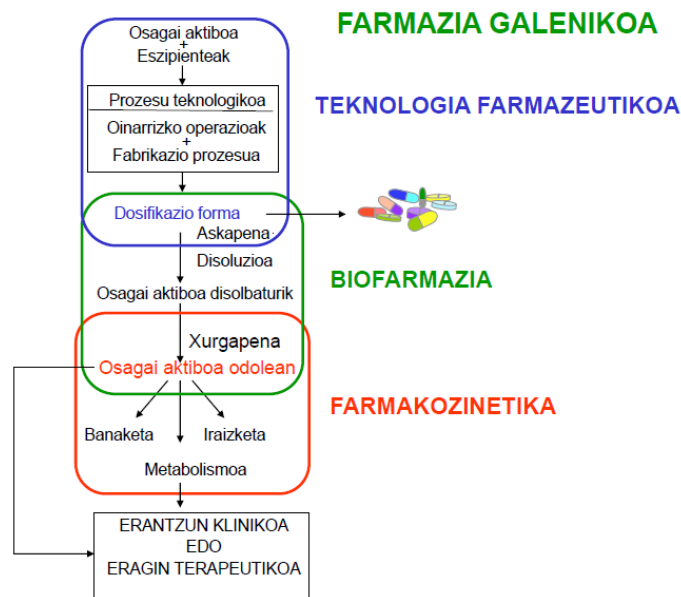


I MODULUA: FARMAKOEN ASKAPEN ETA XURGAPENA

1. Farmazia galenikoa sarrera



Farmazia galenikoa: Eduki beharreko ezagutza multzoa dosifikazio formak modu egokian diseinatzeko, prestatzeko eta haietan egin beharreko kontrolak egiteko, gehiengo eraginkortasun terapeutikoa bermatzeko asmoz, eragin desiragaitzen intzidentzia gutxienera murriztuz.

Hori dela eta, espezialista galenikoaren betebeharririk ezagunena sendagaiak formulatzea bada ere, ez dira helburu terapeutikoak ahaztu behar irizpide teknologikoen osagarri bezala.

Farmazia Galenikoa honela definitu daiteke: “Dosifikazio era desberdinen diseinu, ekoizpen eta kontrola era egokian egiteko, eta bide batez aurkako eraginen intzidentzia gutxituz eraginkortasun terapeutiko handiena bermatzeko behar diren ezaupideak”. Jarraitu beharreko printzipioak dira. Printzipio hauek medikamentua fabrikatzeko erabiltzen dira, baita erlazionatutako kontrolak egiteko ere. Ezaupide hauek betetzen baldin badira medikamentu horrek bere eraginkortasun terapeutikoa maximizatu egingo da eta toxikoak berriz minimizatu egingo dira. Egoera kritiko batean soilik justifikatuko da farmako toxikoa ematea, esaterako kantzerraren kasuan, kimioterapia.

Le Hir-ek honela definitu zuen Farmazia Galenikoa: “Medikamentuak, prestatu, kontserbatu eta aurkezteko zientzia eta artea”. Bere helburua sustantzia aktibo bakoitzarentzat gaixotasun jakin baten tratamendurako era farmazeutiko egokiena aurkitzea da”

Teknologia farmazeutikoa: Sendagaien dosifikazio formen diseinuarekin, prestatetarekin eta ebaluazioarekin erlazionatutako jarduera guztiez arduratzen da.

Biofarmazia: Farmazia Galenikoaren adarra, farmakoek dosifikazio forman duten ezaugarrien eta administratu ondoren ikusten den erantzun terapeutikoaren arteko erlazioak aztertzen dituena. Dosifikazio forma batean dauden farmakoek dituzten ezaugarri fisiko-kimikoen eta substratu biologikoaren arteko elkarrekintzen ikasketa. Sendagaiaren formulazio hobea edo okerragoa den arabera, erantzunen ematen den aldakortasuna kuantitatiboki deskribatzen duen diziplina.

Farmakozinetika: Gorputzeko fluidoetan farmakoen eta bere metabolitoen kontzentrazioen aldaketen eboluzioa aztertzen duen diziplina. Dosifikazio formatik askatutako farmakoaren edo osagai aktiboaren eta inguru biologikoaren arteko elkarrekintzen ikasketa

Lehengai (fko naiz eszipientek) Medikamentu baten ekoizpenean erabiltzen den edozein sustantzia (aktiboa naiz aktibitate gabekoa), ekoizpen prozesuaren zehar aldatu gabe geratu, aldatu edo desagertu daitekeena.

Lehengai: Medikamentu baten fabrikazioan erabilitako edozein gai, aktibo edo inaktibo, prozesuan aldatu barik, geratzen bada, aldatzen bada edo desagertzen bada ere.

Osagai aktiboa, sustantzia sendagarria, edo farmakoa: Medikamentu bat osatzeko aktibitate egokia duela esaten den materia guztia da, bere jatorria edozein delarik (gizakia, animaliak, landareak edo jatorri kimikoa). Adb: *Ibuprofenoa*

Osagai aktiboa: Medikamentu bat osatzeko aktibitatea egozten zaion edozein gai edo gaien nahasketa, eta ekoizpen prozesuan erabiltzerakoan eragin farmakologiko, immunologiko edo metabolikoa eginez funtzio fisiologikoak berreskuratzeko, zuzentzeko edo aldatzeko, edo diagnostiko mediko bat egiteko helburuarekin erabiliko den sendagaiaren osagai aktibo bihurtzen direnak

Eszipientea: Sustantzia farmakologikoarekin elkarturik medikamentuaren era galenikoa osatzen duen lehengai. Eszipientek helburu desberdinak betetzeko erabili daitezke: *medikamentuen eramaile gisa, bere prestaketa eta iraunkortasuna posible egiteko, bere propietate organoleptikoak aldatzeko, edo eta medikamentuaren propietate fisiko-kimikoak eta bere bioerabilgarritasuna zehazteko.*

Eszipientea: Sendagai baten edozein osagai, osagai aktiboa ez dena eta egokitzapen materiala ere ez

Era galenikoa, era farmazeutikoa, dosifikazio era: Teknologi prozesu baten ondorioz era egokian dosifikatu, emateko eta eraginkortasun terapeutikoa izateko, ezaugarri egokiak dituen medikamentua. Adb: konprimatua, xarabea, kapsula e.a.

Forma galenikoa edo forma farmazeutikoa: Printzipio aktiboak eta eszipientek moldatzen diren era medikamentu bat osatzeko. Fabrikatzaileak produktu farmazeutikoa aurkezten duen eragatik eta administratzen den eragatik definitzen da.

Medikamentua, botika, sendagaia: Edozein sustantzia sendagarri bakun edo konposatua, era egokian prestatua, gizakiengan edo animaliangan zuzenean erabiltzeko, ondorengo helbururen bat betetzeko propietateak dituena:

- Gaixotasunen prebentzioa, diagnostikoa, tratamendua edo arintzea.
- Gaixotasunak sendatu edota gorputzeko funtzioetan edo buruko egoeran eragina izatea.

Giza erabilerarako medikamentua: Gizakietan gaixotasunak tratatzeko edo prebenitzeko ezaugarriak dituen edozein sustantzia edo sustantzien konbinazioa, edo gizakietan erabili daitekeena edo gizakiei administratu dakiekeena eragin farmakologiko, immunologiko edo metabolikoa eginez funtzio fisiologikoak berreskuratzeko, zuzentzeko edo aldatzeko, edo diagnostiko mediko bat egiteko.

Maisu formula edo maisu prestakina: Gaixoari zuzendutako medikamentua, bai farmazilariak prestatutakoa edota bere zuzendaritzapean, farmazian edo farmazi zerbitzuan farmazilari jakintasunaren arau teknikoen arabera egindakoa. Prestakin hau osatzen duten sustantzia sendagarrien preskripzio fakultatibo zehatz bat espresuki betetzeko osatua.

Era laburragoan esateko, konposaketa zehatz bat izanik medikuak agindutakoari jarraituz farmazilariak prestatutako medikamentua. Prestakin hauek gaixo eta gaixotasun jakin batentzat zuzentzen dira.

Formula ofizinala: Farmazilariak edota bere zuzendaritzapean prestatu eta bermatutako medikamentua, farmazian edo farmazi zerbitzuan dispentsatua eta Nazio Formularioan deskribatua, farmazia horrek hornitzen dituen gaixoei zuzenean emateko zuzendua.

Sendagai generikoa: Osagai aktiboei dagokienez, konposizio kualitatibo eta kuantitatibo (osagai aktibo bera eta dosi berdinean) berdina eta forma farmazeutiko berdina duen medikamentua, zeinen erreferentziako medikamentuarekiko biobaliokidetasuna demostratua izan baita. Biobaliokidetasuna demostratzeko ikusi behar da dosi-eragin kurban, kurba azpiko azalera berdina izan behar dela erreferentziazko medikamentuarekiko (+20), hau da, profil plasmaticoak berdinak direla.

Gatz, ester, eter, isomero, isomero nahasketa edo osagai aktibo batetik lortutako eratorri ezberdinak osagai aktibo bera kontsideratuko dira, ezaugarri ezberdinak ez badituzte segurtasunari eta/edo eraginkortasunari dagokienean. Berehalako askapeneko aho bidezko forma farmazeutikoak forma farmazeutiko berdina kontsideratuko dira.

Formula magistrala: Banan-banako gaixo batentzako medikamentua, farmazeutikoak prestatzen duena edo bere ardurapean, medikuak egindako preskripzioa jarraituz, fabrikazio zuzenerako arauak eta kalitate kontrolak betez, farmazia bulegoan edo farmazia zerbitzuan dispentsatzen dena eta erabiltzaileari beharrezko informazioa emanez.

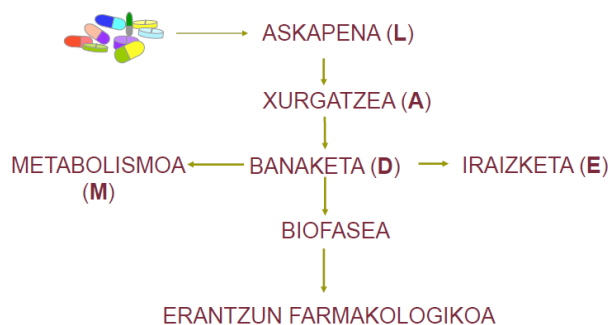
Prestakin ofizinala: Fabrikazio zuzenerako arauak eta kalitate kontrolak jarraituz prestatutako medikamentua, farmazeutiko batek edo bere ardurapean bermatua, farmazia bulegoan edo farmazia zerbitzuan dispentsatua eta Formulario Nazionalean deskribatua, farmazia bulego edo zerbitzu horrek hornitzen dituen gaixoei zuzenean ematekoa.

