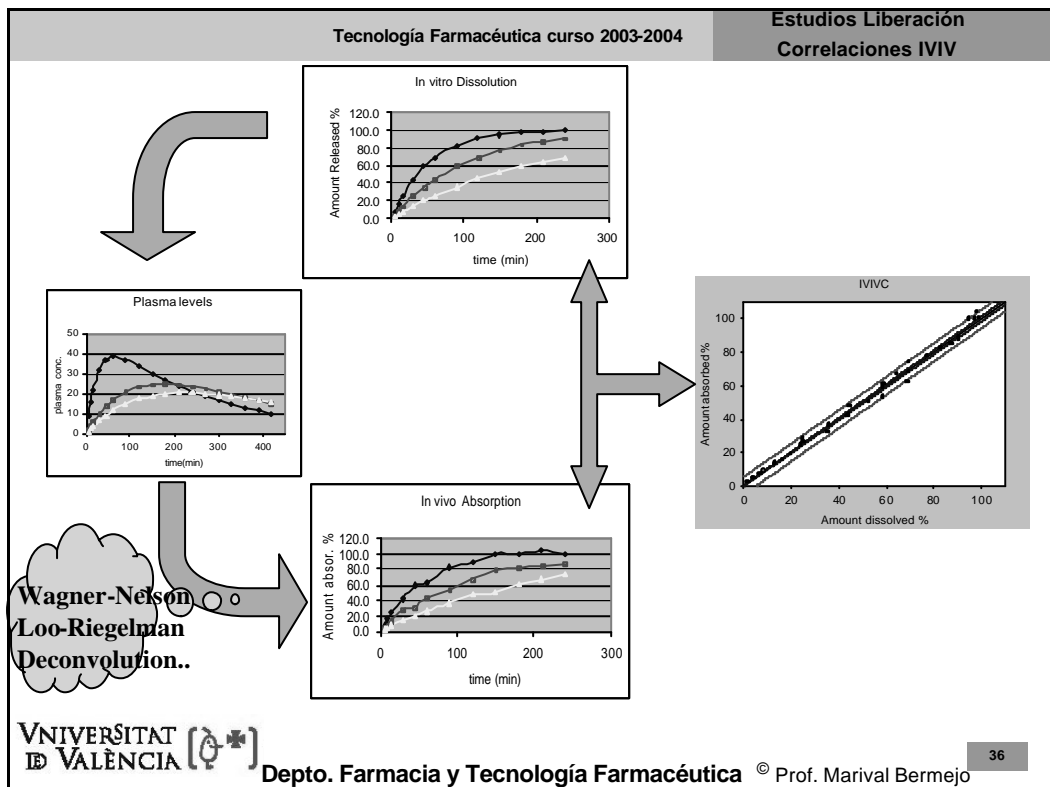
BA/BE Normativas

Referencias

← →

ODS.7a.1

- The main objective of developing and evaluating an IVIVC is to establish the **dissolution test as a surrogate** for human bioequivalence studies, which may reduce the number of bioequivalence studies performed during the initial approval process as well as with certain scale-up and post approval changes.



Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

"Primera ley de la absorción de fármacos"

$$J = \frac{1}{A} \frac{dM}{dt} = P_{eff} \cdot C_w$$

$$J^{Max} = P_{eff} \cdot C_s$$

La máxima absorción se produce cuando $C_w = C_s$, la solubilidad del compuesto.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Vaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.8c.2

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Fracción Absorbida

Valores experimentales de fracción absorbida frente a permeabilidad humana

Fracción absorbida, Fa (%)

Permeabilidad humana ($10^{-4}, \text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$)

Log (100 - Fa)

$P_m (10^{-4}, \text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$

línea teórica

- D-glucose
- Ketoprofen
- △ Naproxen
- ◇ Antipyrine
- ◇ Piroxicam
- L-leucine
- P henylalanine
- Benserazide
- △ L-dopa
- ▽ Propranolol
- ▽ Metoprolol
- ▽ Terbutaline
- Ranitidine
- ◇ Cimetidine
- △ Atenolol
- ▽ Furosemide
- ◇ Enalaprilate

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Modelo "Bien agitado"

Fracción Absorbida

Resumen

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.5b.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

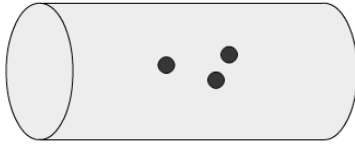
Predicción de la fracción de dosis absorbida en humanos

Predecir la absorción para un fármaco insoluble requiere la consideración de dos procesos, la disolución de las partículas y la absorción del fármaco.

