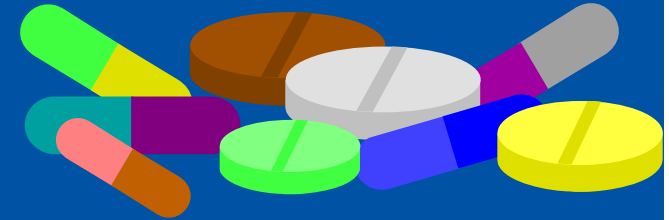


ETAPA de PREFORMULACIÓN

en la elaboración de medicamentos



- 1.- Concepto y Objetivos
- 2.- Aspectos a tener en cuenta en la etapa de preformulación
- 3.- Características físico-químicas
- 4.- Características biofarmacéuticas



1.- Concepto de preformulación

- Caracterización de las **propiedades físico- químicas y biofarmacéuticas del fármaco** y el estudio de la influencia que tienen sobre ellas los excipientes y el proceso tecnológico, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una **forma de dosificación estable y biodisponible** .

Fármaco + excipientes

Proceso tecnológico



Medicamento

2.- Aspectos previos a tener en cuenta en la etapa de preformulación

- Aspectos previos
 - Propiedades farmacodinámicas
 - Características de los enfermos
- Características biofarmacéuticas
- Características físico-químicas y farmacotécnicas

2.- Aspectos previos a tener en cuenta en la etapa de preformulación

➤ Propiedades farmacodinámicas

- Finalidad terapéutica: agudo ó crónico
- Efectos tóxicos
- Reacciones adversas
- Dosis
- Frecuencia de administración
- Características farmacocinéticas

➤ Características de los enfermos diana

- Aceptación y comodidad del medicamento
- Coste del medicamento

3.- Características físico-químicas

- 3.1.- Propiedades organolépticas
- 3.2.- Tamaño y forma de partícula
- 3.3.- Cristalinidad y polimorfismo
- 3.4.- Punto de fusión
- 3.5.- Pureza
- 3.6.- Solubilidad
- 3.7.- Velocidad de disolución
- 3.8.- Fluidez
- 3.9.- Estabilidad
- 3.10.- Compatibilidad con excipientes

3.- Características físico-químicas

3.1.-Propiedades organolépticas

- Reacciones de oxidación: alteración del color
- Crecimiento del tamaño cristalino del polvo: cambios microscópicos
- Degradación química o microbiológica

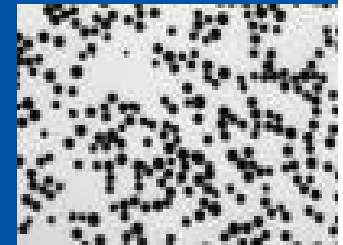
3.2.- Tamaño y forma de partícula

➤ **Forma:** acicular, esférica, laminar, cristalina
(análisis microscópico)

➤ **Análisis granulométrico**

- Influencia del tamaño de partícula:

- Caracteres organolépticos
- Uniformidad de contenido
- Estabilidad física y química
- Propiedades reológicas
- Velocidad de disolución (ec Noyes-Whitney)
- Velocidad de absorción



3.3.- Cristalinidad y polimorfismo

Ej. Fenobarbital 11 polimorfos

Diferencias:

- Solubilidad
- Estabilidad
- P° fusión
- Densidad
- Flujo
- Compresibilidad

Transformación en la forma más estable

Diferente BD \rightarrow Palmitato de cloranfenicol

Polimorfo I (+ estable, $> P^{\circ}$ fus, $<$ BD)

Polimorfo II ($<$ estable, $< P^{\circ}$ fus, $>$ BD)

Técnicas analíticas para detectar polimorfismo

➤ Técnicas microscópicas



➤ Análisis térmico:

-Calorimetría diferencial de barrido (DSC)



