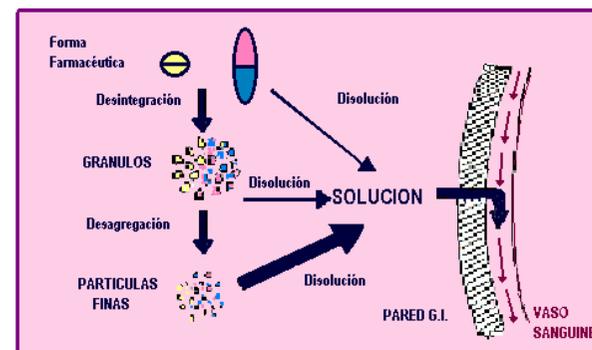
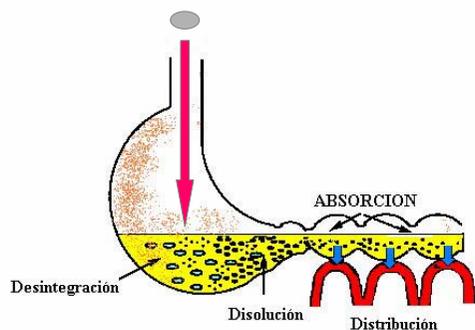


Tema 25. Estudios de liberación. Correlaciones in vitro in vivo
Sistema de clasificación biofarmacéutico. BCS



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.

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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.

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) **5**
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

- 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

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) **6**
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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

Módulo: **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 físicoquímicos
 Factores de la formulación
 Ensayo
 Cesión controlada
 CR Tipos
 Tránsito GI
 M/V/C
 B.A.B.E Normativas
 Referencias

QDS 3f.1

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) **7**
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

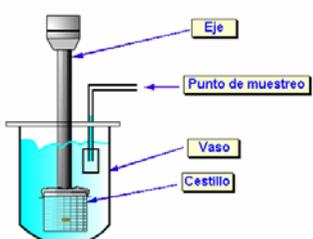
Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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

Módulo: **Sistemas de administración oral**

USP/NF Pruebas de disolución

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



Eje

Punto de muestreo

Vaso

Cestillo

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
 Formas de administración Oral
Disolución
 Introducción
 Historia
 Teoría
 Factores físicoquímicos
 Factores de la formulación
 Ensayo
 Cesión controlada
 CR Tipos
 Tránsito GI
 M/V/C
 B.A.B.E Normativas
 Referencias

QDS 3f.2

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) **8**
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

USP/NF Pruebas de disolución

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

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
Formas de administración Oral
Disolución
Introducción
Historia
Teoría
Factores fisiológicos
Factores de la formulación
Ensayo
Cesión controlada
CR Tipos
Tránsito GI
MVC
BA-BE Normativas
Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) **Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica** © Prof. Marival Bermejo 9

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

USP/NF Pruebas de disolución

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

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
Formas de administración Oral
Disolución
Introducción
Historia
Teoría
Factores fisiológicos
Factores de la formulación
Ensayo
Cesión controlada
CR Tipos
Tránsito GI
MVC
BA-BE Normativas
Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) **Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica** © Prof. Marival Bermejo 10

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Aparato USP 4. Dispositivo de flujo continuo

Filter Head
Glass Microfiber Filter
Cylindrical section
Mesh Filter
Bead
Piston Pump
Peristaltic Pump
Uv-Vis Spectrophotometer
Dissolution medium

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) **Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica** © Prof. Marival Bermejo 11

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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.

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) **Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica** © Prof. Marival Bermejo 12

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%

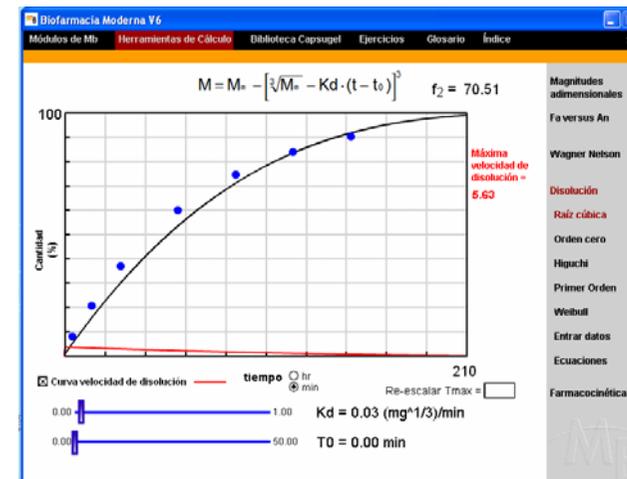
$$Q = \frac{\text{Cantidad de fármaco disuelto} \times 100}{\text{Cantidad declarada}} = \% \text{ disuelto}$$