Formula magistrala eta prestakin ofizinala: biak farmazietan sintetizatu eta dispentsatzen dira, kalitate kontrolak jarraitzen dituzte, etab. Baina formula magistrala gaixo zehatz batentzat da medikuaren preskripzioari jarraituz eta prestakin ofizinala pertsona bat baino gehiagorentzat eta ez du medikuak preskribatzen.

2. Farmakoen igarobidea organismoan: LADME kontzeptua

LADME prozesua medikamentuak gorputzean dituzten prozesu guztiak biltzen dituen kontzeptua da. Eragin farmakologikoa prozesu hauen guztien menpe dago. Ladme prozesuak barne hartzen ditu:

- Farmakoen eboluzioa organismoan
- Farmakoen askapen, xurgapen, banatze, metabolismo eta iraiketa prozesuen eragina erantzun farmakologikoan



LADME prozesua soilik xurgatzen diren medikamentuek jarraitzen dute, hau da, zuzenean zain barnera edo muskulura sartzen bada ez da farmakoaren askapena eta xurgapena emango, zuzenean banaketa gertatuko da.

Askapena

Osagai aktibo bat bere dosifikazio eratik askatzeari deritzo. Askapenean hiru prozesu gertatzen dira:

- Disgregazioa: forma farmazeutiko solidoa denean konprimatutik atera behar da farmakoa, kapsula apurtu egiten da.
- Disoluzioa: mintzean zehar iagrotzeko beharrezkoa da ingurunean disolbatzea
- Difusioa mintzean zehar igarotzea da.

Kapsula disgregatu egin behar da, hestean edo urdailean disolbatu eta barreiadura bat izan behar du mintz biologikora, bertan xurgatu egingo da. Azalean zerbait ematean zabaldu eta azalera handitzen da, horrela farmakoa azaletik barreiatuko da.

Xurgapena

Farmako molekulak zirkulazio sistemikora heltzen direneko prozesua, mekanismo pasibo eta aktiboen bidez mintz biologikoak zeharkatuz.

Farmakoa ondo askatzen eta xurgatzen bada egokia izango da baina xurgatzen den edozein substantzia gibelera doa. Bertan, sartzen den bezala atera daiteke edo metabolizatu egin daiteke guztiz edo beste substantzia bat sortu daiteke eta hau izango da aktibitate terapeutikoa duena. Profarmako bat eman dezakegu gibelean metabolizatu eta aktiboa den farmakoa sortu daiteke.

Banaketa

Farmakoa odolean dagoenean beharrezko ehunetara iristen da, prozesu itzulgarria da, farmakoa oreka batean baitago. Hiru azpi-prozesu daude banaketa prozesuaren barruan.

Odolean farmakoekin loturak eratzen dituzten proteinak daude, hauekin interakzio farmakologikoak eratu daitezke. Gainera, farmakoa plasman banatzeaz gain gorputzeko ur zelularrean eta zelula barnean banatu daiteke.

Farmakoa xurgatu ondoren libre edo proteina plasmaticoetara lotuta garraiatu daiteke. Plasmaren konpartimentua gorputzeko ur zelularrekin ere kontaktuan dago eta zelula barnera ere heldu behar da. Ingurune hauen artean oreka bat eratu behar da eta oreka horretan dagoen farmakoaren mailaren arabera eragina izango dugu edo ez, edo toxikoa izan daiteke. Zenbait farmakok afinitatearen arabera zenbait proteinarekin lotu daitezke, hau likido interstizialaren zein zelula barnean ere eman daiteke. Honek farmakoa bertan kontzentratzea dakar eta horrela banaketa bolumena asko handitzen da. Ondorioz gure gorputzean denbora luzez egon daiteke farmakoa.

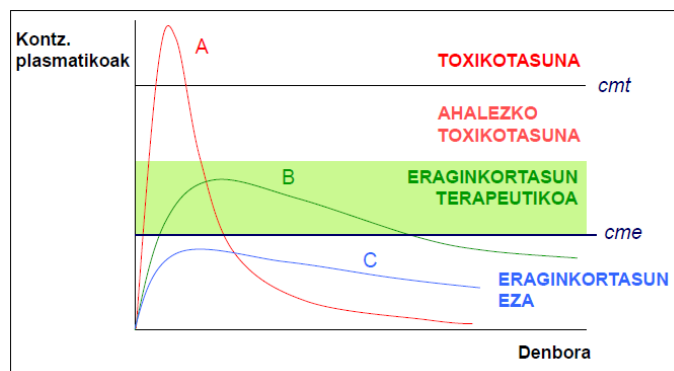
Eliminazioa

Eliminatzeke bi mekanismo daude: metabolismoa (batez ere gibelean) eta irazketan (nagusiki giltzurrunetan).

Metabolismoa: Gibela ez da organo bakarra metabolismoan parte hartzen duena, badaude beste organo eta ehun batzuk ere. Heste horman dauden zelulek metabolismoan parte hartzen dute baita mikroflorako mikroorganismoak ere. Bestalde azalak ere metabolismoan parte hartzen du. Hala ere gibela izango da organo nagusia, farmako batzuk gibelaren bidez metabolizatzen dira. Metabolismoa ez da beti aktibitate farmakologikoa galtzea. Prozesu biokimiko bat da substantzia betan aldaketak eragingo dira baina horren ondorioz aktibitatea lor daiteke batzuetan.

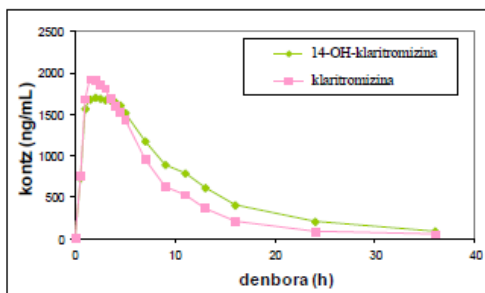
Kontzentrazio plasmatico kurbak

LADME prozesu guztien ondorioz kontzentrazio plasmatico kurbak lortzen dira. Helburua kontzentrazio plasmaticoak tarte terapeutikoaren barruan egotea da, bestela, arazoak ager daitezke. A kasuan kontzentrazioak oso altuak dira, tarte terapeutikotik gora dago eta toxikotasuna agertuko da, C kasuan ez da iristen kontzentrazio minimo ergainkorrera beraz ez du eraginik izango eta B kasuan tratamendua eraginkorra da, tarte terapeutikoaren barruan dago kontzentrazio plasmaticoak.

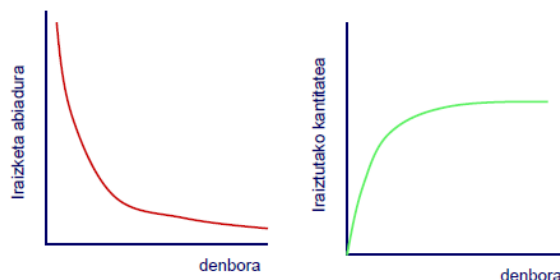


Salbuespena: farmakoaren metabolitoa aktiboa bada biak hartu behar dira kontuan, biek eragiten dutelako eragina.

Gernu-irazketa kurbak: ainer, badago aukera pazientearen gernu laginak hartuz farmakoaren profila lortzea.



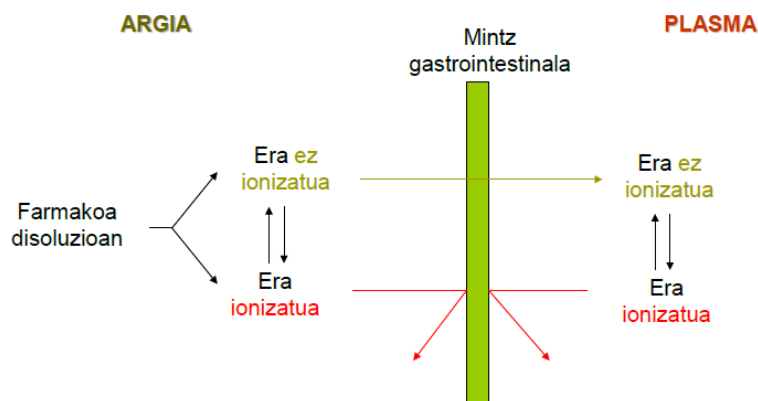
Klaritromizina eta 14-OH-klaritromizina kontzentrazio plasmaticoak boluntario osasuntsuetan



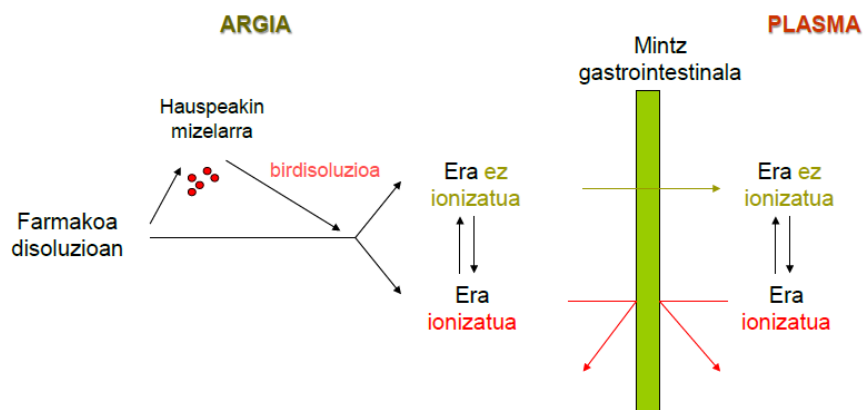
3. Farmakoen askapena

Forma farmazeutikoak administratu ondoren, gorputzean farmakoa bertatik atera eta dagokion tokira joaten da, bertan eragina izateko. Beharrezkoa da farmakoa forma farmazeutikotik askatzea, gorputz barruan gertatzen den lehenengo pausua askapena da (eta batzuetan kanpoan ere gertatzen da). Askapen prozesua ezberdina izango da forma farmazeutikoaren eta administrazio bidearen arabera:

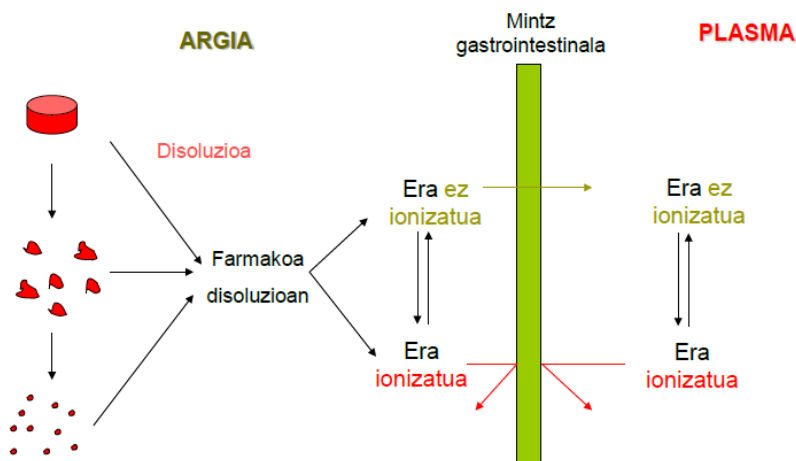
- Farmakoa disoluzioan dagoenean, orekan dago forma ionizatu eta ez-ionizatuaren artean, ez da askatu behar, iada disoluzioan dago. Mintzean zeharreko garraio garrantzitsuena barreiadura pasiboa da, baina soilik farmako frakzio ez-ionizatuak da gai mintza zeharkatzeko, forma ionizatuak ezin du mintza zeharkatu. Hala ere, ioi batzuek mekanismo bereziak dituzte mintza zeharkatzeko, baina mekanismo garrantzitsuena barreiadura pasiboa da.