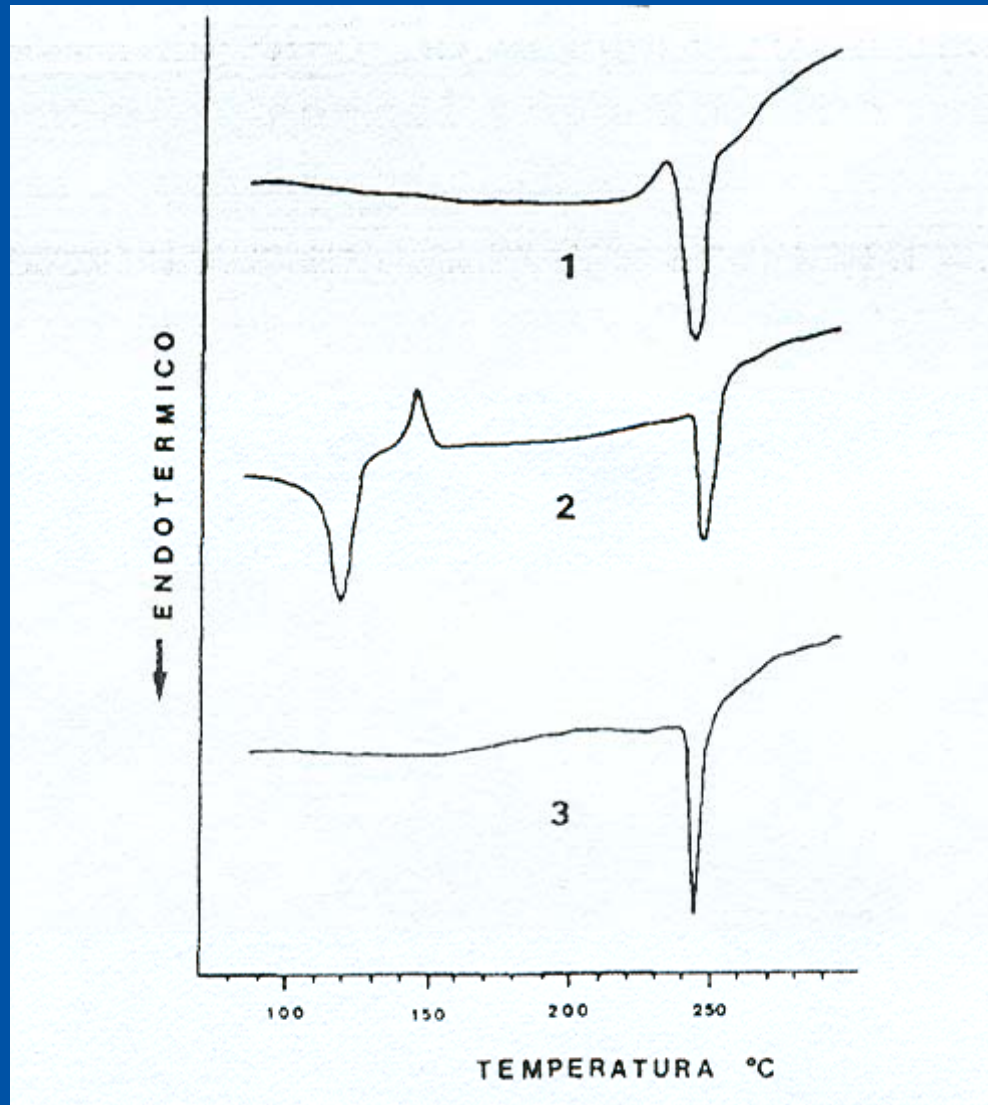
-Termogravimetría

➤ Difracción de RX



Análisis de polimorfismo

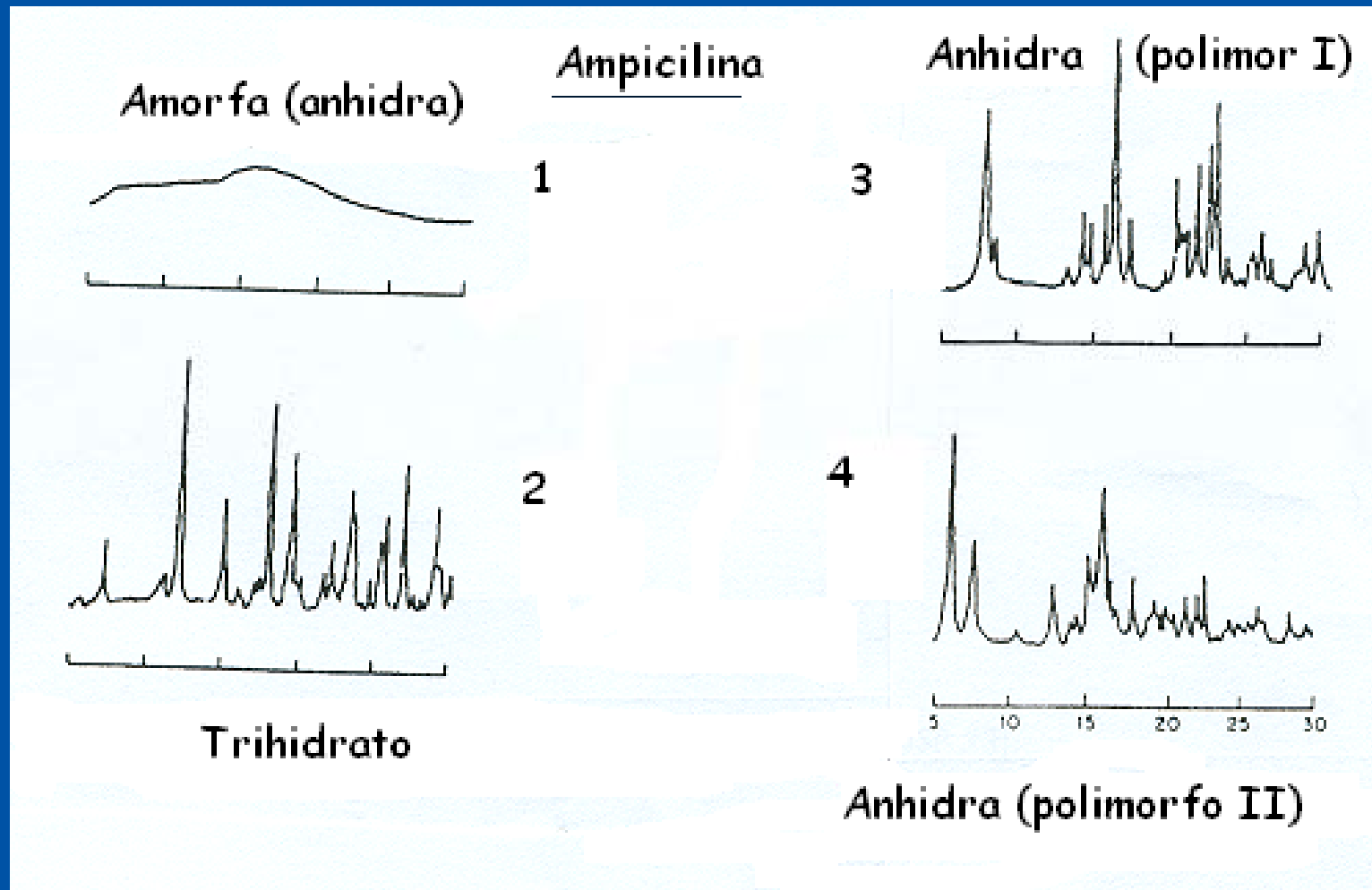
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)



Prednisolona

- (1) Forma I, anhidra
- (2) Hidrato de forma I
- (3) Forma II

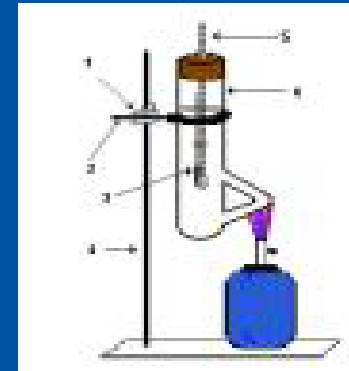
Análisis de Polimorfismo Difracción RX



3.4.- Punto de Fusión

Técnicas

- Método del capilar →
- Microscopía de platina caliente
- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)



3.5.- Pureza

Tipos de impurezas

➤ Impurezas inorgánicas:

- cloruros, sulfatos, fosfatos, metales pesados,..

➤ Contenido en agua

➤ Residuos de disolventes

➤ Productos relacionados con el p.a.:

- Intermedios de síntesis
- Sustancias que proceden de extracción no selectiva
- Productos de degradación

3.5.- Pureza

Técnicas determinación pureza

- Punto de fusión
- DSC (Calorimetría diferencial de barrido)
- Cromatografía

Estudio toxicológico de las impurezas

3.6.- Solubilidad

Implicaciones Tecnológicas



Preparación de disoluciones

Implicaciones biofarmacéuticas →

→ BD, Efecto terapéutico

- Problemas en preparac. de disoluciones y en absorción
si $S < 1\%$ pH: 1-7 37 °C

Ecuac. Noyes-Whitney: Relac. Solub. - Veloc disol.

3.6.- Solubilidad

Factores que influyen en la solubilidad

- pH
- Polimorfismo
- Estado de Hidratación
- Tamaño de partícula

Estudios relacionados con la Solubilidad

- Determinación del pKa
- Influencia de la Temperatura
- Perfil de Solubilidad - pH
- Coeficiente de reparto
- Mecanismos de Solubilización
- Velocidad de disolución

Estudios relacionados con la Solubilidad

➤ Determinación del pKa

Fármacos ácidos y bases débiles

Relación pH-pKa → Grado de ionización

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \right)$$

Ec. Henderson-Hasselbach 

Estudios relacionados con la Solubilidad

➤ Influencia de la Temperatura

Relación T° -Solubilidad

Para fijar las condiciones de almacenamiento

➤ Perfil de Solubilidad - pH

Acidos y bases débiles \rightarrow Solubil. Total = $S_{AH} + S_{A-}$

➤ Coeficiente de reparto

Indica la lipofilia del compuesto

Capacidad de absorción a través de membranas

➤ Métodos de Solubilización

➤ Velocidad de disolución

Coeficiente de reparto (P) : Conc fase oleosa/aqua

pH > pKa bases (pH 2 unidades mayor)
pH < pKa ácidos (pH 2 unidades menor)

- Fase oleosa: octanol, cloroformo, hexano, ...
- Determinación para el p.a. no disociado
- Relación entre P y velocidad de absorción

Fármaco disuelto en agua + fase orgánica → agitar 30 min

$$P = (C_{\text{acuosa inicial}} - C_{\text{acuosa final}}) / C_{\text{acuosa final}}$$

RELACIÓN COEFICIENTE DE REPARTO - ABSORCIÓN

Absorción de barbitúricos en colon de rata y coeficiente de reparto cloroformo/agua		
BARBITÚRICO	% ABSORBIDO	COEFICIENTE DE REPARTO CLOROFORMO/AGUA
Barbital	12 ± 2	0,7
Aprobarbital	17±2	4,0
Fenobarbital	20±3	4,8
Ciclobarbital	24±3	18,0
Pentobarbital	30±2	23,0
Secobarbital	40±3	50,7
Hexetal	44±3	>100

3.7.- Velocidad de disolución intrínseca



Equipo de velocidad de disolución intrínseca

Método del disco rotatorio

- Disco compacto de 0,5 cm²
- Recubierto por una cara
- 900 mL, 37 °C, paletas, 50 rpm

$$\frac{dQ}{dt} = k.A.(C_s - C)$$

Ecuac. de Noyes-Whitney

dQ/dt: velocidad de disolución del fármaco

K: cte de velocidad de disolución

A: superficie del cristal

C_s: concentración a saturación o solubilidad

C: conc. de fármaco disuelto



3.8.- Fluidéz

- Analizar influencia en el flujo de los distintos excipientes de la formulación
- Selección del flujo correcto en la formulación

Factores que influyen en las propiedades de flujo

Tamaño de partícula
Densidad
Forma
Cargas electrostáticas
Humedad adsorbida

Parámetros para medir fluidéz

Métodos angulares: Angulo de reposo (α)
Métodos de compresión: Índice de Compresibilidad (I_C), I_H

3.9.- Estabilidad

- Fármaco, fármaco-excipientes, materiales de acondicionamiento
- Estabilidad química en disolución
- Estabilidad en estado sólido
- Estabilidad física
- Estabilidad microbiológica

3.10.-Compatibilidad con excipientes

Funciones de los excipientes

- Facilitar la administración del fármaco
- Proteger el fármaco de la degradación
- Promover la liberación y biodisponibilidad del p.a.

