

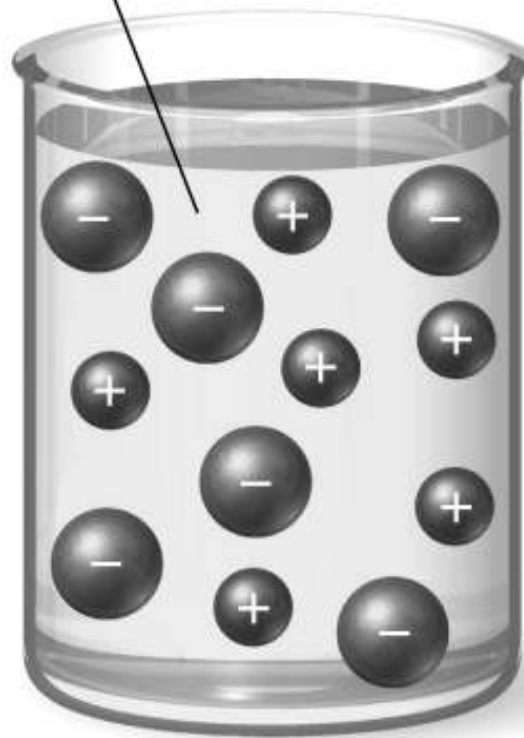
SISTEMAS DISPERSOS HOMOGÉNEOS



Mercedes Fernández Arévalo

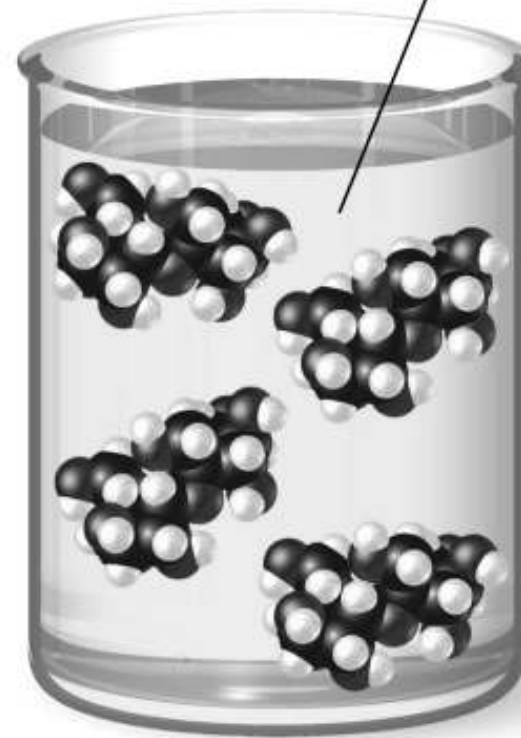
SOLUCIÓN: Mezcla homogénea de soluto y disolvente (sustancia presente en mayor cantidad)

Dissolved ions (NaCl)



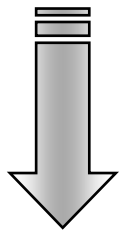
Electrolyte solution

Dissolved molecules (sugar)