- Farmakoa disoluzioan dagoenean, baina xurgatu baino lehen hauspeatzen denean, berriro berdisolbatu behar da farmakoa oreka lortzeko. Beraz, askapen eta xurgapen prozesuak motelagoak dira, erdian beste prozesu bat ematen delako.



- Forma farmazeutiko solidoak edo konprimatuak hartzerakoan, farmakoa eszipienteeekin nahastuta dago. Gerta diateke farmakoa azaletik zuzenean disolbatzea baina normalean konprimatuak disgregatu egiten dira geroz eta zati txikiagoetan eta pixkanaka farmakoa askatzen doa. Izan ere, geroz eta zati txikiagoak egiterakoan, gainazal azalera handitzen doa eta farmakoa errazago disolbatzen da. Beraz, disgregatzen den konprimatu baten farmakoa azkarrago xurgatuko da disgregatzen ez denekoa baino.



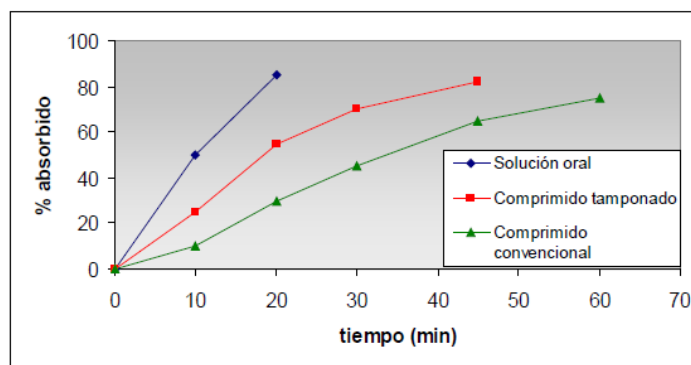
ASKAPENAREN FASEAK

Hiru prozesu ematen dira: **disgregazioa** (forma solidoetan, disoluzioan ez), ondoren farmakoa **disolbatu** egiten da eta azkenik **difusio** bidez mintza zeharkatuko du.

Farmako baten era ez ionizatuak mintz biologikoak zeharkatuko ditu, modu honetan bere xurgapena gertatzen delarik. Era ionizatuak zailtasunak ditu mintza zeharkatzeko. Hala ere, zenbait farmakoren era ionizatuak izaera lipofiloa du mintzak zeharkatzeko (adibidez, zenbait sulfamida), baina ez da ohikoena.

Beraz, pH egokia behar da, bai disolbatzeko eta bai barreadura emateko, izan ere beharrezkoa da disolbatzea xurgapena emateko eta beraz beharrezkoa da ioiak egotea

Grafikoa: Hiru forma farmazeutiko daude: soluzio orala, konprimatu tanponatua eta konprimatu konbentzionala. Denbora ezberdinetan zenbait farmako xurgatu den neurtu da eta profil ezberdinak lortu dira. Izan ere, askapen prozesua ezberdina da kasu bakoitzean. Ahoko soluzioa administratzerakoan, farmakoa iada disolbatuta dagoenez, lehenago iritsiko da mintzera eta lehenago zeharkatuko du mintza. Konprimatu indargetuaren kasuan, indargetua egoteak disoluzioa faboratuko du, eta xurgapena ahoko soluzioaren kasuan baina motelago ematen abda ere, azkar gertatzen da. Azkenik, konprimatu estalkidunaren kasuan, estalkiak babestu egiten du konprimatua eta denbora gehiago igaroko da disolbatu arte, beraz, motelago askatuko da farmakoa formulaziotik eta motelago gertatuko da xurgapena.

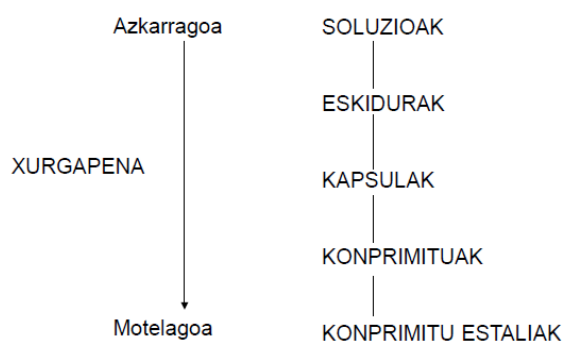


Aspirinaren xurgapen profila aho-bidetik 650 mg-ko disoluzioa, konprimitu konbentzionala eta konprimitu indargetua

Farmakoaren xurgapena forma farmazeutikoaren arabera:

- Soluzioetan iada disolbatuta dago, ez da askapenik eman behar
- Esekiduretan gainazal azalera txikiagoa denez azkarrago disolbatuko da
- Kapsula: estalkia kentzen denean berehala disolbatzen da
- Konprimituak disgregatu egin behar dira
- Konprimitu estalkidunak: lehenengo estalkia kendu eta ondoren konprimitua disgregatu behar da. Hau erabiltzen da adibidez estalki gastroerresistenteekin askapena atzeratzeko heste meharrera iristi arte.

Xurgapen abiadura hau ez da farmako bat bestea baino hobeto xurgatzen delako, forma farmazeutikoaren arabera askapen prozesua ezberdina izango delako baizik; eta horrek xurgapena baldintzatuko du.



1. Disgregazioa

Forma farmazeutikoa likido batekin kontaktuan jartzean disoluzioan sartzen da eta pixkanaka konprimitua apurtu egiten da. Osagai aktibo batekin forma farmazeutiko ezberdinak egin daitezke, ez da nahikoa farmakoaren dosi egokia administratzea, forma farmazeutikoak ergaina izango du farmakoaren bioerabilgarritasunean eta ondorioz, bere eraginean.

Disgregatzaileak disgregazio prozesuak errazteko erabiltzen dira, ura sartzerakoan bere bolumena edo ezaugarriren bat aldatzen da disgregazioa faboratuz, konprimatua apurtzen laguntzen du.

Beharrezkoa da forma farmazeutiko solidoetan **disgregazio entseguak** egitea. Kasu honetan, konprimitu ezberdinak zenbat denboratan apurtzen den aztertzen da. Lote berdinean fabrikatutako konprimirtu guztien denbora berdina izan behar da. Farmakopean huez gain beste disoluzio eta beste hainbat entsegu egiten dira.

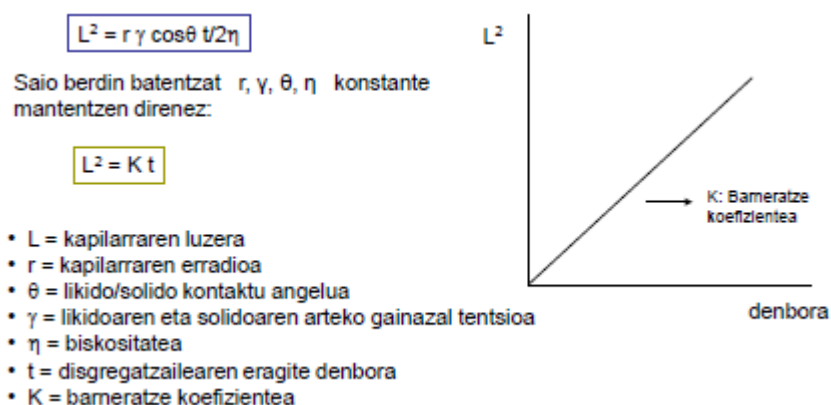
Peck Mc Lean-en edo Wasburn-en ekuazioa

Ikerlari hauek likido bat kapilaritatez dosifikazio era baten barruan sartzen den abiadura kuantifikatu zuten, eta ekuazio bat lortu zuten.

Disgregazio prozesua hainbat parametroren menpe dago eta ekuazio honetan parametro hauek guztiak biltzen dira. Ikusi zen erlazio zuzena zegoela konprimitu barruan sortzen diren kapilarren luzeren eta denboraren artean. Hau da, denbora pasa ahala kapilarren luzera handiagoa izango da.

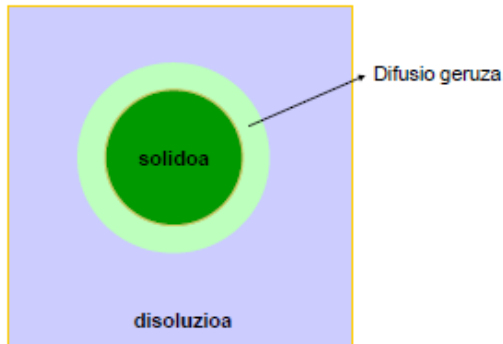
Beraz, disgregazio prozesua (kapilareen luzeraekiko proportzionala dena), kapilarraren erradioaren, solido eta likidoaren arteko gainazal tentsioaren, bien arteko kontaktu angeluaren eta disgregatzailearen iragaitte denboraren menpe dago; eta alderantziz proportzionala da biskositatearekiko. Izan ere, disolbatzailearen biskositatea altuagoa bada zailagoa izango da konprimitua apurtzea.

Baldintza berdinetan egiten badugu saioa, parametro guztiak berdinak izango dira beraz konstateak izango dira. Beraz zuzen baten ekuazioa lortuko genuke; malda K izango da eta honi bameratze koefizientea deritzo. K zenbat eta handiagoa izan orduan eta azkarrago disgregatuko da konprimatua.



2. Disoluzio abiadura

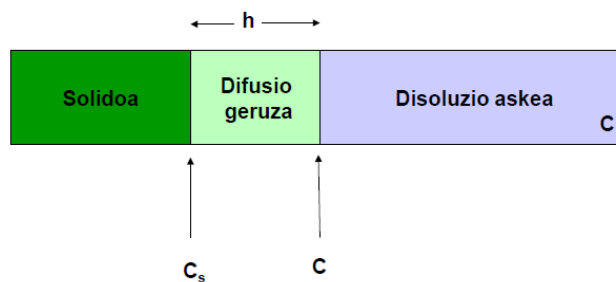
Disoluzioa farmako baten askapenaren bigarren fasea da. Forma farmazeutiko batzuetan prozesu hau ez da gertatzen, farmakoa iada disolbatuta baitago, xarabeetan esaterako.