OBJETIVO

Seleccionar los excipientes adecuados para la f.f.

Detectar en corto tiempo, posibles **interacciones físicas y/o químicas** entre p.a. y excipientes y entre p.a. y otros elementos que intervienen en la elaboración de la forma farmacéutica

3.10.-Compatibilidad con excipientes

Características del p.a.



Aminas primarias



Mono o disacáridos (lactosa o sacarosa)

→ Reacciones amino-aldehído ó amino- acetal
(Reacción de Maillard)

Aldehído



Grupos amino

Ester o Lactona



Excipientes que crean un medio básico

Hidrolizable



Excipientes hidratados

Excipientes higroscópicos

“Handbook of Pharmaceutical Excipients”

- Excipientes más problemáticos: conservantes, antioxidantes, viscosizantes, colorantes

Ejemplos de Incompatibilidad con excipientes

- **Parabenos, ácido sórbico y sales de amonio cuaternario:** Forman complejos con polisorbato 80, polietilenglicoles, MEC, PVP y gelatina
- **Bisulfito sódico:** (antioxidante) se fija con dobles enlaces y reacciona con aldehídos y cetonas
- **Ácido ascórbico:** Interacciona con aminas primarias formando bases de Schiff
- Impurezas de algunos excipientes

3.10.-Compatibilidad con excipientes

Técnicas analíticas para detectar incompatibilidades

- Análisis térmico: DSC (el más utilizado y más rápido). Modificación en los picos.
- HPLC y Cromatografía en capa fina
- Difracción de rayos X
- Espectroscopía de IR

3.10.-Compatibilidad con excipientes

Metodología estudios de compatibilidad

- Mezclas binarias 1:1
- Proporciones \approx reales

ej. Estearato magnésico

- Mezclas pulverulentas de p.a. y excipientes
 - H.R. y T^a constantes
- Mezclas compactadas o granuladas
 - H.R. y T^a constantes
- Soluciones o suspensiones acuosas de p.a.-excipiente
 - Condiciones aceleradas

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

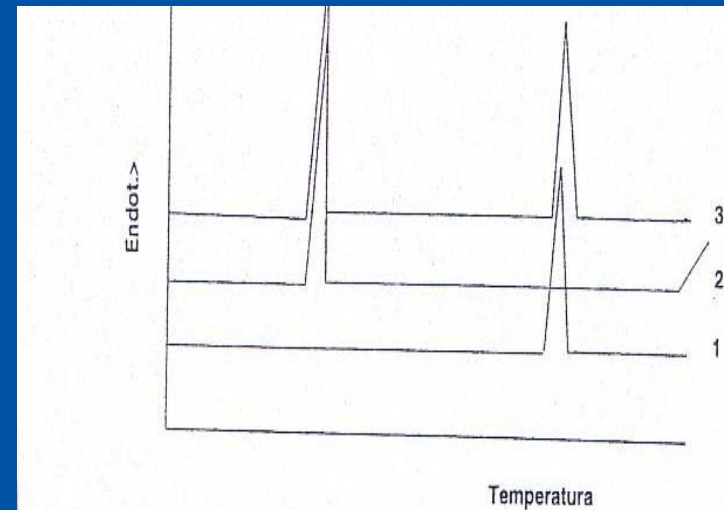
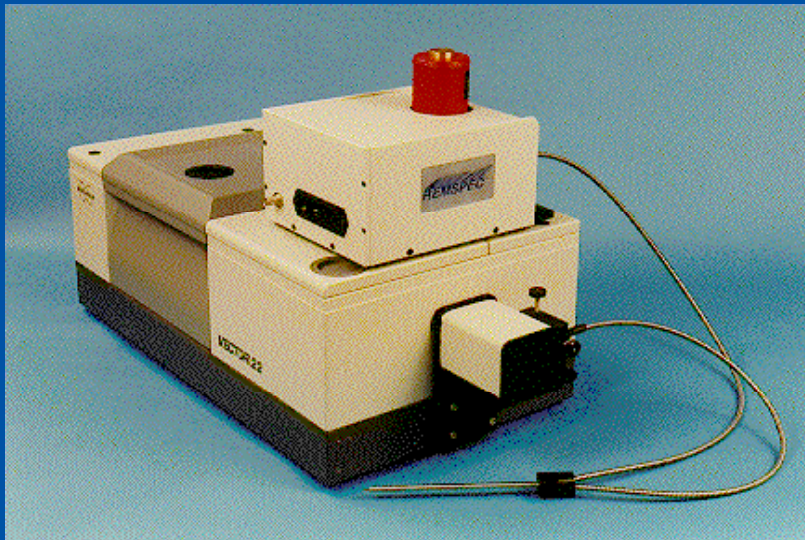
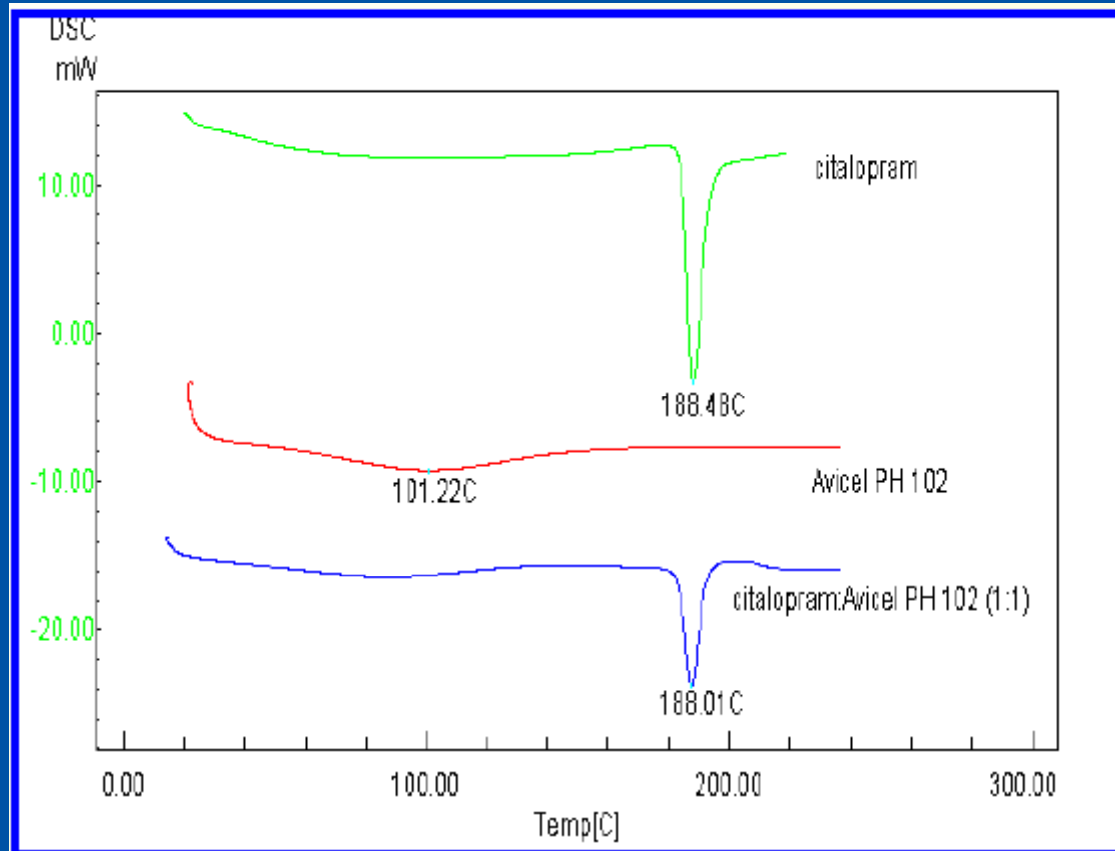


FIGURA 1.16. Características térmicas del fármaco solo (trazo 1), del excipiente solo (trazo 2) y de la mezcla física de ambos (trazo 3), determinadas por calorimetría diferencial de barrido.