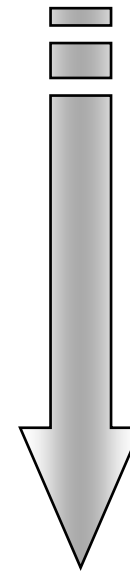


Nonelectrolyte solution

IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN



**REPERCUSIONES
TECNOFARMACÉUTICAS**



**REPERCUSIONES
BIOFARMACÉUTICAS**



REPERCUSIONES TECNOFARMACÉUTICAS

DISOLUCIONES

→ FORMAS LÍQUIDAS

ORAL

PARENTERAL

NASAL

ÓTICA

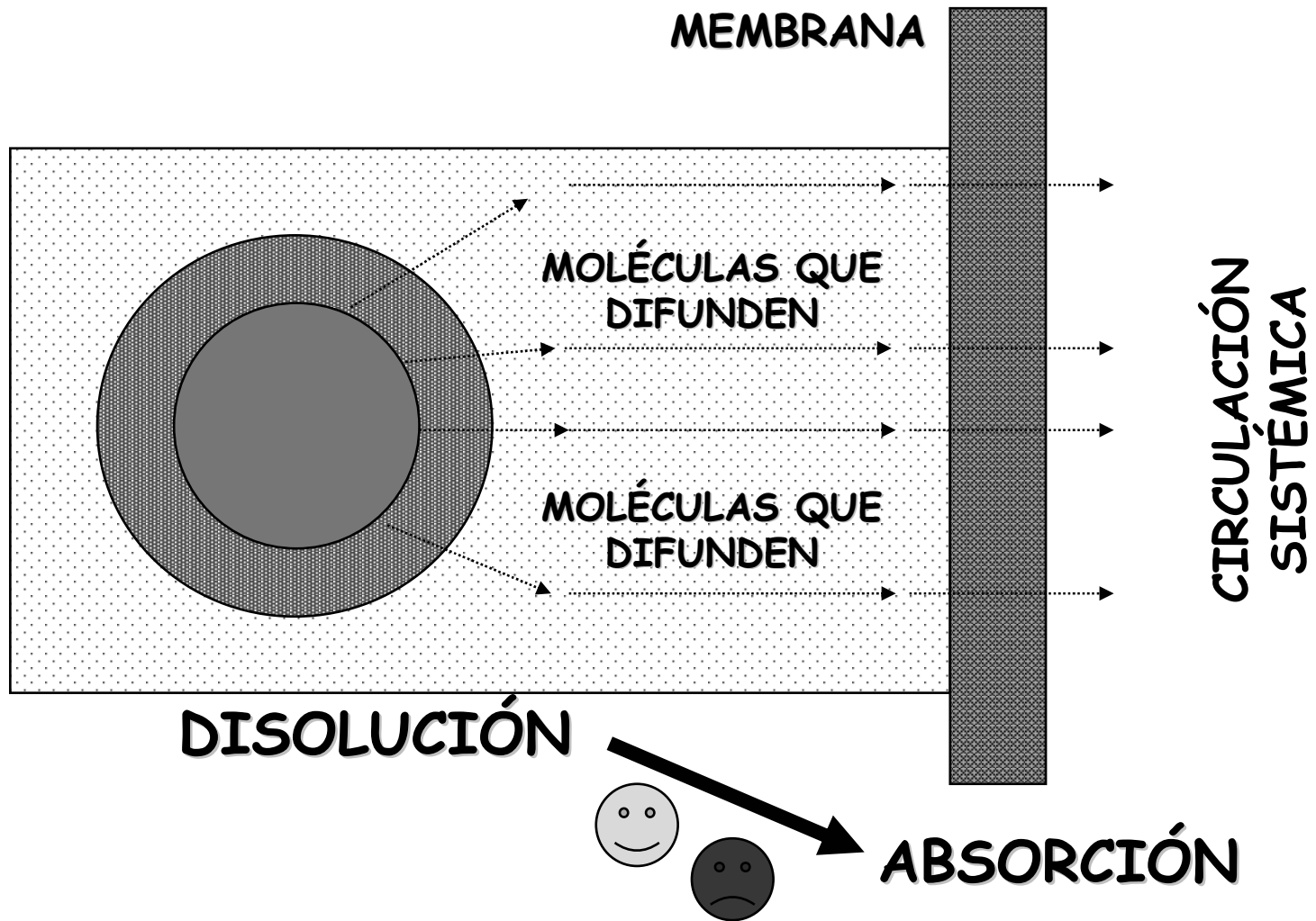
OCULAR

TÓPICA

→ DETERMINADAS OPERACIONES
TECNOLÓGICAS

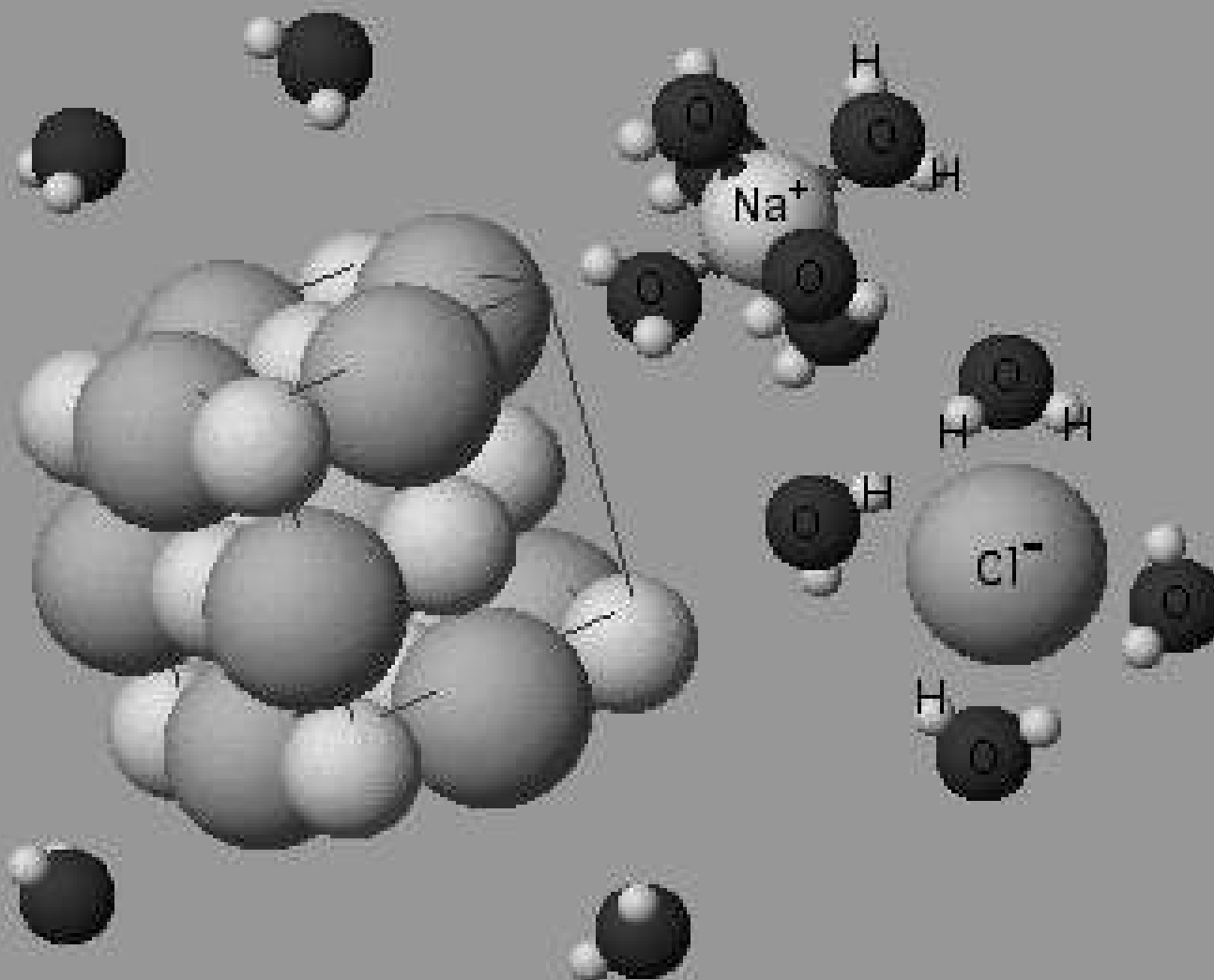


REPERCUSIONES BIOFARMACÉUTICAS



CAMBIOS EN LA BIODISPONIBILIDAD

Salt After Dissolving



TERMODINÁMICA DEL PROCESO (Solubilización)

Disolución: 3 etapas

1. Fusión del soluto

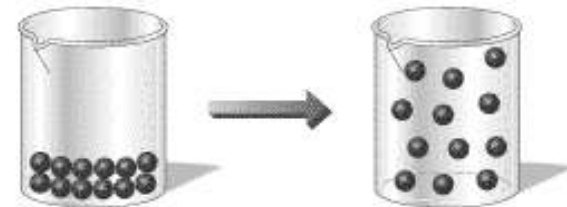
2. Fusión del dte.

3. Mezcla y Solvatación

$$\Delta G^S = \Delta H^S - T\Delta S^S$$

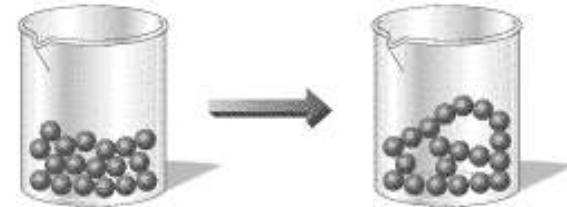
(-)
Proceso
espontáneo

1



ΔH_1 : Separation of solute molecules

2



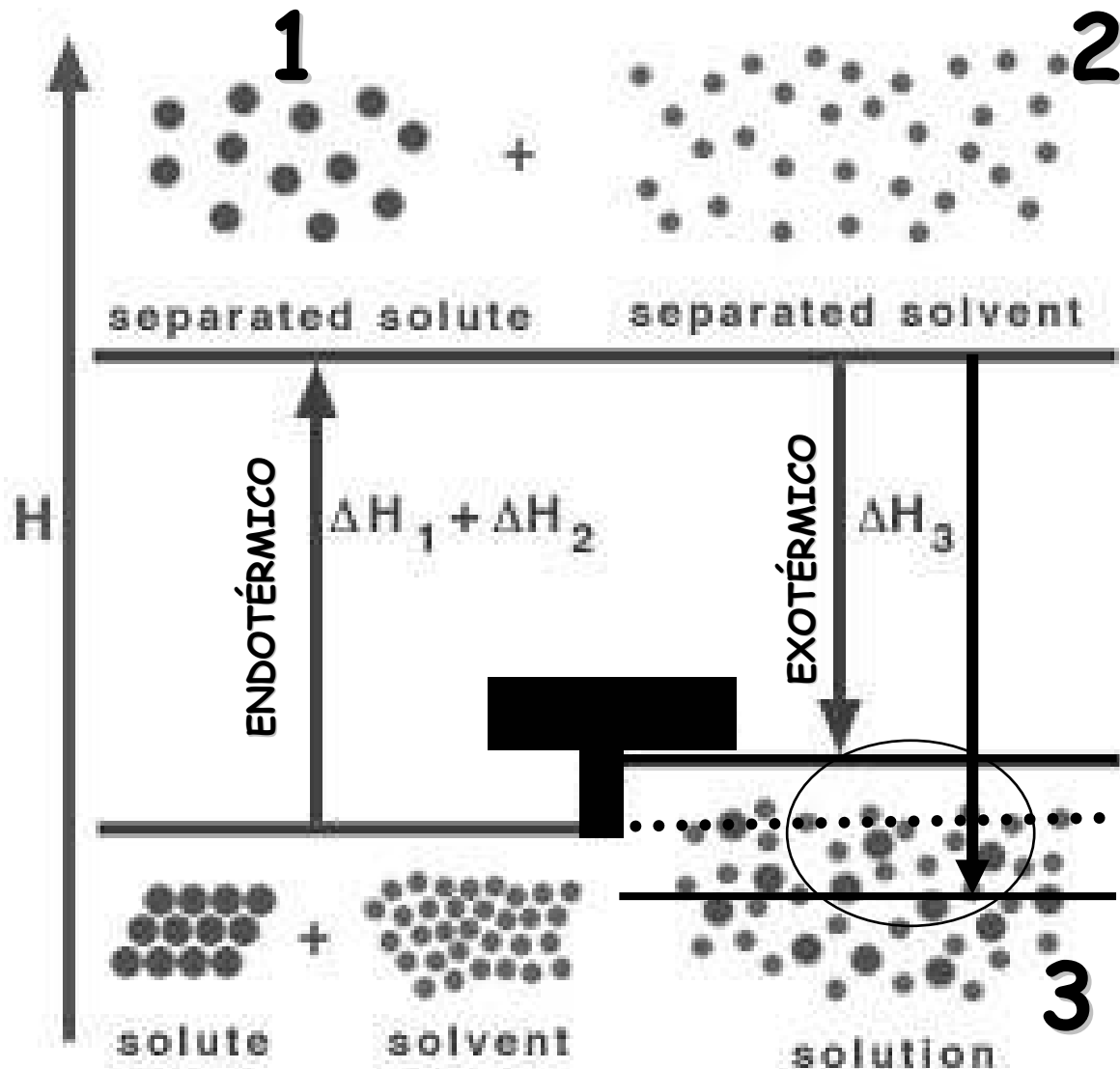
ΔH_2 : Separation of solvent molecules

3



ΔH_3 : Formation of solute-solvent interactions

TERMODINÁMICA DEL PROCESO (Solubilización)



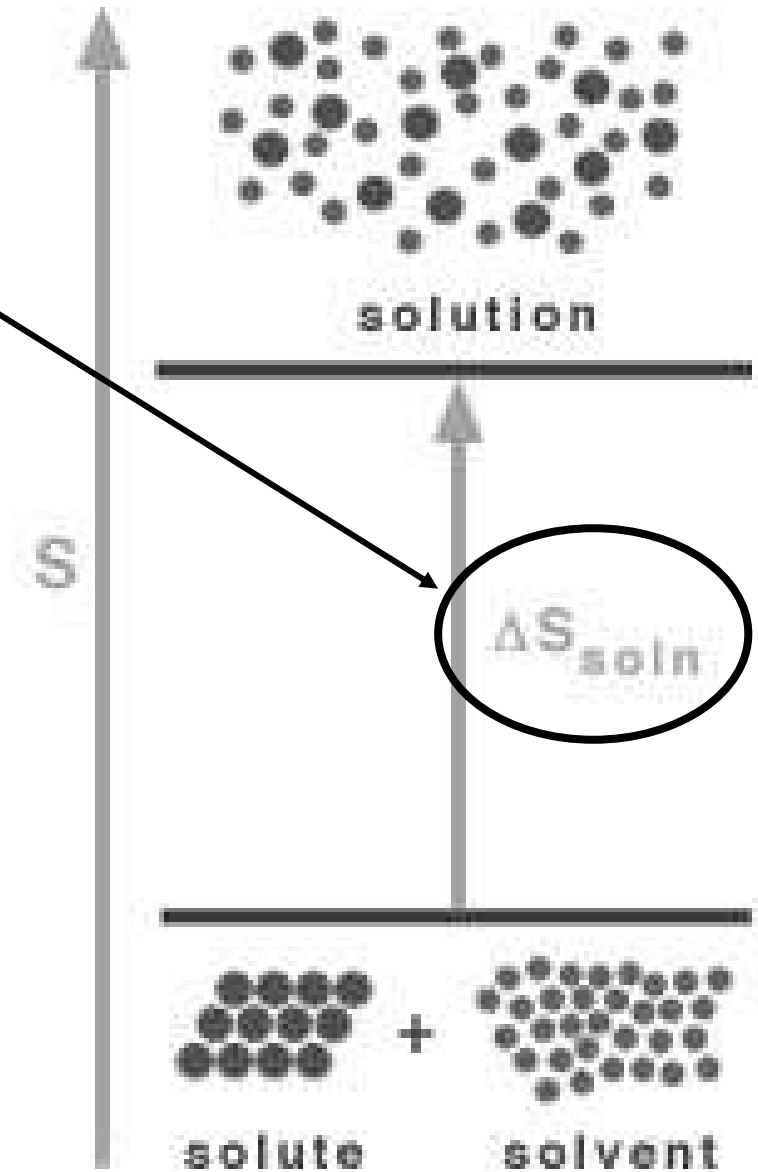
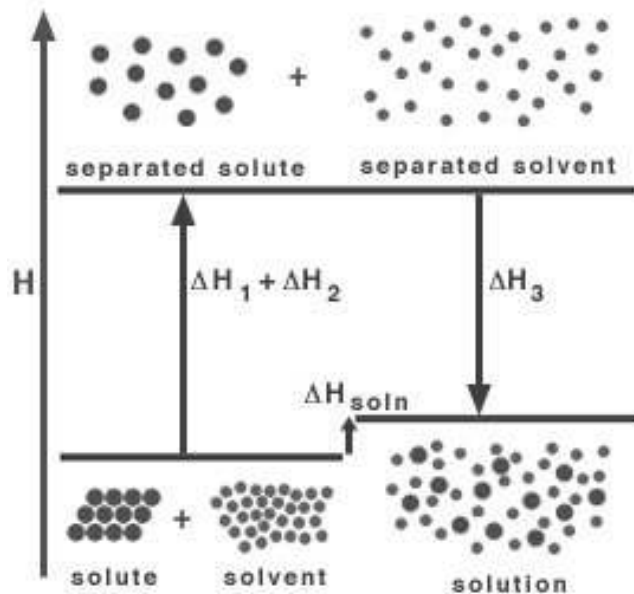
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

