

III Congreso Nacional de Atención Farmacéutica
XVI Congreso Farmacéutico Nacional
XVII Reunión de la Comisión Permanente de la Conferencia Iberoamericana de
Facultades de Farmacia (COIFFA)



BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS: ASPECTOS FISICOQUÍMICOS Y TECNOLÓGICOS

Prof. Dra. María Eugenia Olivera



Unidad de Investigación y
Desarrollo en Tecnología
Farmacéutica (UNITEFA),
CONICET.

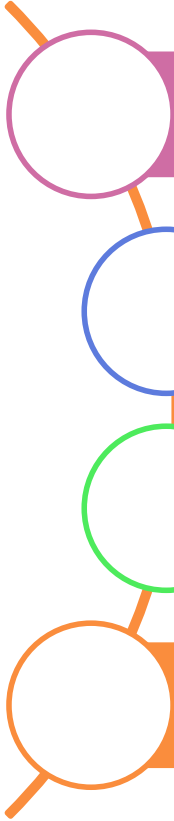


Facultad de Cs Químicas,
Universidad Nacional de
Córdoba. Argentina.



Miembro de la COIFFA

CONSIDERACIONES BIOFARMACÉUTICAS EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS



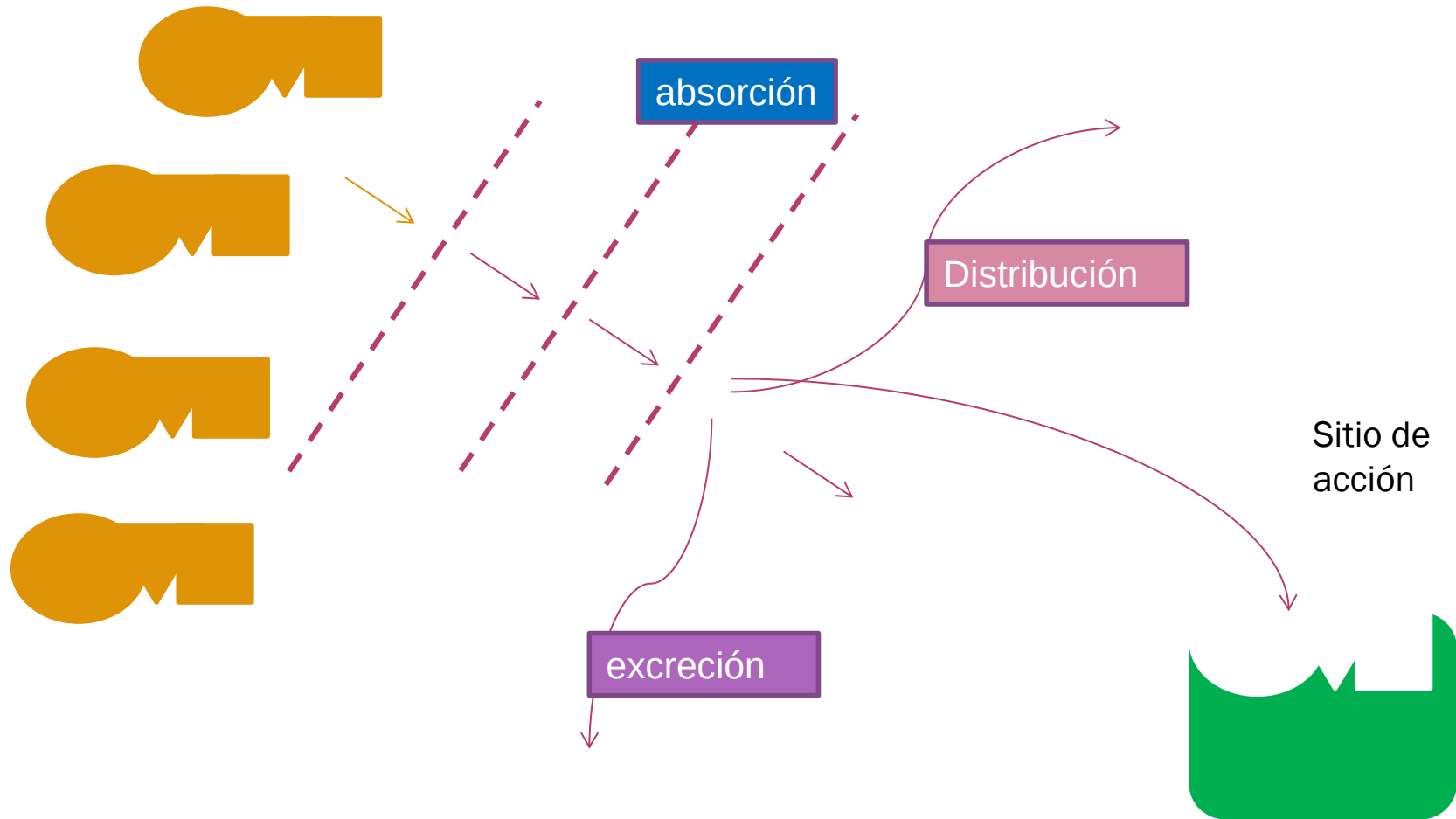
La respuesta biológica a la administración de un fármaco es el resultado de la interacción fármaco-receptor.

Su magnitud depende de la concentración en el sitio de acción.

Su concentración depende del tipo de formulación administrada, su absorción, distribución y excreción.

Las propiedades físicas y químicas de los fármacos determinan su capacidad para ejercer su efecto biológico.

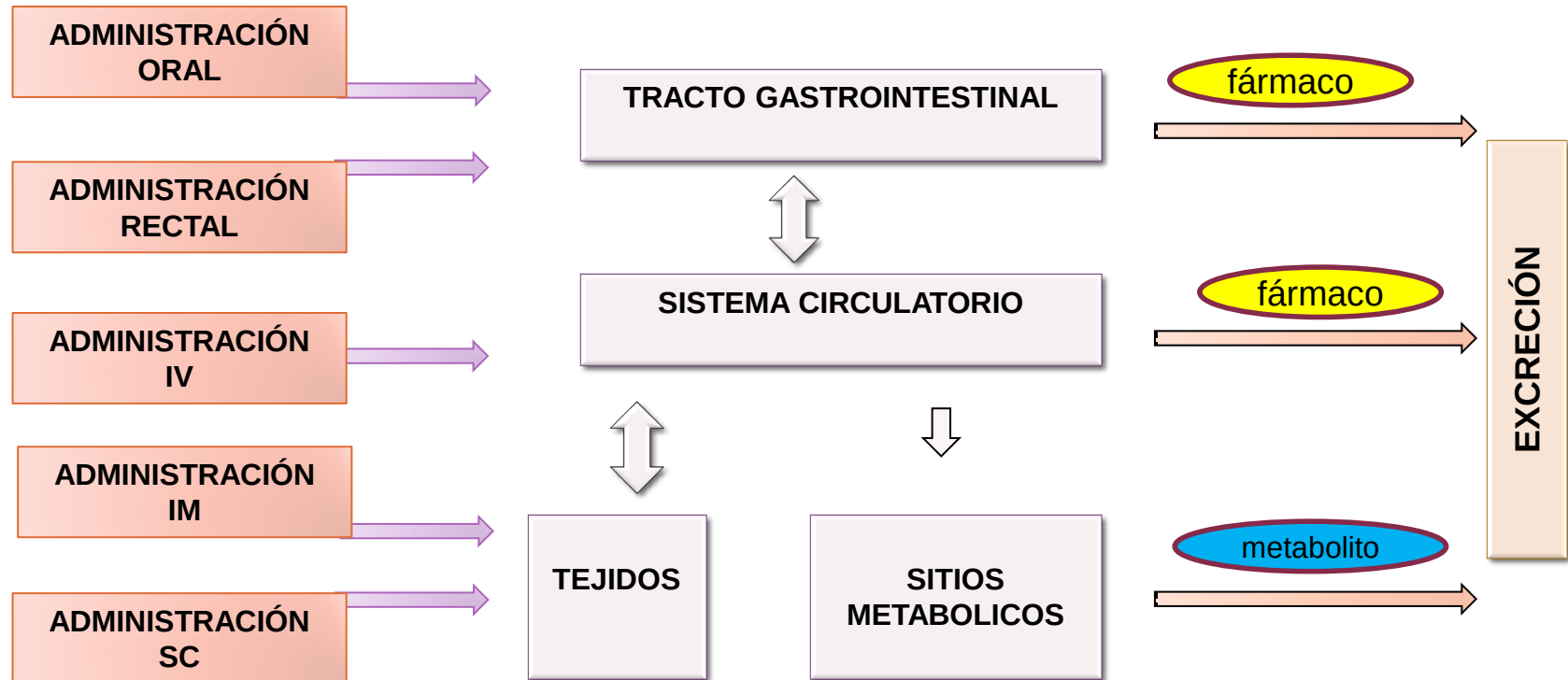
El área de estudio que correlaciona las propiedades físicas, químicas y biológicas aplicadas a los fármacos, las formulaciones y su acción se denomina **BIOFARMACIA**



FARMACOCINÉTICA

La velocidad con que ocurren estos eventos condiciona el inicio, intensidad y duración de la acción farmacológica

Eventos de absorción, metabolismo y excreción de los fármacos luego de su administración por varias rutas

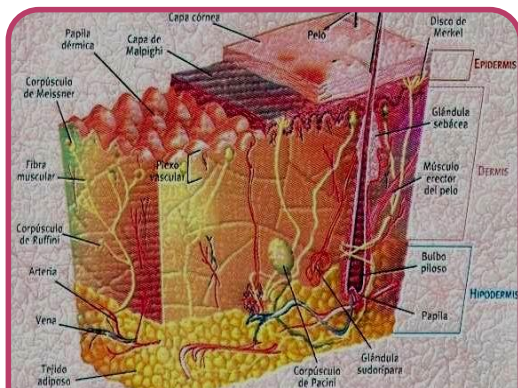


Compartimientos con concentraciones características, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

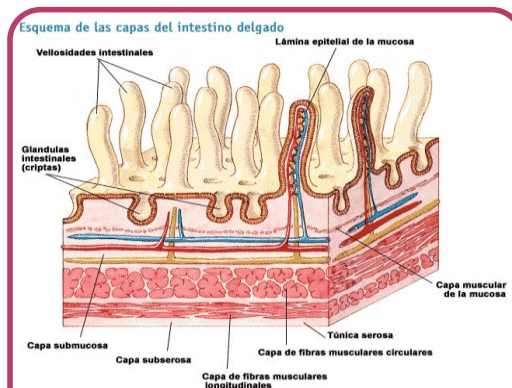
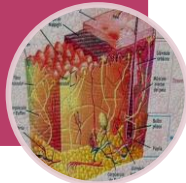
Principios generales de la absorción de fármacos

Antes de llegar al sitio de acción en concentraciones efectivas, un fármaco deberá atravesar una serie de barreras.

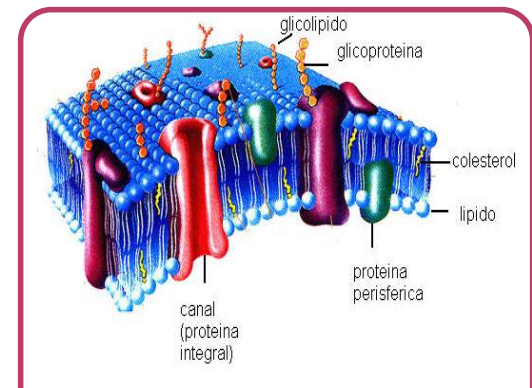
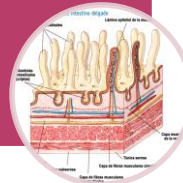
CLASIFICACIÓN DE LAS MEMBRANAS CORPORALES



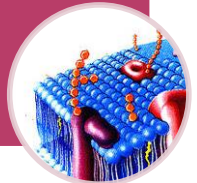
Varias capas de células (ej: piel)



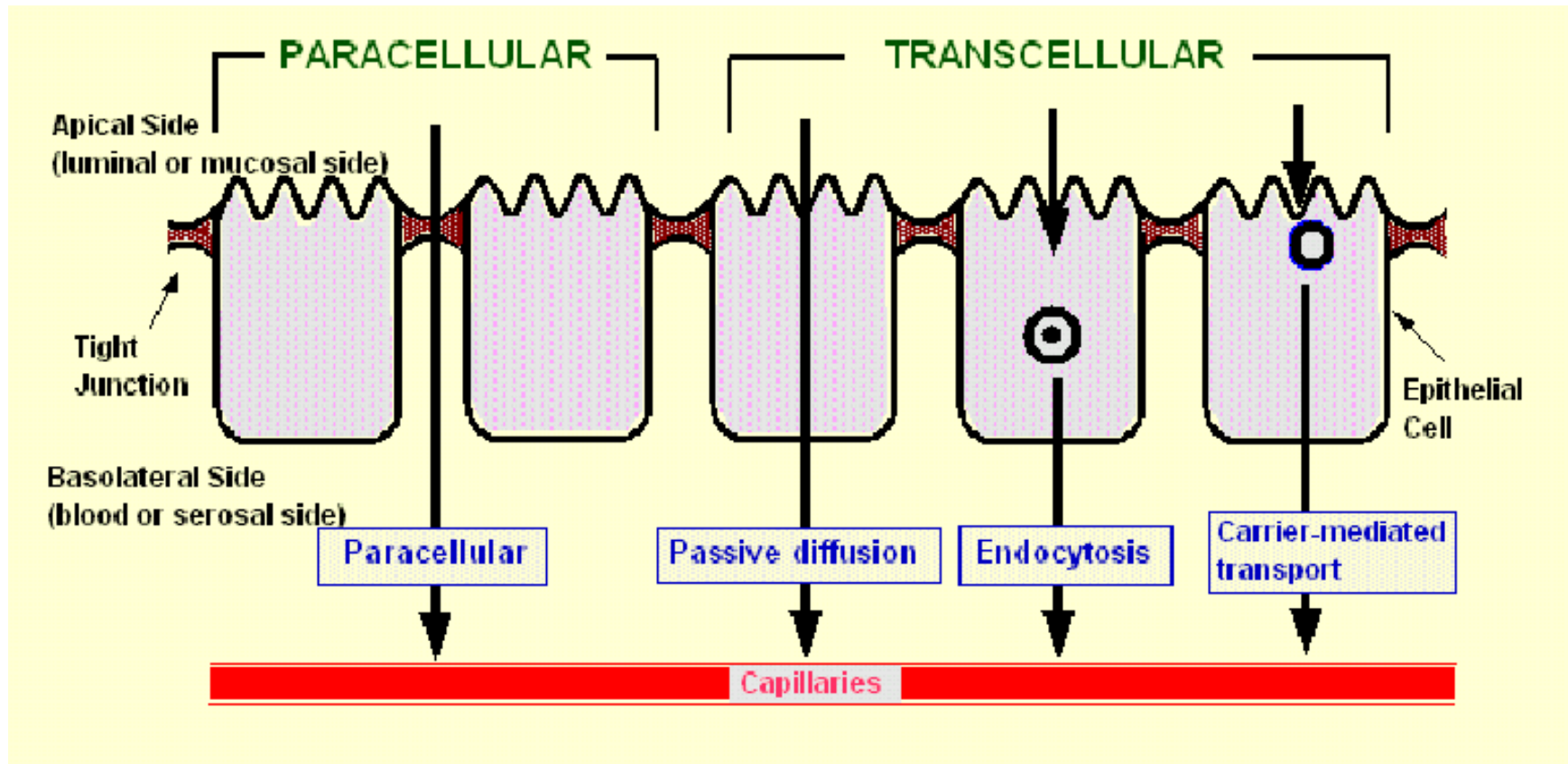
Una capa de células (ej: epitelio intestinal)