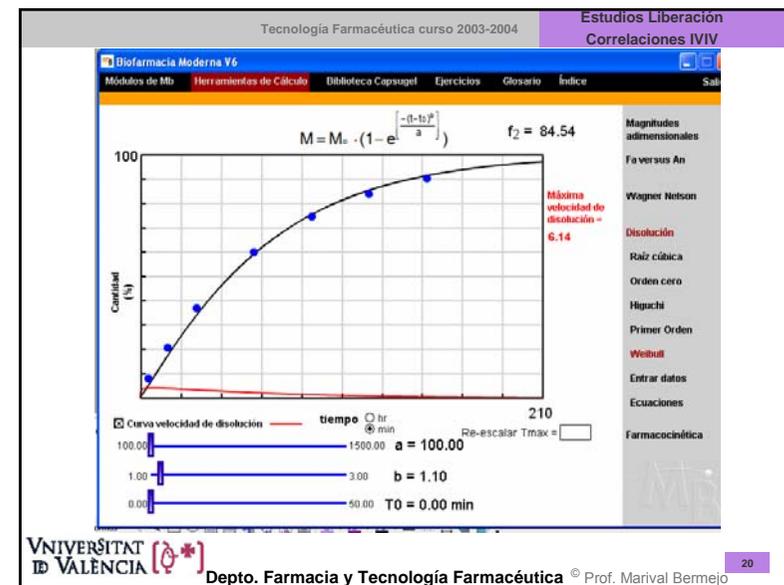
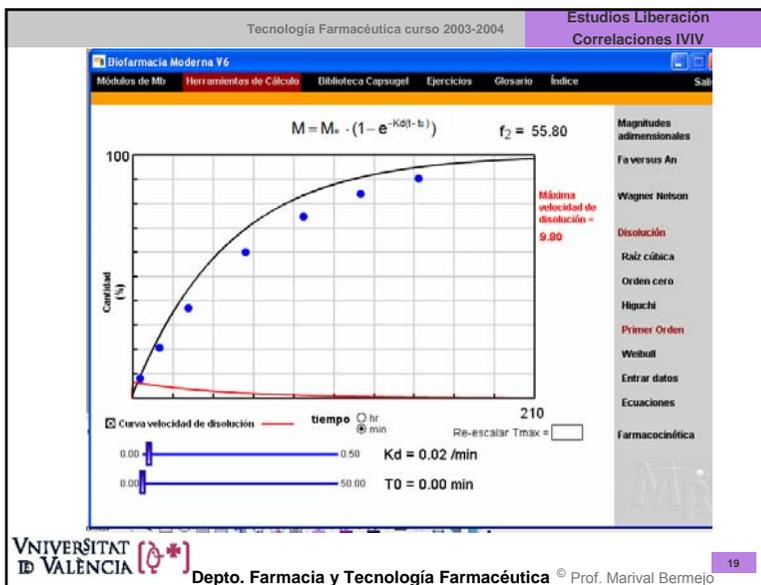
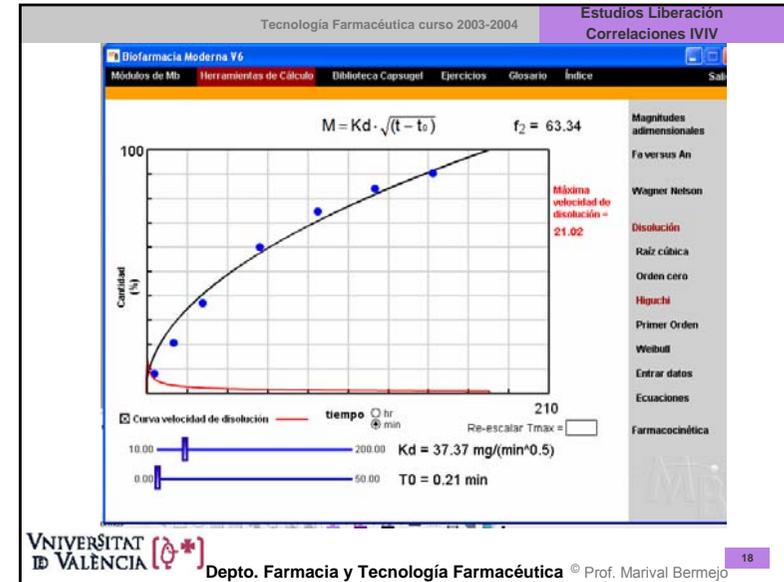
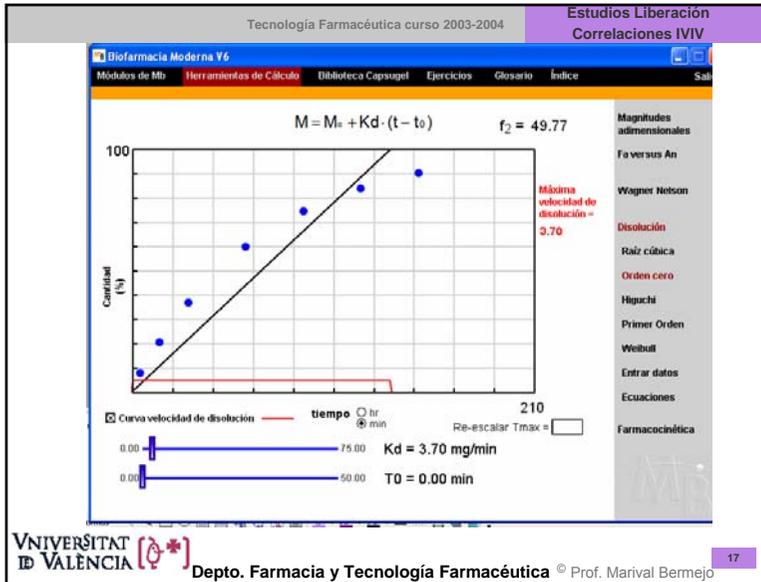
Estudios de Cinética de Disolución