El tiempo de tránsito intestinal limita el tiempo disponible para la absorción.

El fármaco debe disolverse para atravesar la membrana intestinal durante este tiempo.

El cociente entre el tiempo de disolución del fármaco y el tiempo de tránsito intestinal determina la magnitud de la absorción.



Disolución

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución partículas

Tránsito y absorción

Números adimensionales

Fracción absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.7a.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Ecuaciones diferenciales adimensionales para describir el balance de masa total en el tubo

$$\frac{dr^*}{dt^*} = -\frac{Dn(1-C^*)}{2r^*}$$

$$\frac{dC^*}{dt^*} = \frac{3}{2}DoDnr^*(1-C^*) - 2AnC^*$$

$$t_{diss} = \frac{r_0^2 \rho}{2DC_s} \quad t_{abs} = \frac{R}{P_{eff}}$$

$$Dn = \frac{t_{res}}{t_{diss}} \quad An = \frac{t_{res}}{t_{abs}}$$

$$Do = \frac{Dosis / V_0}{C_s}$$

Estas ecuaciones se resuelven numéricamente para obtener la fracción absorbida en función de Do, Dn y An.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución partículas

Tránsito y absorción

Números adimensionales

Fracción absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.7c.3

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución particulas

Tránsito y absorción

Numeros adimensionales

Fración absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.7d.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Número de Absorción, An:

Parámetro fisiológico que puede estimarse mediante experiencias en humanos o en animales.

Caudal (velocidad de flujo), Q

$$t_{res} = \frac{V}{Q} = \frac{\pi R^2 L}{Q}$$

$$An = \frac{P_{eff} \pi R L}{Q} = \frac{P_{eff} t_{res}}{R}$$

Por lo tanto:

$$An = \frac{t_{res}}{t_{abs}}$$

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución particulas

Tránsito y absorción

Numeros adimensionales

Fración absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.7d.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Número de Dosis, Do:

Do = concentración de dosis / solubilidad
= $\frac{\text{Dosis}}{\text{volumen ingerido con la dosis solubilidad}}$

Para un fármaco de alta solubilidad, la máxima dosis se disuelve en 250 mL. Vs, es el volumen necesario para disolver la dosis mayor.

$V_s = \text{dosis} / C_s < 250 \text{ ml.}$

$Do = \text{dosis} / C_s / 250 \text{ ml} < 1$

Si un compuesto es muy soluble y tiene una dosis baja el número de dosis Do no es un parámetro crítico.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución particulares

Tránsito y absorción

Numeros adimensionales

Fración absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

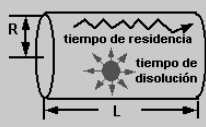
PRED.7d.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Número de disolución, Dn:



$D_n = \frac{\text{tiempo de residencia}}{\text{tiempo de disolución}} = \frac{t_{res}}{t_{diss}}$

t_{res} = tiempo de residencia en intestino delgado

donde:
D = difusividad
Cs = solubilidad
r = radio inicial de las partículas de fármaco
 ρ = densidad del compuesto

$t_{diss} = \frac{r_0^2 \rho}{2DC_s}$

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución particulares

Tránsito y absorción

Numeros adimensionales

Fración absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptores Moleculares

Referencias

PRED.7d.1

Modern Biopharmaceutics V6

MB Modules Calculation Tools Capsugel Library Quiz Glossary Index EXIT

Parameters:

Dose, mg Dose = 100.000 1.000 ————— 1000.000
 Reset min and max values:

Radius of particle, μm $r = 25.000$ 1.000 ————— 100.000
 Reset min and max values:

Solubility, mg/ml $C_s = 0.010$ 0.001 ————— 0.100
 Reset min and max values:

Permeability, cm/s $P_{\text{eff}} = 1.000 \times 10^{-4}$ 0.100 ————— 5.000
 Reset min and max values:

Residence time, hr $t_{\text{res}} = 3.000$ 1.000 ————— 5.000
 Reset min and max values:

Density, mg/ml $\rho = 1200$

Diffusion coefficient, cm^2/s $D = 5.000 \times 10^{-6}$

Small intestinal radius, cm $R = 1.750$

Initial volume intake, ml $V_0 = 250.000$

T absorption = 4.861 hr
T dissolution = 20.833 hr

An = 0.617
Do = 40.000
Dn = 0.144

Dimensionless Groups

Fa versus An

Wagner Nelson

Dissolution

Pharmacokinetics

An = $\frac{P_{\text{eff}} t_{\text{res}}}{R}$

Do = $\frac{\text{Dose} / V_0}{C_s}$

Dn = $\frac{2 D C_s t_{\text{res}}}{r^2 \rho}$

Default Values

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

¿Cómo se estima la fracción de dosis absorbida, Fa? - Ejemplo

Para la Digoxina:

Número de Absorción, An = 9.0
 Número de Dosis, Do = 0.08
 Número de Disolución, Dn = 0.35

Según la gráfica se estima una Fa de 0.58 o 58%

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa: Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa: Caso Insoluble

Modelo del tubo

Disolución partículas

Tránsito y absorción

Números adimensionales

Fracción absorbida

Ejemplos

BCS

Descriptorios Moleculares

Referencias

PREL.71.3

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

BCS es una clasificación de solubilidad y permeabilidad

Los fármacos se dividen en clases de solubilidad y permeabilidad en base a los factores limitantes en la primera ley de Fick.

Por tanto para un fármaco de baja permeabilidad, la permeabilidad es le paso limitante en su absorción.

Para un fármaco de baja solubilidad y alta permeabilidad, la solubilidad y la disolución serán los pasos limitantes. Por ello la correlación *in vitro in vivo* dependerá de la clase del fármaco.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Yaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor Moleculares

Referencias

PRED.8c.3

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Fármaco de alta permeabilidad

La permeabilidad se determina:

- Perfusión en humanos
- Perfusión en animales
 - in situ
 - ex vivo
- Cultivos de tejidos
- Predicciones in silico

Para un fármaco de alta permeabilidad:

- Fa > 90%
- La permeabilidad no limita la absorción
- La disolución (liberación) controlará la absorción
- Disolución rápida: bioexenciones basadas en la disolución

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Yaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor Moleculares

Referencias

PRED.8c.5

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Fármaco de alta solubilidad

Para un fármaco de alta solubilidad, la máxima dosis se disuelve en un vaso del agua (8 onzas, ~250 ml) con pH = 1 - 7.5 (6,8)

Número de Dosis, Do:

$$Do = \frac{\text{Dosis}}{\text{volumen ingerido con la dosis}} \times \text{solubilidad mínima}$$

Vs, es el volumen necesario para disolver la dosis mayor:

$$Vs = \text{dosis} / Cs < 250 \text{ ml.}$$

$$Do = \text{dosis} / Cs / 250 \text{ ml} < 1$$

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Vaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor Molecular

Referencias

PRED.8c.7

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Para fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad el vaciado gástrico es limitante.

Corazón

Hígado

Absorción del fármaco

Estómago

FÁRMACO

Cesión del fármaco desde la forma farmacéutica

Disolución del fármaco

TRANSPORTE EN LA MEMBRANA

Recto

Boca

Rápida

Vaciado gástrico limita la absorción

Intestino delgado

Intestino grueso

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Vaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor Molecular

Referencias

PRED.8d.1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

BCS es una clasificación de solubilidad y permeabilidad

Clase	Permeabilidad	Solubilidad	Correlación IVVC: posibilidad
Clase I	Alta	Alta	No se esperan correlaciones IVVC si la disolución es rápida. El vaciado gástrico es limitante.
Clase II	Alta	Baja	Posibilidad de correlación IVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> salvo que la dosis sea muy alta.
Clase III	Baja	Alta	Igual que para la clase I. Las correlaciones dependerán del perfil de permeabilidad intestinal a lo largo del tracto GI.
Clase IV	Baja	Baja	No se espera obtener o son limitadas las correlaciones IVIV.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Vaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor
Moleculares

Referencias

PRED.8c.4

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mb Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

BCS : Bioexenciones

El BCS proporciona las bases para solicitar un exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (bioexenciones).

- Solubilidad
 - Alta solubilidad** cuando la dosis superior es soluble en 250 mL de agua en el ámbito de pH de 1 a 7.5 a 37 °C
- Permeabilidad
 - Alta permeabilidad** cuando la magnitud de absorción en humanos es 90% de la dosis.
- Disolución
 - Disolución rápida** cuando el 85% se disuelve en 30 mins. En 0.1 HCL, y tampones a pH 4.5 y 6.8.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa : Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa : Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Vaciado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor
Moleculares

Referencias

PRED.8e.1