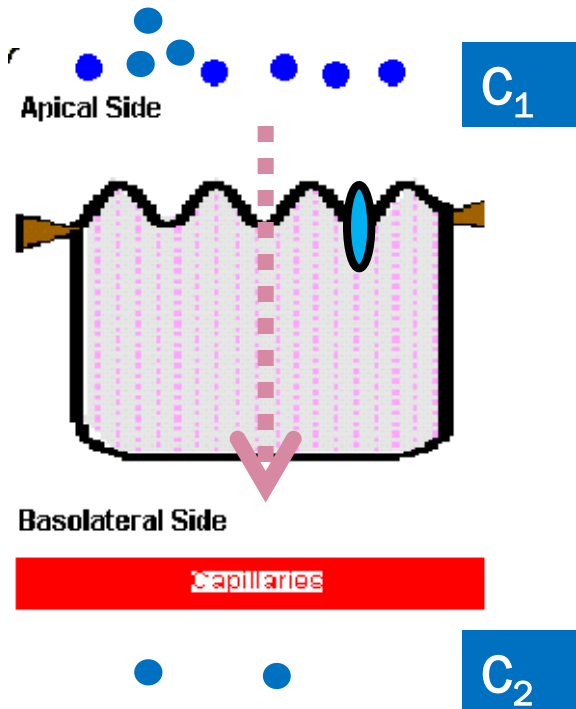
Grosor inferior a una célula (ej: membrana celular)



Absorción: tipos de transporte



Difusión pasiva



1° Ley de Fick

$$J = P(\delta C) = \frac{kD}{h} (\delta C)$$

J = velocidad de difusión (g/seg cm^2) = $\delta c / \delta t$

δC = diferencia de concentración entre lado apical y basolateral

P = Coeficiente de permeabilidad

k = coeficiente de partición

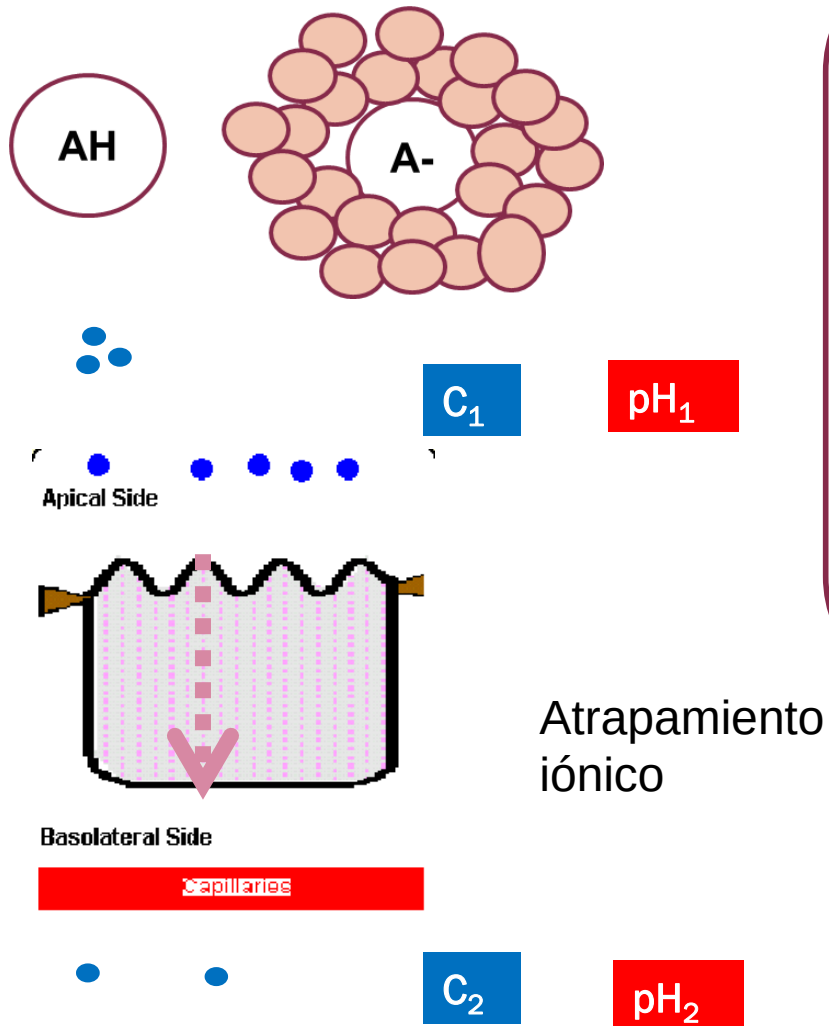
D = coeficiente de difusión (cm^2/seg)

Cinética de 1° orden

Alta permeabilidad a sustancias lipófilas

Dado que la difusión es un proceso muy lento, habitualmente es el paso limitante de la absorción.

Difusión pasiva

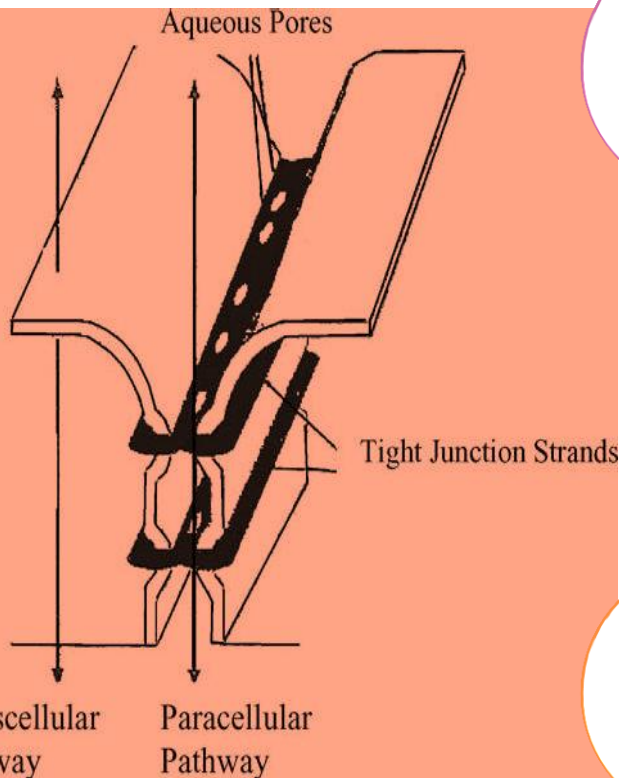


Ecuación de Henderson-Hasselbach

$$pH = pKa + \log \frac{C_{\text{ionizada (sal)}}}{C_{\text{no ionizada (ácido)}}$$

$$pH = pKa + \log \frac{C_{\text{no ionizada (base)}}}{C_{\text{ionizada (sal)}}$$

Difusión pasiva paracelular



El cemento intracelular previene la libre circulación a través de los espacios intracelulares.

La laxitud del cemento permite la circulación de agua y moléculas pequeñas (paracetamol, atenolol, bifosfonatos)

El grado de laxitud de la unión intercelular varía a lo largo del TGI. Estómago < **duodeno** > yeyuno > íleon > colon

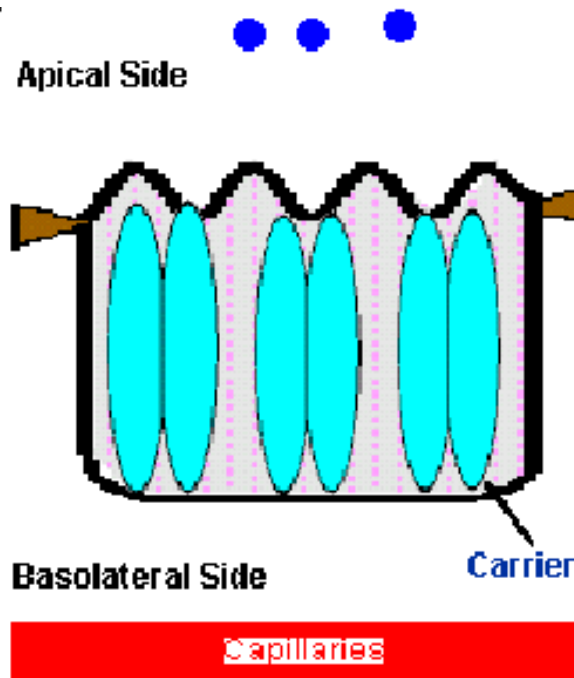
Endocitosis



Es un proceso común en la captación de virus pero ***no en el transporte de fármacos.***

Es común en las vacunas administradas por vía oral

Transporte mediado por portadores



Transporte activo	Difusión facilitada
Requiere energía metabólica	No requiere energía metabólica
Deprimido por la adición de inhibidores metabólicos	No se deprime por inhibidores metabólicos
Puede transportar sustancias contra gradiente de concentración	No puede mover sustancias no cargadas contra gradiente de concentración
Descrito por la ecuación de Michaelis-Menten: $V = V_{max} (S) / (K_m (S) + S)$	Trata de igualar la concentración de ambos lados de la membrana.

Definición: sustancias transportadas por proteínas intrínsecas de la membrana.

Más rápido que difusión pasiva para fármacos con propiedades comparables

Saturables

Especificidad química y estereoespecificidad.

VENTANAS DE ABSORCIÓN INTESTINAL

Habitualmente, el mecanismo de absorción especializado a nivel intestinal implica la existencia de ventanas de absorción.

«Lugares circunscritos del tracto gastrointestinal en los que se produce una absorción selectiva de determinados fármacos y xenobióticos».

Concretamente es una zona que presenta ,desde el punto de vista fisiológico (pH, transportadores, etcétera), un entorno favorable a la absorción del fármaco en cuestión.

Consideraciones de formulación

Liberación previa

Tránsito lento en la ventana

Disolución de un fármaco y absorción

Para que la absorción tenga lugar, el fármaco debe estar **disuelto** en el sitio en que ésta se lleva a cabo.



Velocidad de disolución y absorción

Las variaciones en la actividad biológica de una sustancia pueden ser provocadas por la velocidad a la que esté disponible para el organismo.

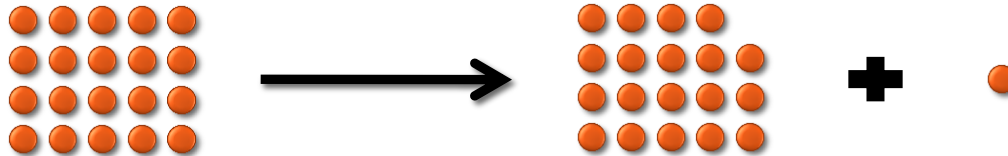
En muchos casos, la velocidad de disolución, es el paso limitante de la velocidad de absorción. Esto aplica a fármacos administrados por vía oral en formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, o líquidas en forma de suspensiones.

Cuando la velocidad de disolución es la limitante de la velocidad de absorción, todo lo que le afecta también afectará a la absorción.

En consecuencia, la disolución puede afectar el comienzo, la intensidad y duración de la respuesta y controlar la biodisponibilidad del fármaco.

Etapas energéticas del proceso de disolución

Etapas 1: *extracción de una molécula desde el soluto.*



Energía potencial = μ_{BB}

Cambio de Energía = $+\mu_{BB}$

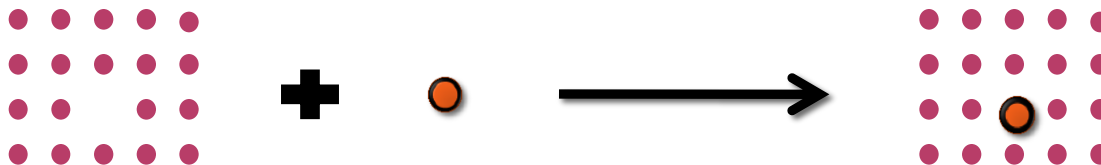
Etapas 2: *creación de un espacio en el solvente.*



Energía potencial = μ_{AA}

Cambio de Energía = $+\mu_{AA}$

Etapas 3: *Inserción de una molécula de soluto en el solvente.*

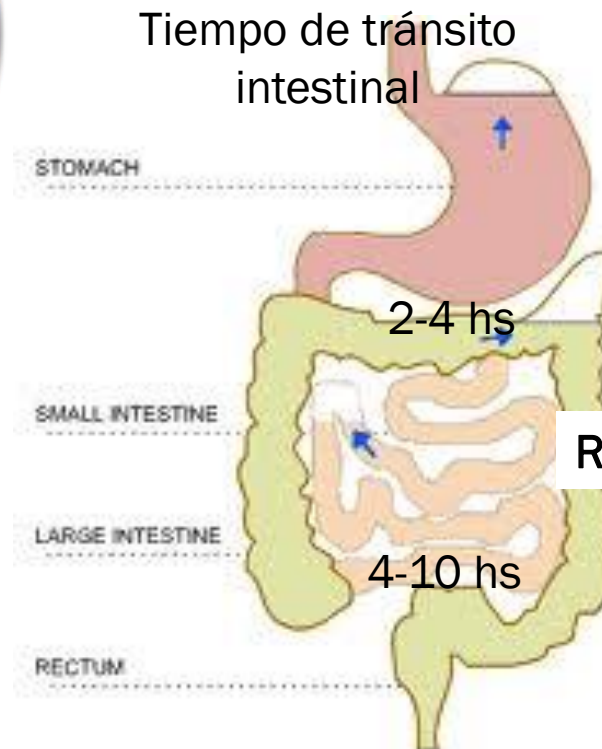
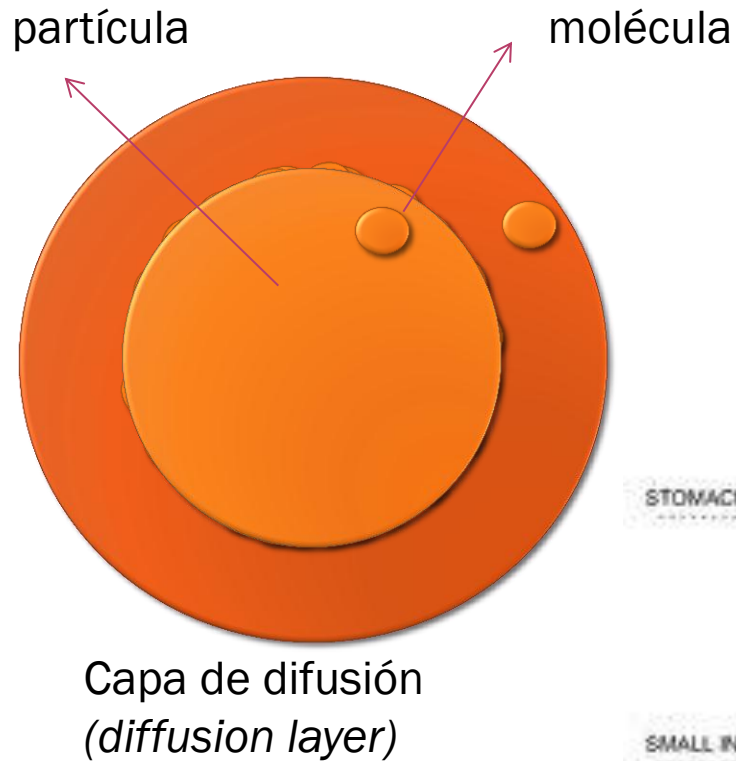