Las propiedades térmicas de una mezcla física es la suma de las propiedades de los componentes individuales → Si interacción →
→ Cambios en el termograma (variación de los picos)

Compatibilidad con excipientes

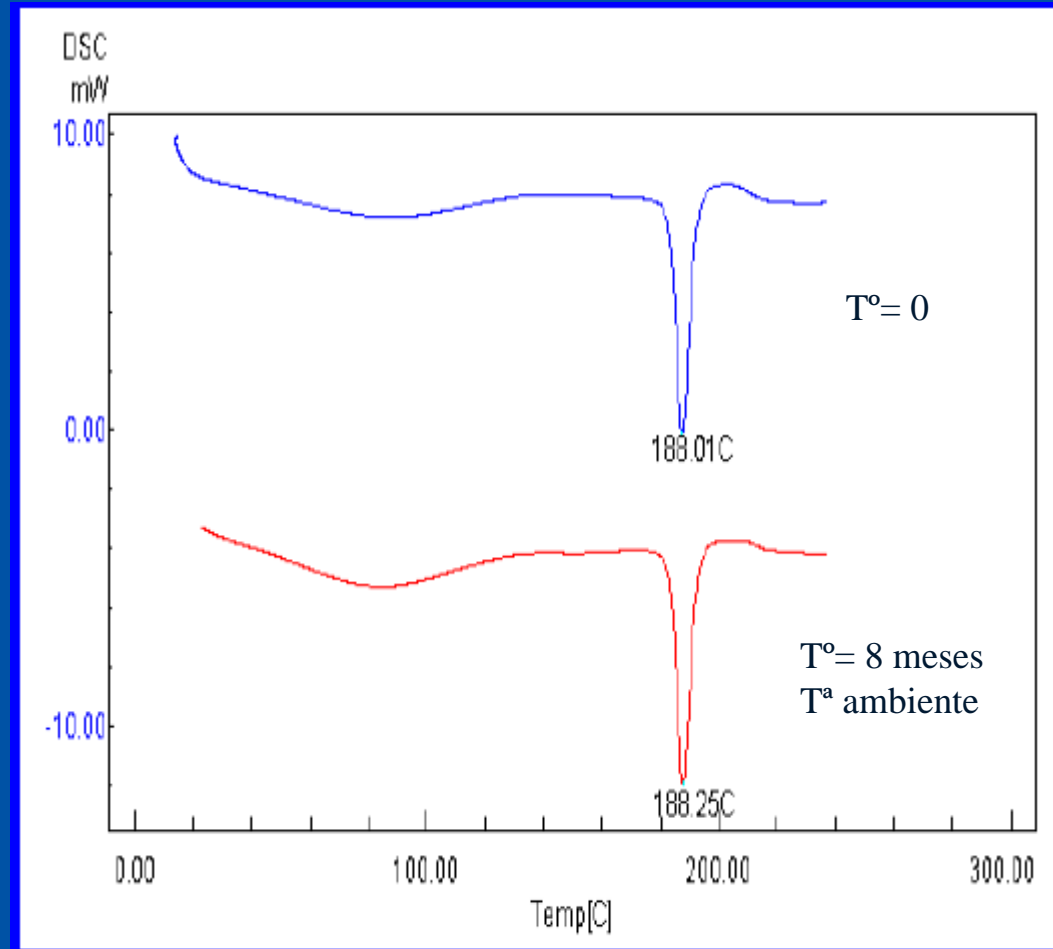
DSC



Citalopram bromhidrato, Avicel® PH102 y
Citalopram bromhidrato:Avicel® PH102 Mezcla (1:1)

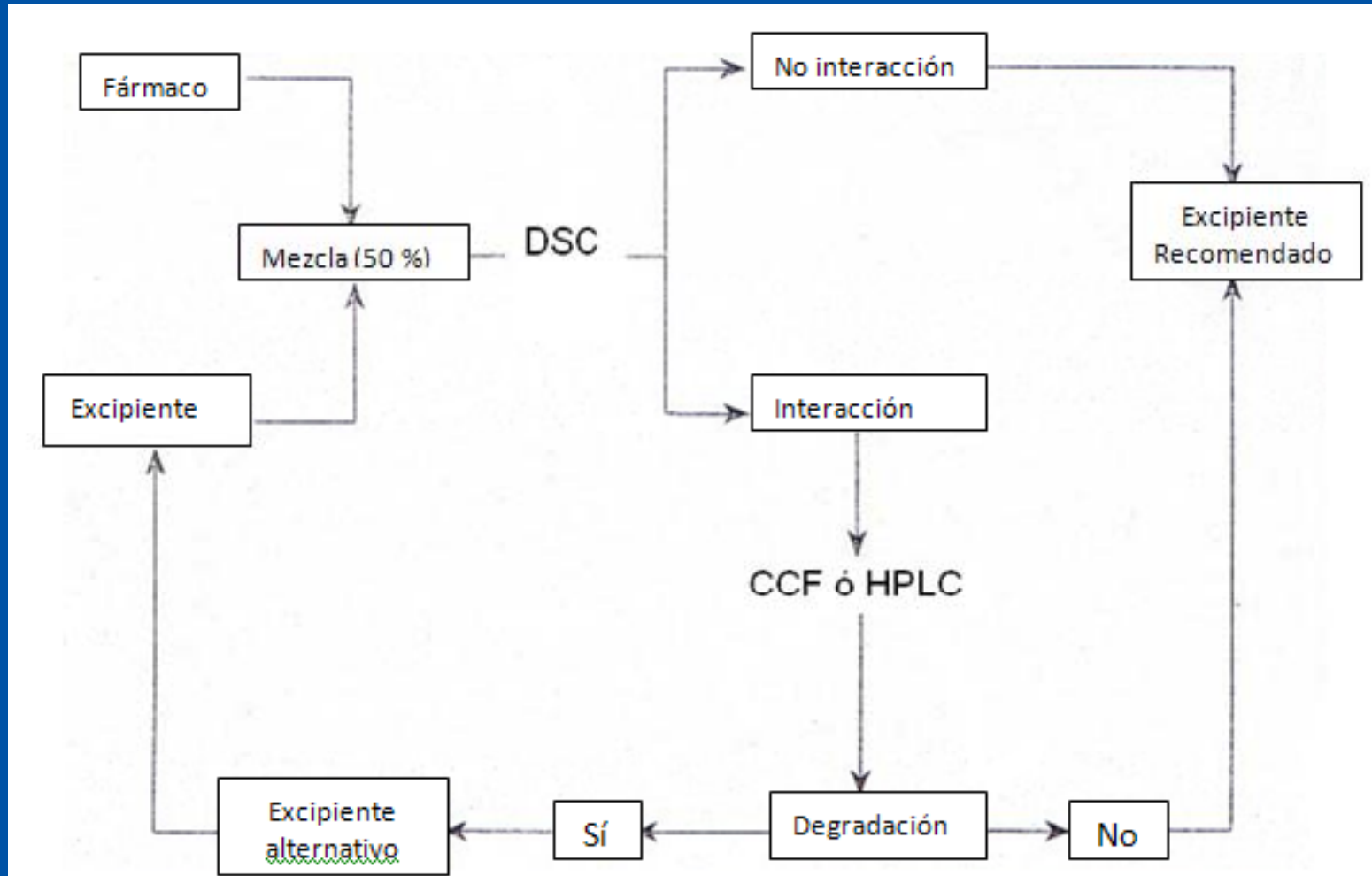
Compatibilidad con excipientes

DSC



Citalopram bromhidrato:Avicel® PH102 Mezcla (1:1)

Protocolo para la realización de un análisis térmico y determinación de una posible interacción fármaco-excipiente



DSC: Calorimetría diferencial de barrido

CCF: Cromatografía en capa fina

HPLC: Cromatografía líquida

Si cambios térmicos no muy aparentes



Confirmar la incompatibilidad con cromatografía en
capa fina (CCF)