- 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





Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Weibull b=1---Primer orden

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 21

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Biofarmacia Moderna V6

Modelo:	Ecuación de disolución: M(t)	Ecuación de velocidad: dM/dt
Raíz cúbica	$M = M_{\infty} - \left[\sqrt[3]{M_{\infty} - K_d \cdot (t - t_0)} \right]^3$	$\frac{dM}{dt} = 3K_d \left[\sqrt[3]{M_{\infty} - K_d(t - t_0)} \right]^2$
Orden cero	$M = M_{\infty} + K_d \cdot (t - t_0)$	$\frac{dM}{dt} = K_d$
Higuchi	$M = K_d \cdot \sqrt{(t - t_0)}$	$\frac{dM}{dt} = \frac{K_d}{2} (t - t_0)^{-1/2}$
Primer Orden	$M = M_{\infty} \cdot (1 - e^{-K_d(t-t_0)})$	$\frac{dM}{dt} = M_{\infty} K_d e^{-K_d(t-t_0)}$
Weibull	$M = M_{\infty} \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{a} \right)^b} \right)$	$\frac{dM}{dt} = \frac{M_{\infty} K_d (t - t_0)^{b-1}}{a} e^{-\left(\frac{t-t_0}{a} \right)^b}$

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 22

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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, $a = Td^b$ siendo Td el tiempo necesario para disolver el 63.2% del fármaco en la forma farmacéutica. b= factor de forma.

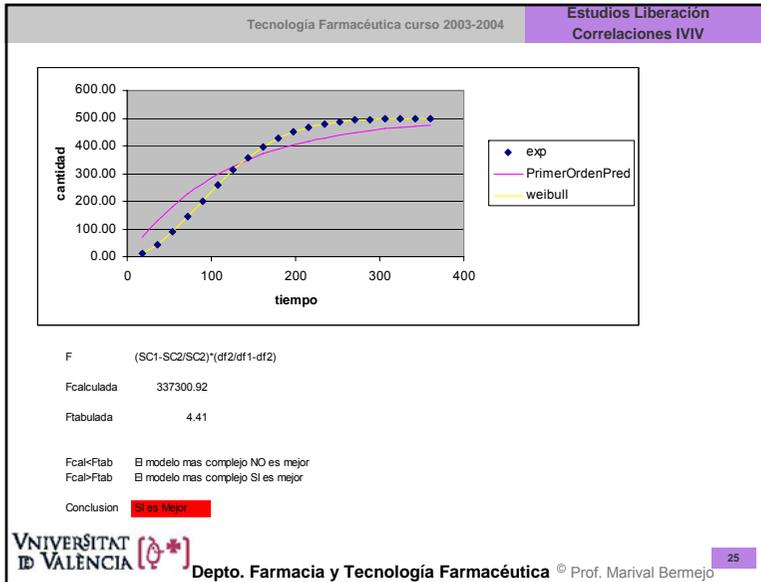
La ecuación de primer orden es un caso particular de la ecuación de weibull cuando b=1

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 23

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

tiempo (mins)	(Cantidad mg)	Pred Primer orden	Residuales*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=	60656.12	SC=	2.70
kd=	0.01			a=	1.899988653
				b=	10001.13046
AIC=		218.66	AIC=	23.89	
r=		0.9912		1.0000	

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 24



Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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

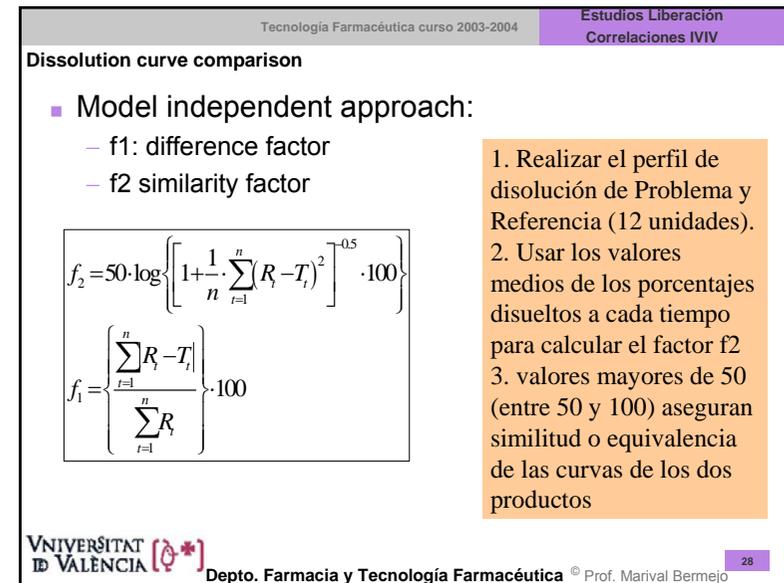
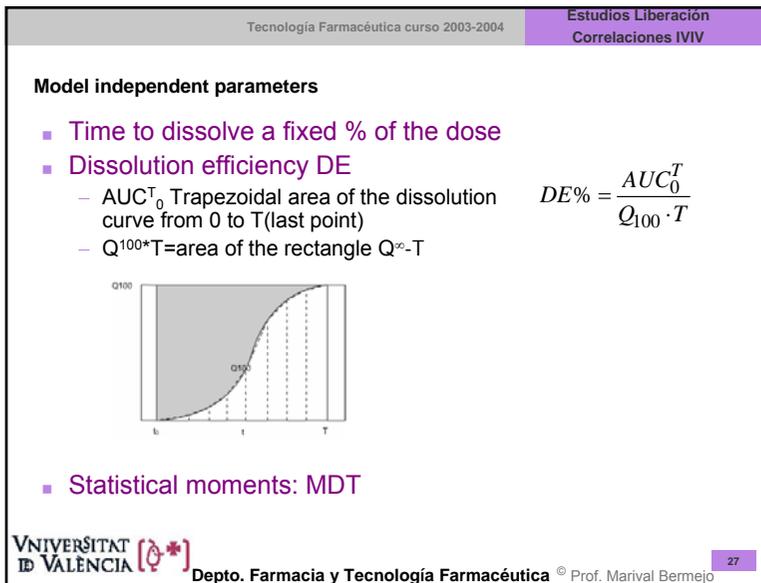
Par	EE	CV%	QINF	par	EE	CV%	QINF	Parametro	EE	
QINF	79.33	4.02	5.06	QINF	78.903599	2.168806	2.75	QINF	75.152774	1.581212
TD	8.21	0.97	11.77	KD	0.122835	0.010862	8.84	KD	0.153178	0.000294
BETA	0.97823	0.155308	15.88							