Energía potencial = μ_{AB}

Cambio de Energía = $-2 \mu_{AB}$

$$\Delta \mu = \mu_{AA} + \mu_{BB} - 2 \mu_{AB}$$

Disolución de una partícula



Relación disolución-absorción

Velocidad de disolución: ecuación de Noyes-Whitney

$$\frac{dc}{dt} = k S (C_s - C_t)$$

$\frac{dc}{dt}$: velocidad de disolución

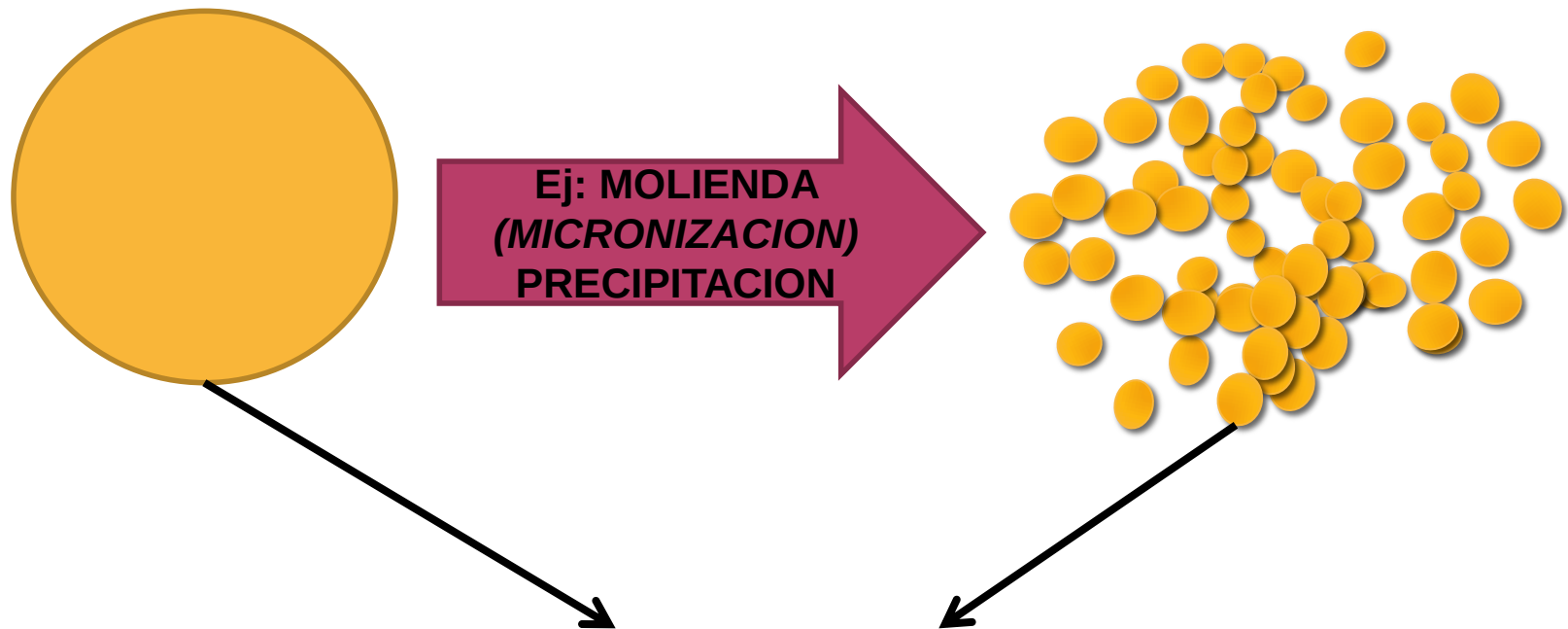
K: constante de velocidad de disolución

S: área superficial del sólido

Cs: concentración de saturación del fármaco

Ct: concentración del fármaco en el medio de disolución a un tiempo t

Factores que inciden en la velocidad de disolución: Área superficial



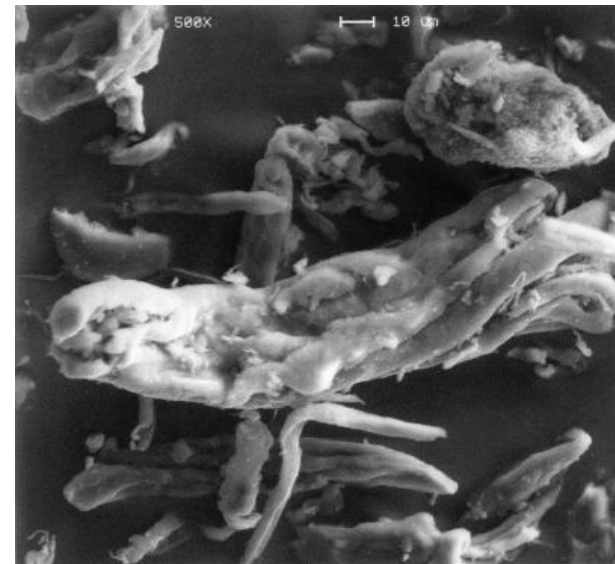
MISMA SOLUBILIDAD, DIFERENTE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN
Puede dar lugar a diferencias en la respuesta terapéutica

Factores que inciden en la velocidad de disolución (VD): estado sólido

Sólido cristalino



Sólido amorfo



Para una misma sustancia, diferente solubilidad

$$S_{\text{cristalina}} < S_{\text{amofa}}$$

Estabilidad_{forma cristalina} > Estabilidad_{sólido amorfo} (Ej; Penicilina G)

Factores que inciden en la VD

- Diferentes formas cristalinas: polimorfos

Sólido cristalino

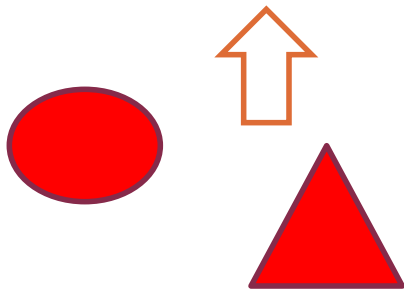


Presentan la misma estructura química aunque diferentes estructuras internas.

Pueden presentar diferentes Puntos de Fusión, solubilidades, reactividades químicas, estabilidades, etc.,

Puede a su vez impactar en respuesta terapéutica.

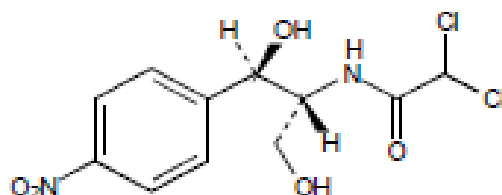
Las diferencias se manifiestan solo en ESTADO SÓLIDO (formas farmacéuticas sólidas y suspensiones). Una vez en solución, las diferentes formas son indistinguibles.



Formas metaestables

Solubilidad vs. Estabilidad

CLORANFENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

PM: 323,1

56-75-7

Definición - Clorfenfenicol es [R-(R*,R*)]-2,2-Dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida. Debe contener no menos de 97,0 por ciento y no más de 103,0 por ciento de $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino, cristales, agujas o escamas alargadas blanco, blanco-grisáceo o blanco-amarillento. Sus soluciones son prácticamente neutras al tornasol. La solución en etanol es dextrorrotatoria y en acetato de etilo es levorrotatoria. Fácilmente soluble en acetato de etilo, acetona, alcohol y propilenglicol; poco soluble en agua.

Presenta polimorfismo.

Sustancia de referencia - Clorfenfenicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. Proceder según se indica en *Identificación por medio de espectros de referencia*.

B - Examinar los cromatogramas obtenidos en

Cristalinidad

Colocar partículas de Clorfenfenicol en aceite mineral sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Pureza cromatográfica

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*) recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor.

Fase móvil - Cloroformo, metanol y ácido acético glacial (79:14:7).

Solución madre del estándar - Preparar una solución de Clorfenfenicol SR-FA en metanol de aproximadamente 10 mg por ml.

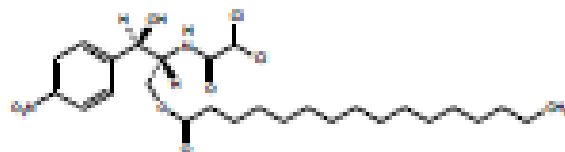
Solución estándar A - Diluir una porción de la *Solución madre del estándar* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 100 µg por ml.

Solución estándar B - Diluir una porción de la *Solución madre del estándar* cuantitativamente con metanol para obtener una solución de aproximadamente 50 µg por ml.

Solución muestra - Disolver una cantidad exactamente pesada de Clorfenfenicol en metanol para obtener una solución de aproximadamente 10 mg por ml.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 20 µl de la *Solución muestra* y 20 µl de las *Soluciones estándar A* y *B*. Dejar secar las aplicaciones y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: a excepción de la mancha princi-

CLORANFENICOL, PALMITATO DE


 $C_{37}H_{49}ClN_2O_6$

PM: 561,6

530-43-8

Definición - Palmitato de Clorfenicol es Palmitato de [R-(R*,R*)]-2,2-dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{37}H_{49}ClN_2O_6$, calculado sobre la sustancia seca y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco, untuoso al tacto. Fácilmente soluble en acetona y cloroformo; soluble en éter; moderadamente soluble en alcohol; muy poco soluble en éter de petróleo; insoluble en agua.

Presenta polimorfismo; la forma termodinámicamente estable tiene una biodisponibilidad reducida cuando se administra por vía oral.

Sustancias de referencia - Clorfenicol SR-FA. Isómero del Palmitato de Clorfenicol SR-FA. Dipalmitato de Clorfenicol SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactivos de cierre perfecto.

ENSAYOS

Identificación

A - Aplicar la siguiente técnica cromatográfica.

Fase estacionaria - Emplear una placa para

Solución estándar C - Disolver 10 mg de Palmitato de Clorfenicol en acetona y diluir a 5 ml con el mismo solvente.

Revelador - Una solución alcohólica de diclorofluoresceína al 0,02 % y rodamina B al 0,01 %.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 4 µl de la *Solución muestra* y 4 µl de las *Soluciones estándar A, B y C*. Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Pulverizar sobre la placa con *Revelador*, dejar secar al aire y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* debe presentar tres manchas que deben corresponder en valor de R_f a las manchas principales en los cromatogramas obtenidos a partir de las *Soluciones estándar A, B y C*.

B - Disolver 200 mg de Palmitato de Clorfenicol en 2 ml de piridina, agregar 2 ml de solución de hidróxido de potasio al 10 % y calentar en baño de agua: se debe desarrollar color rojo.

Determinación del punto de fusión <260>
Entre 87 y 95 °C.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación específica: Entre +21° y +25°.

Solución muestra: 50 mg por ml, en alcohol absoluto. [NOTA: no secar la muestra.]

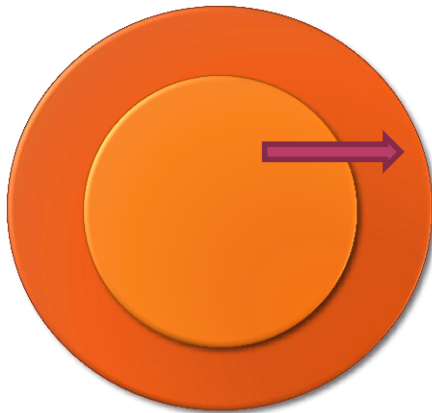
Cristalinidad

Colocar partículas de Palmitato de Clorfenicol en aceite mineral, sobre un portaobjetos de vidrio. Examinar la mezcla empleando un microscopio óptico con luz polarizada: las partículas deben presentar birrefringencia y posiciones de extinción cuando se gira la platina del microscopio.