Solido eta likidoaren arteko elkarrekintzak kontuan hartu behar dira. Izan ere bien artean erakartze indarrak egon behar dira, eta horiei esker solido molekulen barnean dauden kohesio indarrak gailentzea lortu behar da, farmakoa disoluziora igaro eta bertan disolbatzeko.

Disolbatzaile eta solutuaren arteko erakartze indarrak, solidoaren indar kohesiboak gainditzen dituen abiaduraren arabera neurtzen da.

Disoluzio prozesuetan barriadura geruza bat sortzen da solido eta likidoaren artean eta bertan kontzentrazio gradiente bat dago; solidoa amiatzen den lekuan kontzentrazioa gehienez disolbatu daitekeen solutu kontzentrazioa da, eta hortik aurrera gradiente bat sortuko da geroz eta kontzentrazio txikiagoan.



Disoluzio abiadura zenbait parametro fisikoen menpe dago:

- Sustantziaren gainazal-azalera disoluzio prozesuaren momentu jakin batean.
- Sustantziaren forma.
- Solido-likido faseartearen ezaugarriak.
- Sustantziak likido horretan duen disolbagarritasuna

Noyes-Withney-en ekuazio aldatua

Noyes-Withney-en ekuazio aldatuak disoluzio abiadura defnitzen du. Denborarekin kontzentrazioa nola aldatzen den adierazten da, eta kontuan hartu behar dira disoluzio ingurunearekin kontaktuan dagoen azalera, asetze kontzentrazioa (disolbagarritasuna) eta gradienteak. D difusio edo barriadura koefizientea da, eta molekularen eta likidoaren ezaugarrien arabera koefizientea ezberdina izango da.

Ekuazioan C_s eta C arteko aldea zenbat eta handiagoa izan, azkarrago disolbatuko da farmakoa.

$K = D / h$ da.

Noyes-Withney-en ekuazio aldatua

T → C_s
Biskositatea → D
Irabiatze v → h

$$dC/dt = K A (C_s - C)$$

$$dC/dt = D A (C_s - C)/h$$

A: disoluzio ingurunearekin kontaktuan dagoen azalera
C_s: asetze kontzentrazioa (disolbagarritasuna)
C: Kontzentrazioa
D: difusio koefizientea
K: Konstatea
h: difusio geruzaren lodiera

Normalean organismoan "sink" baldintzak ematen dira, farmakoaren kontzentrazioa disolbagarritasunaren % 10 baino baxuagoa denean gertatzen dena (C <<<<< C_s), eta orduan C mespretxatu egin daiteke, ekuazioa sinplifikatuz.

$$dC/dt = D A C_s/h = K' C_s$$

Entseguak *in vitro* egiteko *in vivo* sink egoerak simulatu behar dira (natural sink): disolbatzaile bolumen handiak erabiliz, solutuaren eta disolbatzailearen arteko kontaktua faboratuz.

Temperaturak eragina izango du disolbagarritasunean, biskositateak berriz barreiadura koefizientean eragingo du (zailagoa izango da barreiadura ematea) eta azkenik irabiatze abiadurak difusio geruzan izango du eragina (mugitzen ari garenez txikitu egingo da eta beraz disoluzio abiadura txikitu egingo da).

THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS.

BY ARTHUR A. NOYES AND WILLIS R. WHITNEY.

Received October 12, 1927.

This is then the law which is first to be tested. Its mathematical expression is:

$$\frac{dx}{dt} = C(S-x),$$

where S represents the solubility of the substance, or the concentration of its saturated solution; x the concentration at the expiration of the time t , and C a constant.

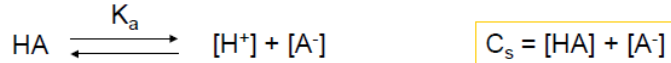
As this is the case with two substances of so widely different chemical nature and physical properties as benzoic acid and lead chloride, it is safe to assume that the law is a general one. It may be expressed as follows: The rate at which a solid substance dissolves in its own solution is proportional to the difference between the concentration of that solution and the concentration of the saturated solution.

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY,
BOSTON, MAY, 1927.

Disoluzio abiadura eragina duten faktoreak

a) Disoluzio ingurunearekin erlazionaturiko faktoreak

- pHa:** farmako gehienak azido edo base ahulak dira; eta inguruneke pHaren arabera farmako ionizatu eta ez-ionizatuaren arteko proportzioa aldatzen da. Adibidez, azido ahul baten disolbagarritasuna:



[HA]: ionizatu gabeko eraren disolbagarritasun intrintsekoa (C_o)

[A⁻]: mugagabe disolbagarria den anioiaren kontzentrazioa

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

$$[A^-] = \frac{K_a C_o}{[H^+]}$$

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot K_a}{[H^+]}$$

Base ahul batentzat:

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot [H^+]}{K_a}$$

Noyes-Withney ekuazioan ordezkaturik (disoluzio abiadura definitzen duena):

Azido ahulen kasuan

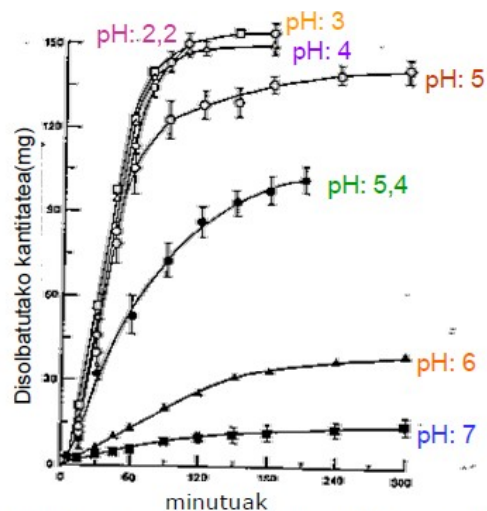
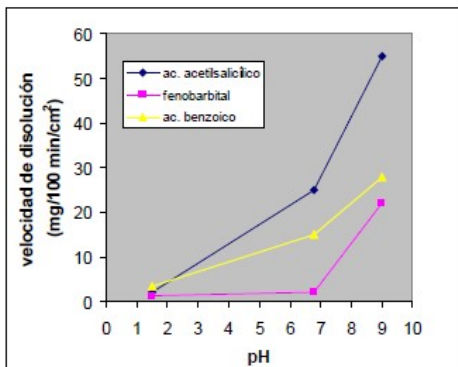
$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{K_a \cdot C_o}{[H^+]} \right]$$

Base ahulen kasuan

$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{C_o \cdot [H^+]}{K_a} \right]$$

$$K' = D A/h$$

Zenbait adibide:



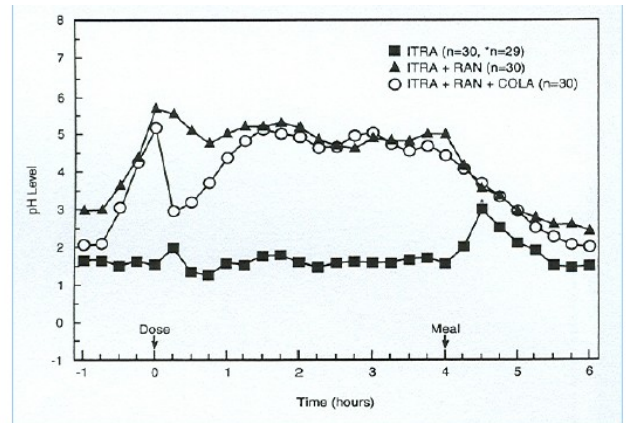
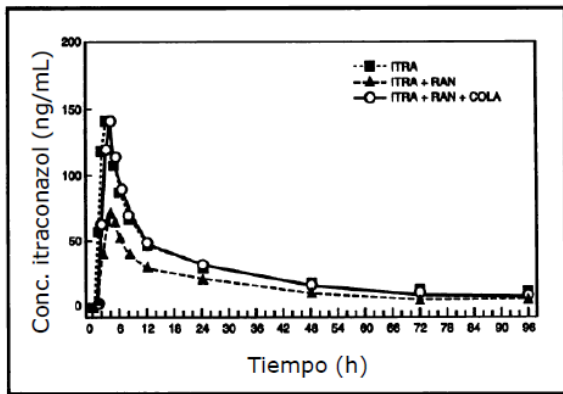
Az azetil salizilikoaren, fenobarbitalaren eta az benzoikoren disoluzio profilak pHren arabera

Pellet-etan dagoen Papaverina HCl ren disoluzio profilak pH ezberdinetan

Seraiuddin AT, Rosoff M. pH-Solubility profile of papaverine hydrochloride and its relationship to the dissolution rate of sustained-release pellets. *J Pharm Sci.* 1984;73(9):1203-8.

Ondorengo grafikoan pH gastrikoaren eboluzioa ikusten da itrakonazola administratu ondoren hainbat egoeretan: bakarrik, ranitidinarekin eta ranitidina eta kola edari batekin. Farmakoa hartzen denean kontzentrazio plasmatico altuak lortzen dira, baina ranitidina ere hartzen bada jeitsi egiten dira da eta kokakola hartzean berriro berreskuratzen dira kontzentrazioak. Eskuineko grafikoan aurreko grafikoaren erantzuna azaltzen da.

Lange D y cols. *J Clin Pharmacol* 1997;37(6):535-40.



Itrakonazolaren kontzentrazio plasmaticoak bakarrik administratzen denean edo ranitidinarekin batera edo ranitidina+ kola edaria

pH gastrikoaren eboluzioa itrakonazol administratu eta gero Bakarrik, itrakonazol + ranitidina, eta itrakonazol + ranitidina + kola edaria

Difusio geruzaren pH-aren eragina

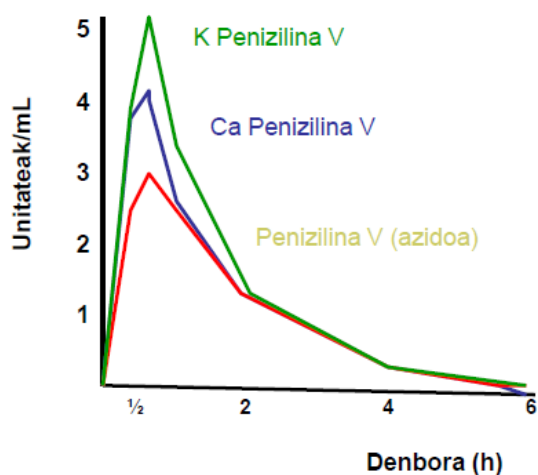
Jakina da farmako azidoak hobeto disolbatzen direla pH basikoa denean eta farmako basikoak pH azidoa denean. Barreiadura geruza solidoaren inguruan geratzen den geruza bat da, non kontzentrazio gradiente bat dagoen, solidoan dagoen kontzentrazioetik iguruko disoluzioarenera iritsi arte.