Modelo	WCSS	SSR	WSSR	S	DF	QRRR_OBS	AIC	SC
CSS	61823.3							
WCSS	61823.3							
SSR	5715.82							
WSSR	5715.82							
S	8.40034							
DF	81							
QRRR_OBS	0.9627							
AIC	732.68348							
SC	739.97593							

Modelo	WCSS	SSR	WSSR	S	DF	QRRR_OBS	AIC	SC
CSS	61823.3							
WCSS	61823.3							
SSR	5840.81							
WSSR	5840.81							
S	8.43975							
DF	82							
QRRR_OBS	0.9617							
AIC	732.50046							
SC	737.36209							

Modelo	Fcalc	numerador	denom	p
Weibull vs FO	1.23	70.5657	0.0174	0.8953
Diferencias No Significativas				
Weibull vs Raiz	1.771	124.99	1.771	0.1870
Diferencias No Significativas				

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 26



Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

- 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

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 29

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Curve comparison

- 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

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 30

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Tmin	Ref	Test	(R-T) ²	$A = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{i=n} (R_i - T_i)^2$	$B = \sqrt{A+1}$	$C = 1/B$	$f_2 = 50 \cdot \log_{10}(100 \cdot C)$
5	14.6	11.5	9.6				
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				

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 31

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Dissolution test

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

Keep It Short and Simple

BCS

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 32

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

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.

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 33

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Correlaciones *In Vitro - In Vivo*

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cesación controlada

CR Tipos

Tránsito GI

IVIVC

Introducción

Absorción In Vivo

Correlaciones

Normativas reguladoras

BABE Normativas

Referencias

La "Food and Drug Administration" define la correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC) 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.

ODS 7a.1

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 34

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

- 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.

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 35

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

In vitro Dissolution

Amount Released %

time (min)

Plasma levels

plasma conc.

time (min)

In vivo Absorption

Amount absor. %

time (min)

IVIVC

Amount absorbed %

Amount dissolved %

Wagner-Nelson
Loo-Riegelman
Deconvolution..

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 36

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IV

Biofarmacia Moderna V6

Modulos de M: 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
 Yacimiento Gástrico
 Bioesencias clase I
 Clases II y III
 Descriptores Moleculares
 Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 37

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IV

$J = P \cdot C$

Permeability

Solubility and Dissolution rate In vivo
 Luminal degradation

- Same dissolution profile
- Formulation components do not alter permeability or intestinal transit

Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. 12(3):413-20, 1995

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 38

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IV

Permeability	Class I: HS/HP Verapamil, Propranolol, Metoprolol	Class II: LS/HP Carbamazepine, Ketoprofen, Naproxen
	Class III: HS/LP Ranitidine, Cimetidine, Atenolol	Class IV: LS/LP Furosemide, Hydrochlorothiazide

Volume of aqueous buffer to dissolve the highest dose

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 39

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IV

Permeability classification

- What is a good permeability?
- How can we estimate intestinal permeability?

$$F = Fa \cdot (1 - E_g) \cdot (1 - E_h)$$

E_g = gut first-pass effects
 E_h = liver first-pass effects

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 40

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Module: Predicción de la Absorción Oral

Fármaco de alta permeabilidad

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa: Caso Soluble

Calculando la biodisponibilidad

Fa: Caso Insoluble

BCS

Desarrollo de Fármacos

Aspectos Bioequivalencia

Fundamentos BCS

Validado Gástrico

Bioexenciones clase I

Clase II y III

Descriptor Molecular

Referencias

La permeabilidad se determina:

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

Para un fármaco de alta permeabilidad:

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

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 41

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Permeability

Human Perfusion Study

Introduce a gastric tube. It removes any excess gastric fluid that will accumulate during the experiment.

AIMS, Objectives and Prerequisites

Permeability

- Rat
- Dog
- Human
- Case - 2

Estimating Absorption

Estimating Availability

Predicting F_a

IVIV

BCS

References

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Panhemas et al. Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 42

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Modern Biopharmaceutics V6

MB Modules Calculation Tools Capsugel Library Quiz Glossary Index Print Screen EXIT

Module: Predicting F_a

High Permeability Drug

High permeability → well absorbed → $F_a > 90\%$

To have the fraction absorbed > 90%, a compound would need to have a human permeability about 1.5×10^{-4} cm²/sec.