Acidez

Factores que inciden en la VD

- Forma salina / complejos
- Sales de ácidos y bases orgánicas se disuelven con mayor velocidad que el compuesto de partida



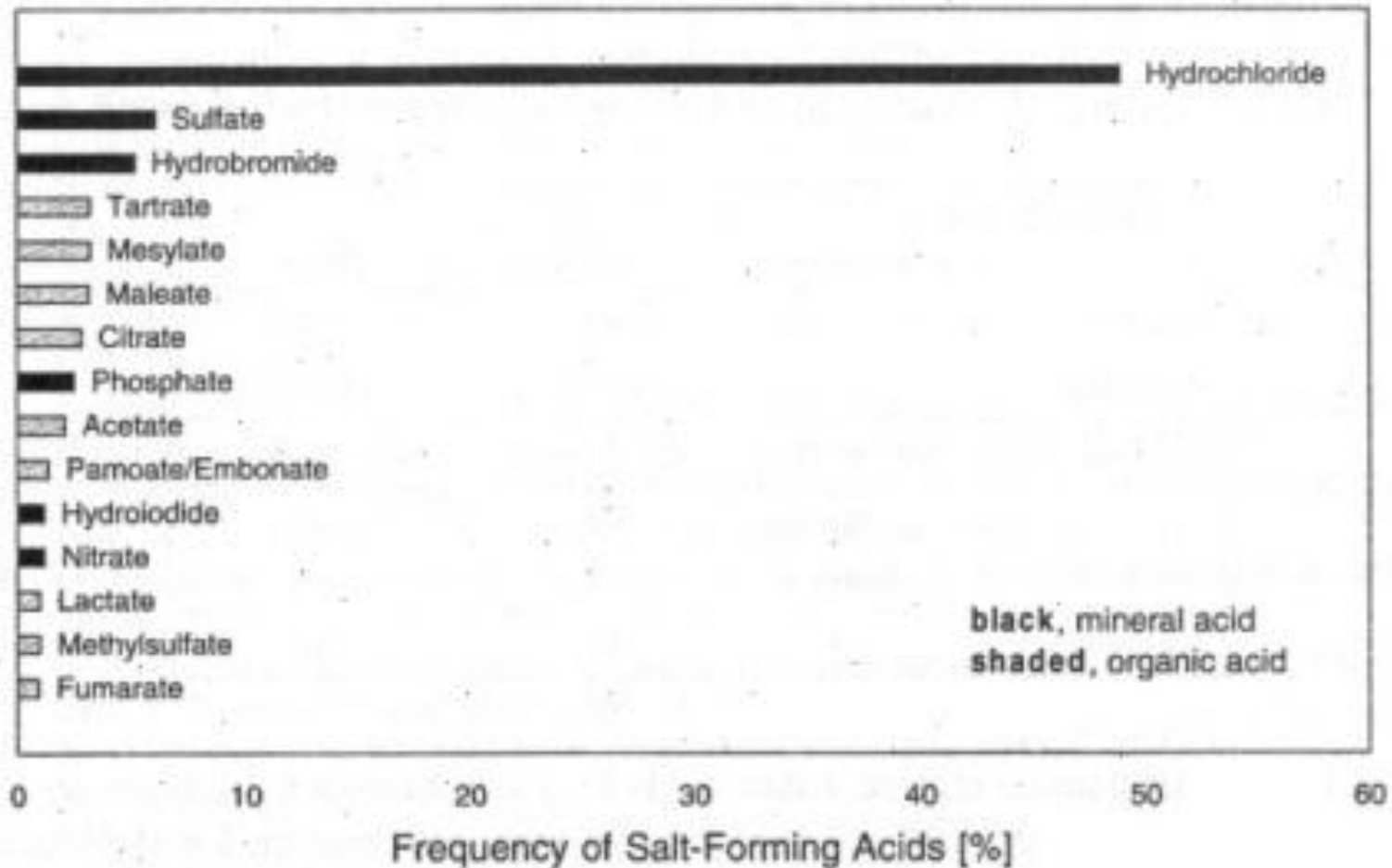
Mas rápida saturación de la capa de difusión

Solubilidad de algunos fármacos y sus sales

(ml de disolvente requeridos para disolver 1 g de fármaco)

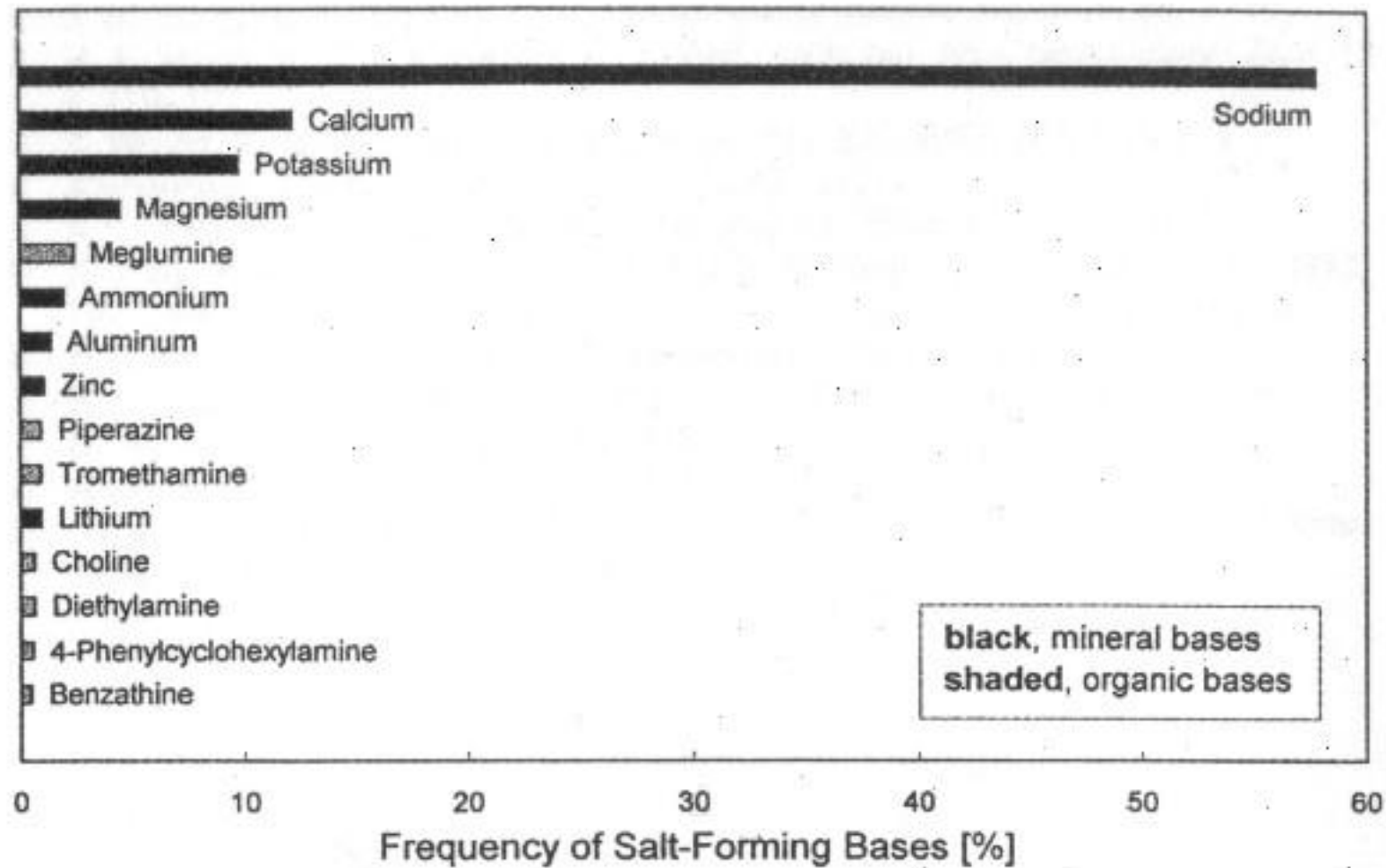
Fármaco	pKa	ml de agua
Atropina	9.8	455
Sulfato de atropina		0.55
Codeína	7.9	120
Sulfato de codeína		30
Fosfato de codeína		2.5
Morfina		5.000
Sulfato de morfina		16
Fenobarbital	7.4	1.000
Fenobarbital sódico		1
Procaína	8.8	200
Clorhidrato de procaína		1
Sulfadiazina	6.5	13.000
Sulfadiazina sódica		2

Aniones utilizados en la formación de sales farmacéuticas



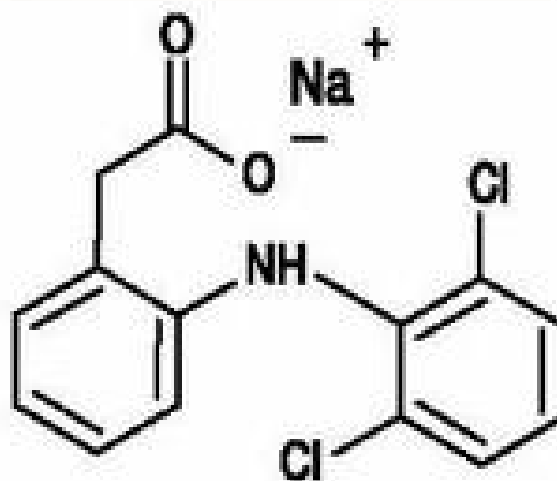
Distribution of salts with the 15 most frequently occurring acids (anions)

Cationes utilizados en la formación de sales farmacéuticas



Distribution of salts with the 15 most frequently occurring bases (cations)

Diclofenac: diferentes sales para diferentes vías de administración



Factores que inciden en la VD: Estado de hidratación/solvatación

X anhidro

- > Solubilidad
- > VD

X mono, di, tri..hidrato / solvato

Pseudopolimorfos

Otros factores que inciden en la VD



pH del entorno

**Interacción con otros componentes
(acomplejamiento, adsorción)**

Viscosidad del medio

Permeabilidad a través de membranas

Para ejercer su efecto terapéutico las sustancias deben difundir a través de una serie de barreras biológicas.

La relación entre la constante de disociación, la solubilidad en lípidos y la solubilidad y pH del sitio de absorción, sumado a las características de absorción de una dada sustancia son las bases de la **teoría de partición-pH**.

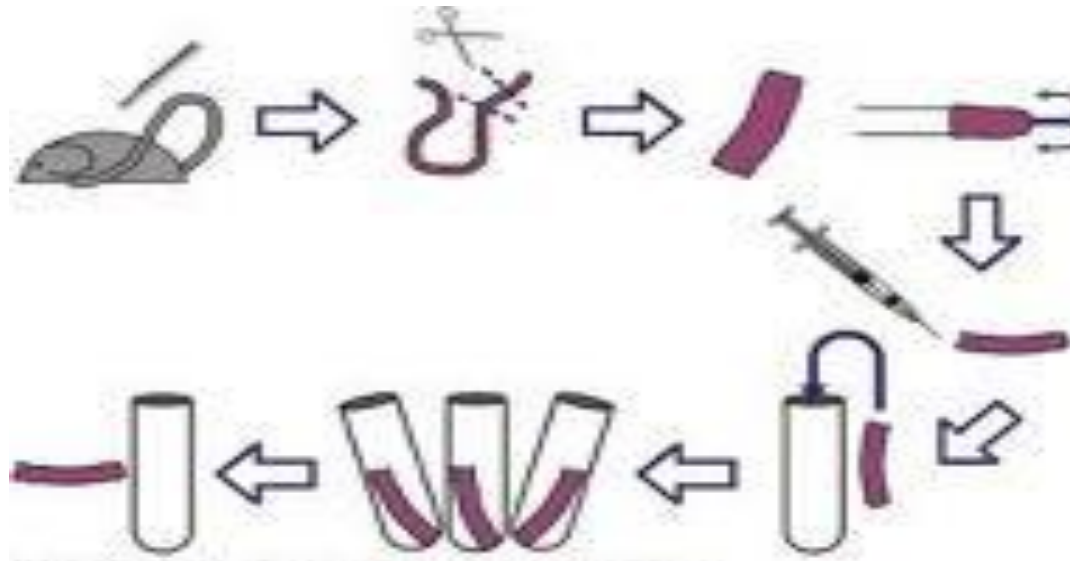
La información fisicoquímica de una sustancia (pKa, S, VD) proveen información de la absorción «pasiva».

Complementariamente se usan técnicas de evaluación de permeabilidad en membranas

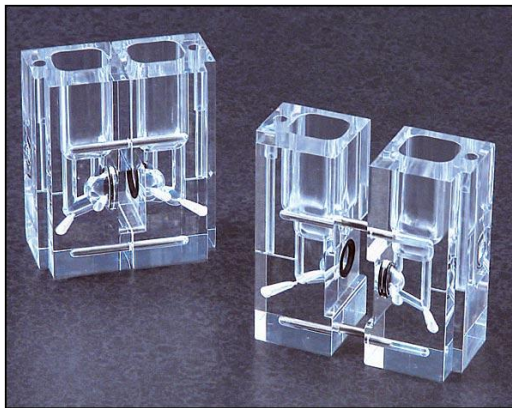
Evaluación de la permeabilidad a través de membranas

- **En membranas**
- **En cultivos celulares**
- **Nuevos avances**

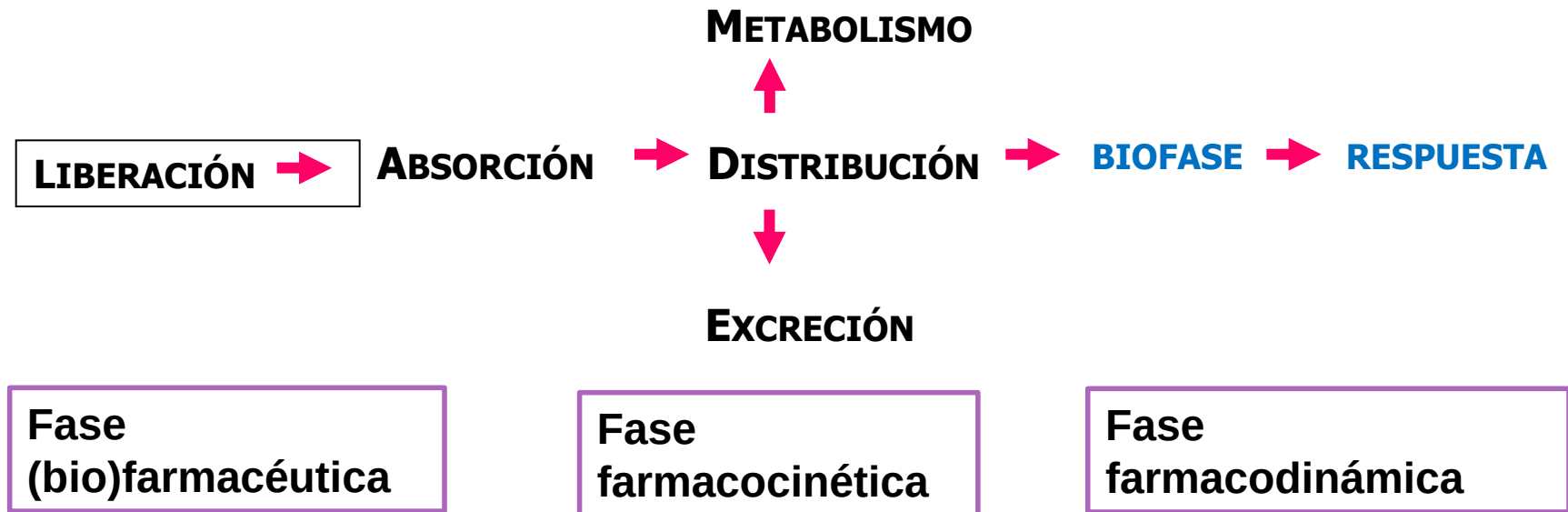
Permite estudiar absorción pasiva y activa



Evaluación de la permeabilidad



ACCIÓN MEDICAMENTOSA



Concepto de biodisponibilidad

Velocidad o cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la formulación farmacéutica que lo contiene, **se hace disponible en su lugar de acción.** (FDA)

Velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la formulación que lo contiene, **alcanza la circulación sistémica.** (APhA)

Comentarios:

- La primera es más general pero poco práctica.
- La segunda es más práctica pero restringe la definición a fármacos con acción sistémica.