(-) / (+)

TERMODINÁMICA DEL PROCESO (Solubilización)

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

(+)



- Para muchos procesos de disolución, el efecto de ENTROPIÍA tiene más importancia que el efecto de ENTALPIÍA para determinar la espontaneidad del proceso.
- Si las interacciones del **soluto y del dte. son similares** (los dos polares o los dos apolares), la entalpía de los pasos 1 y 2 son similares a la del 3. Por lo tanto, el **aumento de entropía determinará la espontaneidad del proceso.**
- En caso contrario (polar con apolar), los pasos 1 y 2 serán mucha más energéticos que el 3, por lo que el aumento de entropía que pudiera ocurrir no sería suficiente para superar el gran incremento de entalpía, y la disolución no sería espontánea.

(+)
cte./soluto
 ΔS^F (+)
Etapa posible

(-) (+)
f(soluto; dte.)
← →

$\Delta H = \Delta H^F + \Delta H^M$
? (+) (+)(-)
 ΔH

SOLUTO	ΔH^F	ΔH^M		ΔH	
		Formamida	Metanol	Formamida	Metanol
Cafeína	12.3	0.7	18.8	13	31
Teofilina	16.2	-0.6	7.5	15.6	23.7
Fenilbutazona	20.1	-43.6	8.5	-23.5	28.6

MÁS POLAR
 Cavidad dte. (+) muy endot.
 Solvatación (-) poco exot.

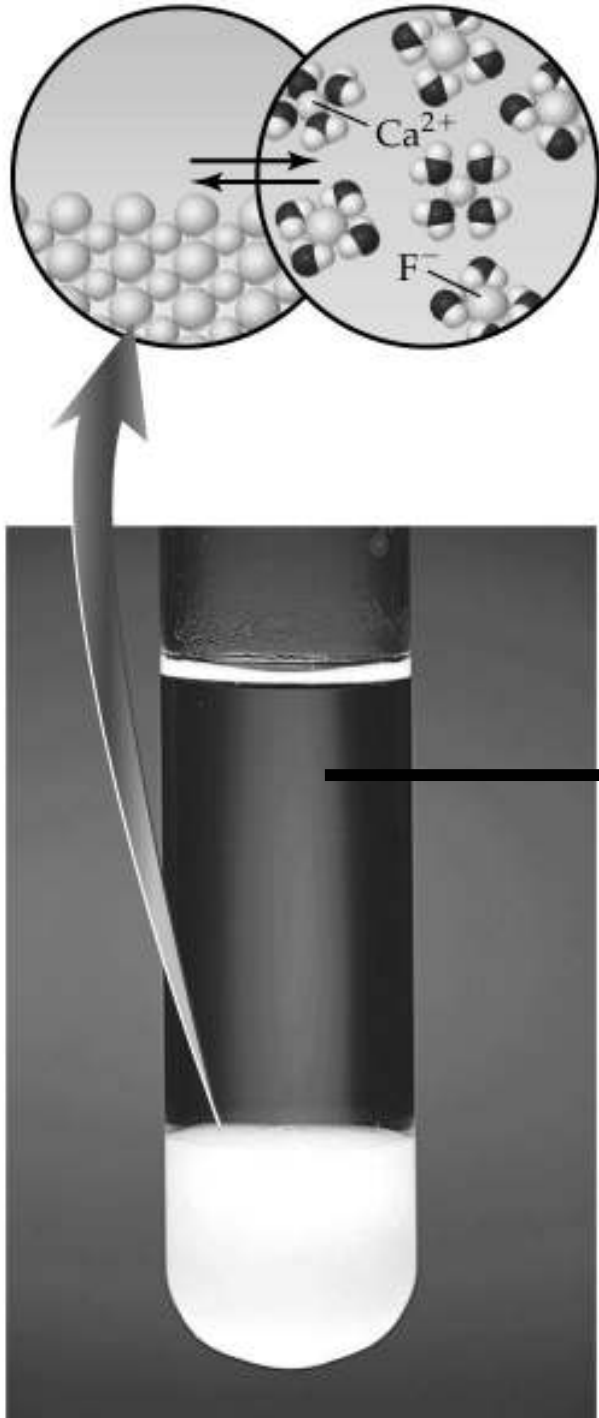
ESPONTÁNEO

NO ESPONTÁNEO

OBJETIVOS:

- Solubilidad y velocidad de disolución
- Factores que afectan
- Repercusiones
- Métodos de solubilización

SOLUBILIDAD



**CONCENTRACIÓN DE
SATURACIÓN**
(P / T)

Una solución saturada de CaF_2 en contacto con CaF_2 sólido contiene concentraciones de equilibrio constantes de Ca^{2+} (ac.) y F^- (ac.) porque en el equilibrio los iones cristalizan a la misma velocidad a la que el sólido se disuelve.

Formas de expresar la solubilidad

Expresiones cuantitativas

- % p/p (g soluto / 100 g disolución)
- % p/v (g soluto / 100 mL disolución)
- **Molaridad** (moles soluto / 1000 mL disolución)
- **Molalidad** (moles soluto / 1000 g disolvente)
- **Fracción molar** (moles soluto / moles totales en disolución)

Formas de expresar la solubilidad

Expresiones cualitativas

Término	Cantidad aproximada de disolvente
Muy soluble	< 1 parte
Fácilmente soluble	1 - 10 partes
Soluble	10 - 30 partes
Bastante soluble	30 - 100 partes
Poco soluble	100 - 1000 partes
Prácticamente insoluble	> 1000 partes

Factores que afectan a la solubilidad

1. Temperatura
2. Polimorfismo
3. Solvatos e hidratos
4. Constantes dieléctrica
5. pH
6. Tamaño de partícula

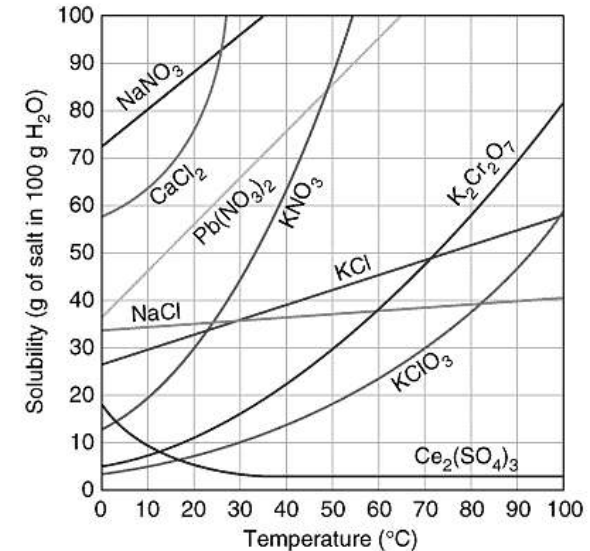
Factores que afectan a la solubilidad

1. Temperatura

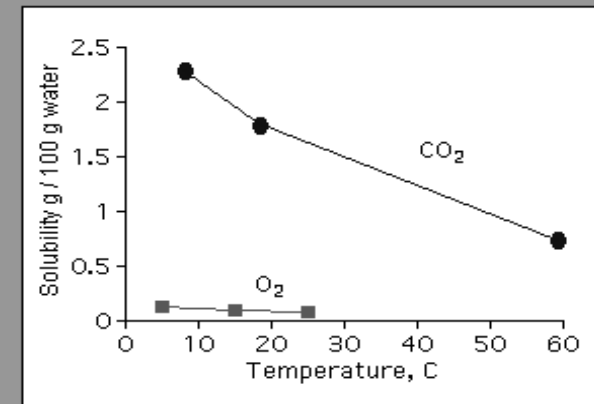
Ec. de vant'Hoff:

$$\ln X = -\Delta H^S / R T + \text{cte.}$$

Prácticamente no existe influencia de la T sobre la solubilidad de sustancias no polares (interacción pequeña entre partículas e interacción pequeña entre soluto y dte.)