AIMS, Objectives and Prerequisites

Introduction

Theory

Permeability

Fa: Soluble Case

Estimating Availability

Fa: Insoluble Case

BCS

Drug Development

Bioequivalence Viewed

BCS Basis

Gastric Emptying

Class I Waivers

Class II and III

Molecular Descriptors

References

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 43

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Module: Predicción de la Absorción Oral

Fracción Absorbida

Valores experimentales de fracción absorbida frente a permeabilidad humana

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introduction

Teoría

Permeabilidad

Fa: Caso Soluble

Modelo "bien agitado"

Fración Absorbida

Resumen

Calculando la biodisponibilidad

Fa: Caso Insoluble

BCS

Descriptor Molecular

Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 44

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Permeability in Rat Jejunum and F_{abs} In Humans

▲ PREDNISOLONE
 ● PROPANLOL
 ○ ASPIRIN
 △ CEPHALEXIN - 250 mg
 □ CEFATRIZINE - 500 mg
 ○ CIMETIDINE
 ○ PENICILLIN V
 ● CEFATRIZINE - 1000 mg
 ■ METHYLDOPA
 × CEFUROXIME
 — THEORETICAL LINE

Experiment

Fig. 1. Plot of the fraction dose absorbed (%) versus the mean dimensionless intestinal wall permeability. Wall permeabilities were calculated from steady-state rat intestinal perfusion experiments.

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Pharm. Res., 5 651, 1988
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 45

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Caco-2 monolayers

Apical flux (AP) Basolateral flux (BL)

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = P_{ef} \cdot C \cdot S$$

$P_{eff} = \frac{b}{A \cdot C}$
 b=slope
 A=insert surface
 C=initial concentration

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*)
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

$$F_a = 1 - e^{-(2 \cdot A_n)}$$

Absorption number A_n

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

A high Permeability value ensures that the drug is completely absorbed during its residence time in intestine. (in absence of formulation factors)

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*)
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 47

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Número de Absorción, A_n :
 Parámetro fisiológico que puede estimarse mediante experiencias en humanos o en animales.

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

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

Por lo tanto:
 $A_n = \frac{t_{res}}{t_{abs}}$

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*)
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 48

- Solubility: How much is enough?
- Dissolution and solubility in what?

Exemption criteria of *IN VIVO* studies^{UE}

- High solubility:
 - When the active substance is highly soluble, the product **could be in general exempted** from in vivo BE studies.
 - The amount contained in the **highest dose strength** of an IR product is dissolved in 250 mL of each of three buffers within the range of pH 1-8 at 37°C (preferably pH 1.0, 4.6, 6.8)

Solubility: Dose/solubility ratio and Do dose number

- D/S Gives the volume necessary to dissolve the given dose of the active substance
- Do

$$D_o = \left(\frac{\overset{\text{Dose}}{D}}{C_s} \right) / 250$$

Drug solubility

High solubility ensures that solubility is not likely to limit the dissolution and therefore absorption.

Número de Dosis, Do:

Do = concentración de dosis / solubilidad
= Dosis / 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.

Vs = dosis / Cs < 250 ml.

Do = dosis / Cs / 250 ml < 1

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

Núm	Dn, An
	s, Do
	ón, Dn

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Bioesencias clase I

Clase II y III

Descriptor Molecular

Referencias

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 = Dosis / volumen ingerido con la dosis solubilidad mínima

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

Vs = dosis / Cs < 250 ml.

Do = dosis / Cs / 250 ml < 1

PRED.Dg.7

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 53

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Solubility: Dose/solubility ratio and Do dose number

Drug	Dose (mg)	Cs,min (mg/ml) ^a	D/S ^b (ml)	Do ^c	Dn ^d	Dissolution time (hr)
Piroxicam	20	0.007	2857.14	11.43	0.10	29.76
Gluburide	10	0.0034	2941.18	11.76	0.05	61.27
Cimetidine	800	6.000	133.33	0.53	86.40	0.03
Chlorthiazide	500	0.786	636.13	2.54	11.32	0.27
Digoxin	0.5	0.024	20.83	0.08	0.35	8.68
Griseofulvin	500	0.015	33333.3	133.3	0.22	13.89
Carbamazepine	200	0.26	769.23	3.08	3.74	0.80

a. Minimum solubility, pH 1.2 - 7.5
b. Volume to dissolve minimum dose
c. Dose Number, Do = Dose/Vo/Cs, Vo = 250 ml
d. Dn = tres*2DCs(min)/rho*o²
rho = 25 μm, D = 5x10⁻⁶ cm²/sec, rho = 1.2 gm/ml, tres = 3 hr

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 54

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Bioesencias clase I

Clase II y III

Descriptor Molecular

Referencias

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

Corazón

Hígado

Recto

Estómago

Absorción del fármaco

FÁRMACO

Cesión del fármaco desde la forma farmacéutica

Disolución del fármaco

TRANSPORTE EN LA MEMBRANA

Intestino delgado

Intestino grueso

Boca

Rápida

Vaciado gástrico limita la absorción

PRED.Dg.1

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 55

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Modern Biopharmaceutics V6

Calculation Tools

Capsugel Library

Quiz

Glossary

Index

Print Screen

EXIT

Gastric Emptying Limited Absorption

- High permeability → Absorption half-time is short
- Gastric emptying rate is the *slow* step in the absorption process
- Gastric half emptying time, T50 ~ 15 min

Gastric Emptying Time for 60% Fluid Emptying, T50: Human

50 ml

200 ml

Gastric Motility Phase

AIMS, Objectives and Prerequisites

Introduction

Theory

Permeability

Fa: Soluble Case

Estimating Availability

Fa: Insoluble Case

BCS

Drug Development

Bioequivalence View

BCS Basis

Gastric Emptying

Class I Walvers

Class II and III

Molecular Descriptors

Referencias

PRED.Dg.2

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 56

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Dissolution rate: Dn dissolution number