Biodisponibilidad s/ FA 7

En sentido amplio, velocidad y cantidad con la cual el principio activo es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en el/los sitio/s de acción. En la mayoría de los casos no es posible medir la concentración de principio activo en el/los sitio/s de acción. No obstante, se considera que la concentración del principio activo en la circulación general se encuentran en equilibrio con la concentración en el/los sitio/s de acción.

La Biodisponibilidad puede, entonces, ser definida como la velocidad y cantidad (tasa y grado de disponibilidad) con la cual el principio activo es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general.

Se asume, en consecuencia, que en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción.



Breve recreo mental !! =)











Cordillera de los Andes



Cordillera de los Andes



Iguazu Falls



Concepto de biodisponibilidad

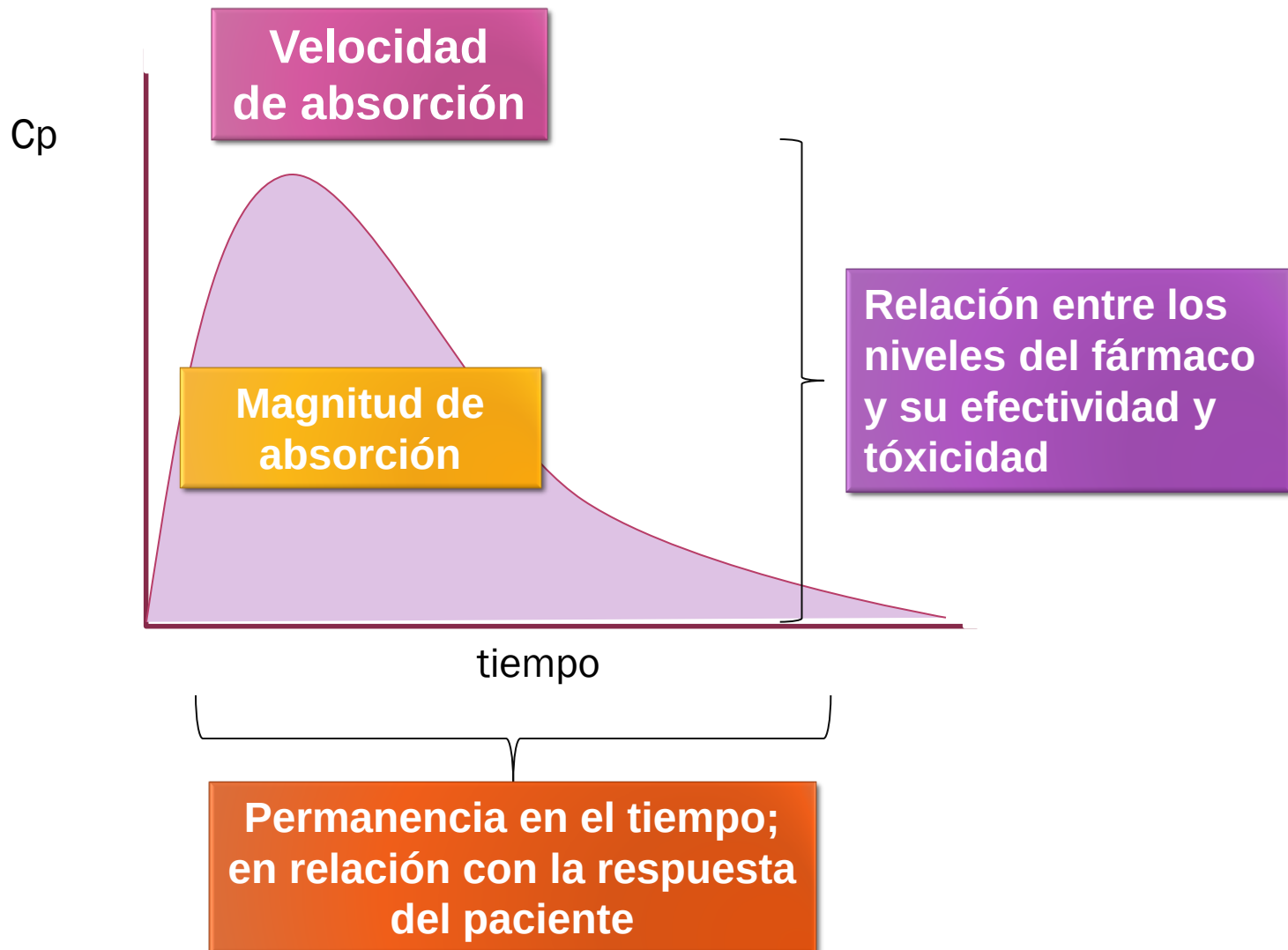
Velocidad o cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la formulación farmacéutica que lo contiene, **se hace disponible en su lugar de acción.** (FDA)

Velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la formulación que lo contiene, **alcanza la circulación sistémica.** (APhA)

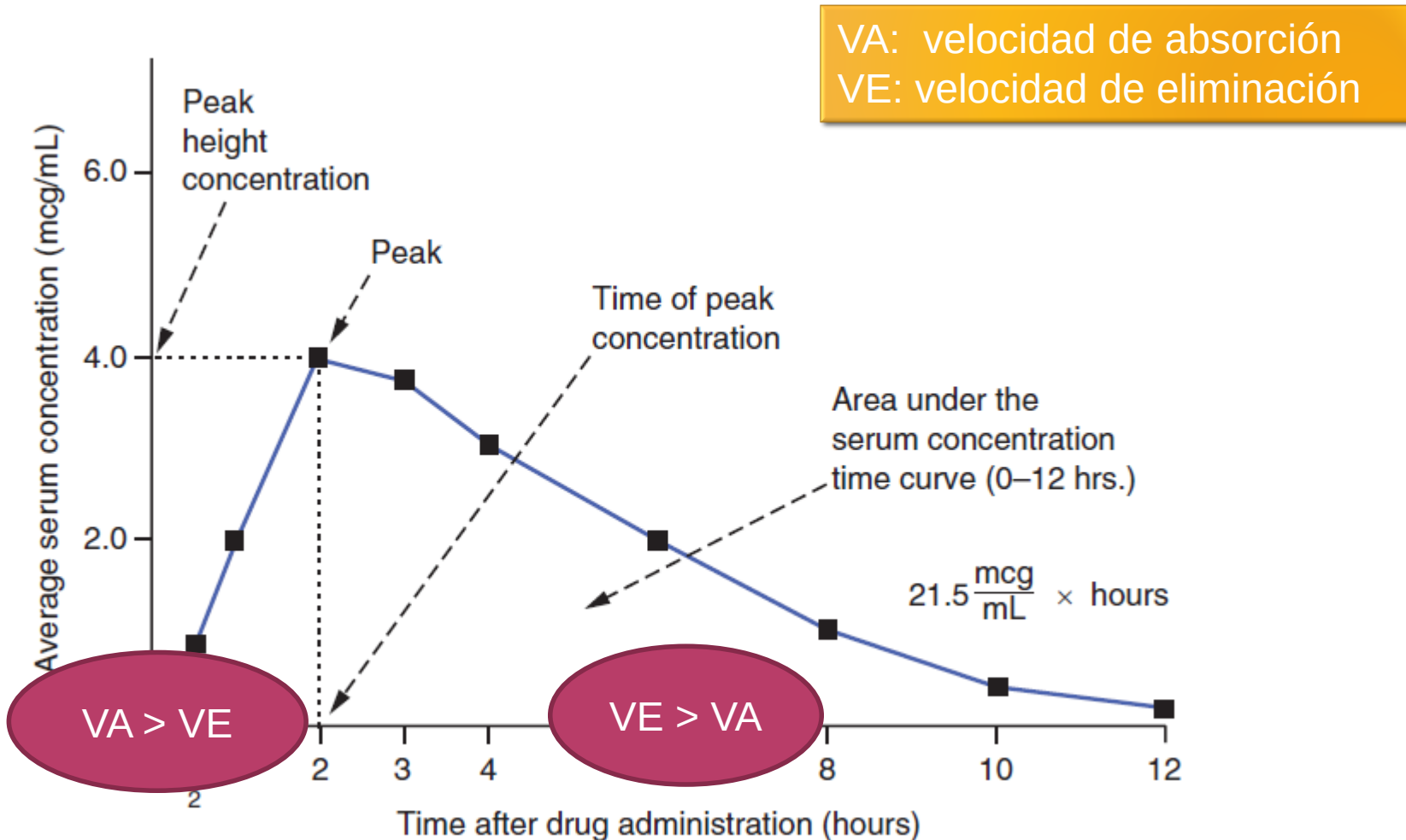
Comentarios:

- La primera es más general pero poco práctica.
- La segunda es más práctica pero restringe la definición a fármacos con acción sistémica.

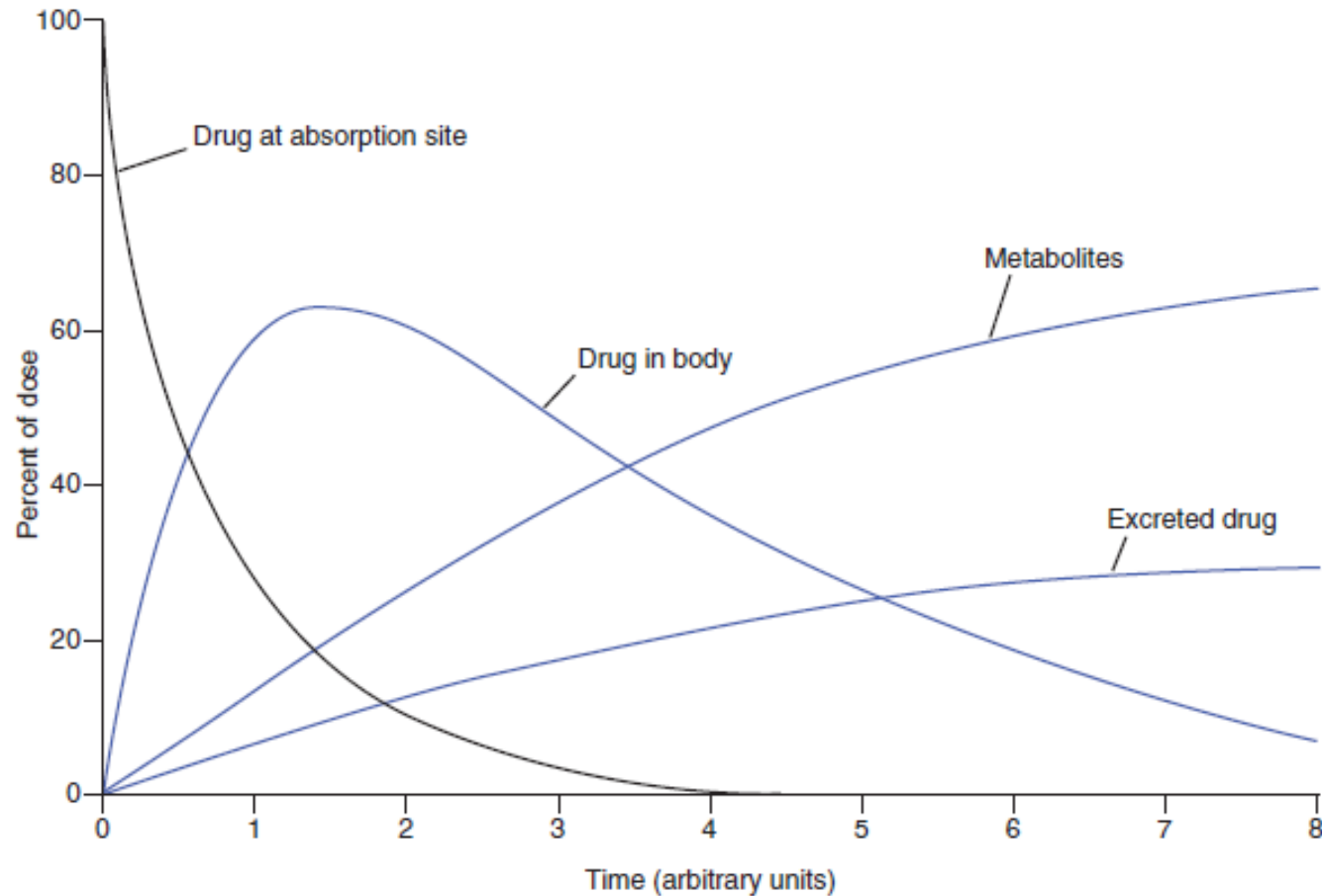
Los datos de Biodisponibilidad se utilizan para



Curva de concentración plasmática vs tiempo luego de la administración de un medicamento por vía oral