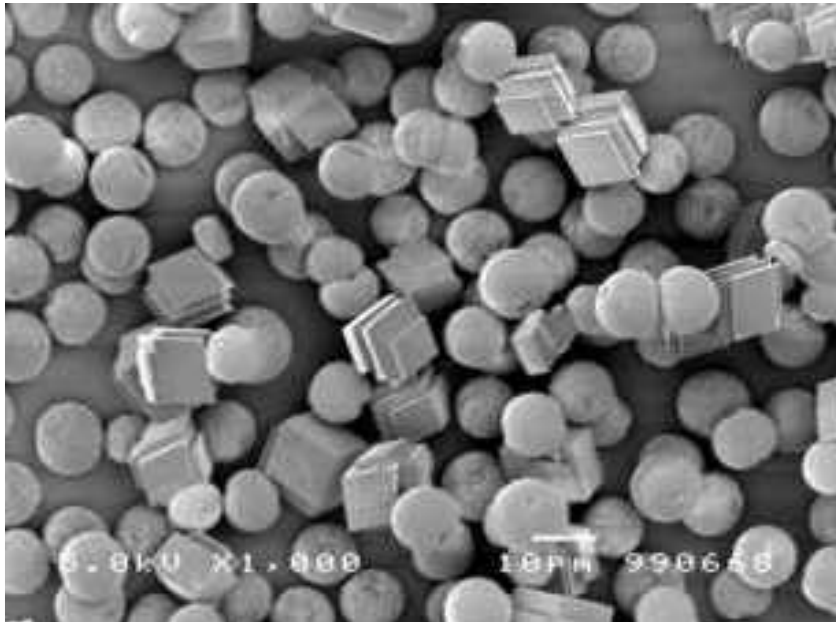


Solubility of Gases vs. Temperature

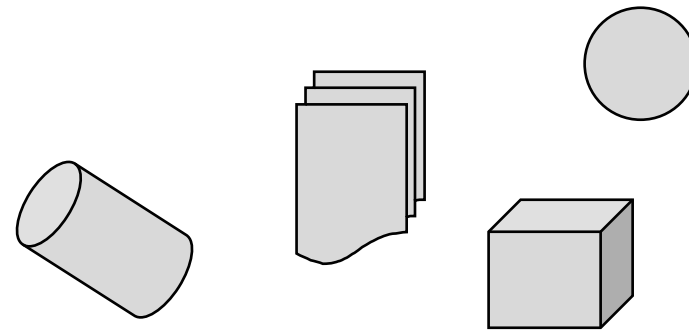


Factores que afectan a la solubilidad

2. Polimorfismo



Polymorphs of CaCO_3 precipitated in a batch process at $t=75$ min

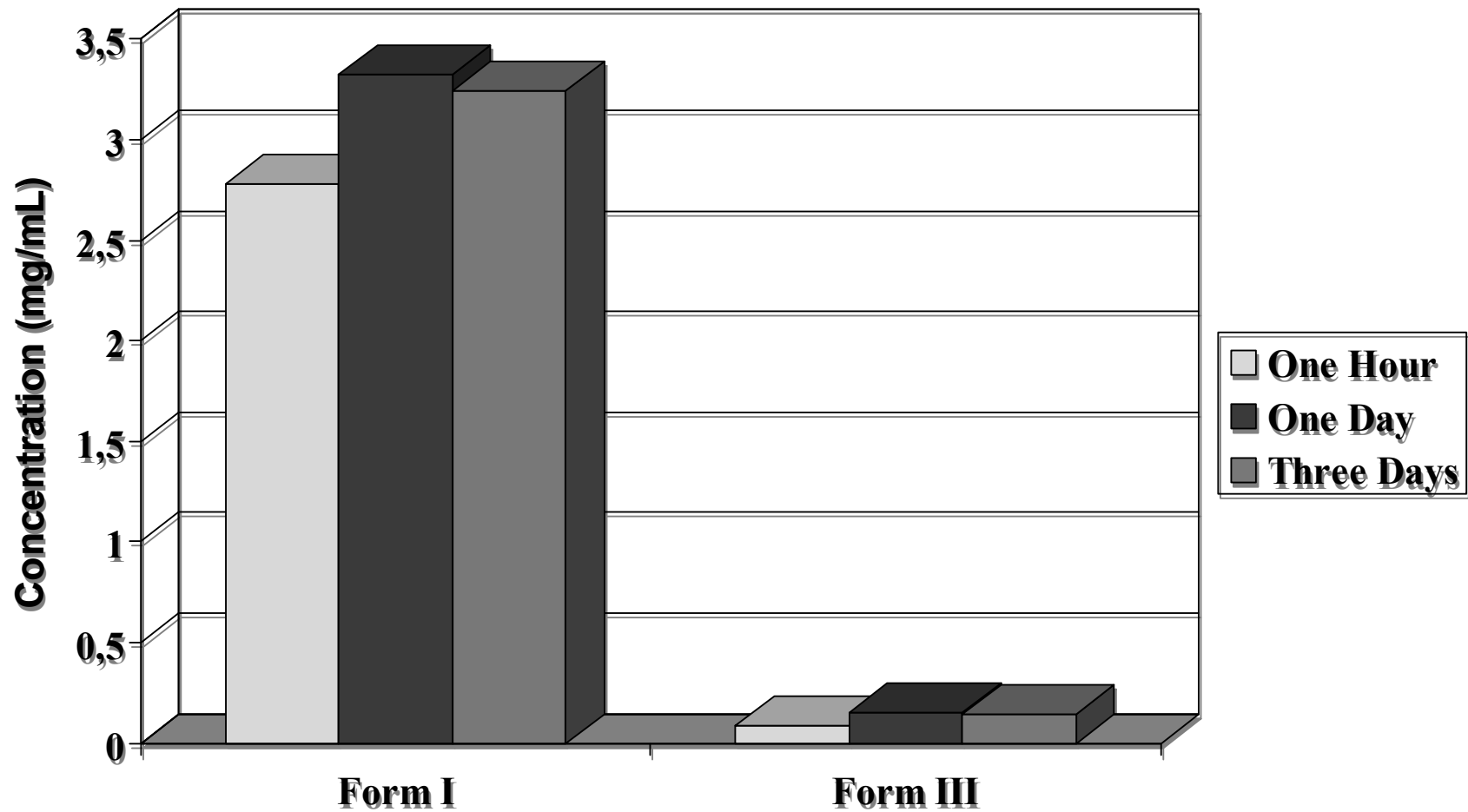


Punto de fusión
Solubilidad
Energía libre

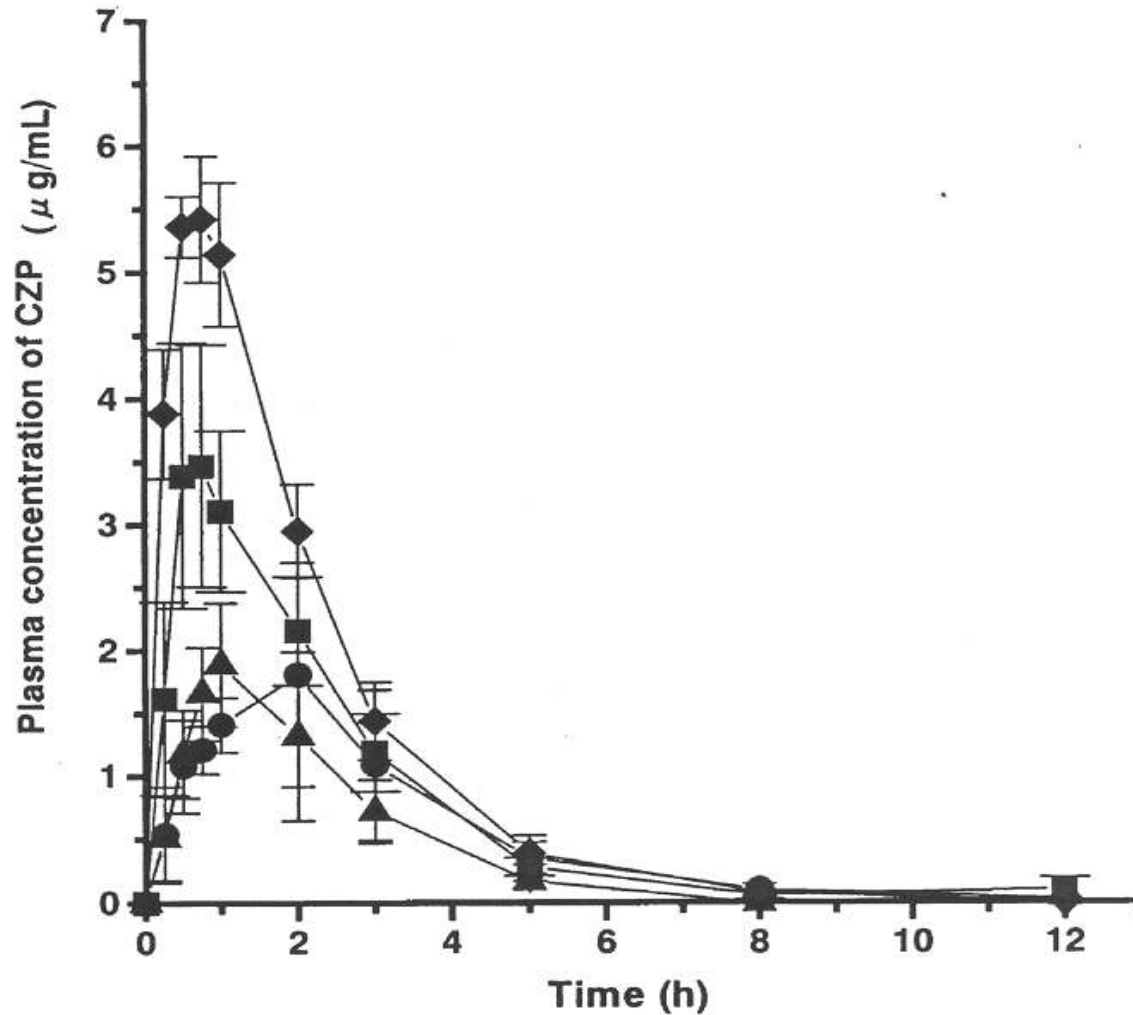
...

