



Universidade Federal do Rio Grande do Norte

FAR 0005 - PRINCÍPIOS DE BIOFARMÁCIA E FARMACOCINÉTICA

Fatores que influenciam na Velocidade de Dissolução dos fármacos

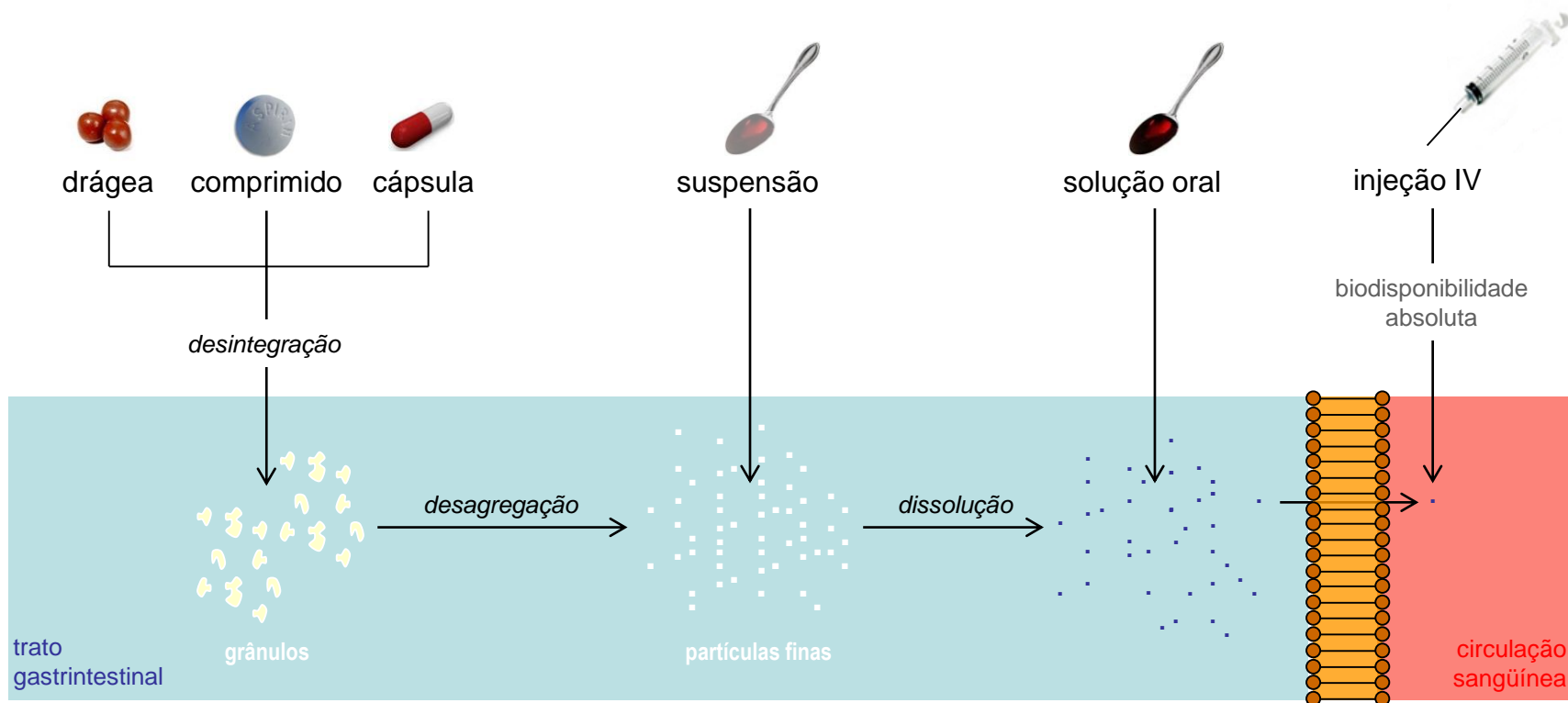
Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima

Centro de Ciências da Saúde CCS Departamento de Farmácia DFAR



Revisão

Interferência da forma farmacêutica na absorção oral do fármaco

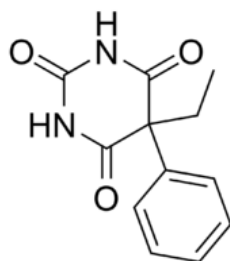


drágea → comprimido → cápsula → pó → suspensão → emulsão O/A → solução aquosa



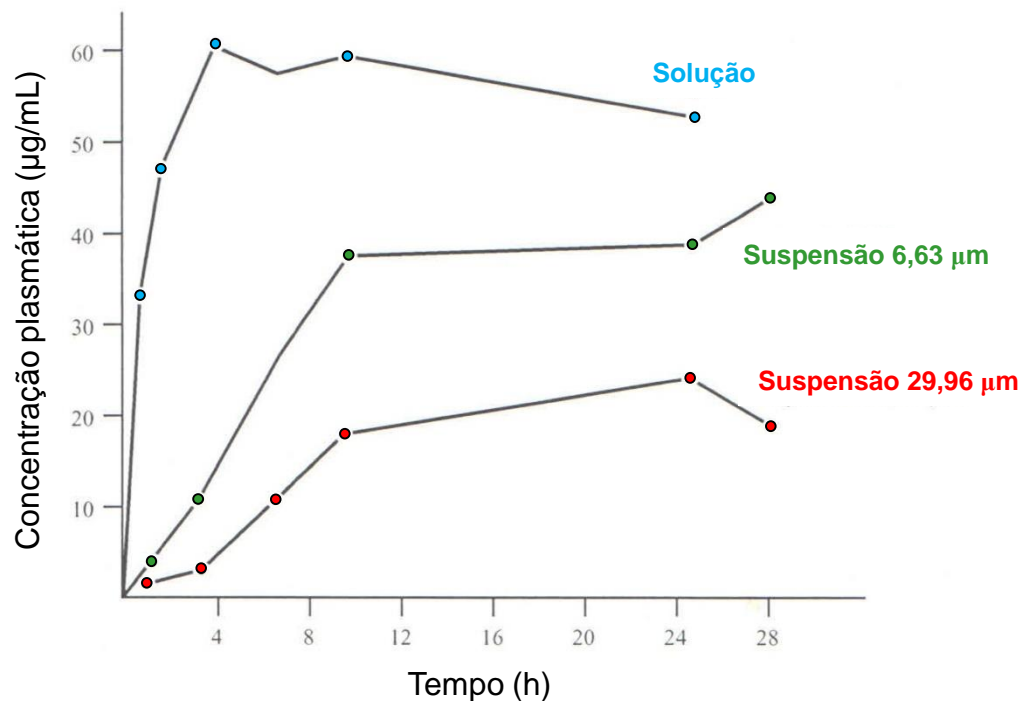
Dissolução

Fatores que afetam a velocidade de dissolução



fenobarbital
TTT epilepsias

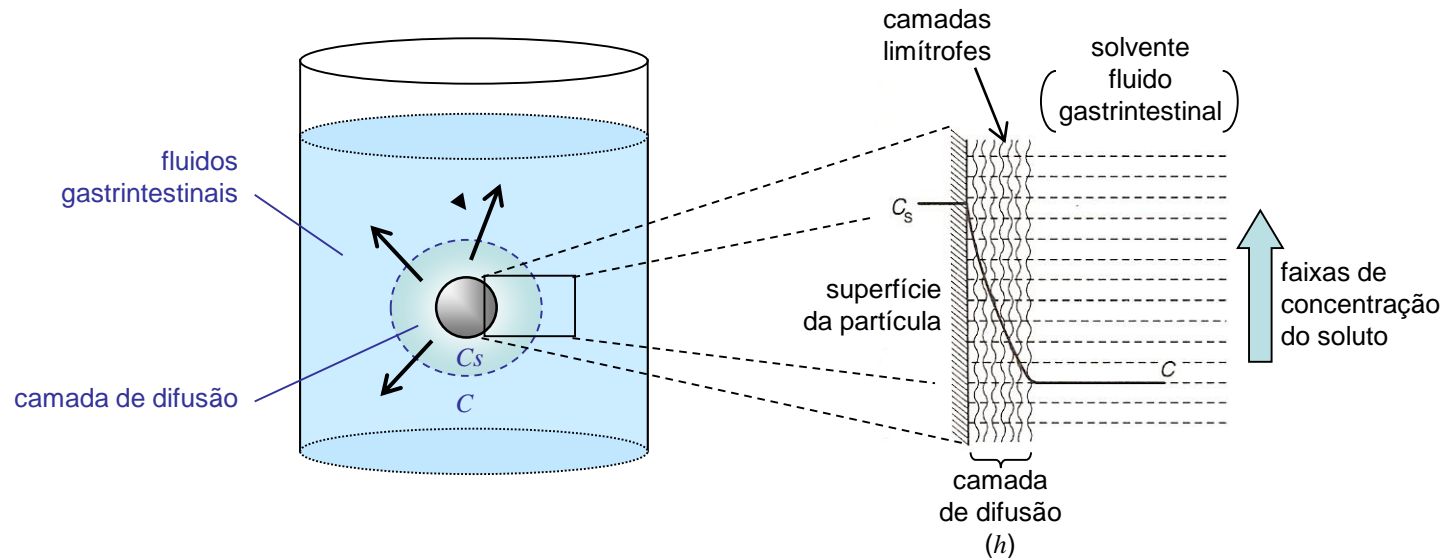
Níveis sanguíneos de fenobarbital em função do tempo, após injeção IM de três formas de dosagem distintas





Dissolução

Velocidade de dissolução



Lei de Noyes-Whitney

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{h} \cdot (C_s - C)$$

, onde:

$\frac{dC}{dt}$ = velocidade de dissolução;

D = coeficiente de difusão da camada de difusão para o fluido GI;

A = área efetiva das partículas do fármaco em contato com solvente;

h = espessura da camada de difusão;

C_s = concentração de saturação na camada de difusão;

C = concentração no solvente (fluidos gastrintestinais - GI).