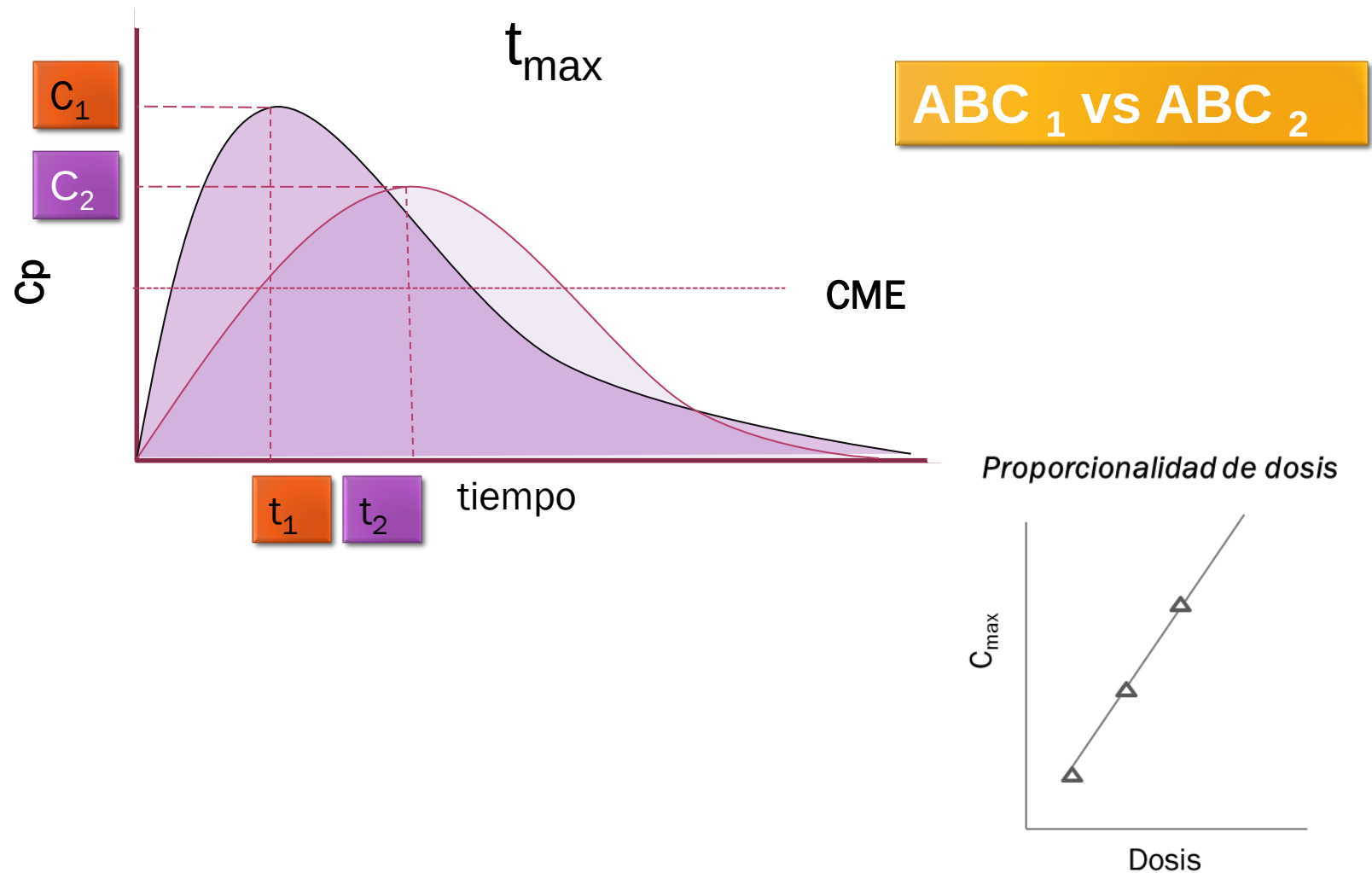


Fármaco en el organismo a lo largo del tiempo

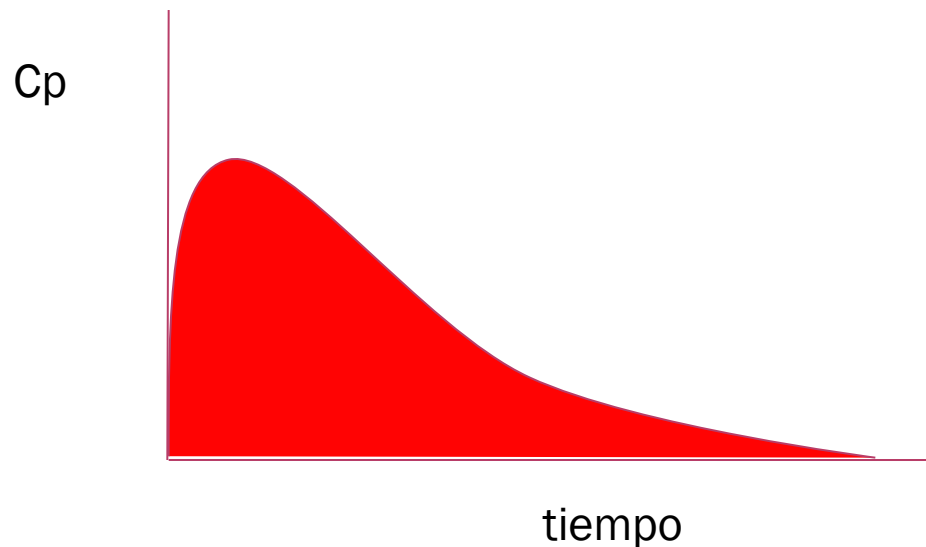


Parámetros de evaluación de la biodisponibilidad:

$C_{\max}$, $t_{\max}$ y ABC



Influencia de la vía de administración en la biodisponibilidad



Peroral

Rectal

Parenteral (IV, IM, SC)

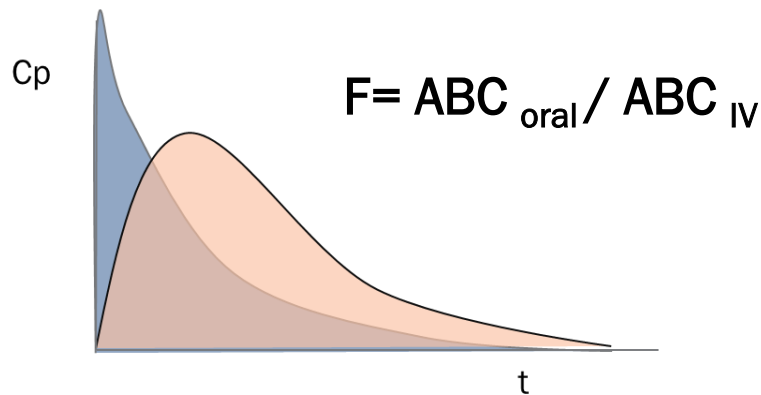
Epicutánea

Pulmonar

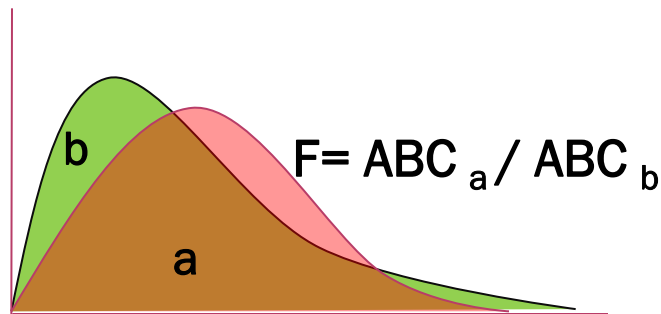
Nasal, oftálmica, oral

L A D M E

Biodisponibilidad (F) Absoluta y Relativa



BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA: relación entre la biodisponibilidad de una forma farmacéutica **no intravascular**, respecto a la de una forma farmacéutica administrada por **vía intravascular** (dado que por vía intravascular no existe absorción).



BIODISPONIBILIDAD RELATIVA: relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular (por ejemplo comprimidos vs. cápsulas).

LA CALIDAD DE LA FARMACOTERAPIA



Se reconoce internacionalmente que la equivalencia entre medicamentos es una cuestión prioritaria, dado que al permitir la intercambiabilidad entre productos, promueve la competencia entre empresas e impacta sobre la disminución de los precios

Niveles de equivalencia

- **Equivalentes farmacéuticos**
- **Alternativas farmacéuticas**
- **Medicamentos Bioequivalentes**
- **Equivalentes terapéuticos**

Equivalentes y alternativas farmacéuticas

Equivalente Farmacéutico:

- **Iguales en:**
 - cantidad de p.a.
 - forma farmacéutica
 - vía de administración
 - estándares de calidad
(*identidad, pureza, potencia, uniformidad de contenido, tiempos de desintegración y/o disolución*)

Alternativa Farmacéutica:

- **Iguales en:**
 - La misma entidad terapéutica e indicación
- **Pueden diferir en:**
 - forma salina o ester
 - Forma farmacéutica
 - Excipientes
 - proceso de elaboración
 - estándar de calidad

La equivalencia farmacéutica *no necesariamente* implica equivalencia terapéutica porque la diferencia en los excipientes y/o proceso de fabricación del medicamento puede conducir a diferencias en la performance del producto.

Equivalencia terapéutica y bioequivalencia

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Dos productos son equivalentes terapéuticos, si son **equivalentes o alternativas farmacéuticas** y después de ser administrados en la misma dosis molar sus efectos, con respecto a **seguridad y eficacia**, determinados por estudios apropiados, son esencialmente los mismos.

BIOEQUIVALENCIA

Dos productos son bioequivalentes si son **equivalentes o alternativas farmacéuticas** y sus biodisponibilidades (velocidad y magnitud de la disponibilidad) después de la administración en la misma dosis molar son similares en grado tal que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Parámetro de control de calidad
Medida de la eficacia terapéutica

La determinación de bioequivalencia es, en general, la más importante herramienta de control de calidad como un sustituto de la eficacia terapéutica.

Equivalencia entre medicamentos-FA

1035. EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS

La seguridad, eficacia y calidad de los productos multifuente se sustenta fundamentalmente sobre dos pilares: los estudios de equivalencia in vivo y/o in vitro y las Buenas Prácticas de Manufactura.

Los estudios de equivalencia permiten caracterizar el comportamiento de una preparación farmacéutica multifuente con respecto a una preparación de referencia de manera de obtener una predicción confiable de sus efectos y garantizar la equivalencia terapéutica.

Los estudios de equivalencia in vivo involucran estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos o ensayos clínicos comparativos, mientras que los estudios de equivalencia in vitro se llevan a cabo mediante la comparación de los perfiles de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia

Definiciones

Alternativa farmacéutica

Los productos son alternativas farmacéuticas si ellos contienen la misma cantidad molar de principio activo, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo comprimidos, cápsulas) o en la forma química (por ejemplo sal, éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de porción activa por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

Alto riesgo sanitario

Es la probabilidad de aparición de complicaciones amenazantes de la enfermedad para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitali-

Comprimidos de Morfina Sulfato de liberación extendida marca A vs B: equivalentes farmacéuticos

Parámetros de identidad, pureza y potencia

Ensayos para el control de calidad in vitro

Morphine Sulfate

Morphine Sulfate

Morphine Sulfate pentahydrate

7,8-Didehydro-4,5-epi-
[6211-15-0].

Anhydrous 668.77 —[64-31-3].

» Morphine Sulfate contains not less than 98.0 percent and not more than 102.0 percent of $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, calculated on the anhydrous basis.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers. Store under conditions permitted by the manufacturer.

Morphine Sulfate Extended-Release Capsules

Capsules

[Top](#) [Previous](#) [Next](#)

contain not less than 90.0

ent of

controlled

A: [Infrared Absorption](#) ([197K](#)) .

B: The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.

[Dissolution](#) ([711](#)) —

pH 7.5 Phosphate buffer— Dissolve 6.8 g of monobasic potassium phosphate and 1.6 g of

Comprimidos de Ciprofloxacino clorhidrato vs Suspensión de ciprofloxacino: Alternativas farmacéuticas

ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS

Misma vía de administración

Misma dosis

Diferentes sales

Diferentes estándares de farmacopea para materia prima y para producto terminado

[Top](#) [Previous](#) [Next](#)

Ciprofloxacin Hydrochloride

Ciprofloxacin Hydrochloride



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ -----3

3-Quinolonecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-(1-piperazinyl)-, monohydrochloride, monohydrate

» Ciprofloxacin Hydrochloride, USP
not more than 102.0 percent on anhydrous basis.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers. Store at 25° , excursions permitted between 15° and 30° .

-(1-piperazinyl)-
carboxylic acid

not more than
basis.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers. Store at 25° , excursions permitted between 15° and 30° , and avoid excessive heat.

Labeling— Where it is intended for use in preparing injectable dosage forms, the label states that it is sterile or must be subjected to further processing during the preparation of injectable

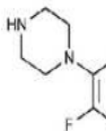
Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets vs Ciprofloxacin IV Infusion: Therapeutic Alternatives

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Diferente vía de administración

Ciprofloxacin Hydrochloride

Ciprofloxacin Hydrochloride



$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ -----385.82

3-Quinolonecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-, monohydrochloride, monohydrate.

1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolonecarboxylic acid monohydrochloride, monohydrate

» Ciprofloxacin Hydrochloride contains not less than 90.0 percent and not more than 102.0 percent of $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, calculated on the anhydrous basis.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers. Store at 25° , excursions permitted between 15° and 30° .

[Top](#) [Previous](#) [Next](#)

7-(1-piperazinyl)-3-quinolonecarboxylic acid

» Ciprofloxacin contains not less than 90.0 percent and not more than 102.0 percent of $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, calculated on the dried basis.

Packaging and storage— Preserve in tight, light-resistant containers. Store at 25° , excursions permitted between 15° and 30° , and avoid excessive heat.

Labeling— Where it is intended for use in preparing injectable dosage forms, the label states that it is sterile or must be subjected to further processing during the preparation of injectable

Dipirona jarabe vs dipirona supositorios: alternativas terapéuticas



Como estimamos la bioequivalencia?

Parámetros
farmacocinéticos del
producto X

Parámetros
farmacocinéticos
del producto R

ABC_X

/

ABC_R

$Cmax_X$

/

$Cmax_R$

I. C. 0.8-1.25

Se acepta que X y R son bioequivalentes si los parámetros de biodisponibilidad entre ambas formulaciones analizados por métodos estadísticos, no difieren en más de un valor especificado.

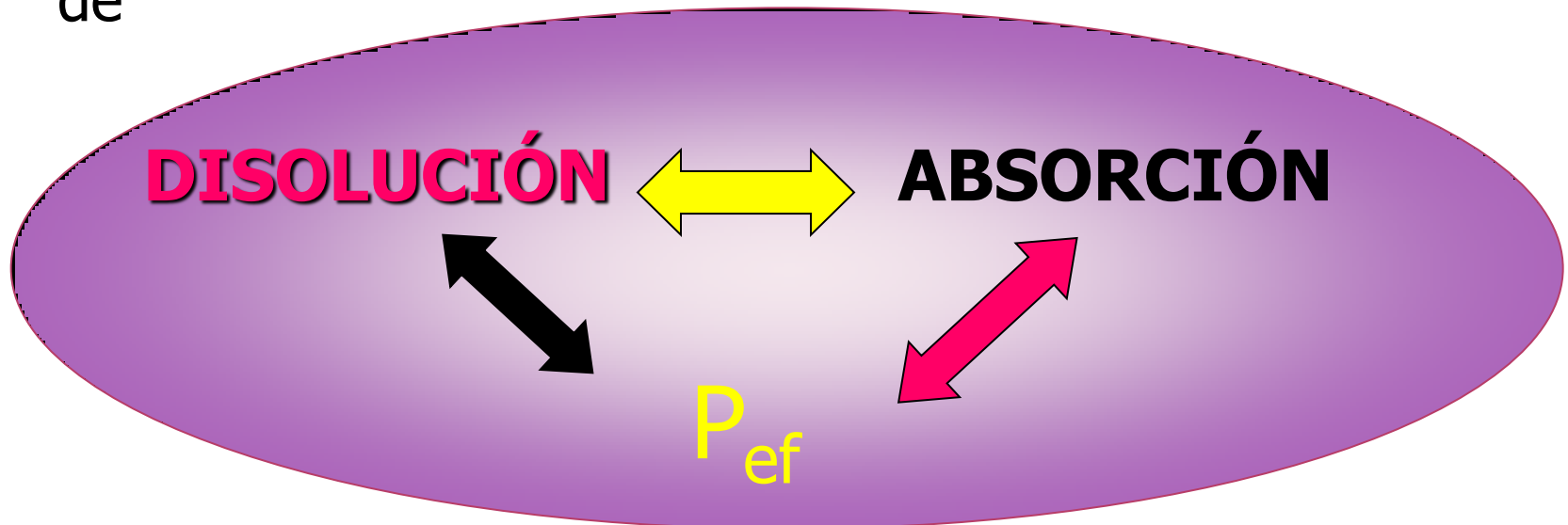
Se prueba que las diferencias están dentro de márgenes preestablecidos que se juzgan clínicamente irrelevantes, de manera que la eficacia y seguridad sean esencialmente similares.