Formas metaestables  Formas estables

Solubility of the fluoroquinolone (US Patent 5,985,893)



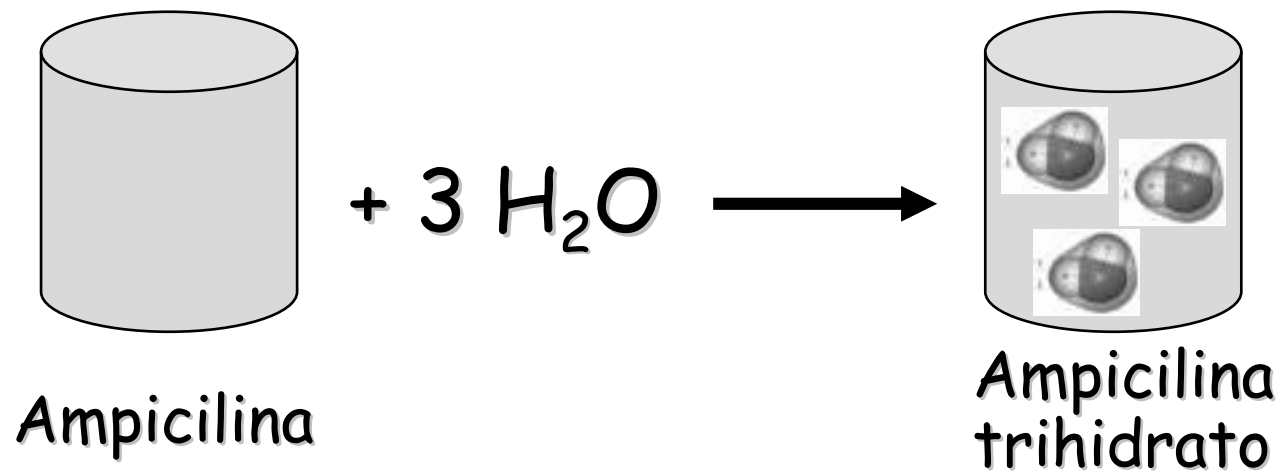
Effect of Polymorphism on Bioavailability: Low Solubility Drugs



Kabayashi et al.
Int. J. Pharm.
193:137-146
(2000)

Factores que afectan a la solubilidad

3. Solvatos e hidratos



Solvatos > Anhidros > Hidratos
← solubilidad

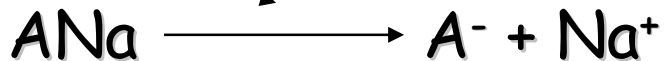
Factores que afectan a la solubilidad

4. Constante dieléctrica

Capacidad de un disolvente en separar un soluto iónico en sus iones

Requerimiento dieléctrico (SOLUTO)

$$\epsilon = [(\%A \epsilon_A) + (\%B \epsilon_B)] / 100$$



Constante dieléctrica a 20°C, D

Agua	80
Metanol	33
Etanol	24
Acetona	21.4
Benceno	2.3
Hexano	1.9

Factores que afectan a la solubilidad

5. pH

Sustancias no-ionizables

El pH afecta poco a la solubilidad de sustancias no ionizables. El aumento de la solubilidad de sustancias hidrofóbicas no ionizables se consigue mejor cambiando la constante dieléctrica del disolvente usando co-disolventes.



Sustancias iónicas

Ec. de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log (\text{BOH} / \text{B}^+) \rightarrow (75 \%)$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log (\text{A}^- / \text{AH}) \rightarrow (20 \%)$$

Factores que afectan a la solubilidad

6. Tamaño de partícula

Ec. de Ostwald-Freundlich:

$$\lg S / S_0 = 2 V \gamma / 2.303 R T r$$

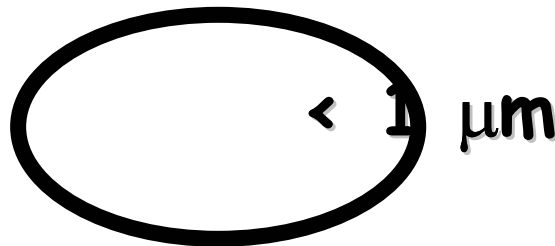
S_0 : solubilidad de partículas grandes

S : solubilidad de partículas pequeñas

V : volumen molar

γ : tensión superficial del sólido

r : radio de la partícula pequeña



VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Ec. de Noyes-Whitney:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D A (C_s - C_t)}{h}$$

dW/dt = velocidad de disolución

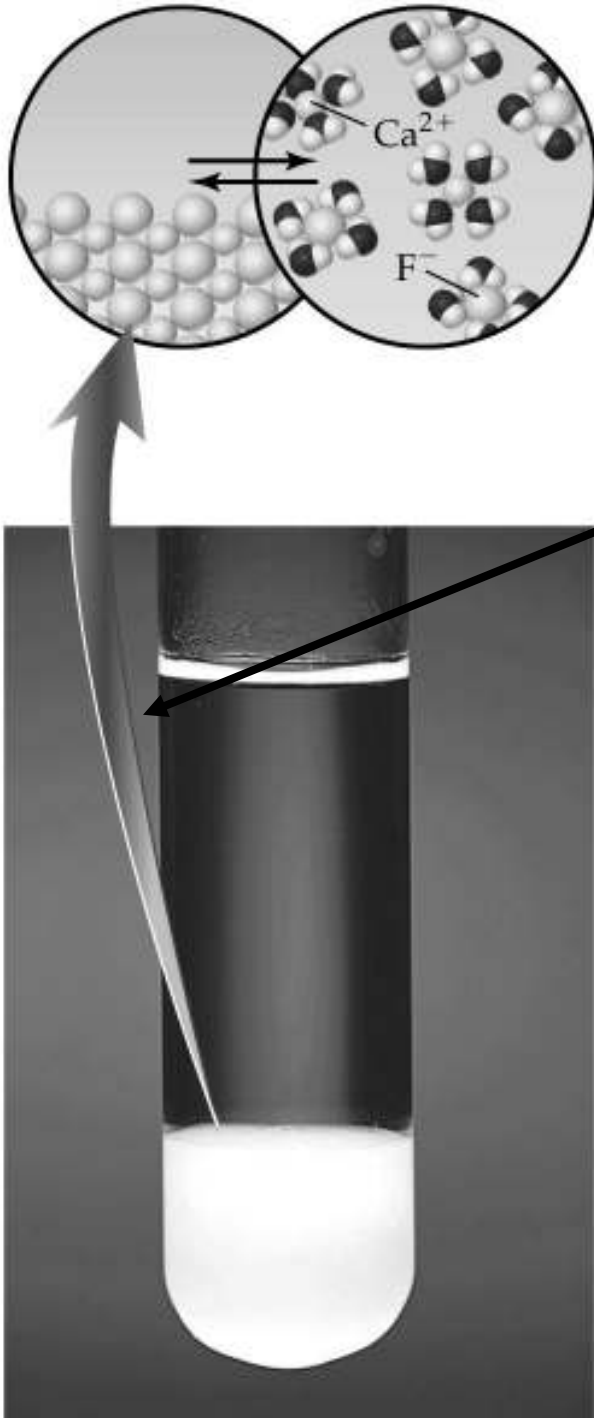
D = coeficiente de difusión

A = área superficial del soluto

C_s = concentración en la capa de difusión
(concentración de saturación)