Diffusivity $5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

Solubility mg/mL

Residence time in small intestine $\sim 180 \text{ min}$

$$Dn = \left(\frac{3D}{r^2} \right) \cdot \left(\frac{C_s}{\rho} \right) \cdot (T_{res}) = \frac{T_{res}}{T_{diss}}$$

Particle radius $\sim 25 \mu\text{m}$

Density $\sim 1.2 \text{ mg/mL}$

Time required for Complete dissolution

Rapid dissolution ensures that in vivo dissolution is not likely to be the rate limiting step

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 57

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Predicción de la Absorción Oral

Número de disolución, Dn:

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

$t_{res} = \text{tiempo de residencia en intestino delgado}$

donde:
 $D = \text{difusividad}$
 $C_s = \text{solubilidad}$
 $r = \text{radio inicial de las partículas de fármaco}$
 $\rho = \text{densidad del compuesto}$

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 58

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Exemption criteria of IN VIVO studies

UE-EMEA

- Rapid dissolution:
 - Demonstrate similarity of dissolution profile between test and reference in each of three buffers within the range of pH 1-8 at 37°C (preferably pH 1.0, 4.6, 6.8).
 - In cases where more than 85% of the active substance are dissolved within 15 minutes, the similarity of dissolution profiles may be accepted as demonstrated.

USA-FDA

- Rapidly dissolving
 - When no less than the 85% of the labeled amount of the drug substance dissolves within 30 mins using USP apparatus I (100 rpm) or II (50 rpm) in a volume of 900 mL or less in each of the following media 0.1 N HCL, (or SGF without enzymes) pH4.5 buffer, pH 6.8 buffer or SIF (without enzymes).

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 59

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

EMEA/CPMP and FDA/BCS

- High solubility, pH 1-8 (6.8)
- Linear and complete absorption
- Rapid dissolution ($T_{85} < 30 \text{ min}$, pH=1.0, 4.6, 6.8)
- Excipients well established (not large doses)
- Excluded drug with risks of therapeutic failures

- High solubility, pH 1-7.5 (6.8)
- High permeability (Fabs > 90%)
- Rapid dissolution ($T_{85} < 30 \text{ min}$, pH=1.2, 4.5, 6.8)
- Excipients currently approved for IR Dosage Forms (FDA Inactive Ingredients List)
- Non-Narrow Therapeutic Index drugs

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 60

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biowaivers and BCS classes

- Class I: High S High P, rapidly dissolving
- Low $D_o < 1$
- High A_n
- High D_n

Candidates for Biowaiver

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 61

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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.

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 62

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biowaivers and BCS classes

- Class II: Low S High P,
 - Absorption likely to be limited by in vivo dissolution
- $D_o > 1$
 - Causes of Low S classification
 - 250 mL is conservative
 - solubility at pH 6.8 more relevant...
- High A_n
- D_n
 - In vivo diss can be estimated in vitro if there is a validated IVIVC

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 63

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

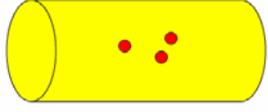
Predicción de la fracción de dosis absorbida en humanos

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

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 64

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

Modulos 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 particular
Tránsito y absorción
Números adimensionales
Fracción absorbida
Ejemplos
BCS
Descriptorios Moleculares
Referencias

PRED.7d.3

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 65

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

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

Modulo: Predicción de la Absorción Oral

Números adimensionales

Número de Absorción, An

Número de Dosis, Do

Número de Disolución, Dn

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
Introducción
Teoría
Permeabilidad
Fa: Caso Soluble
Calculando la biodisponibilidad
Fa: Caso Insoluble
Modelo del tubo
Disolución particular
Tránsito y absorción
Números adimensionales
Fracción absorbida
Ejemplos
BCS
Descriptorios Moleculares
Referencias

PRED.7d.1

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 66

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Modern Biopharmaceutics V6

MB Modules Calculation Tools Capsugel Library Quiz Glossary Index EXIT

Parameters:

Dose, mg Dose = 100.000

Radius of particle, µm r = 25.000

Solubility, mg/ml C_s = 0.010

Permeability, cm/s P_{eff} = 1.000 × 10⁻⁴

Residence time, hr t_{res} = 3.000

Density, mg/ml ρ = 1200

Diffusion coefficient, cm²/s D = 5.000 × 10⁻⁶

Small intestinal radius, cm R = 1.750

Initial volume intake, ml V₀ = 250.000

Dimensionless Groups

Fo versus An

Wagner Nelson

Dissolution

Pharmacokinetics

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

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

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

T absorption = 4.861 hr
T dissolution = 20.833 hr

An = 0.617
Do = 40.000
Dn = 0.144

Default Values

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 67

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Biofarmacia Moderna V6

Modulos 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 particular
Tránsito y absorción
Números adimensionales
Fracción absorbida
Ejemplos
BCS
Descriptorios Moleculares
Referencias

PRED.7f.3

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 68

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Biofarmacia Moderna V6

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
 Introducción
 Teoría
 Permeabilidad
 Fa: Caso Soluble
 Calculando la biodisponibilidad
 Fa: Caso Insoluble
 BCS
 Desarrollo de fármacos
 Aspectos Bioequivalencia
 Fundamentos BCS
 Vacío Gástrico
 Bioequivalencia clase I
 Clases II y III
 Descriptores Moleculares
 Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 69

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Modern Biopharmaceutics™

Version 6 WITH CAPSUGEL LIBRARY

TSRL inc
 Copyright © 2003 by TSRL, Inc.