Relación entre los procesos de disolución y absorción

P_{ef} : coeficiente de permeabilidad efectiva

Parámetro representativo de la capacidad del fármaco de atravesar la membrana

Modelo dinámico de disolución: relaciona los procesos de



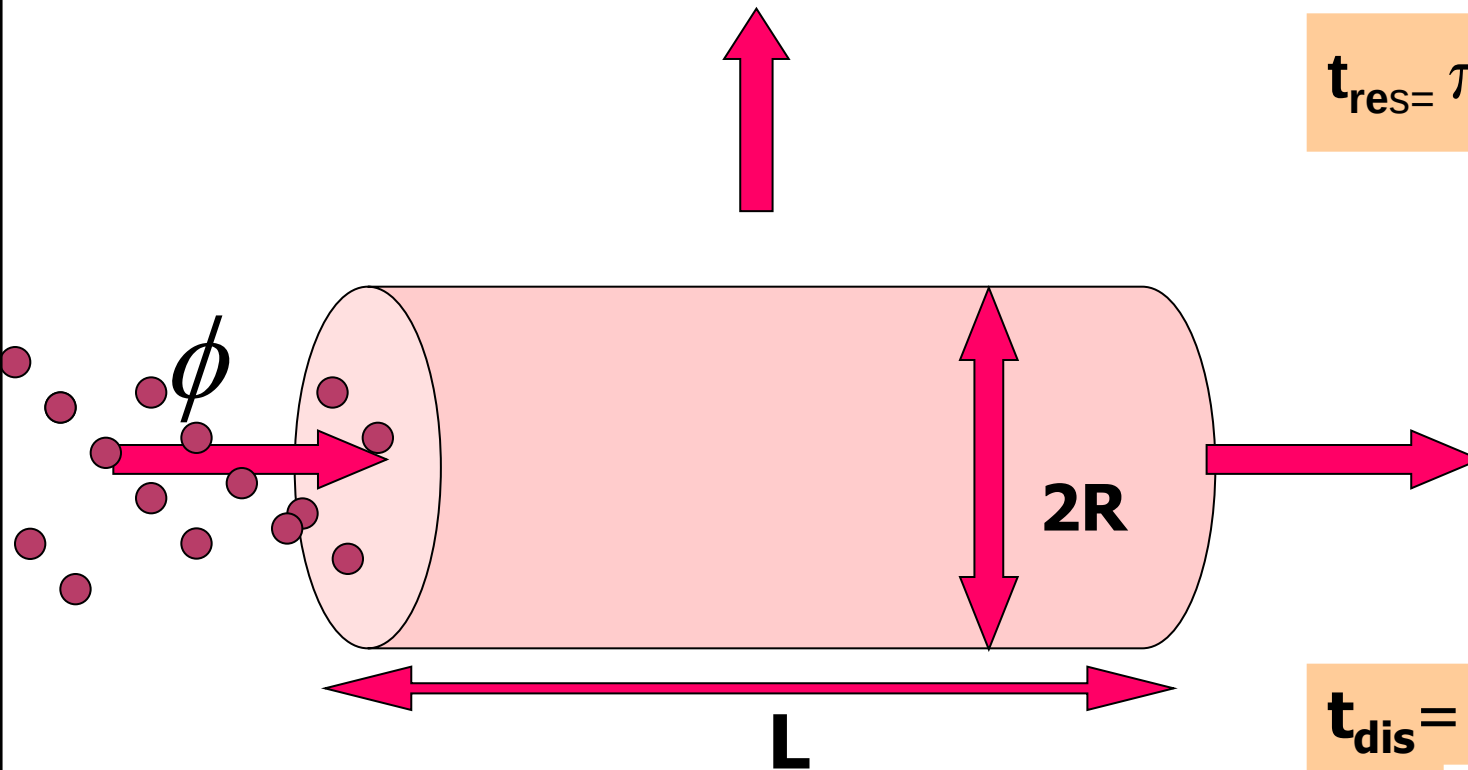
Modelo dinámico de disolución

$$Q = P_{ef} \times S \times C_d$$

$$t_{res} = \pi \times R^2 \times L / \phi$$

$$t_{abs} = R / P_{ef}$$

$$t_{dis} = \frac{r_0 \times \rho}{3D \times C_s}$$



Parámetros adimensionales

Permiten deducir la influencia de la dosis y el proceso de disolución en la absorción de los fármacos

D_0 = Número de dosis ($\downarrow$)

D_n = Número de disolución ($\uparrow$)

A_n = Número de absorción ($\uparrow$)

PREDECIR
 F_a

Número de Dosis (D_0)

$$D_0 = \frac{Q_0/V_0}{C_s}$$

Si el Fármaco es altamente soluble en agua D_0 no es un parámetro crítico. Si $D_0 < 0.1 \Rightarrow$ Condiciones *sink*

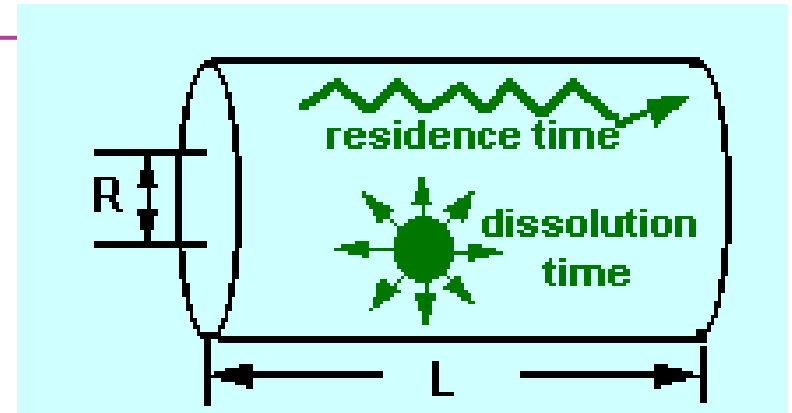
Q_0 : dosis

V_0 = volumen intestinal inicial

C_s : solubilidad

Número de Disolución (D_n)

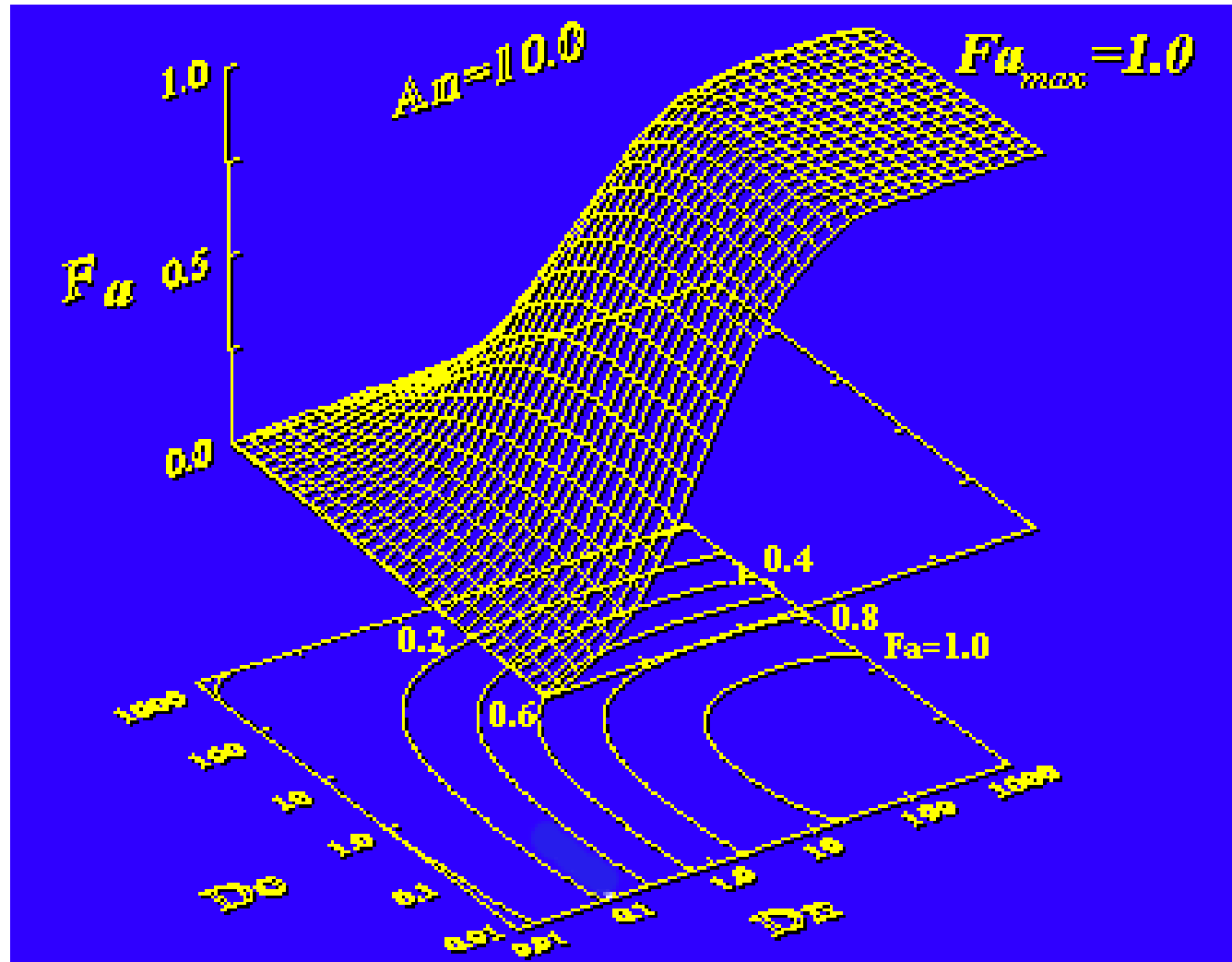
$$D_n = t_{\text{res}}/t_{\text{dis}}$$



Número de Absorción

$$A_n = t_{\text{res}}/t_{\text{abs}}$$

Representación gráfica tridimensional de la influencia de los parámetros adimensionales en la fracción de dosis absorbida



RELACIÓN ENTRE DOSIS, SOLUBILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD

DIGOXINA:

Dosis: 0.5 mg

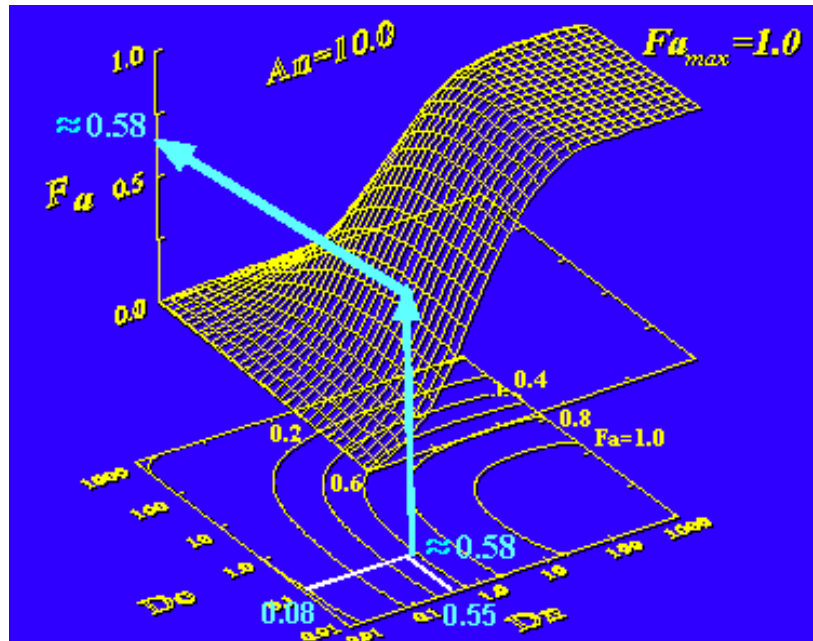
BD= 60%

Cs: 0.024 mg/ml

V: 20.8 ml

Do: 0.08

Dn: 0.52



GRISEOFULVINA:

Dosis: 500 mg

BD= muy baja, errática

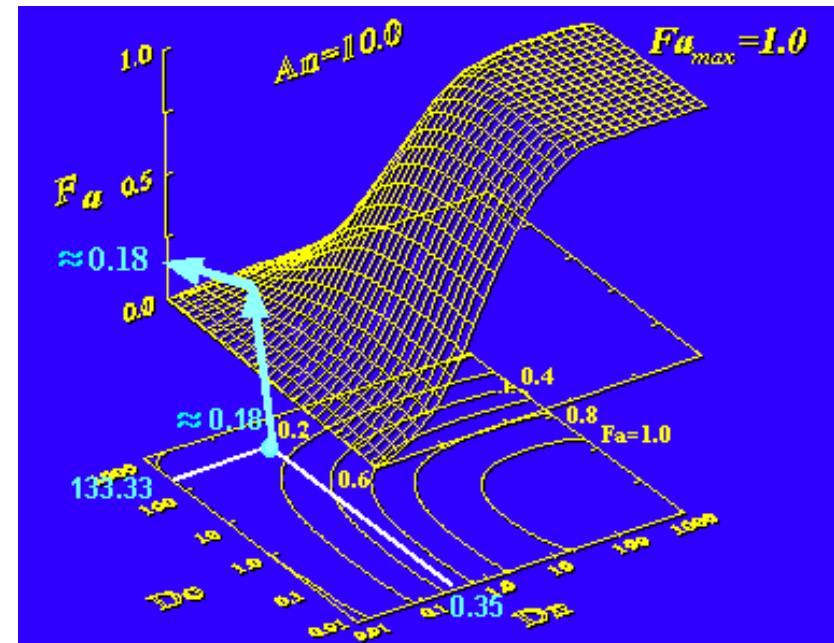
Cs: 0.015 mg/ml

Ultramicronizac.~ 50%

V: 33.33 10^3 ml

Do: 133

Dn: 0.32



SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB)