Dissolução

Fatores que afetam a velocidade de dissolução

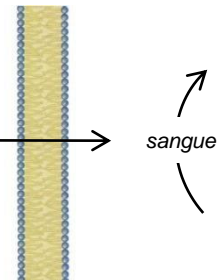
Lei de Noyes-Whitney

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A.}{h} \cdot (C_s - C)$$

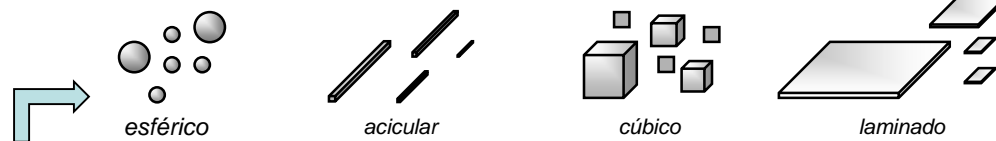


partícula do fármaco em dissolução

difusão das moléculas dissolvidas do fármaco pelos fluidos gastrintestinais



✓ presença de substâncias ou alimentos que \uparrow viscosidade dos fluidos gastrintestinais $\rightarrow \downarrow D \rightarrow \downarrow \frac{dC}{dt}$;



✓ \downarrow tamanho da partícula ou forma do cristal $\rightarrow \uparrow$ do contato entre sólido e solvente $\rightarrow \uparrow A \rightarrow \uparrow \frac{dC}{dt}$;

↳ **Cuidado:** fármaco de natureza hidrofóbica, com tamanho de partícula muito reduzido, pode sofrer aglomeração das partículas, reduzindo a superfície de contato com o solvente.
Para minimizar esse efeito, pulverizar o fármaco junto com agente molhante (tensoativo).

✓ \uparrow motilidade gástrica $\rightarrow \downarrow h \rightarrow \uparrow \frac{dC}{dt}$;



Dissolução

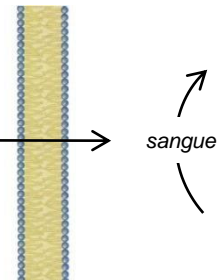
Fatores que afetam a velocidade de dissolução

Lei de Noyes-Whitney

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{h} \cdot (C_s - C)$$



difusão das moléculas dissolvidas do fármaco
pelos fluidos gastrintestinais



- ✓ \uparrow do volume de fluido gastrintestinal $\rightarrow \downarrow C \rightarrow \uparrow (C_s - C) \rightarrow \uparrow \frac{dC}{dt}$;
- ✓ fármaco com bom coeficiente de partição (P) $\rightarrow \downarrow C \rightarrow \uparrow (C_s - C) \rightarrow \uparrow \frac{dC}{dt}$;
- ✓ $\uparrow (C_s - C)$ depende também:
 - solubilidade intrínseca da molécula
 - força das interações intramoleculares do retículo cristalino do sólido
 - força das interações intermoleculares entre sólido e solvente
 - efeito do pH sobre eletrólitos fracos (forma ionizada desfavorece a absorção, mas favorece a solubilização)
 - organização das moléculas na rede cristalina do sólido (arranjo molecular)



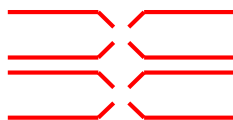
Fatores que Interferem na Dissolução do Fármaco

Arranjo Molecular (Estrutura Interna) da Partícula do Fármaco

ESTRUTURA INTERNA

CRISTALINA

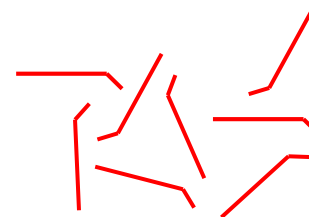
- ✓ ordenamento espacial e tridimensional das moléculas;



- ✓ retículo forte mantido por interações químicas;
- ✓ menor penetração do solvente.

AMORFA

- ✓ moléculas distribuídas aleatoriamente;



- ✓ baixo estado de agregação;
- ✓ maior penetração do solvente.





Fatores que Interferem na Dissolução do Fármaco

Arranjo Molecular (Estrutura Interna) da Partícula do Fármaco

ESTRUTURA INTERNA

CRISTALINA

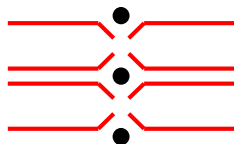
AMORFA

COMPOSIÇÃO ÚNICA

ADUTOS MOLECULARES

✓ moléculas do fármaco;

✓ moléculas do fármaco e do
solvente de cristalização;



✓ melhor penetração do
solvente.