Gordon L. Amidon, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA
 Marival Bermejo, University of Valencia, Valencia, Spain
 Produced by Judy C. Price

www.tsrlinc.com

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 70

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Ventajas de la liberación controlada

- > Alcanzar niveles plasmáticos relativamente constantes
- > Reducir la frecuencia de las administraciones
- > Reducir los efectos secundarios
- > Aumentar la adherencia al tratamiento
- > Mejorar el aprovechamiento de la dosis

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 71

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Consideraciones PK

$$Q_m \xrightarrow{K_0} Q \xrightarrow{k_{el}} Q_{el}$$

$$C = \frac{K_0}{k_{el} \cdot V_d} (1 - e^{-k_{el} \cdot t})$$

$$Q_m \xrightarrow{k_l} Q \xrightarrow{k_{el}} Q_{el}$$

$$C = \frac{k_l \cdot Q_m \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_l \cdot t})}{V_d \cdot (k_l - k_{el})}$$

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 72

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación
Correlaciones IVIV

Microparticulares

- DISOLUCIÓN
- DESORCIÓN
- DIFUSIÓN

Matriciales

- REPARTO
- INTERCAMBIO IÓNICO
- ACTIVACIÓN

Difusión:

- Permeación en membrana
- Difusión a través matriz
- Mixto matriz-membrana

Activación:

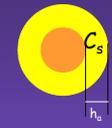
- Presión osmótica
- Presión de vapor

73

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

SISTEMAS MICROPARTICULARES

Controlados por disolución

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S \cdot D \cdot C_s}{h_d} \quad D \approx \frac{1}{\eta}$$


- S**...Aumento de tamaño de partícula
 - ▣ Suspensión **macrocristales**
- C_s**...Formas o derivados de menor solubilidad
 - ▣ Selección del **polimorfo menos soluble**
 - ▣ Formación de **sales**, ej. penicilina G procaína, penicilina G benzatina
 - ▣ Formación de **ésteres**, ej. hormonas esteroideas
 - ▣ Formación de **complejos**, ej. insulina-Zn
- η**...Adición de viscosizantes, ej. penicilina g procaína viscosizada con povidona

V.M.S

SISTEMAS MICROPARTICULARES

Controladas por desorción



Adsorbente

+



Fármaco

\rightleftharpoons



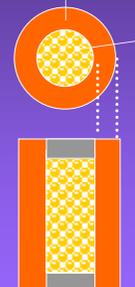
Adsorbente

Vacuna adsorbida	Antígeno	Adsorbente
• Tétanos	toxoides tetánico formolizado	$Al(OH)_3$ $PO_4 \cdot Al \cdot H_2O$ ó $(PO_4)_2Ca$
• Difteria	toxoides diftérico formolizado	
• Tosferina	suspensión de células inactivadas de <i>Bordetella pertussis</i>	

F.E., 1ª Edición, 1997. V.M.S

SISTEMAS MATRICIALES

Permeación a través de membrana polimérica



Polímero de recubrimiento

Partículas sólidas o fármaco en dispersión

Forma
Cápsula o esférica

Tecnología

Membrana

- No porosa,
- Microporosa
- Semipermeable (Silicona, EVAc)

Elaboración

- Encapsulación
- Extrusión
- Moldeado

V.M.S

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 **Estudios Liberación Correlaciones IVIV**

Difusión en membrana

Liberación

$$\frac{Q}{t} = \frac{P_{m/r} \cdot P_{a/m} \cdot D_a \cdot D_m}{P_{m/r} \cdot D_m \cdot h_a + P_{a/m} \cdot D_a \cdot h_m} \cdot C_R$$

Cantidades de *levonorgestrel* liberadas a partir de formas de implantación subcutáneas *Norplant II*.
Adaptado de: Robertson D.N. "Implantable levonorgestrel rod systems" en *Long acting Contraceptive Delivery Systems*, Harper and Row, Philadelphia, 1,1984.

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 77

SISTEMAS MATRICIALES

Difusión a través de matriz polimérica

Matriz

- Hidrófoba no degradable
EVAc, silicona
- Hidrófoba biodegradable
PLA-PGA, poli-ortoésteres, poli-anhidridos
- Hidrófila
pHEMA (activación)

V.M.S

Difusión a través de matriz polimérica **SISTEMAS MATRICIALES**

Matriz polimérica lipófila (no hincha)

$$Q = \left(C_R - \frac{C_p}{2} \right) \cdot h_p$$

$$h_p = f(t, D_p, C_R, C_p)$$

$$t_{trans} = f(C_R, C_S, K, D_p, D_a, \varepsilon, \theta, h_a)$$

V.M.S

SISTEMAS MATRICIALES

Hidratación

Dispersión de fármaco en polímero

Obtención

- Encapsulación
- Dispersión

Liberación

- Difusión a través de matriz:

$$Q = f(\sqrt{t})$$

Polímeros: hidrogeles (pHEMA, PVP reticulado, APV reticulado)

V.M.S

SISTEMAS MATRICIALES

Mixtos matriz-membrana

Membrana
Dispersión fármaco en matriz

Tecnología

Elaboración

- Dispersión del fármaco en la matriz
- Encapsulación en la membrana

V.M.S

SISTEMAS MATRICIALES

Mixtos matriz-membrana

Zona de depleción
Capa acuosa estática

C_R
 D_p
 P_m
 D_d
 P_a
 $C_b \approx 0$
 $h_p(t)$
 h_m
 h_a

Q
 $h_p < h_a$
 $h_p > h_a$
tiempo

V.M.S

SISTEMAS MATRICIALES

Microrreservorio controlado por reparto

$<30\mu\text{m}$
Matriz polimérica
Membrana polimérica
Microrreservorio
Capa acuosa