4.- Características biofarmacéuticas

4.1. Biodisponibilidad

4.2. Características fisiológicas de la vía de adm.

4.3. Factores limitantes de la absorción

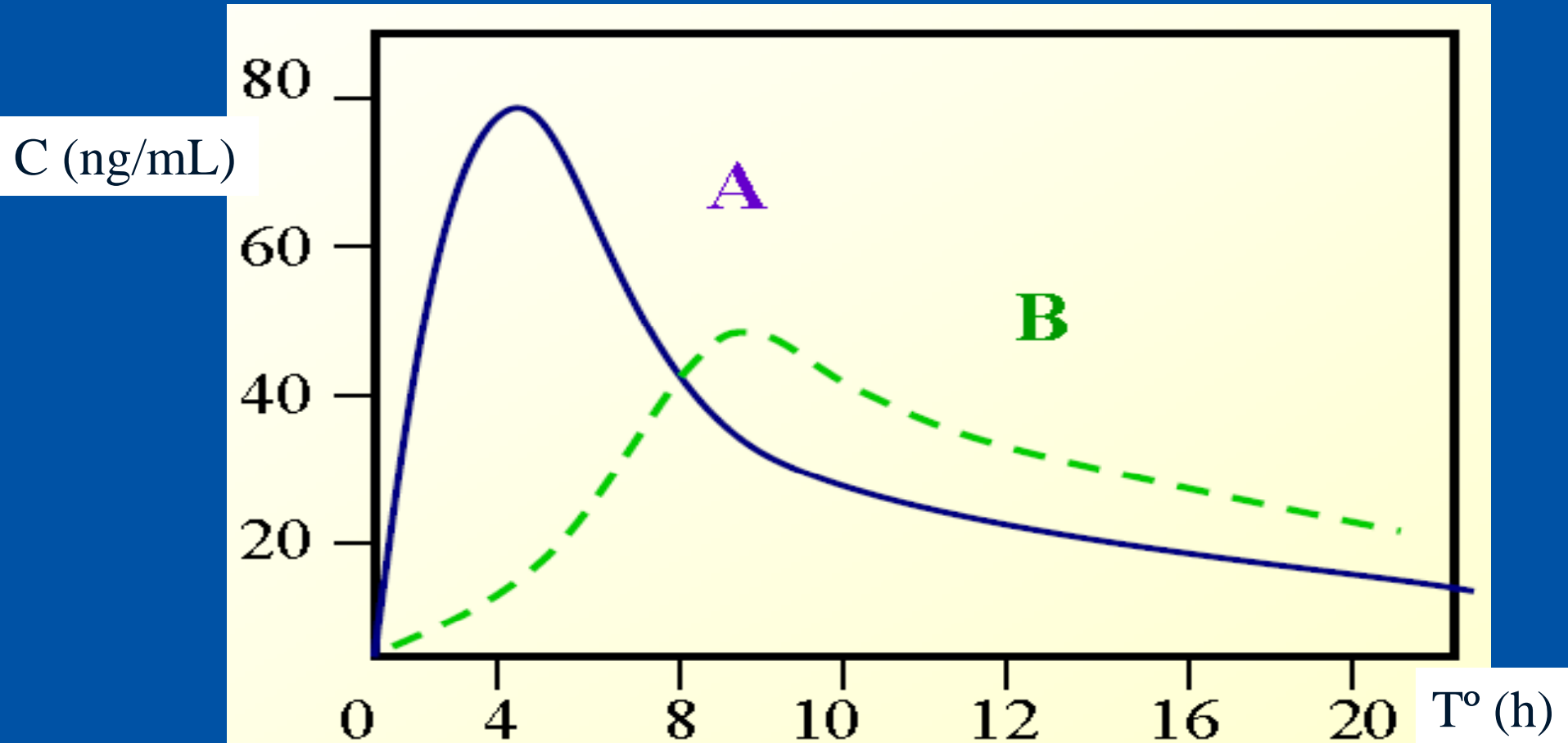
4.4. Factores de la formulación que influyen en la disolución

4.5. Ensayos de velocidad de disolución

4.6. Correlaciones *in vitro-in vivo*

4.- Características biofarmacéuticas

4.1.- Influencia de la formulación en la biodisponibilidad



Niveles plasmáticos tras la administración oral de dos formulaciones

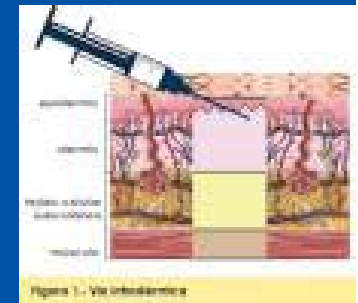
A: $t_{max} \downarrow$; $C_{max} \uparrow$; $AUC \uparrow$; Biodisponibilidad \uparrow

4.- Características biofarmacéuticas

4.2. Características fisiológicas de la vía de adm.

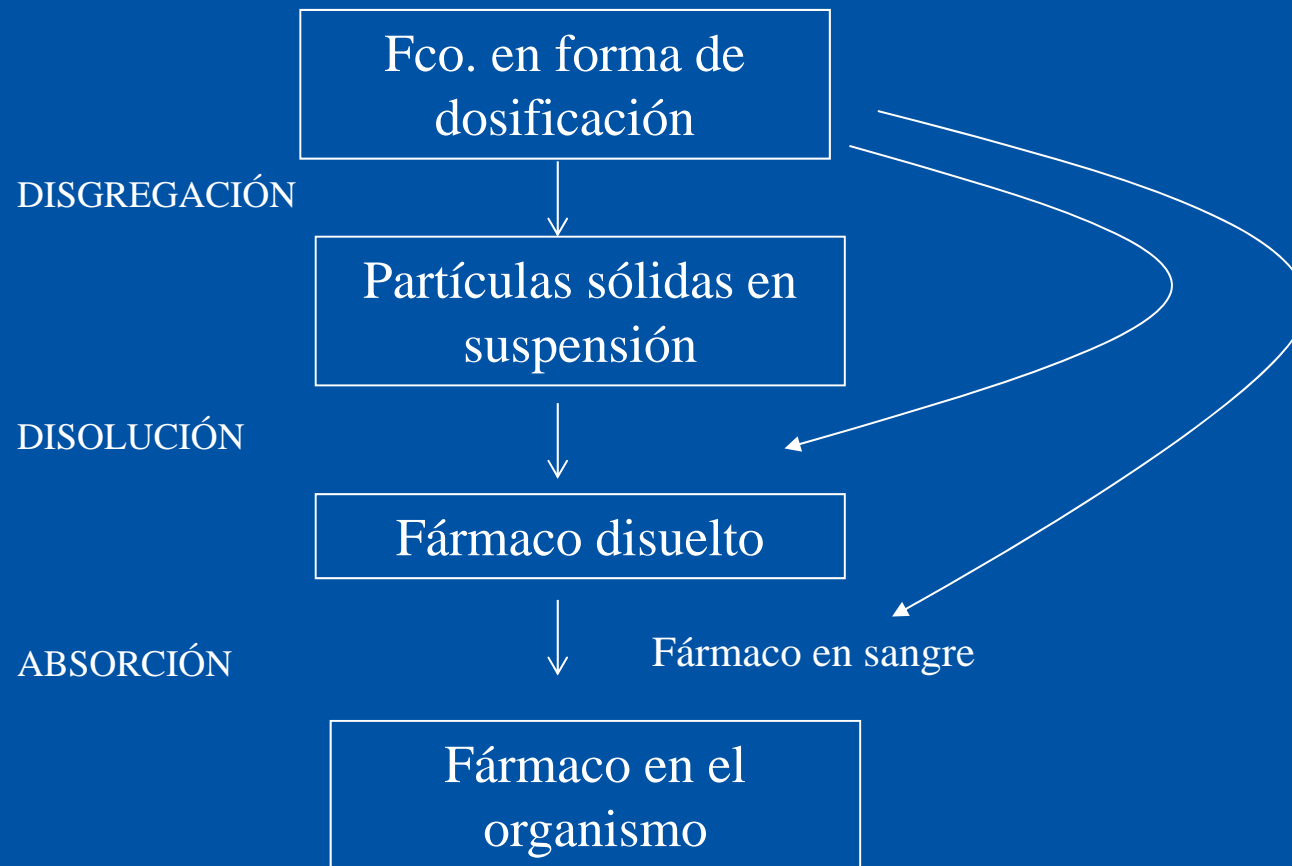
Excipientes y Formulación según vía de admon

- Adaptarse a los requerimientos fisiológicos
- Posibilidad de regular la biodisponibilidad



4.- Características biofarmacéuticas

4.3. Factores limitantes de la absorción



4.4. Factores de la formulación que influyen en la disolución

Excipientes básicos (NaCO_3H)
+ p.a. ácidos (AAS) } ↑ Solubilidad

Tetraciclinas
+ excipientes cálcicos } Complejos insolubles
↓ Velocidad de disolución

4.- Características biofarmacéuticas

4.5. Ensayos de velocidad de disolución

Condiciones de ensayo

Tipo de recipiente: Vaso

Medio de disolución: acuoso (Vol≈900 mL)

- Soluciones: HCl
- Soluciones amortiguadoras (pH: 1 a 7,4)
- Adición de enzimas, tensioactivos,...