Geruza honen konposizioa oso garrantzitsua da, difusio geruzaren pHak inguruuneko pHa aldatzen baitu (azidoen kasuan jeitsi eta baseen kasuan igo). Farmako azidoa bada, protoi gradiente sortzen da, eta protoi kontzentrazioa handia bada, disolbagarritasuna txikitzen da. Izan ere, difusio geruza zenbat eta handiagoa izan, pHa baxagoa izango da protoi gehiago daudelako eta disoluzioko pHan ez da disolbatuko. Baseen kasuan kontrakoa gertatzen da, protoi kontzentrazioa zenbat eta handiagoa izan barreriadura geruzan, disolbagarritasuna handiagoa da, izan ere, pHa txikiagoa da eta hobeto disolbatuko da.

Beraz, farmakoen disolbagarritasuna hobetzeko, azido edo base puruak erabili ordez, haien gatzak erabiltzen dira. Izan ere, azidoa erabiltzen bada, disoziatzen denean anioia eta protoia lortuko dira, baina gatzak erabiltzen denean anioia eta kontraktioia askatuko dira eta ez da difusio geruzarik eratuko. Horregatik gatzak disolbagarritasuna handiagoa da. Gainera, irabiatu egiten da barreriadura geruzako lodiera txikitzeko.

Taula: azido ezberdinak eta euren disoluzio abiadurak daude pH ezberdinetan. Orkorrean azidoak hobeto disolbatzen dira pH altuetan, eta euren gatzak kasuan ere hobeto disolbatzen dira pH altuetan, baina disolbagarritasuna askoz handiagoa da, izan ere, protoi kopurua txikitu denez, ez dago ezberdintasunik difusio geruzaren eta inguruuneko pHaren artean, eta beraz hobeto disolbatzen dira.

	pK _a	Disoluzio abiadura (mg/100 min/cm ²)		
		HCl 0,1N pH 1,5	Fosfato 0,1M pH 6,5	Borato 0,1 M pH 9,0
Az. benzoiko	4,2	2,1	14	28
Gatz sodikoa		980	1770	1600
Fenobarbital	7,4	0,24	1,2	22
Gatz sodikoa		≈200	820	1430
Az. salizilikoa	3,0	1,7	27	52
Gatz sodikoa		1870	2500	2420
Sulfatiazol	7,3	<0,1	0,5	8,5
Gatz sodikoa		550	810	1300



Beste adibide bat: penizilina azidoa da, bere profila nahiko baxua da, baina kaltzio eta potasio gatzak erabiltzen direnean ere kontzentrazio plasmaticoak handitzen dira, izan ere, hobeto disolbatzen dira eta beraz xurgapena ere handitzen da.

Penizilina gatz ezberdinen kontzentrazio plasmaticoak

Gatz baten disolbagarritasuna dagokion azido edo basearen disolbagarritasuna baino handiagoa izango da beti.

- Biskositatea:** Difusio koefizientearekiko (D) alderantziz proportzionala da (Fick-en legea)
- Temperatura:** Disolbagarritasuna (Cs) temperaturaren menpe dago

b) Farmakoaren propietate fisiko-kimikoekin erlazionaturiko faktoreak

1. Gatzen eraketa

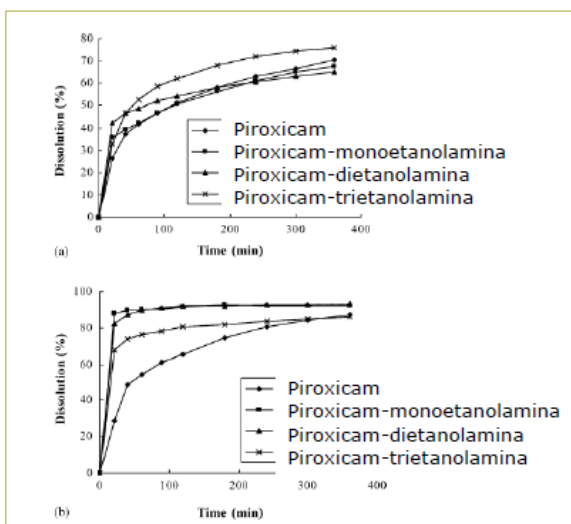
Gatzen disoluzio abiadura azido edo base askapena baino askoz handiagoa da eta estrategia hau asko erabiltzen da farmakoak diseinatzeneko.

	pK _a	Disoluzio abiadura (mg/100 min/cm ²)		
		HCl 0,1N pH 1,5	Fosfato 0,1M pH6,5	Borato 0,1 M pH 9,0
Az. benzoikoa	4,2	2,1	14	28
Gatz sodikoa		980	1770	1600
Fenobarbital	7,4	0,24	1,2	22
Gatz sodikoa		≈200	820	1430
Az. salizilikoa	3,0	1,7	27	52
Gatz sodikoa		1870	2500	2420
Sulfatiazol	7,3	<0,1	0,5	8,5
SGatz sodikoa		550	810	1300

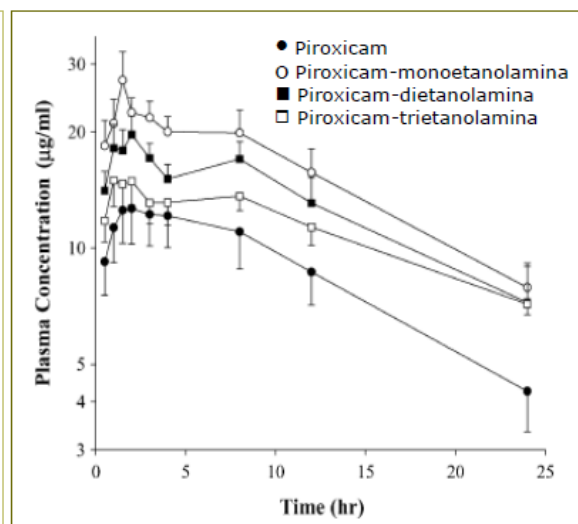
Grafiko honetan Piroxicam farmakoaren disoluzio profila erakusten da bi pH ezberdinetan, eta hiru gatz ezberdin erabili dira. Administratu, odol laginak atera eta kontzentrazio plasmaticoak kuantifikatu dira. Erabiltzen diren gatzen arabera aldatu egiten dira kontzentrazio plasmaticoak.

Goiko grafikoan, pH 2 denean (urdailekoa) eta behekoan pH 6,8 iguru denean (heste meharrean). Piroxicam farmakoak pHa 2 denean, erdia xurgatu da, beraz, ez da neurri handi batean disolbatu, baina pH 6,8 denean, minutu gutxi batzuetan asko disolbatu da. Hala ere, bi kasuetan farmakoa bakarrik dagoenean xurgapena ez da ona. pH baxua denean, trietanolamina gatzak disolbatzen da hoberen, baina pH altuagoetan, monoetanolamina eta dietanolamina disolbatzen dira hoberen.

Ondoko grafikoan, kontzentrazio plasmaticoak iruikatu dira denborarekiko, eta ikus daitezenez, kontzentrazio baxuenak piroxicam bakarrik administratzen denean ikusten dira, ondoren kontzentrazioak altuagoak dira trietanolaminaren kasuan, altuagoak dietanolaminan eta altuagoak monoetanolaminaren kasuan. Farmakoa lehenengo disolbatu egin behar da eta ondoren xurgatu, eta horen arabera lortzen dira kontzentrazio plasmatico kurba hauek. Urdaileko pHan askoz hobeto disolbatzen da trietanolamina, baina urdaielan denbora gutxi egoten da, eta heste meharrean hoberen disolbatu da monoetanolamina eta bertan ematen denez xurgapena, bere xurgapena askoz azkarrago gertatzen da eta beraz kontzentrazio plasmatico altuenak piroxicam-monoetanolaminarena da.



Piroxicam-en disoluzio profila pH 2 (a) eta 6.8 (b) denean



Piroxicam-en kontzentrazio plasmaticoak aho-bidetik arrotzei administratu eta gero

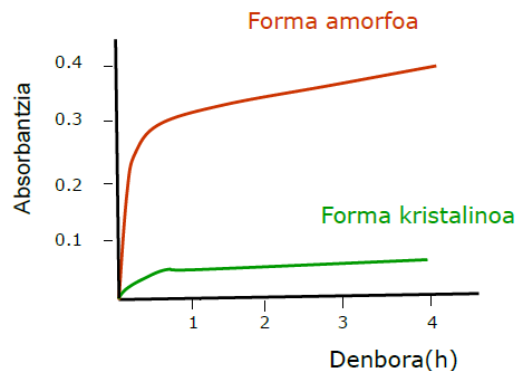
2. Forma kristalinoa

Forma amorfoak erabiltzen badira, azkarrago disolbatuko dira, izan ere, forma kristalinoak oso egonkorak dira, molekula horretan kohesio indarrak oso indartsuak dira, beraz, ez da hain erraz disolbatuko. *Adbz: Tolbutamida, nobobiozina, eritromizina eta anpizilina.*

Farmakoak hainbat era polimoro izan ditzazke eta horren arabera ere aldatu daiteke farmakoaren disolbagarritasuna.

Ondorengo grafikoan absorbantzia irudikatu da denborarekiko bi forma ezberdinetan, eta ikusten denez, forma amorfoa gehiago absorbatzen da kristalinoa baino.