C_t = concentración a tiempos determinados

h = espesor de la capa de difusión



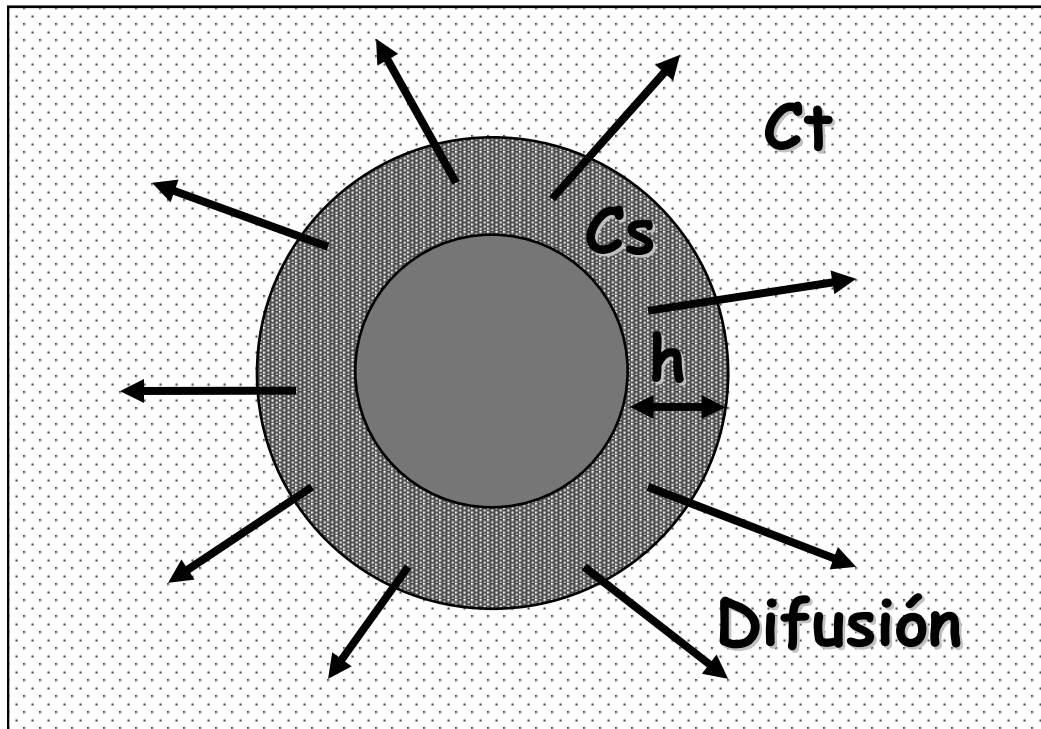
Factores que afectan a la velocidad de disolución

1. Todo lo que afecte a la solubilidad

2. TEMPERATURA* [D = f(T; 1/η)]

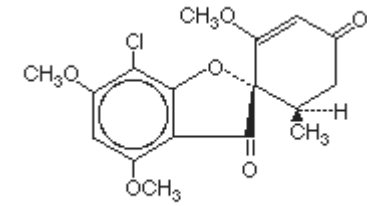
* 3. Agitación

4. Tamaño de p[?]ula



$$\frac{dW}{dt} = \frac{D A (C_s - C_t)}{h}$$

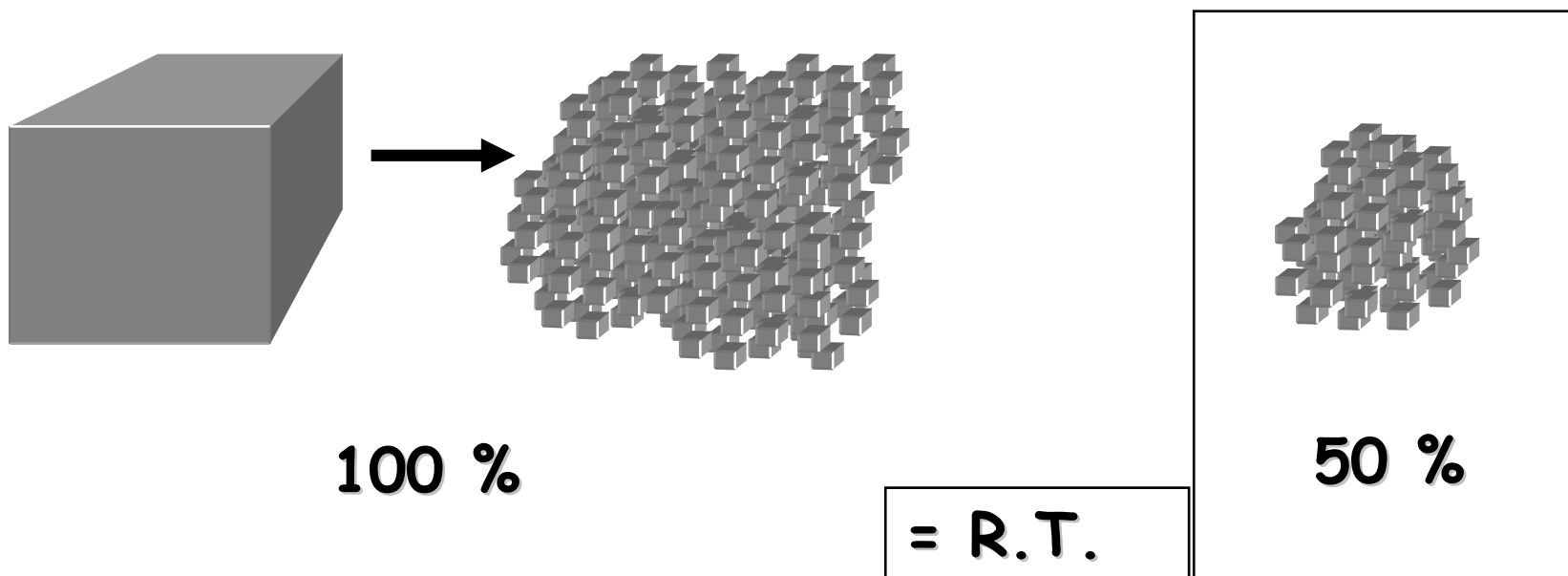
Tamaño de partícula



$C_{17}H_{17}ClO_6$

Griseofulvina

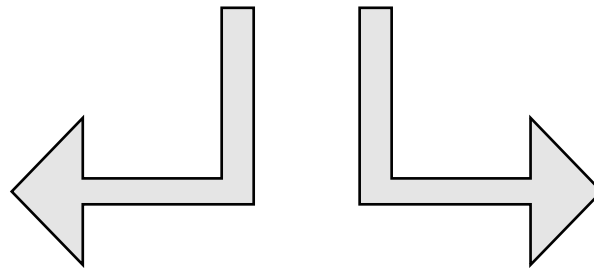
- La griseofulvina es un antimicótico producido por ciertas especies de *Penicillium*.
- Es una sustancia prácticamente insoluble en agua
- La griseofulvina administrada por vía oral se absorbe principalmente en el duodeno.
- El fármaco se encuentra en varias presentaciones y la que está disponible en ultramicropartículas tiene una absorción casi completa (mientras que la de micropartículas es variable).



Tamaño de partícula



Agregación
de partículas



Aumento de
reactividad

TAMAÑO ÓPTIMO

MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

Métodos
químicos



- Sales
- Ésteres

Métodos
físicos



- Polimorfos
- Solvatos

Métodos
farmacotécnicos



- Codisolventes
- Complejos
- Disp. Sólidas
- Solub. micelar
- Sustratos ins.

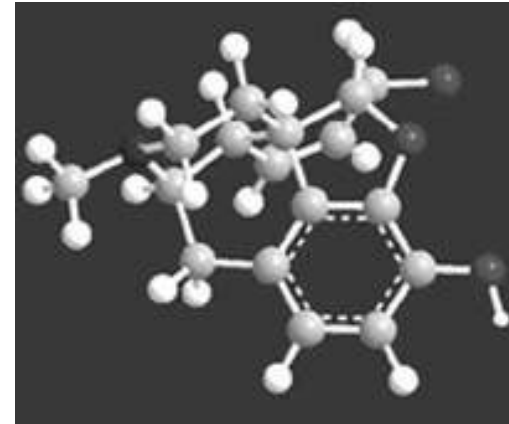
MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

Métodos químicos



- Sales
- Ésteres

Solubilidad de morfina



- Morfina, en su forma hidratada, es poco soluble en agua (1g / 5 l agua)
- Las compañías farmacéuticas producen sulfato y cloruro de morfina, que son 300 veces más hidrosolubles que la molécula inicial.

AUMENTO DE LA SOLUBILIDAD

MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

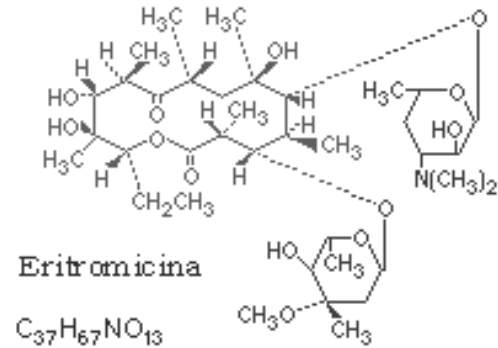
Métodos químicos



- Sales
- Ésteres

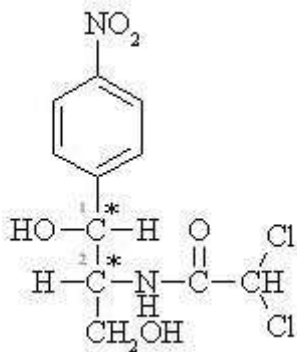
DEGRADACIÓN GÁSTRICA

Estolato de eritromicina



REDUCCIÓN DE LA SOLUBILIDAD

Erythromycin is a wide-spectrum antibiotic that is used in ophthalmic, topical, and systemic treatment of bacterial infections. It is particularly useful in patients with a history of allergies toward other antibiotics. The mechanism of action appears to be binding to the 50S ribosomal subunits in susceptible bacteria to suppress protein synthesis. Side effects include fever, nausea, skin rash, pain and swelling.