Temperatura: 37 °C

→ Formulaciones tópicas: 32 °C

Dispositivos de agitación: Cestillos o Paletas

Velocidad de giro: 25 - 150 rpm

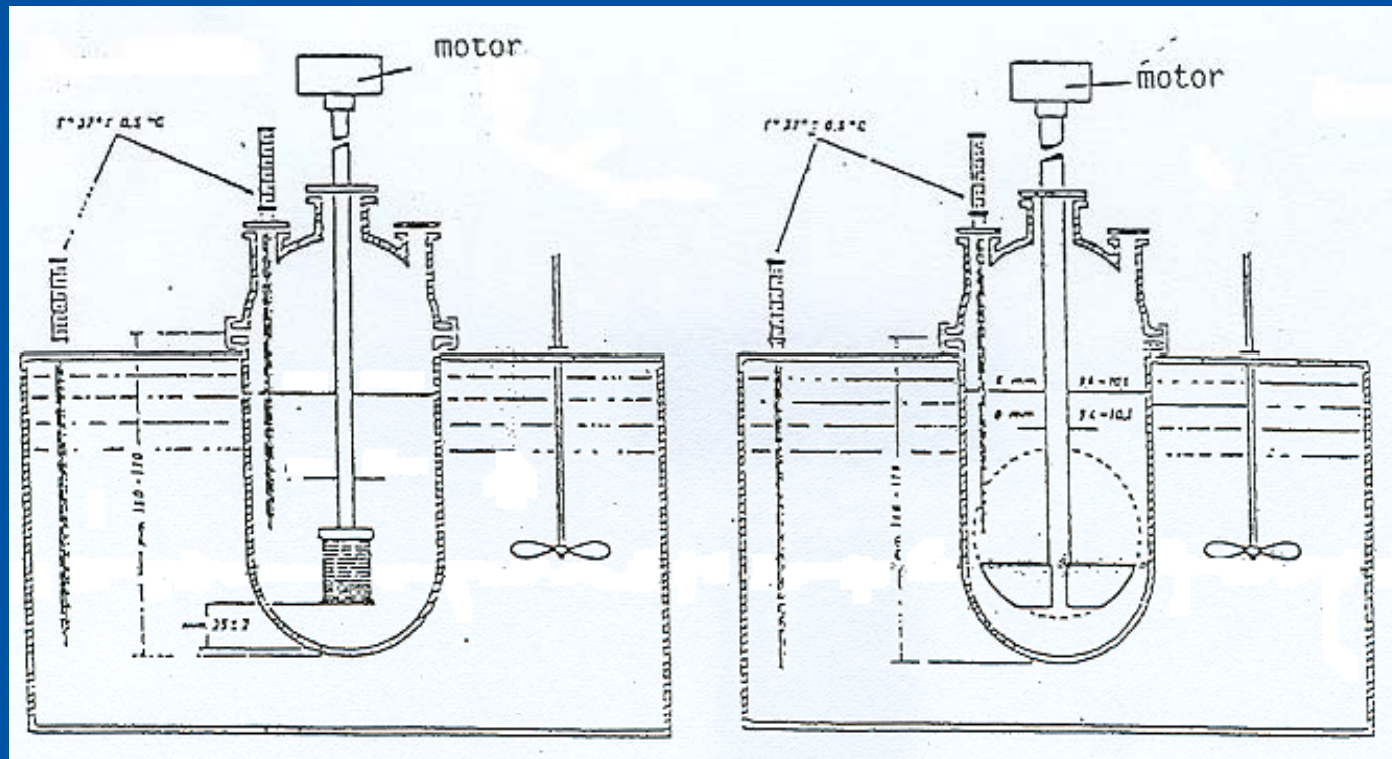
4.5. Ensayos de velocidad de disolución

Métodos de Farmacopea

- Cestillo (aparato 1 USP)
- Paletas (aparato 2 USP)
- Cilindro para preparados transdérmicos
- Aparatos de flujo continuo



Aparatos de Disolución



Aparato n° 1

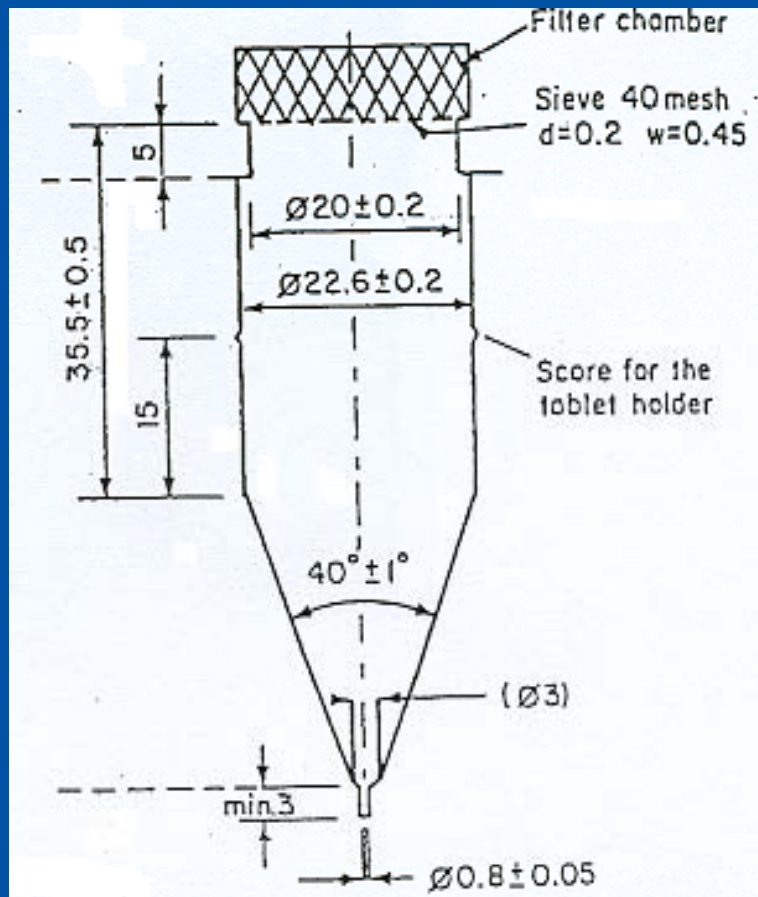
Cestillos

USP

Aparato n° 2

Paletas

Aparatos de Disolución



Flujo: 240-960 ml/h

Flujos habituales:

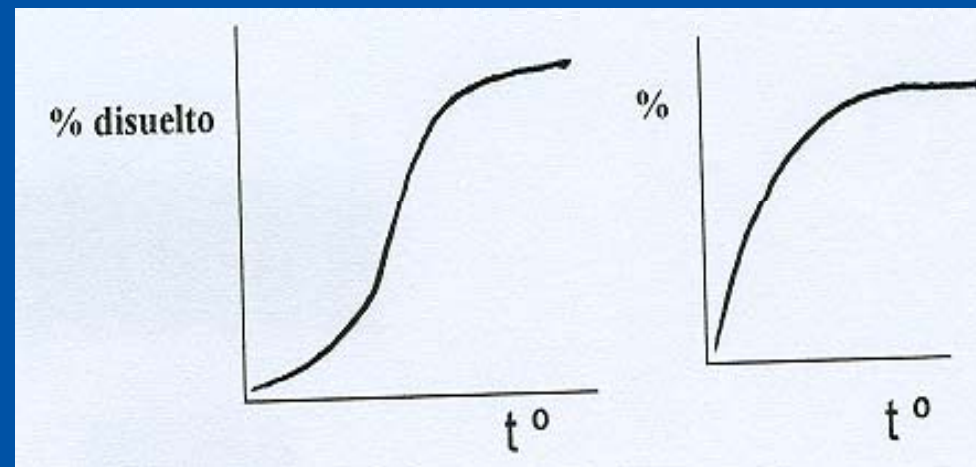
4, 8, 16 ml/min

Celda de flujo continuo

4.- Características biofarmacéuticas

4.5. Ensayos de velocidad de disolución

- Representación gráfica de la disolución
- Ajuste a ecuaciones
- Parámetros de disolución
- f_1 y f_2