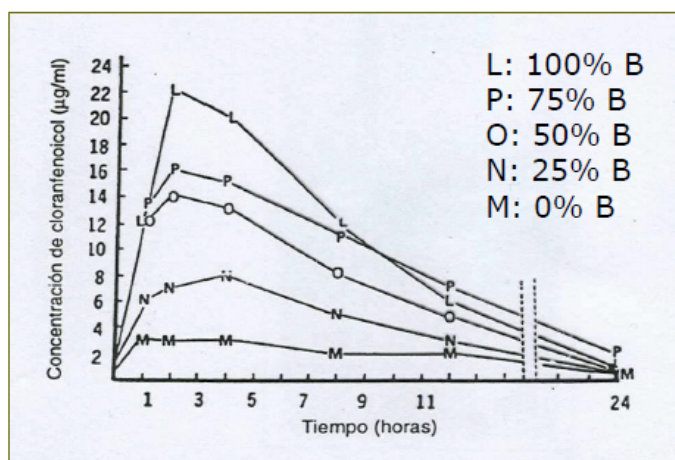
Adaptado de Mullins J, Macek T. Am Pharm Assoc Sci Ed. 49: 245 (1960)



Nobobiozina bi era ezberdinen disoluzio profilak (absorbantzia balio bezala adierazita): forma amorfoa eta forma kristalinoa

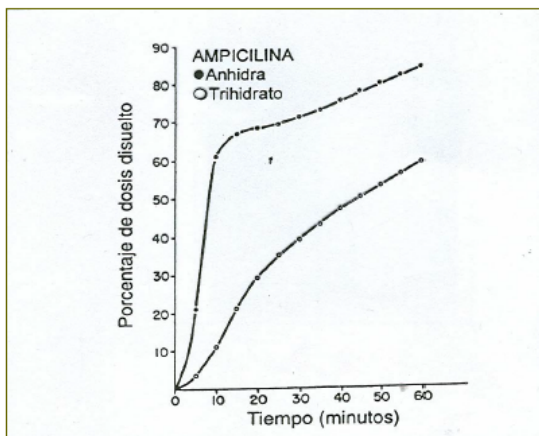
Grafikoa: Farmako honek bi polimorfo ditu eta horrek eragingo du disoluzio prozesuan eta disoluzio prozesua ezberdina bada kontzentrazio plasmaticoan eragina izango du. Kasu honetan kontzentrazio plasmaticoak neurtu dira kloranfenikolaren bi polimorfo administratu ostean. Bakarrik B dagoenean, kontzentrazioa oso altua da, baina B proportzioa jeisten denean, farmakoaren xurgapena murrizten da, aurreko disoluzio prozesua ezberdina baita, farmakoa gutxiago disolbatzen denez gutxiago xurgatzen da B proportzioa jeisten den neurrian.

Aguar AJ, KArc J, Kinkel AW, Samyn JC. J Pharm Sci 1967;56:847



Kloranfenikolaren kontzentrazio plasmaticoak polimorfo A eta B proportzio ezberdina duten kloranfenikol palmitato esekidurak administratu eta gero

3. Solbatoen eraketa



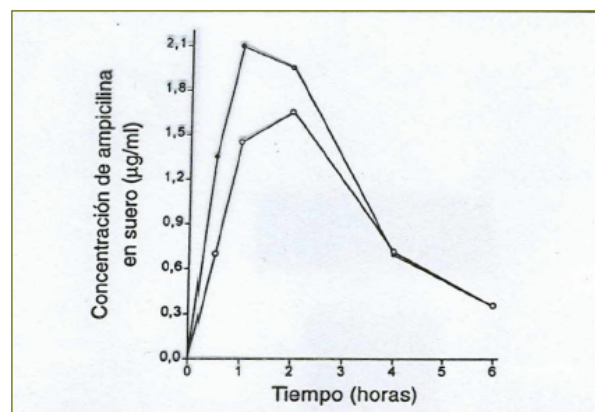
Solbatzailea ura denean hidratoak dira. Era anhidroak, hidratoak baino azkarrago disolbatzen dira. Grafikoan ikus daitekeenez, ampizilina anhidroa askoz hobeto disolbatzen da trihidratoa baino, eta horrek kontzentrazio plasmaticoan eragingo du.

Poole J. Curr Ther Res 1968;10:292

Anpizilina kapsulen disoluzioa ur destilatuan 37°Ctan.

Ondorengo entseguan bi forma administratu dira, bata anhidroa eta bestea trihidratoa. Kontzentrazio plasmaticoak altuagoak dira anhidroarenak azkarrago disolbatzen delako, beraz hobeto xurgatzen da eta kontzentrazio plasmaticoak altuagoak dira.

Poole J. Curr Ther Res 1968;10: 92



Anpizilinarean kontzentrazio plasmaticoak aho bidezko esekidura administratu eta gero (dosia 250 mg)
●: anhidroa; ○: trihidrato.

4. Konplexuen eraketa

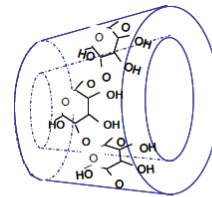
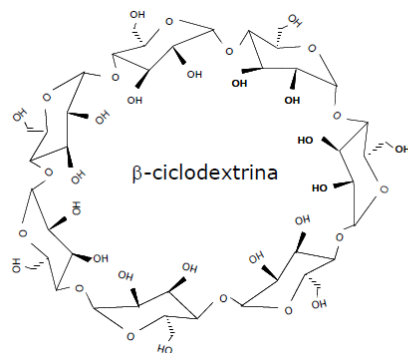
Farmakoa administratu ostean konplexuak eratu daitezke hainbat substantziekin eta disoluzio prozesua aldarazi dezakete:

- **Konposatu endogenoekin**, gure organismoan daudenak. Muzinak eritromizinen xurgapena gutxitzen du, izan ere, eritromizina ezin izango da modu egokian disolbatu eta xurgapena murriztuko da. Behazun gatzek ere farmako batzuekin konplexu solbaezinak sortzen dituzte, beraz, farmako hori administratzen bada behazun gatzak sortzen diren momentuan, farmakoa ez da disolbatuko eta beraz ez da xurgatuko.
- **Elikagaiekin**: adibidez, tetraziklinek kaltzioarekin elkarrekiten dute bere disoluzioan eraginez. Beraz, umeetan ez dira administratu behar, haurren hortzetara eta hezurretara itsastiko dira eta bertan metatuko dira; eta helduetan ere kontuz ibili behar da, ez da esnearekin hartu behar.
- **Eszipienteekin**: elkarrekintza batzuk bilatu egiten dira, farmakoan hainbat eszipiente gehitzen dira farmakoarekin konplexuak eratzeko eta farmakoaren disoluzio prozesua modulatzeko. Adibidez, PEG, eratorri zelulosikoak.
- Beste farmakoekin

Beraz, batzuetan arazoa da konplexuen eraketa baina beste batzuetan bilatu egiten da, hainbat estrategia daude disoluzio abiadura handitzeko:

- Zikloestrinekin eratutako konplexuak: zikloestrinak molekula konplexuak dira, glukosa molekulaz osatuta daude, egitura tridimentsional berezia osatzen dutenak. Disolbagarritasun baxuko farmako bat zikloestrinekin konplexatzen bada, bere disolbagarritasuna hobetzen da, izan ere, zikloestrinak OH talde asko ditu eta farmakoaren disolbagarritasuna hobetzen da.

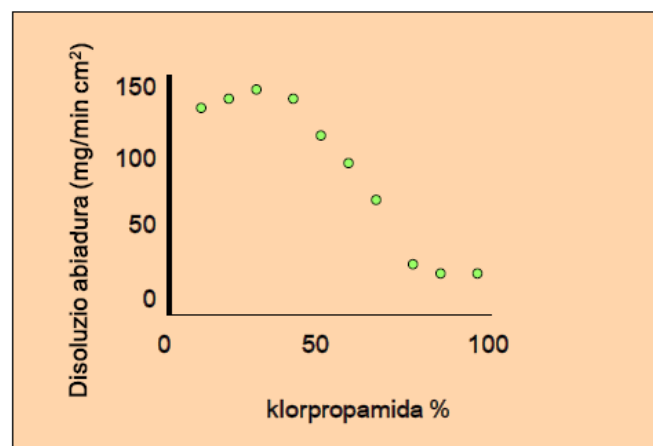
Disolbagarritasun baxuko farmakoak formulatzea oso zaila da, izan ere, ez dira disolbatzen eta orduan ezin dira xurgatu. Arazo hori konpontzeko aukera bat zikloestrinen barruan sartzea da.



Zikloestrina	glukosa kopurua
α	5
β	6
γ	7

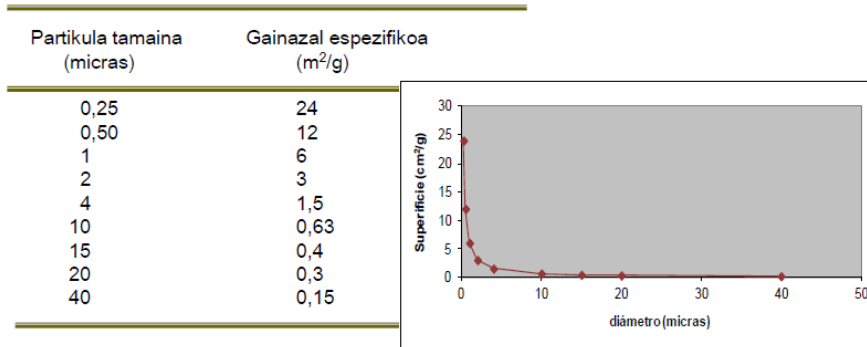
- Nahasketa eutektikoak (urea, azido sukzinikoa). Grafikoa: klorpropamida farmakoa urearekin konjugatuz, disolbagarritasuna handitzen da, eta proportzio optimoa %40 klorpropamida %60 urea da, non disoluzio abiadura handiena den.

Adaptado de Ford JL, Rubinstein J. J Pharm Pharmacol 1977;29:688



Klorpropamida eta urearen nahasketa eutektikoen disoluzio abiadura erlatiboa, farmakoaren portzentajearen arabera

5. **Partikula tamaina:** partikula tamaina txikitzean gainazal azalera handitzen da, disolbatzailearekin konaktuan dagoen gainazala alegia. Farmako hauen partikula tamaina jeisterakoan disoluzio abiadura handitzen da, solugritasuna handitzen baita.

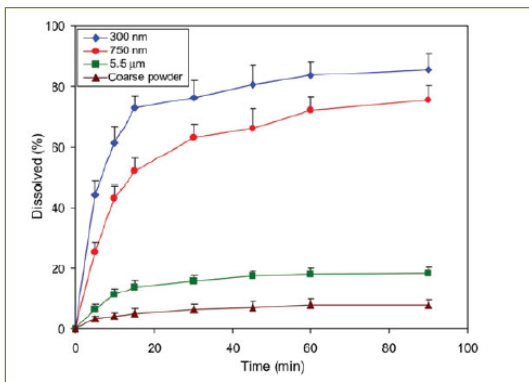


Farmakoen Mikronizazioa

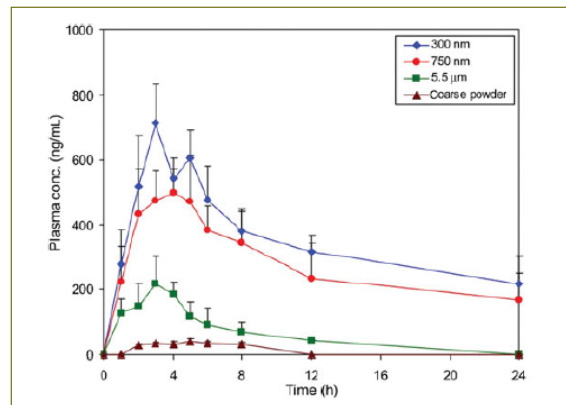
Adbz: *espironolaktona, griseofulbina, digoxina* (partikularen tamaina 3,7 µm-taraino jaistek xurgapen abiadura eta kantitatea igotzea lortu zen)

Grafikoa: Itrakonazolaren disoluzio profilak disolbatzailea 0,1M HCl denean eta osagai aktibo berdina da. Diferentzia partikula tamainan dago, ikusi zuten tamaina handia zenean disoluzio abiadura txikiagoa zela eta tamaina txikituz handitzen zela.