Relevancia para formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica cuyos principios activos deban disolverse o liberarse previo a la absorción

Mas del 70% DE LAS FORMULACIONES ACTUALMENTE COMERCIALIZADAS

CLASE	S	P	Posibilidades de CIVIV
I	ALTA	ALTA	Si Vel D es mas lenta que el vaciado gástrico
II	BAJA	ALTA	Si Vel D in vitro es similar a la vel D in vivo
III	ALTA	BAJA	La Vel de absorción es el factor que limita la posibilidad de obtener correlaciones
IV	BAJA	BAJA	Para fármacos de este grupo es difícil obtener correlaciones

CLASIFICACIÓN DE SOLUBILIDAD

CLASIFICACIÓN DE SOLUBILIDAD

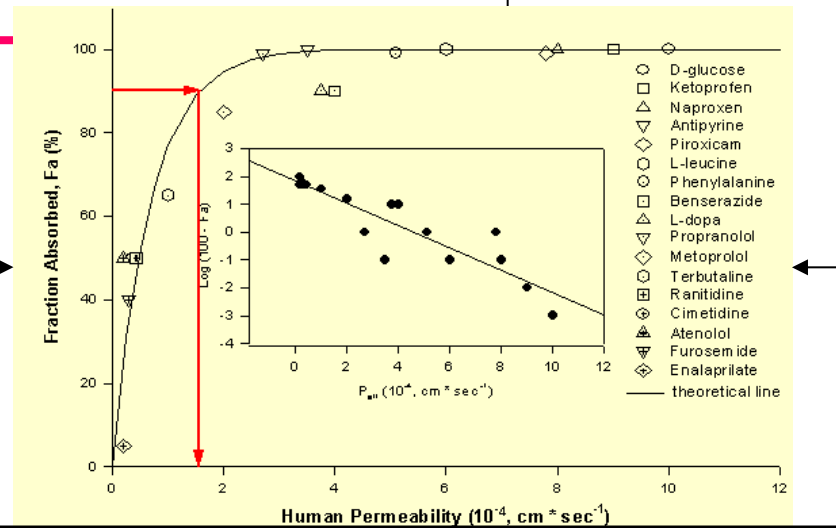
CLASE	pH 1-7.5	V sol
Alta	Todos	<250
baja	todos	>250

Vsol: volumen requerido para disolver la dosis más alta

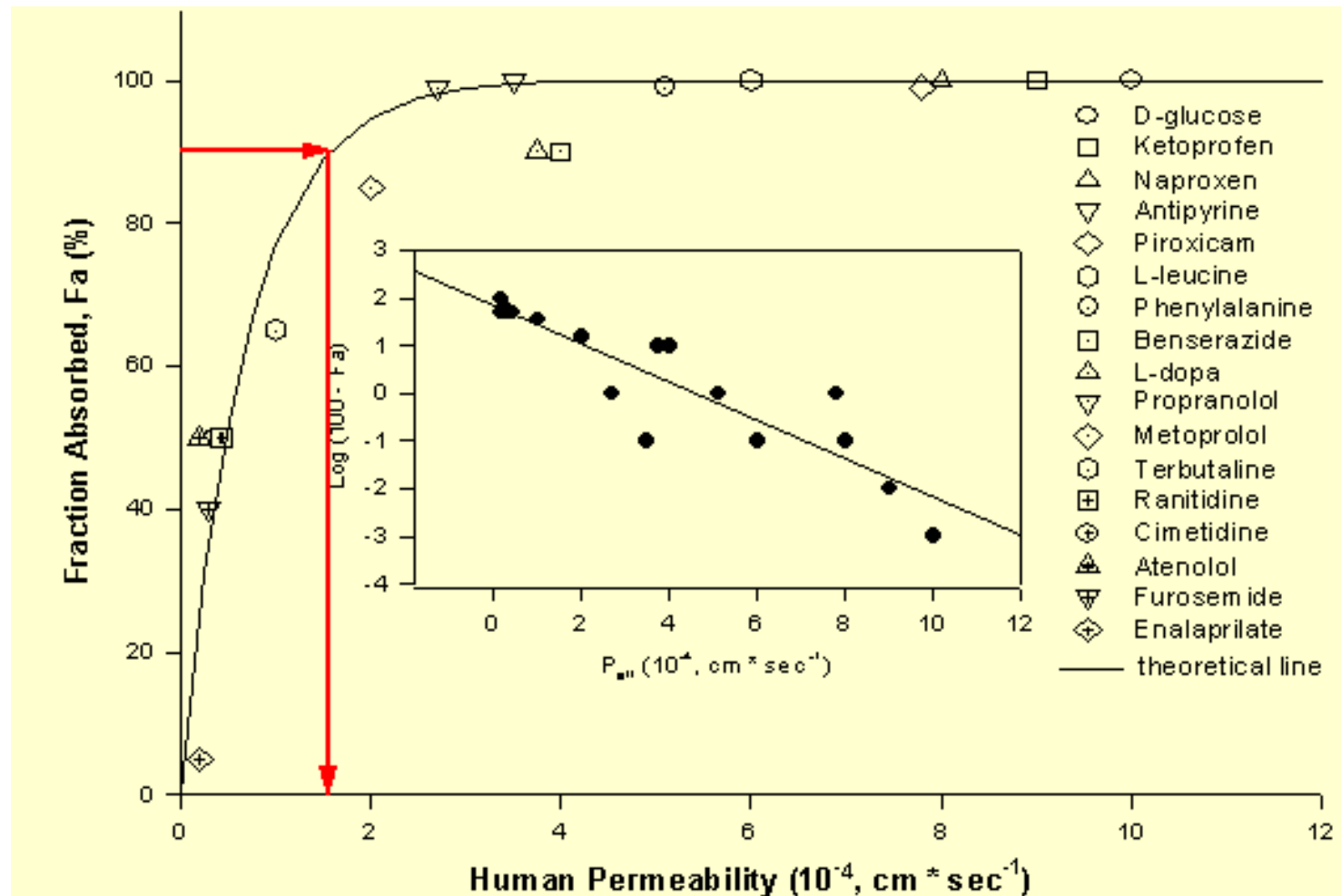
CLASIFICACIÓN DE PERMEABILIDAD

CLASIFICACIÓN DE PERMEABILIDAD

CLASE	BD oral	P_{ef}
Alta	>90	$>2 \cdot 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{seg}^{-1}$
Baja	<90	$< 2 \cdot 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{seg}^{-1}$



Fracción de dosis absorbida en función de su permeabilidad en humanos



SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB)

Relevancia para formas farmacéuticas **sólidas** de administración **oral** y **acción sistémica** cuyos principios activos deban disolverse o liberarse previo a la absorción

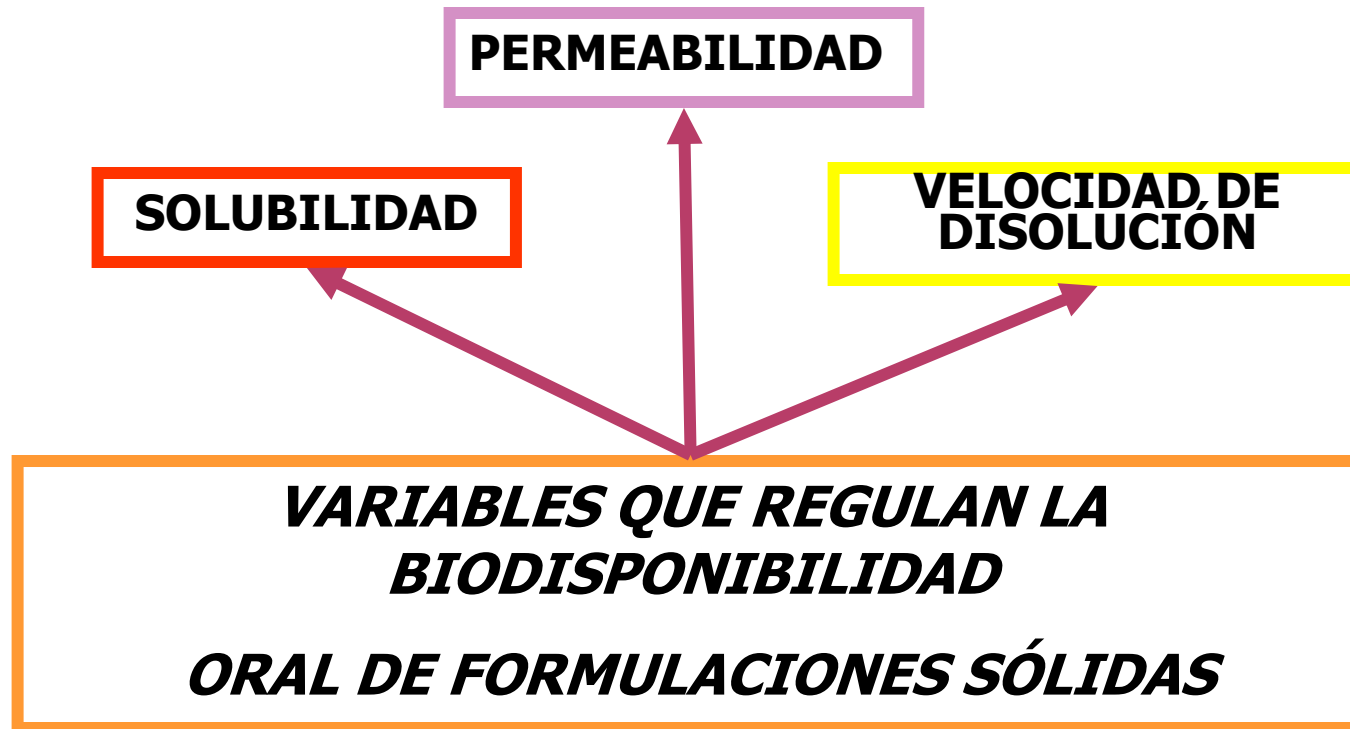
CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	ALTA	ALTA
II	BAJA	ALTA
III	ALTA	BAJA
IV	BAJA	BAJA

BIOEXENCIONES
Rápida disolución
Ventana terapéutica amplia
Farmacocinética lineal
Metabolismo PPH <70%

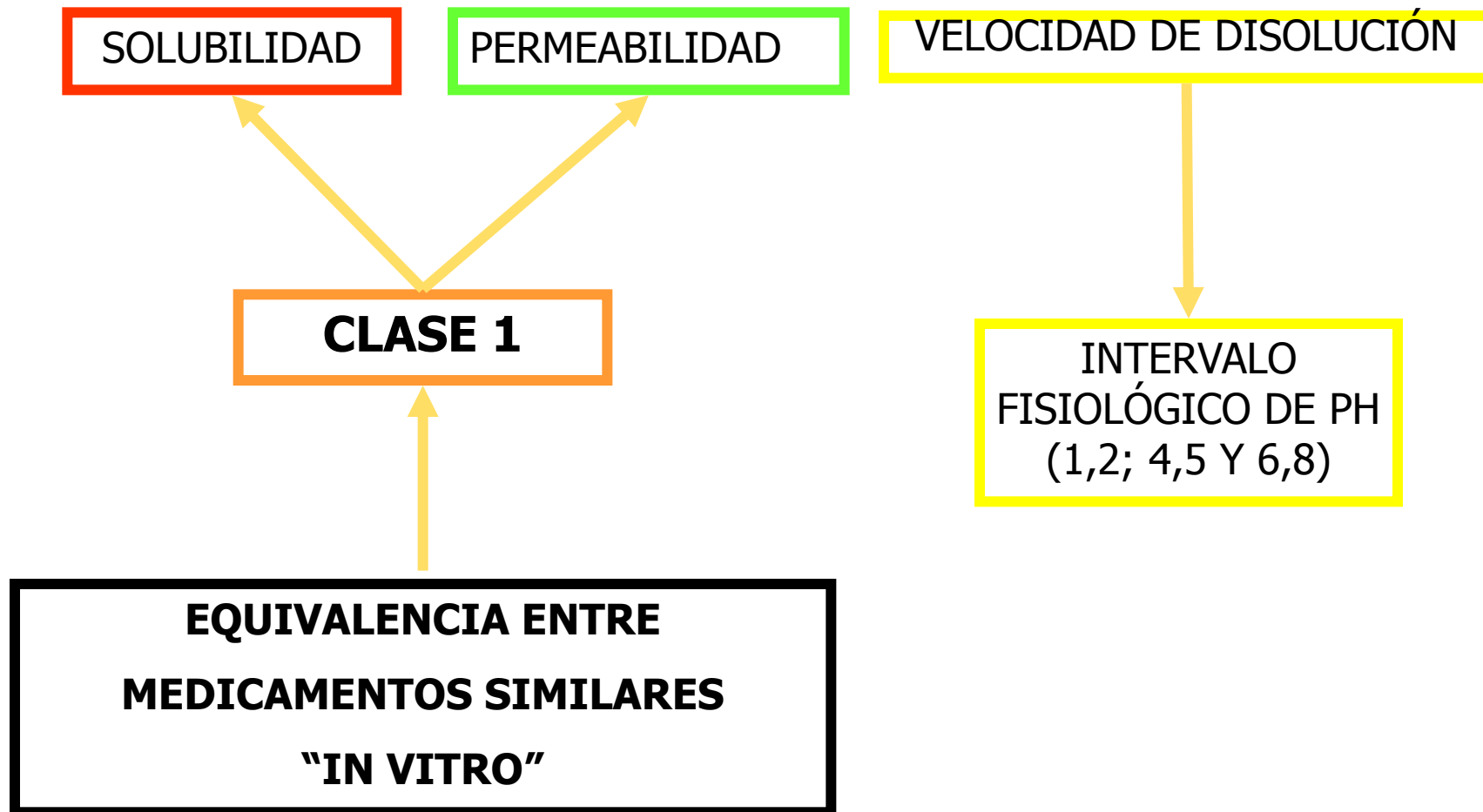
SIMPLIFICAR EL PROCESO DE
REGULACIÓN DE NUEVAS
FORMULACIONES
GENÉRICAS/SIMILARES ORALES

Demostración de BE
mediante estudios *in vitro*

SCB



SCB



Avances desde la propuesta inicial

Propuestas de modificaciones en criterios para la determinación de la Solubilidad, Permeabilidad, Disolución y Bioexenciones

Nuevos sistemas de clasificación

Armonización de monografías

**Muchas gracias por
su atención**

miniolivera15@gmail.com

Valley of the Moon



hill of seven colors



Mating of the whales











Los esperamos!!