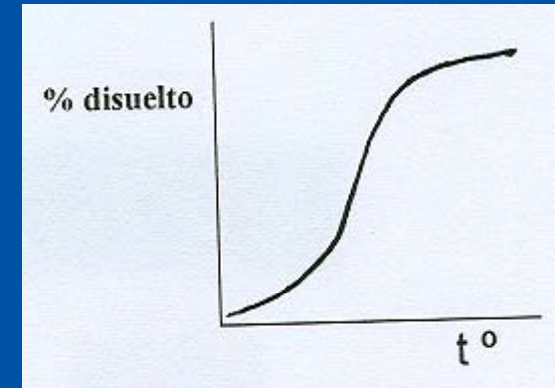


Cantidades disueltas acumuladas (%)

4.5. Ensayos de velocidad de disolución

Gráficos de Disolución

$$\frac{Q}{Q_0} = 1 - e^{-\left(\frac{t}{t_d}\right)^\beta}$$



Ecuación de Weibull

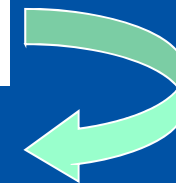
Q/Q_0 : Fracción disuelta en función del t°

t_d : parámetro de tiempo

β : parámetro de forma de la curva

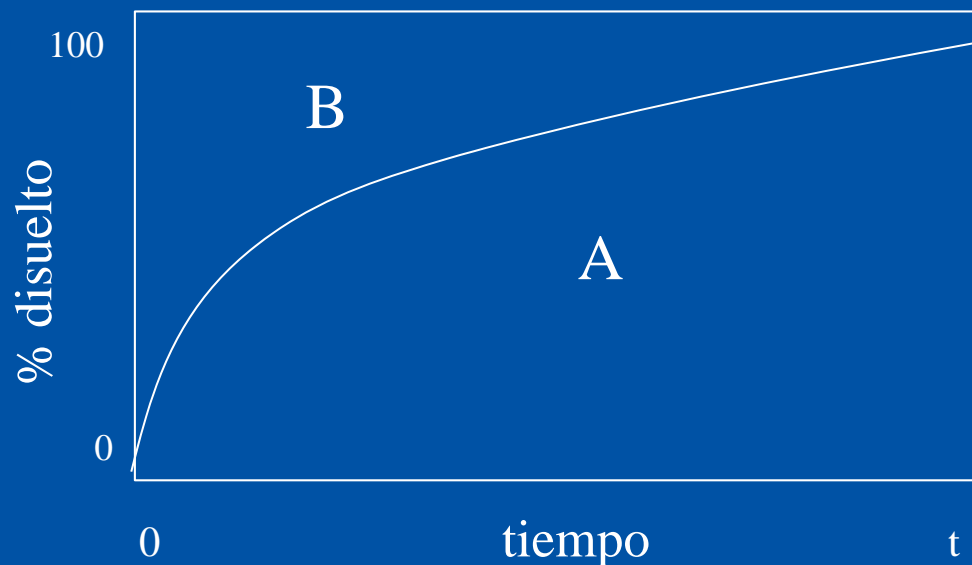
Si $t = t_d \rightarrow$ $Q/Q_0 = 1 - e^{-1} = 0,632$

$t_d = t^\circ$ para disolver el 63,2 %



Otros parámetros de Disolución

- $t_{50\%}$ → Semividua de disolución
- $t_{90\%}$
- Eficacia de la disolución = A/B



A: Area bajo la curva

B: Area del rectángulo

4.- Características biofarmacéuticas

4.6. Correlación *in vitro-in vivo*

1) Velocidad de disolución ↔ Veloc. de absorción

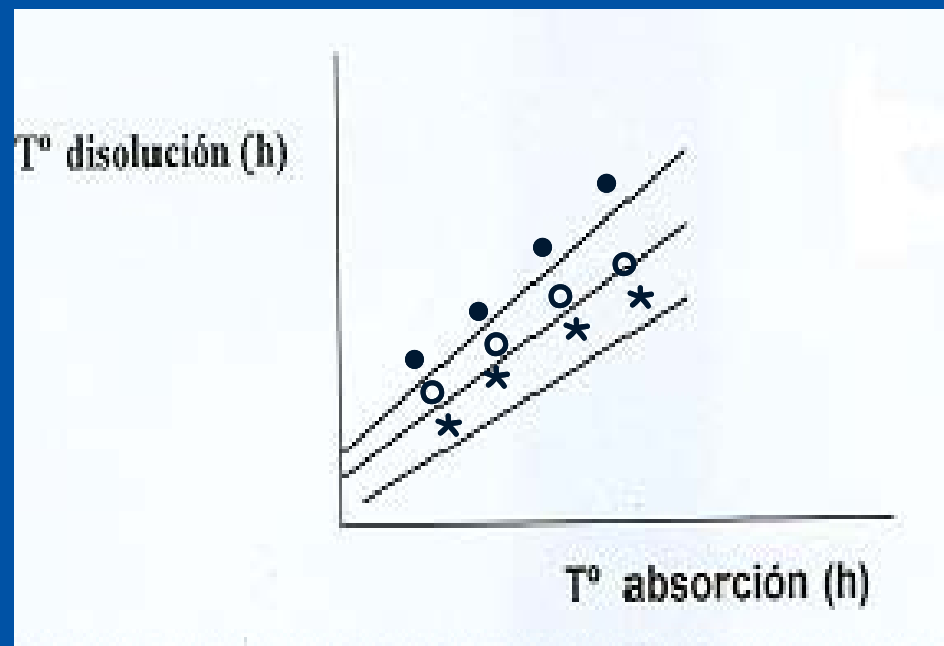
2) Porcentaje de med disuelto ↔ % med absorbido