Partikula tamaina txikiagoa duen formulazioan kontzentrazio plasmaticoak altuagoak dira, formulazioa erraztu delako eta geroz eta tamaina handiagoa kontzentrazio baxuagoak lortzen dira. Hasierako formulazioa ezin izango zen erabili lortzen ziren kontzentrazio plasmaticoak oso txikiak zirelako, eraginkorra den formulazioa prestatzeko estrategia mikronizatzea da, modu honetan kontzentrazio plasmatico eraginkorrak lortzen dira.

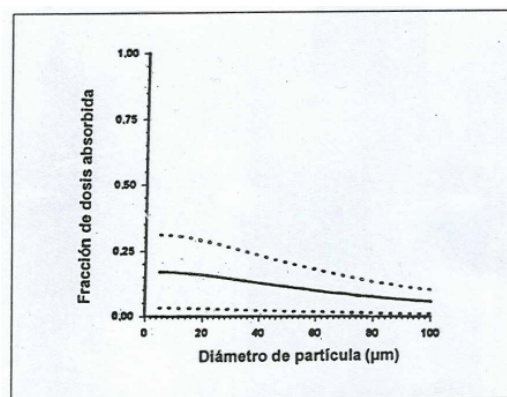


Itrakonazolaren disoluzio profilak partikula tamainaren arabera 0.1 M HCl-ean



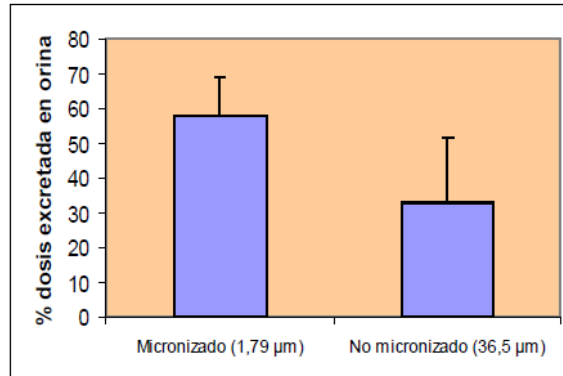
Itrakonazol profil plasmaticoak arratoiei aho-bidetik administratu eta gero (30 mg/Kg)

Sun W, Mao S, Hi Y, Li LC, Fang L. *J Pharm Sci* 2011;10:3365-3373



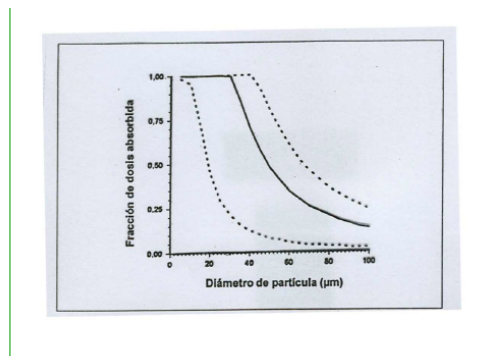
Griseofulbinaren zurgapena partikula tamainaren arabera

Grafiko honetan gernuan eliminatzen den farmako kantitatea neurtu da bi forma ezberdinetan, bata forma mikronizatua eta bestea ez mikronizatua. Mikronizatutako formulazioa erabiltzen denean gehiago eliminatzen da farmakoa gertutik; izan ere, mikronizatutako farmakoan disoluzio prozesua faborauta dago, beraz askapena errazago emango da, farmakoaren kontzentrazio plasmaticoak handiagoak izango dira eta gehiago eliminatuko da gertu bidez.

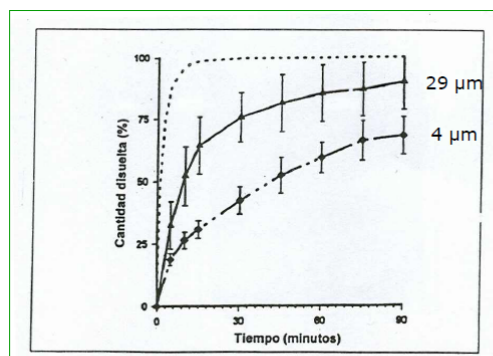


Diosminaren gertu irazketa (Daflon®) pertsona osasuntsuetan: diosmina mikronizatua vs diosmina ez mikronizatua .

Ondorengo grafikoan digoxinaren xurgapen profila ageri da partikula tamainaren arabera. Partikula tamaina txikiagoa denean, gutxiago absorbatzen da. Izan ere, osagai aktiboaren ezugarriaren arabera, batzuetan txikitzerakoan erakarpen elektrostatikoak sortzen dira partikulen artean eta berriro elkartzen dira, agregatuak eratuz. Beraz, teoriarik tamaina txikiagoko partikulen disoluzio abiadura eta beraz askapena hobea den arren, batzuetan ez da hori gertatzen; eta kontrako efektua lortzen da. Agregatuen tamaina handiagoa baita mikronizautako partikulena baino.



Digoxinaren xurgapena partikula tamainaren arabera (dosis, 0,5 mg). Batzbestekoa ± 2 aldiz desbideratze estandarra

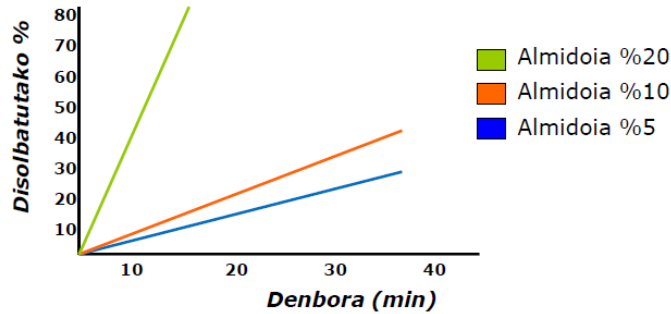


Partikula tamaina ezberdina duten bi laginen disoluzio profila, disoluzio profil teorikoarekin konparatuz (-----).

c) Formulazioarekin erlazionatutako faktoreak

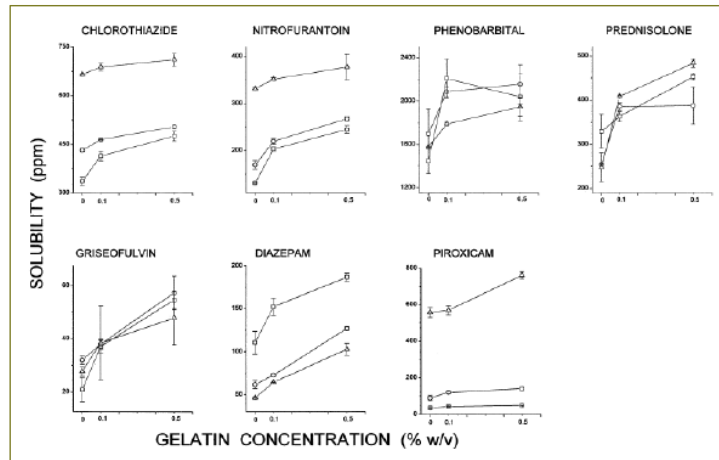
1. Eszipienteen eragina

Eszipientek farmakoen disoluzioa aldatu dezakete. *Adibidez, laktosa, almidoia, etab.* Disgregatzaileak edo diluitzaileak erabili daitezke eta bakoitzaren arabera disoluzio prozesua ezberdina da, beraz horrek askapenean eragiten du eta ondorioz ekintza farmakologikoan izango du eragina. Grafikoan osagai aktiboa berdina da baina eszipientetaren kantitatea aldatu da. Zenbat eta almidoi gehiago gehitu hobeto disolbatzen da azido salzilikoa. Farmako bakoitzean zein espziente eta zein kantitatean erabili erabaki behar da.



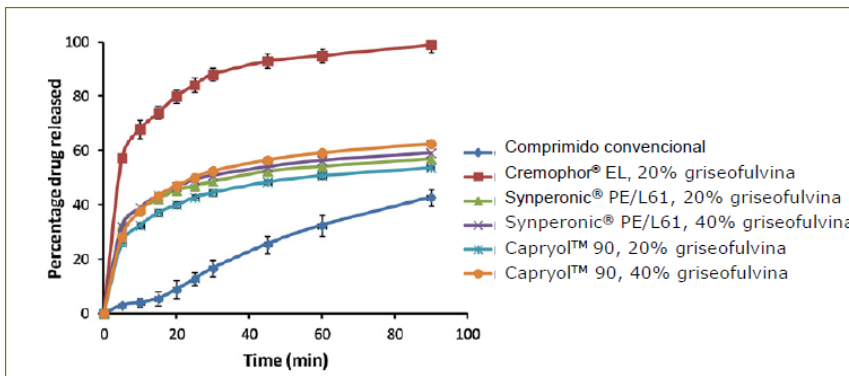
Almidoiaren eragina azido salziliko-ren disoluzio abiaduran (konprimuetan formulaturik)

Gelatinen eragina kasu guztietan ez da berdina farmako guztietan:



Farmako ezberdinen disolbagarritasuna gelatina kontzentrazioaren arabera (laukia:pH: 3.7, borobila:pH: 5.0, hirukia: pH: 7.0)

Griseofulina farmakoaren kasuan, eszipienteen arabera askapena ezberdina izango da eta horrek eragina du kontzentrazio plasmatikotetan.



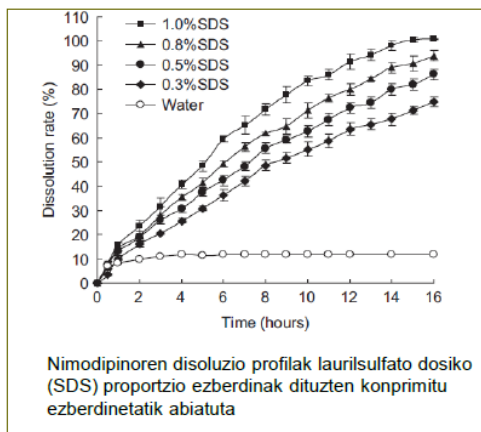
Griseofulina-ren disoluzio abiadura eszipiente ezberdinekin prestatutako konprimuetatik

2. **Tentsoaktiboak:** Tentsoaktiboak kantitate zehatz batzuetan erbaili daitezke, kantitate handietan toxikoak direlako, zelulen mintzak apurritzen baitituzte.