CLORANFENICOL

SABOR DESAGRADABLE

Palmitato de cloranfenicol

Chloramphenicol is an antibiotic first derived from cultures of the soil bacterium *Streptomyces venezuelae* in the late 1940s. Although this drug was commonly used in the 1950s and 1960s, it is now reserved for microbial infections that are resistant to antibiotics that have fewer side effects. There are numerous adverse reactions to the drug including bone marrow depression, gastrointestinal reactions, neurotoxicity, and hypersensitivity.

MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

La forma más estable es la menos útil para generar unos niveles plasmáticos efectivos

(Existe una conversión de la forma menos estable a la más estable).

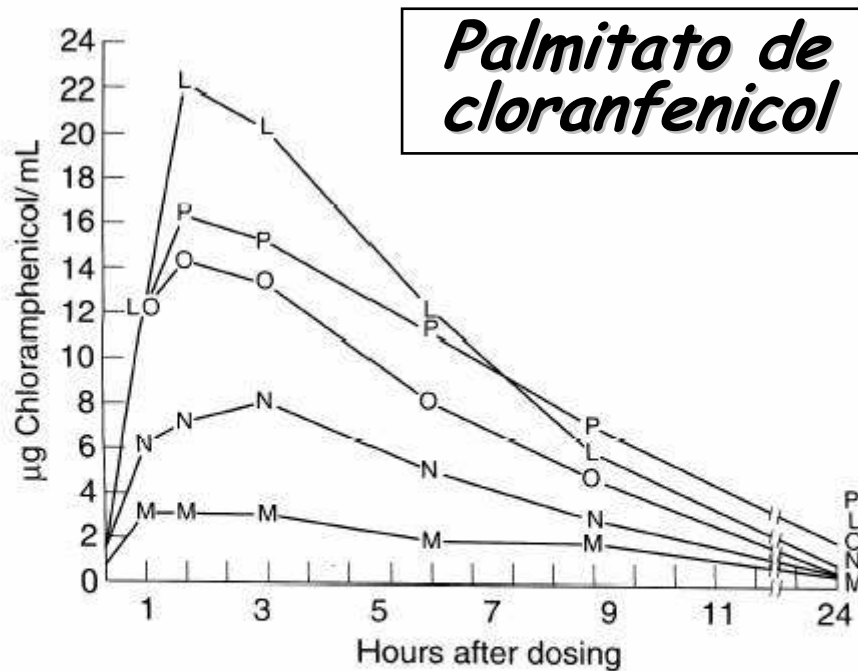
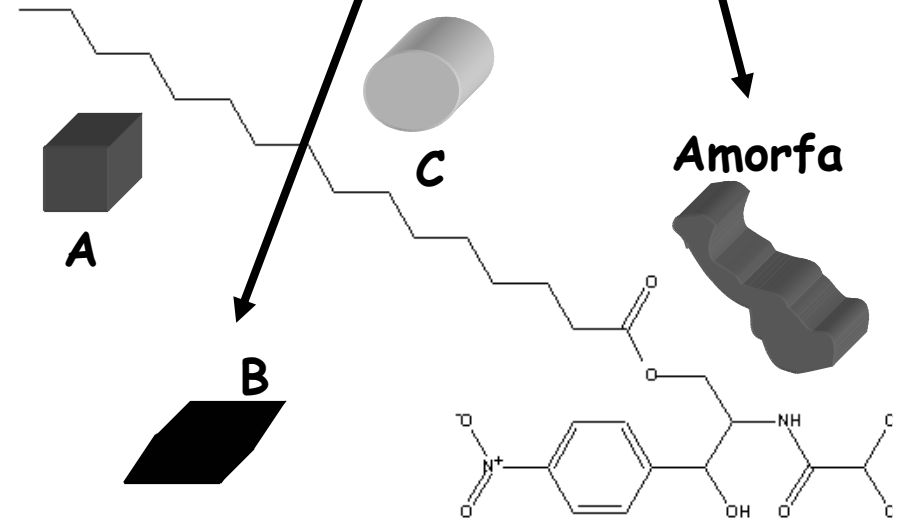


Fig. 9.3 Comparison of mean blood serum levels after the administration of chloramphenicol palmitate suspensions using varying ratios of the stable (α) and the metastable (β) polymorphs. M, 100% α polymorph; N, 25:75 β : α ; O, 50:50 β : α ; P, 75:25 β : α ; L, 100% β polymorph. (Reproduced from Aguiar et al 1976, with permission.)

Métodos físicos

- Polimorfos
- Solvatos

**ESTERASAS
INTESTINALES**



MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

Métodos físicos

- Polimorfos
- Solvatos

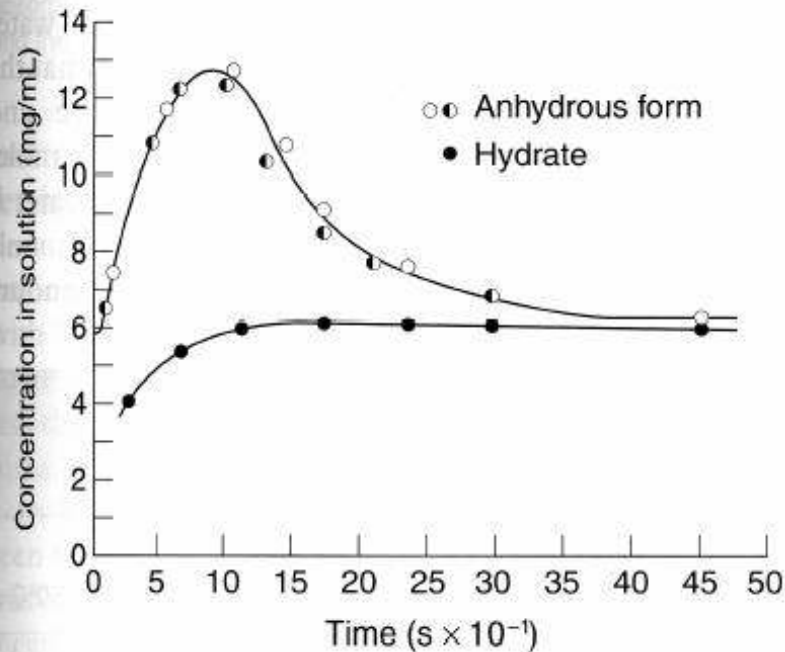


Fig. 9.4 The dissolution of theophylline monohydrate rising to an equilibrium solubility, compared with that for theophylline anhydrous which forms a supersaturated solution with a peak over twice that of the dissolving hydrate, before crystallizing to form the true equilibrium solubility. (Reproduced from Shetter and Higuchi 1963, with permission.)

TEOFILINA

CAFEINA

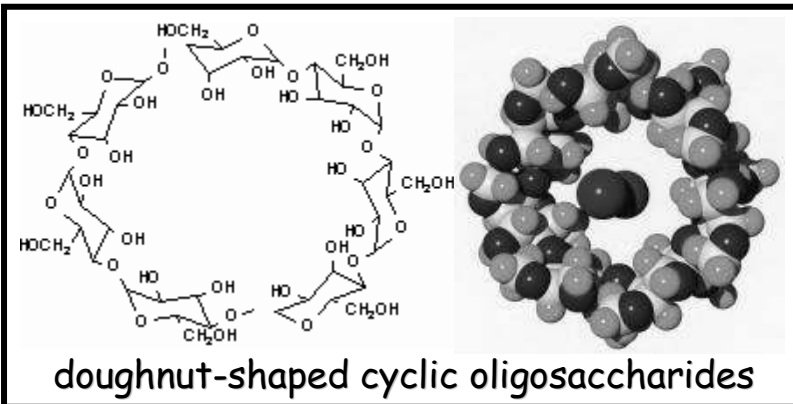
AMPICILINA

MÉTODOS DE SOLUBILIZACIÓN

Requerimiento dieléctrico (SOLUTO)

$$\varepsilon = [(\%A \varepsilon_A) + (\%B \varepsilon_B)] / 100$$

AGUA + METANOL



Entorno muy hidrosoluble

PEG

TENSIOACTIVOS

?

Esencia de rosas

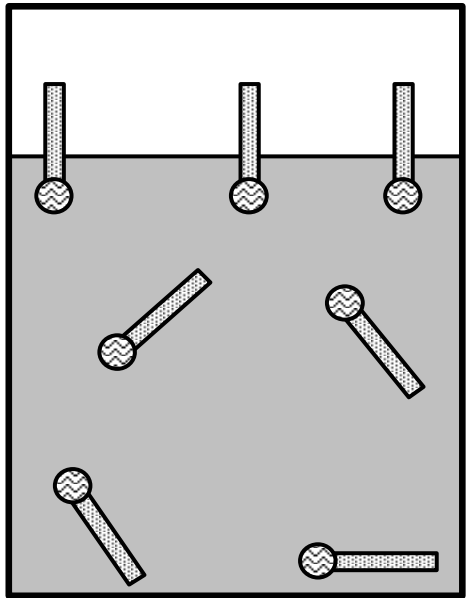
TALCO

Métodos
farmacotécnicos

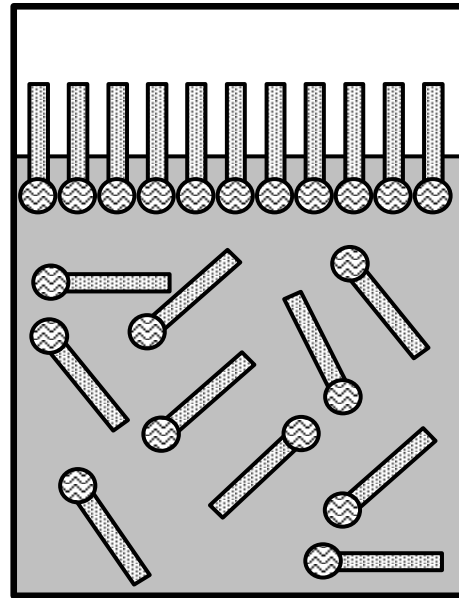
- Codisolventes
- Complejos
- Disp. sólidas
- Solub. micelar
- Sustratos ins.