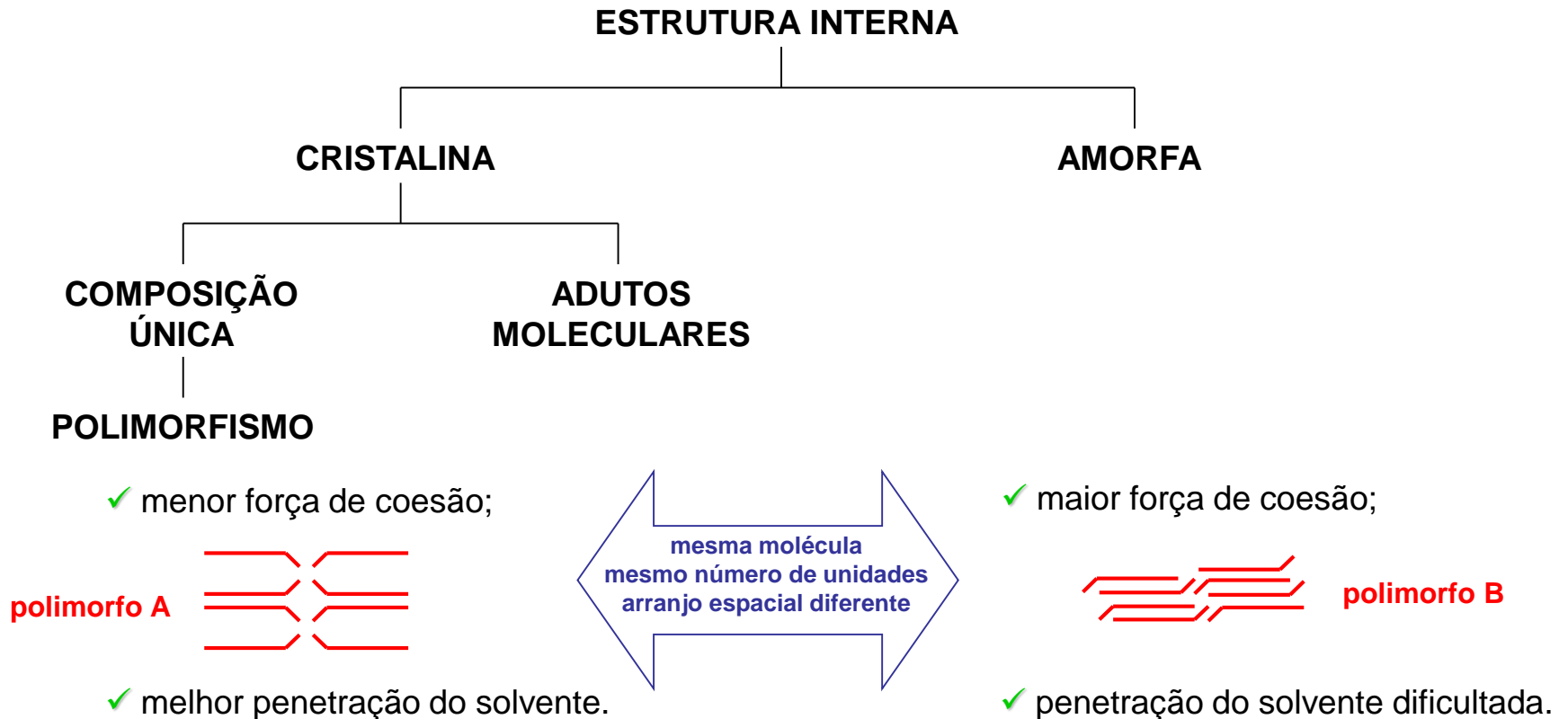
✓ moléculas pré-existentes de
solvente dificulta a penetração.



Dissolução

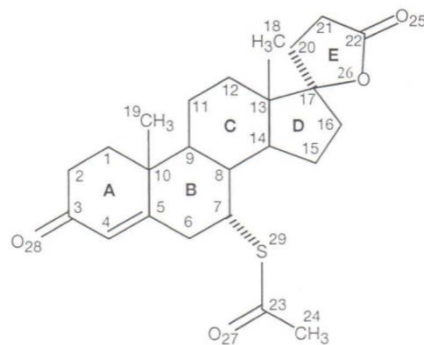
Fatores que Interferem na Dissolução do Fármaco