3) Cantidad de med disuelto ↔ Niveles plasmáticos

4.6. Correlación *in vitro-in vivo*

1) Velocidad de disolución \longleftrightarrow Veloc. de absorción

La disolución es limitante de la absorción

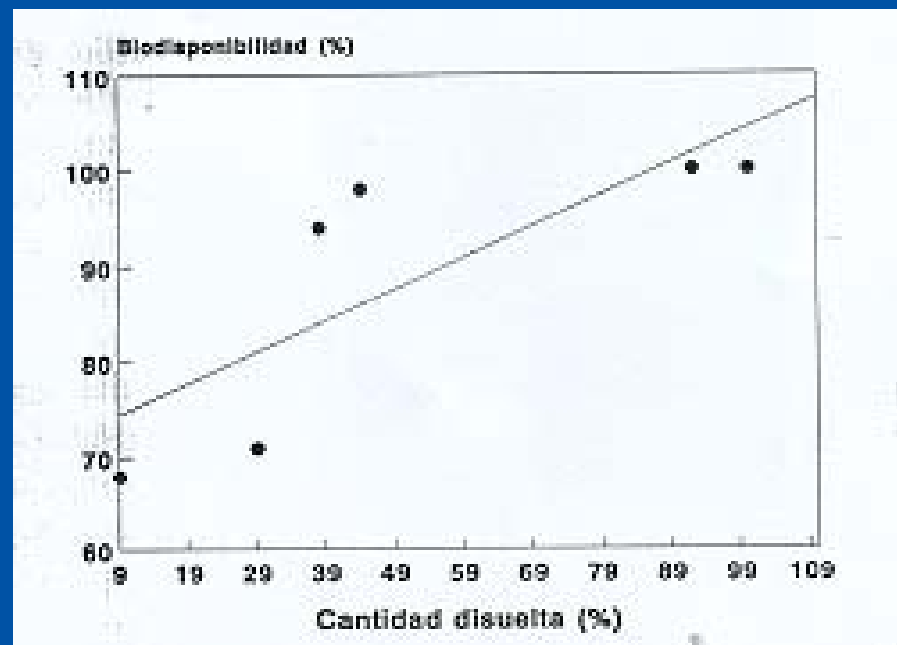


Relac. disoluc-absorción en tres formulaciones de cesión sostenida de aspirina

4.6. Correlación *in vitro-in vivo*

2) Porcentaje de p.a. disuelto ↔ % p.a. absorbido

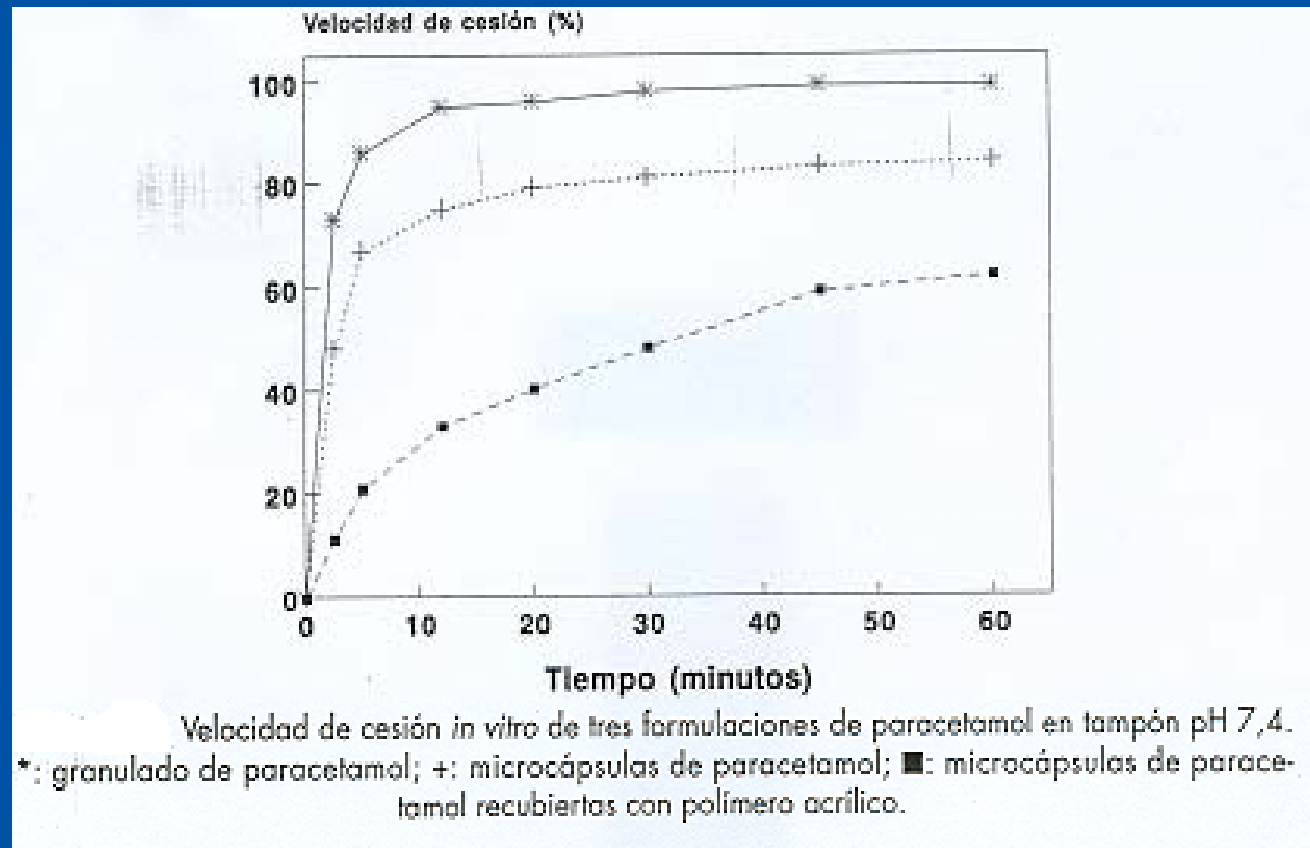
El fármaco se absorbe completamente tras la disolución



Relación % disuelto *in vitro* y biodisponibilidad en 6 formulaciones de ácido acetil salicílico

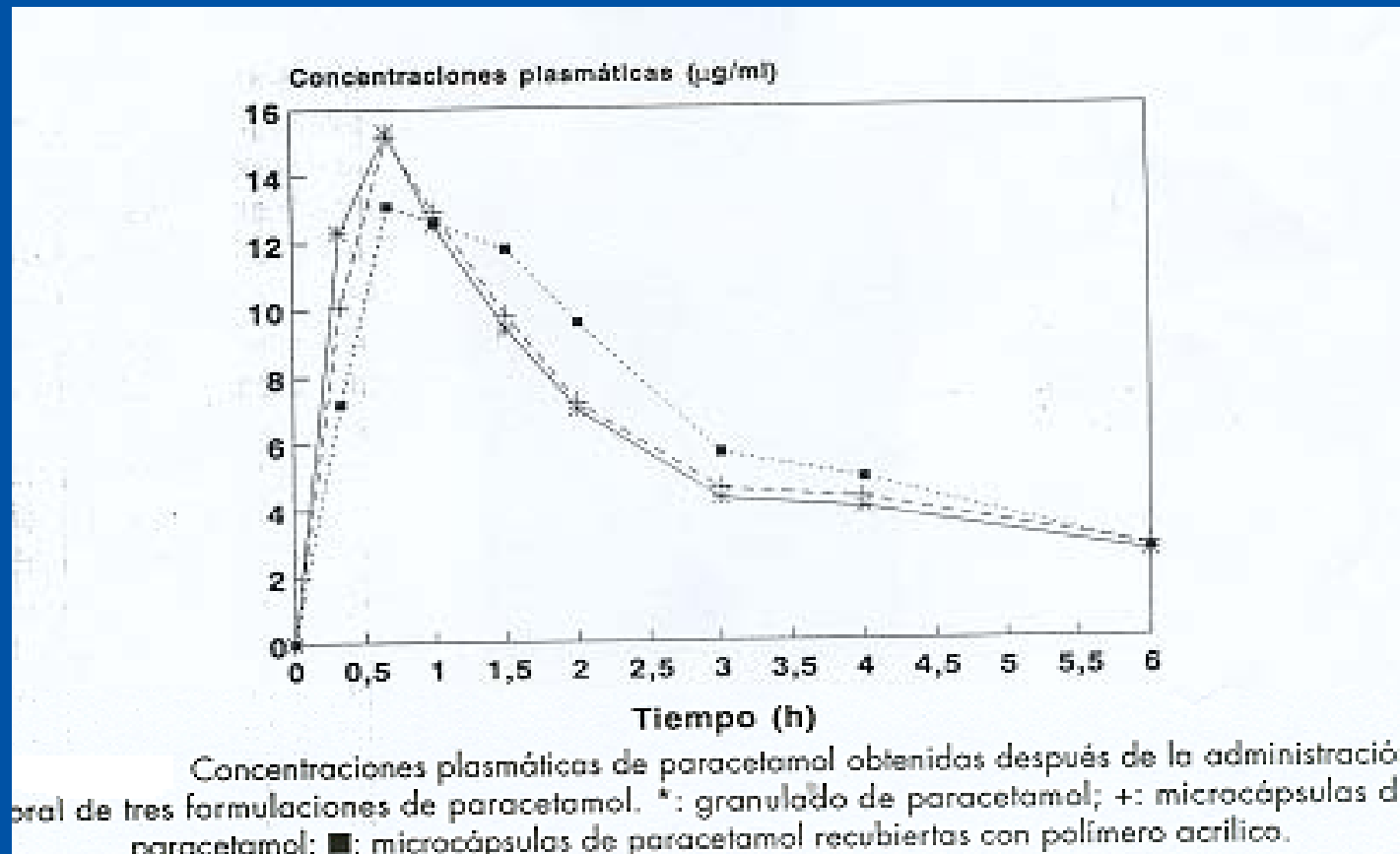
4.6. Correlación *in vitro-in vivo*

Velocidad de disolución "in vitro" (%)



Tres formulaciones diferentes de paracetamol

4.6. Correlación *in vitro-in vivo* Niveles plasmáticos "in vivo"



Tres formulaciones diferentes de paracetamol