Coloides

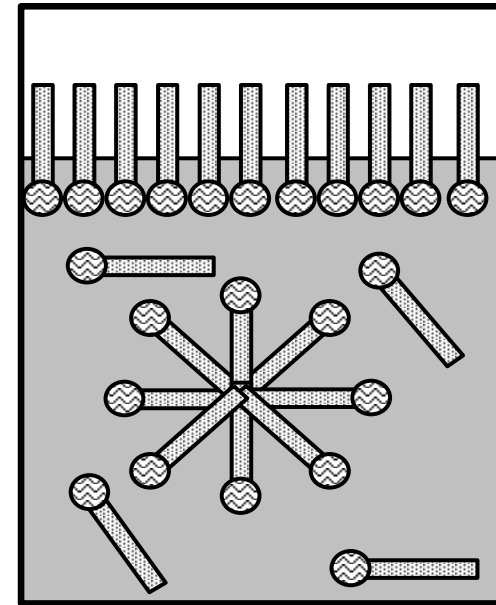
COLOIDES DE ASOCIACIÓN



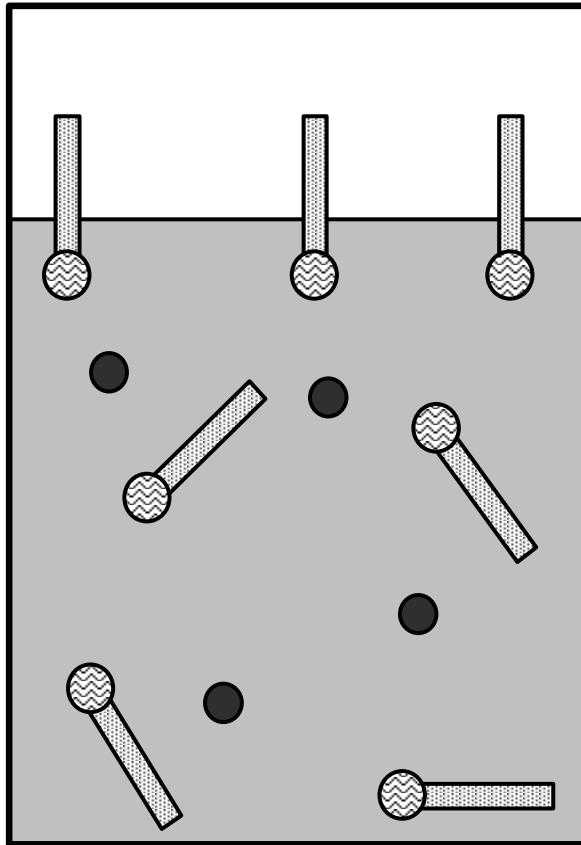
**Concentration del tensioactivo
por debajo de la CMC**



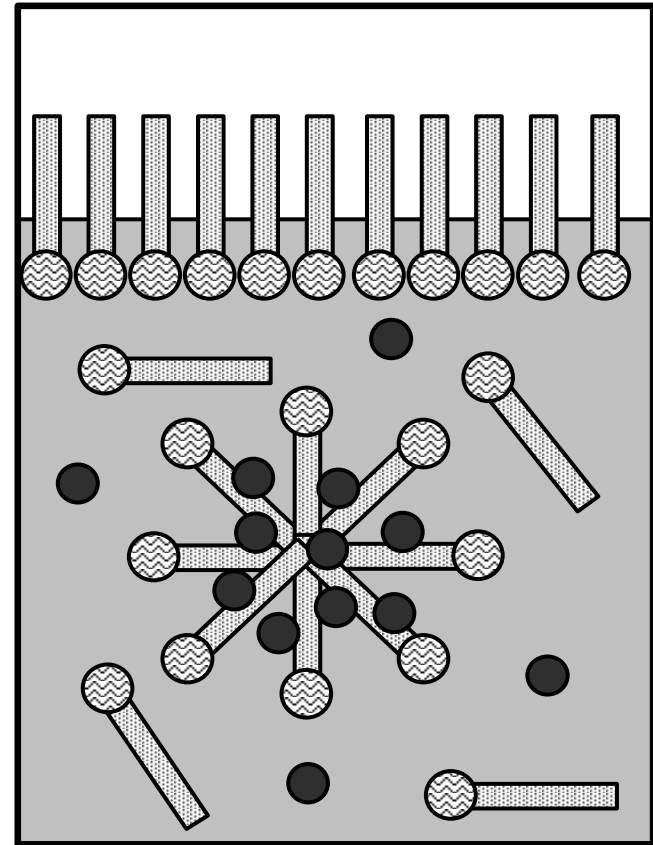
**Concentration del
tensioactivo por encima
de la CMC**



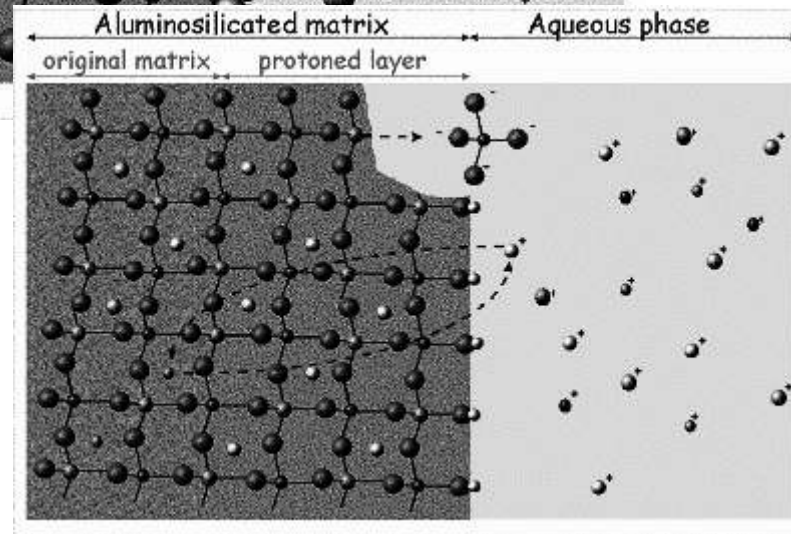
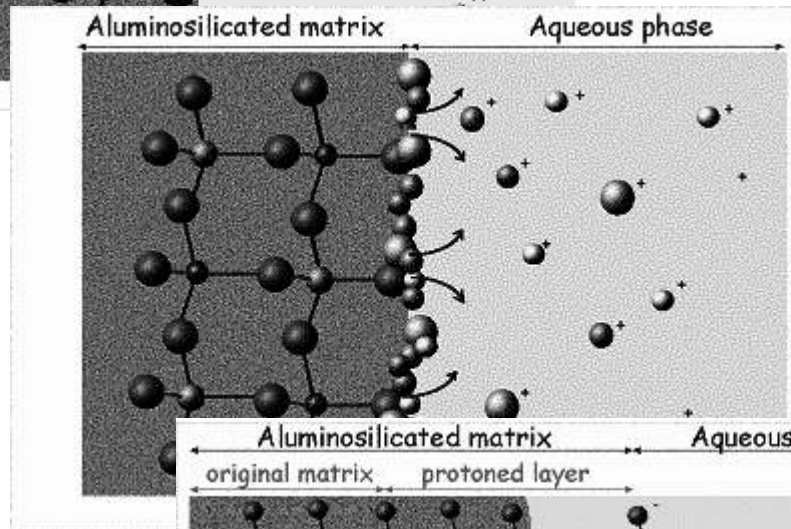
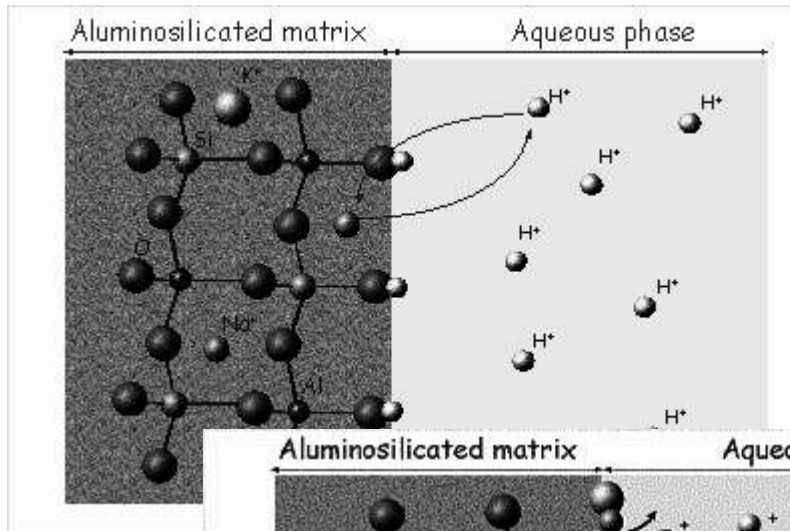
● **Soluto apolar**



**Concentration del tensioactivo
por debajo de la CMC**



**Concentration del
tensioactivo por encima
de la CMC**



PROCESO A NIVEL DE SUPERFICIE