Arranjo Molecular (Estrutura Interna) da Partícula do Fármaco





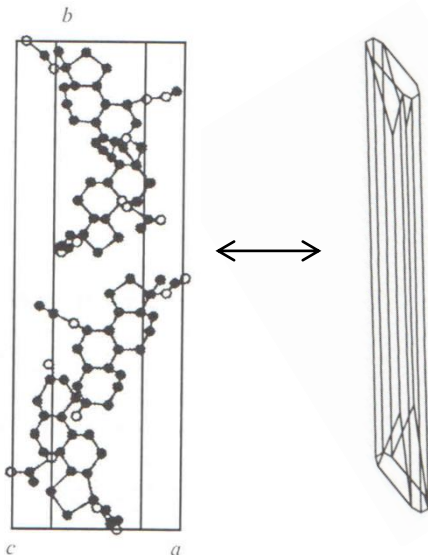
Polimorfismo



espironolactona
esteróide diurético

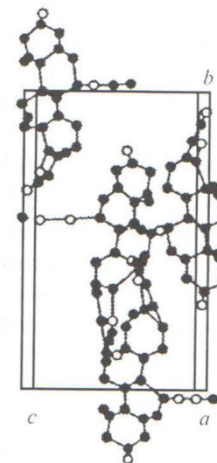
Polimorfo 1

agulhas
PF = 205 °C



Polimorfo 2

prismas
PF = 210 °C



Pó dissolvido em acetona em temperatura próxima ao PE, e imediatamente resfriado a 0 °C por algumas horas

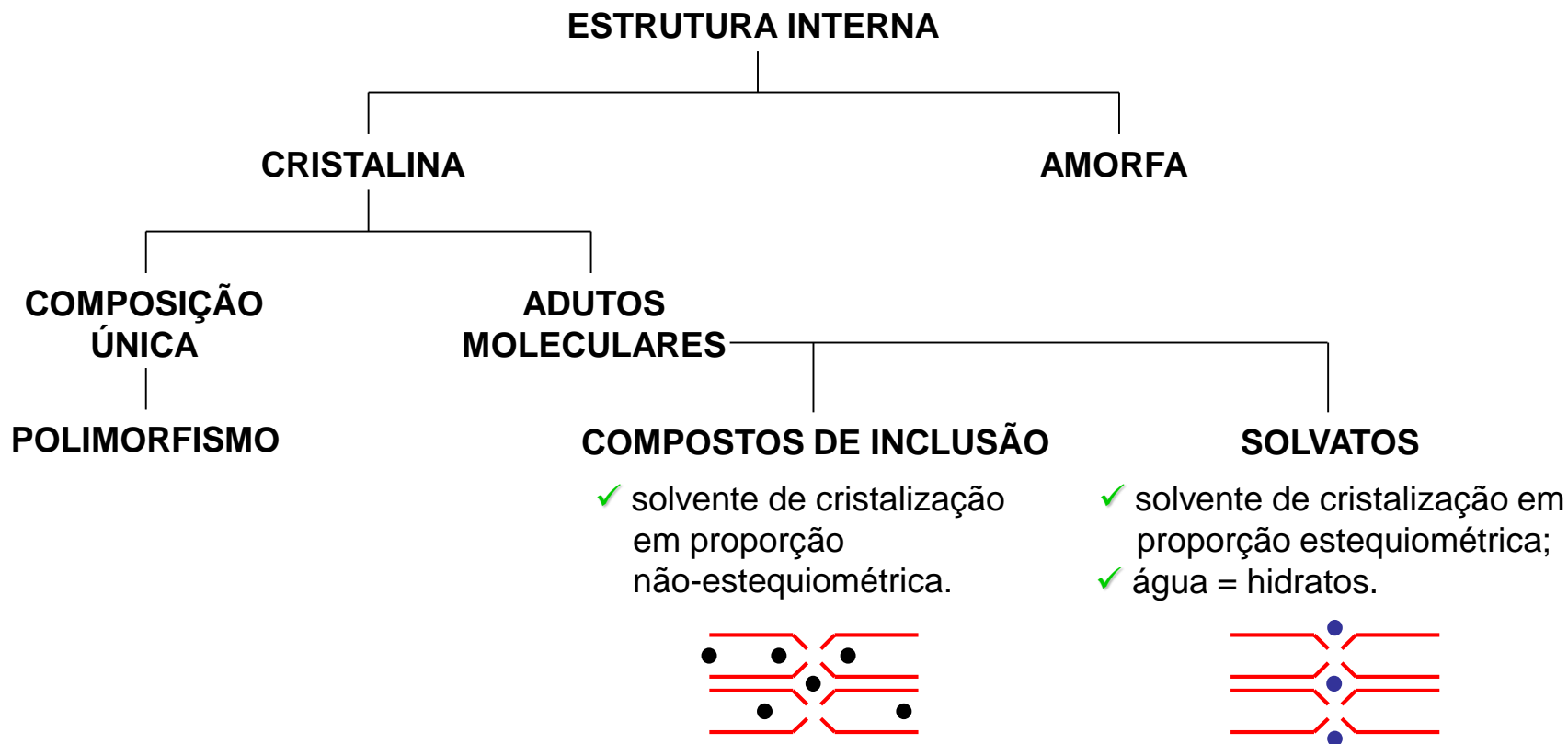
Pó dissolvido em acetona, dioxano ou clorofórmio em temperatura ambiente com evaporação espontânea do solvente durante algumas semanas