D_p
 P_m
 D_d
 P_d
 $C_b \approx 0$
 h_m
 h_d

$$Q = \frac{D_m \cdot D_d \cdot m \cdot K_m \cdot n \cdot C_p}{D_m \cdot h_d + D_d \cdot h_m \cdot m \cdot K_m} \cdot t$$

Q
tiempo

V.M.S

Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004

Métodos basados en el Intercambio Iónico

Para fármacos de naturaleza iónica que se unen a resinas de intercambio iónico a partir de las cuales son liberados por intercambio con los iones de los fluidos del lugar de administración

Resinas: ej: copolímeros de estireno y divinilbenceno

Fármacos Catiónicos:

$\text{ClNa} + \text{Resina-SO}_3\text{-Fármaco} \Leftrightarrow \text{Fármaco-Cl} + \text{Resina-SO}_3\text{-Na}$
 $\text{ClH} + \text{Resina-SO}_3\text{-Fármaco} \Leftrightarrow \text{Fármaco-Cl} + \text{Resina-SO}_3\text{-H}$

Fármacos Aniónicos:

$\text{ClNa} + \text{Resina-N(CH}_3)_3^+\text{-Fármaco} \Leftrightarrow \text{Fármaco-Na} + \text{Resina-N(CH}_3)_3^+\text{-Cl}$
 $\text{ClH} + \text{Resina-N(CH}_3)_3^+\text{-Fármaco} \Leftrightarrow \text{Fármaco-H} + \text{Resina-N(CH}_3)_3^+\text{-Cl}$

Las partículas de Resina-Fármaco (40-150 μm) se recubren y granulan con una película de polímero insoluble (ej etilcelulosa+plastificante) para mejorar el control de la liberación. La velocidad de cesión depende de:

Porosidad resina (-,-), Tamaño de partícula (-,+), y de la fuerza iónica del medio (+,+)

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo

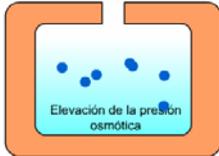
84

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Formas basadas en la ósmosis

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P_{aq}}{L_m} \cdot [\sigma \cdot (\pi_s - \pi_e) - (P_s - P_e)]$$

I. Sistemas controlados osmóticamente



Elevación de la presión osmótica

$$\frac{dM}{dt} = \left(\frac{dV}{dt}\right) C_r$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{AK\Delta(\pi - p)}{h}$$

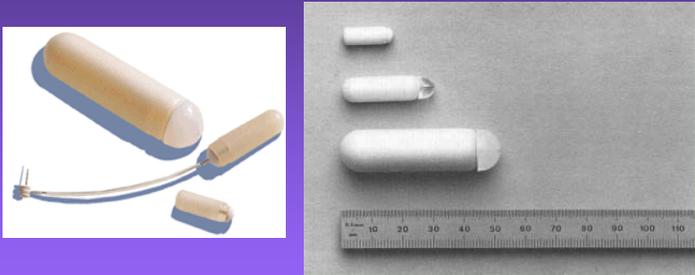
donde:
 K: permeabilidad en la membrana
 A: área superficial del dispositivo
 h: espesor de la membrana
 Δπ: diferencia de presiones osmóticas
 Δp: diferencia de presiones hidrostáticas
 C_r: concentración de fármaco en la superficie sólida

Generalmente Δp es pequeño ya que el orificio es bastante grande.

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 85

SISTEMAS MATRICIALES

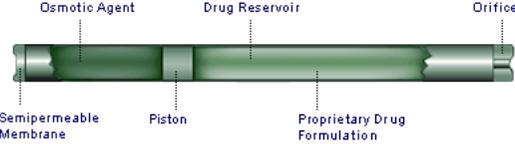
BOMBA OSMÓTICA ALZET®



V.M.5

Tecnología Farmacéutica curso 2003-2004 Estudios Liberación Correlaciones IVIV

Formas basadas en la ósmosis **DUROS®**

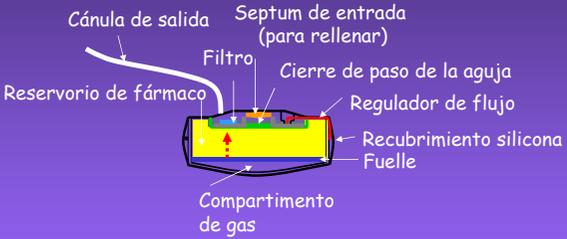



- Through osmosis, water from the body is slowly drawn through a semipermeable membrane into the pump by salt residing in the engine compartment.
- This water fills the pump, which slowly and continuously pushes a piston, dispensing the correct amount of drug out the drug reservoir and into the body.
- The amount of drug delivered by the system is regulated by the membrane's control over the amount of water entering the pump and by the concentration of the drug in the drug reservoir.

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Prof. Marival Bermejo 87

SISTEMAS MATRICIALES

Presión de vapor



$$\frac{Q}{t} = \frac{dV}{dt} C_r = \frac{\pi \cdot d^4 \cdot \Delta P_v}{128 \cdot \eta \cdot l} C_r$$

V.M.5

DISPOSITIVOS ACTIVADOS POR PRESIÓN DE VAPOR

SISTEMAS
MATRICIALES



V.M.5

DISPOSITIVOS ACTIVADOS POR PRESIÓN DE VAPOR

SISTEMAS
MATRICIALES



V.M.5