Dissolução

Fatores que Interferem na Dissolução do Fármaco

Arranjo Molecular (Estrutura Interna) da Partícula do Fármaco

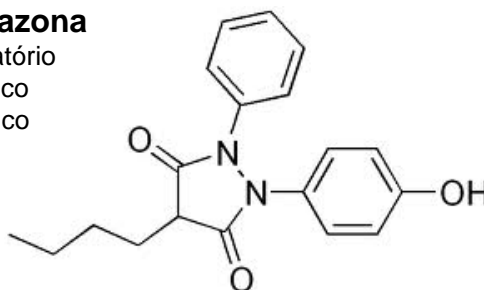




Adutos moleculares

oxifembutazona

antiinflamatório
analgésico
antipirético



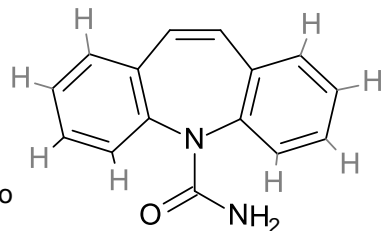
Amostra	Velocidade de dissolução intrínseca ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Anidro	$14,91 \pm 0,47$
Semi-hidrato (composto de inclusão – pseudopolimorfo)	$17,01 \pm 0,78$
Mono-hidrato	$9,13 \pm 0,23$
Solvato B (solvente = benzeno)	$18,54 \pm 0,47$
Solvato C (solvente = cicloexano)	$21,05 \pm 0,02$



Polimorfos da carbamazepina

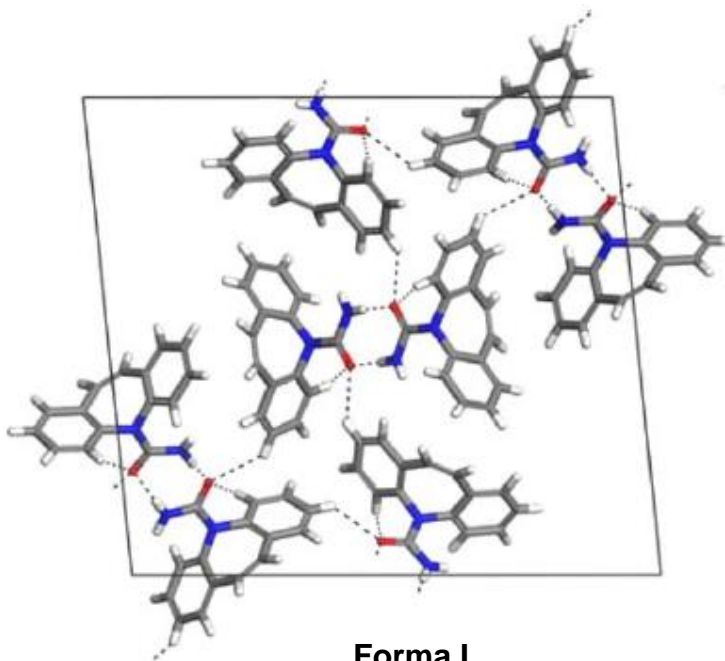
carbamazepina

antidepressivo
TTT epilepsia
TTT neuralgia do trigêmeo

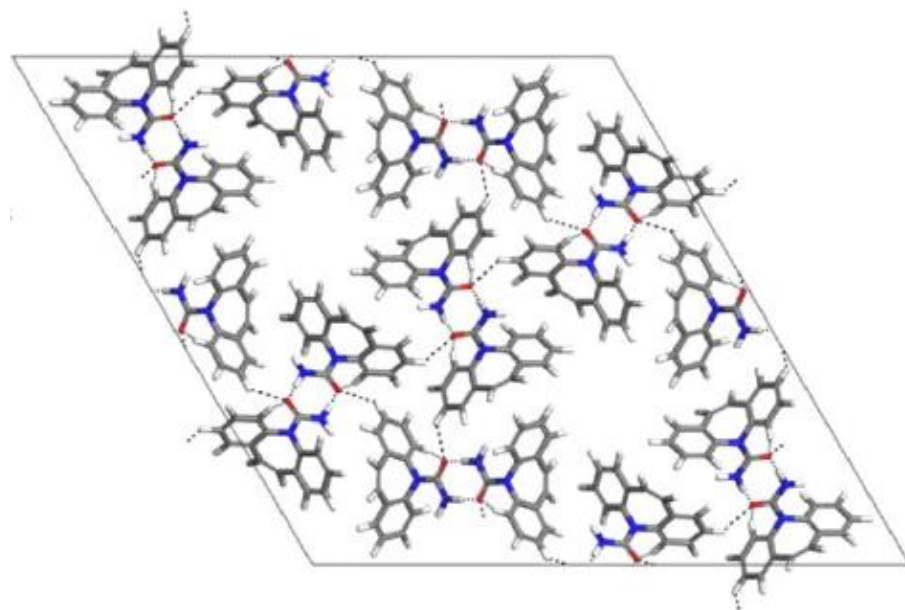


Diferença entre os polimorfos se deve ao empacotamento dos dímeros

- * Forma I (triclínico)
 - * Forma II (trigonal)
- Ligações de hidrogênio intermoleculares entre hidrogênios benzênicos e o oxigênio da uréia



Forma I



Forma II



Dissolução

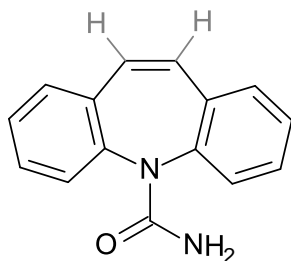
Polimorfos da carbamazepina

carbamazepina

antidepressivo

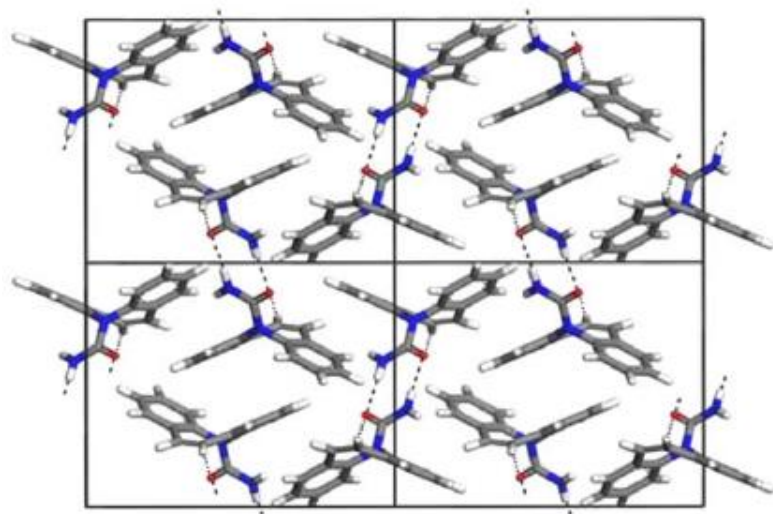
TTT epilepsia

TTT neuralgia do trigêmeo

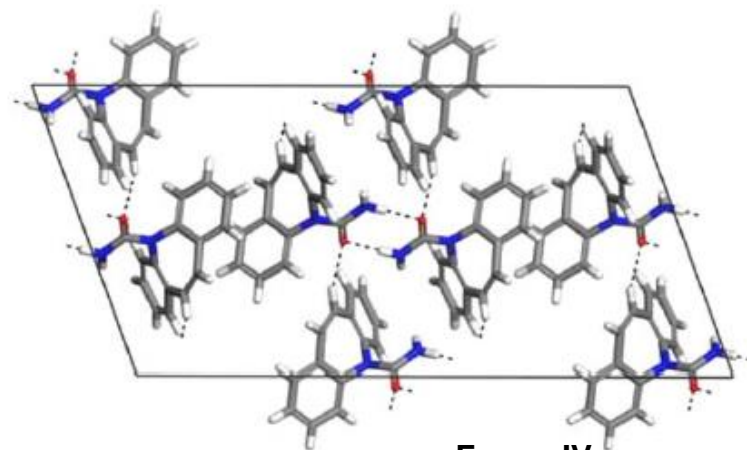


Diferença entre os polimorfos se deve ao empacotamento dos dímeros

- * Forma III
 - * Forma IV
- Ligações de hidrogênio intermoleculares entre hidrogênio da dupla ligação do anel azepínico e o oxigênio da uréia



Forma III



Forma IV

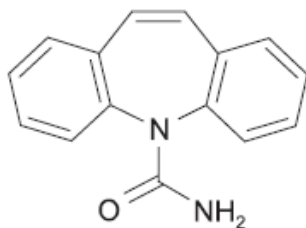


Dissolução

Solvatos da carbamazepina

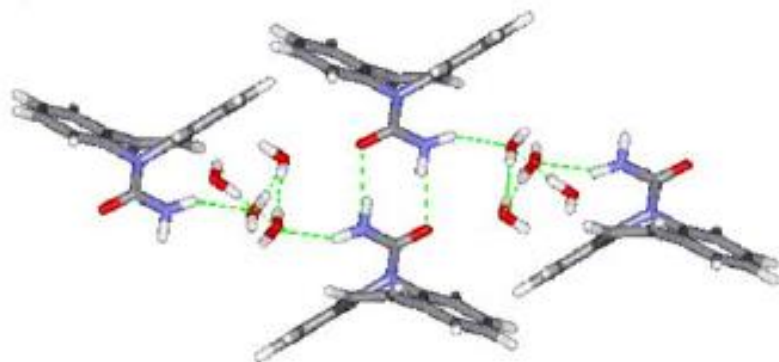
carbamazepina

antidepressivo
TTT epilepsia
TTT neuralgia do trigêmeo



Molécula do solvente ajuda a estabilizar o cristal

Solvato com água diidrato



Solvato com acetona

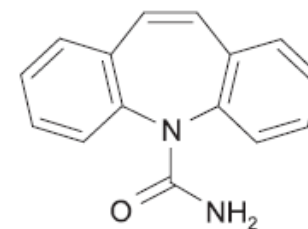
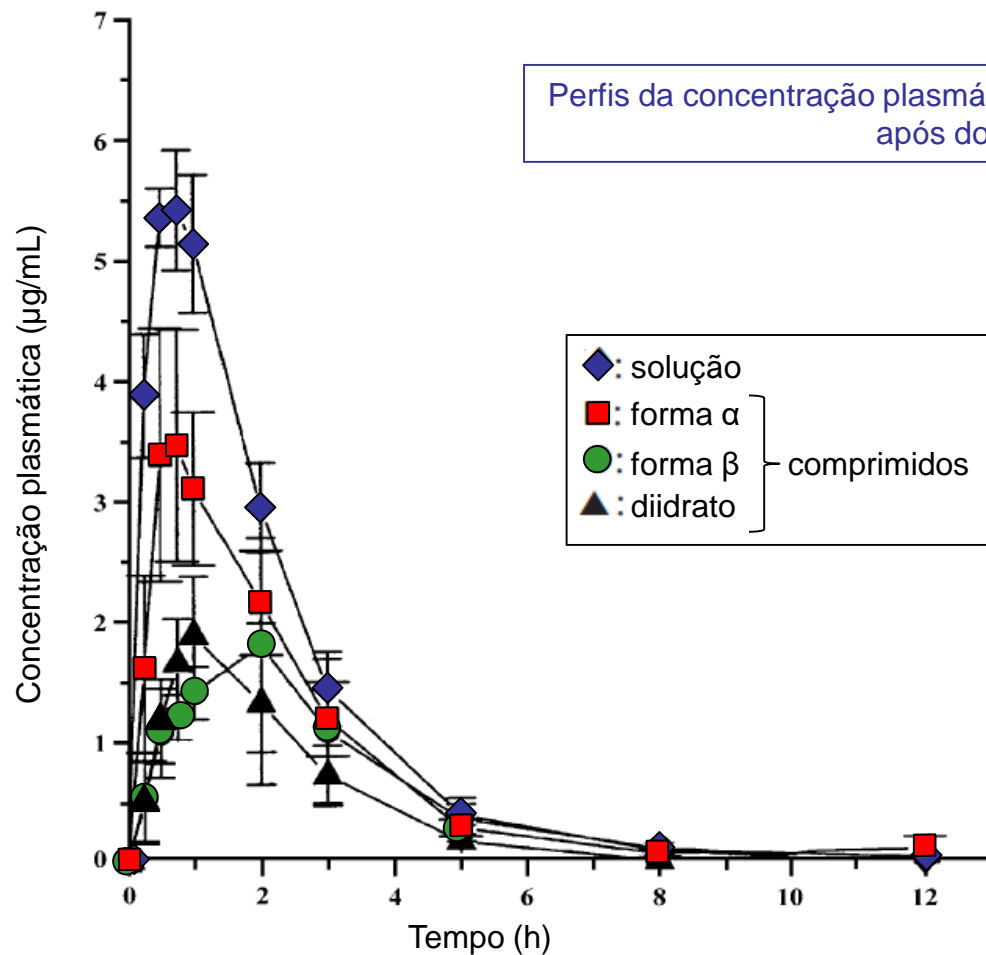




Dissolução

Polimorfos e solvatos da carbamazepina

Perfis da concentração plasmática dos diferentes cristais de carbamazepina após dose V.O. em cachorros



carbamazepina

antidepressivo

TTT epilepsia

TTT neuralgia do trigêmeo



Construção do seminário

Tópicos para pesquisa

- 1 Estrutura química, indicação, mecanismo de ação.
Formas farmacêuticas, posologia, via de administração.
- 2 Mecanismo de absorção. Extensão da absorção: completa ou incompleta (%)?
Alimentos interferem na absorção?
- 3 Valor da solubilidade (em g ou mg/L ou mL) em água e solventes orgânicos.
O fármaco é comercializado na forma de sal? Quais? Correlacione com a via de administração.
Valor de P ou log P experimental (nada de valores teóricos calculados).
- 4 Classificação Biofarmacêutica (Classe I, II, III ou IV).
- 5 Número de grupos ionizáveis da molécula.
Natureza ácido/base de cada grupo ionizável (ácido ou básico).
Valor experimental (nada de valores teóricos calculados) do pKa de cada grupo ionizável.
- 6 Estado cristalino (amorfo ou cristal).
Quais os tipos de cristais? Há polimorfismo?
Qual o polimorfo: a) mais hidrossolúvel? b) de menor PF? c) empregado na produção dos medicamentos comercialmente disponíveis?