Gelek eta horrelakoek tentsoaktiboak dituzte disolbagarratasuna hobetzen dutelako eta xurgapen prozesua faboratzen dutelako. Zenbat eta tentsoaktibo gehiago izan, hobeto disolbatzen da, baina kontuz ibili behar da.

SDS	Solubility of nimodipine (µg/mL)
0%	3.5
0.1%	18.8
0.3%	147.6
0.5%	464.6
0.8%	955.5
1.0%	2087.0

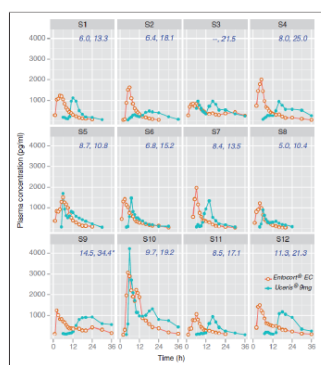
Nimodipinoren disolbagarratasuna uretan laurilsulfato sodiko (SDS) kontzentrazio ezberdinak daudenean



d) Dosifikazio erarekin erlazionatutako faktoreak (teknologia prozesuak)

1. Fabrikazio prozesua (prozesu teknologikoa)

Ondorengo grafikoan osagai aktiboa bera da baina forma farmazeutiko ezberdina, bata kapsulak dira eta besteak konprimituak. Kapsulen kasuan askapena berehalakoa da, baina konprimituak askapen luzeak direnez, kontzentrazio maximoak beranduago lortzen dira, eragina atzeratuz.

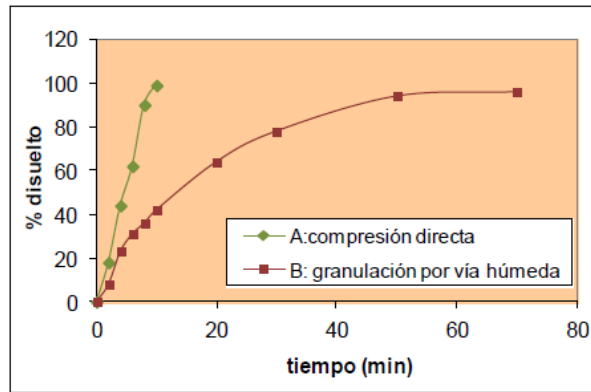


Entocort®: kapsulak
Uceris®: konprimituak

Nicholls A. y cols. *Journal of International Medical Research* 2013;41:386-394.

Figure 1. Systemic budesonide plasma concentration profiles for individual study subjects (S1-S12), following administration of 9 mg Entocort® EC (orange) or 9 mg Uceris® (blue). Values below the lower limit

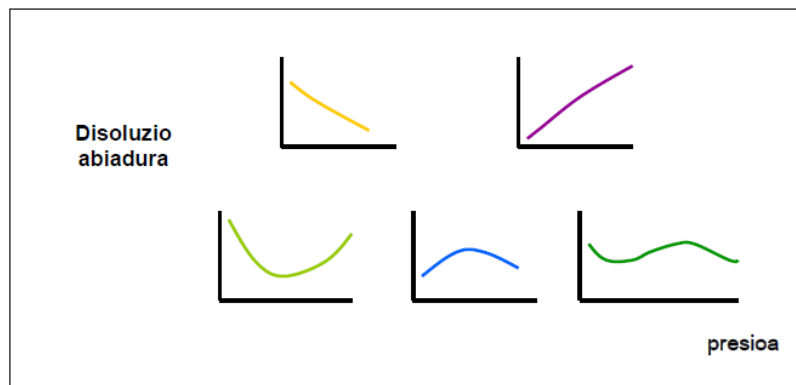
Gerta dateke forma berdina erabili arren fabrikazio prozesua ezberdina bada horrek eragin dezake kontzentrazio plasmaticoetan. Kasu honetan konprimituak dira biak baina bi modu ezberdinetan fabrikatuta daude. A kasuan eszipientea eta osagai aktiboa nahastu eta zuenean konprimitu da baina B kasuan aurretik osagai aktiboa eta eszipientea nahastu eta bikortatua (granulado) prestatu da eta ondoren konprimitua. Fabrikazio prozesu horrek eragina du askapen prozesuan.



Fabrikazio prozesuaren eragina konprimituen disoluzio profilean:

A: konprimaketa zuzena laktosarekin
 B: etilzelulosa eta laktosarekin bikortatzea

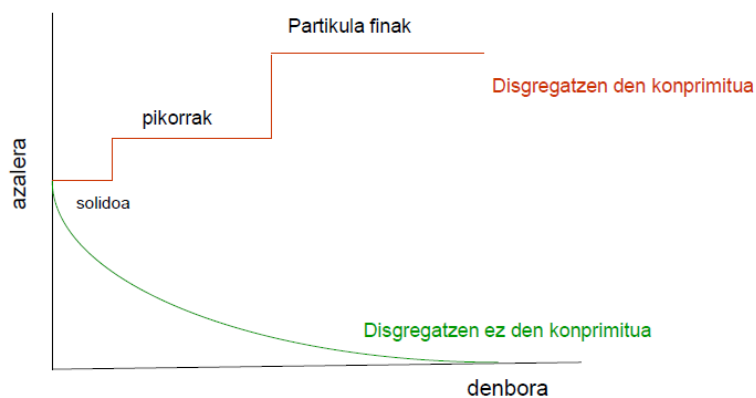
Konprimatuak egiteko indarra egin behar da, eta egiten den indar horrek ere eragina izan dezake disoluzio prozesuan. Denetarik gertatu daiteke, kasu batzuetan presioa handitzerakoan disoluzio abiadura handitzen da, beste batzuetan txikitzen da, beste batzuetan... beraz, presio ezberdinetan frogak egin beharko lirateke fabrikazio prozesu horretan aztertzeke zein izango litzakeen gehien komeni zaigun presioa.



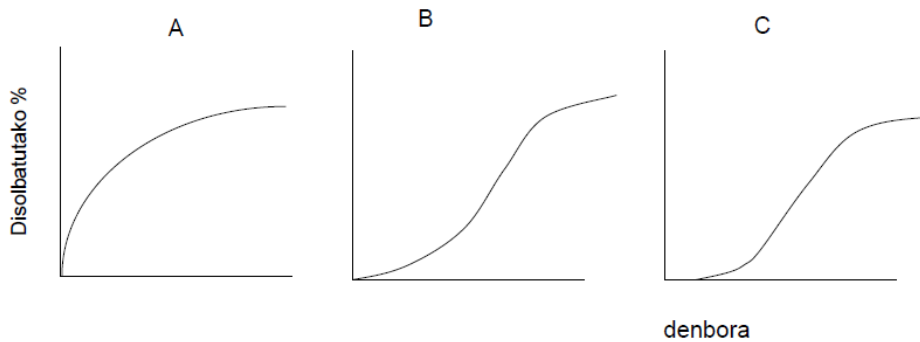
Konpresio indarrak disoluzio abiadurarekin eduki ditzakeen erlazio motak

2. Disgregazioa

Denborarekiko azalera irudikatu da. Disgregatzen ez den konprimatuak geroz eta azalera txikiagoa izango du, baina disgregatzen denaren kasuan hasieran apurtu egingo da eta geroz eta partikula tamaina txikiagoa eta azalera handiagoa lortuko da eta azkarrago disolbatuko da.



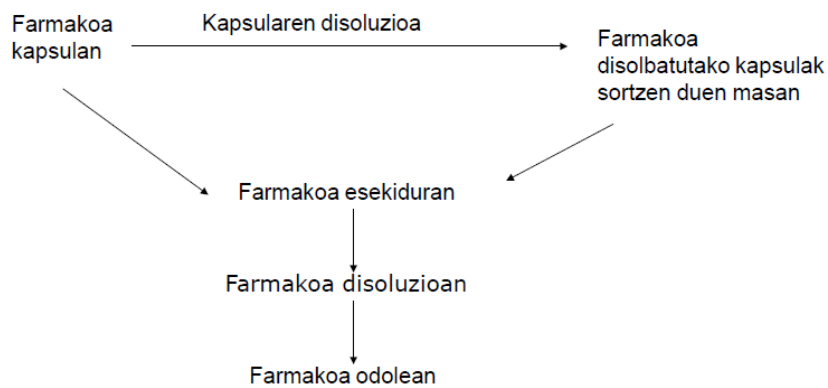
Horregatik disragatzen ez den konprimatuaren kasuan A grafikoa lortzen da, azkar disragatzen denean B, eta apurtu den momentuan malda aldatzen da, disoluzio abiadura aldatuz.



Konprimatuen disoluzio profilak.
 A Disgregatzen ez den konprimatua.
 B Azkar disgregatzen den konprimatua.
 C Astiro disgregatzen den konprimatua

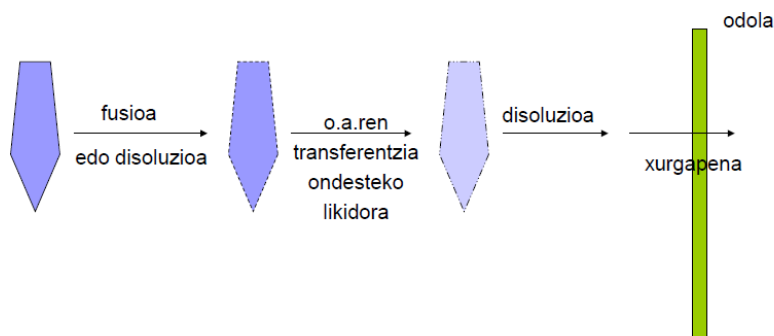
3. Kapsuletatik abiatuta disoluzio prozesua

Kapsulen kasuan farmakoa kapsularen barruan dago, apurtu eta disolbatu egin behar da eta masa moduko bat eratzen da kapsula, espziente eta osagai aktibaoren artean eta bertatik askatu egin behar da. Kapsula zulatzen bada zuzenaz atera baina besteetan disolbatu egin behar da orduan farmakoa esekiduran egongo da, ondoren disoluzioan eta azkenik odolera igaroko da.



Supositorioetatik abiatuta disoluzio prozesua

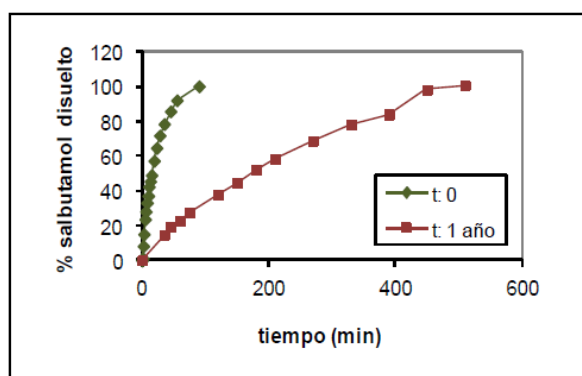
Supositorioen kasuan urtu egin behar da, farmakoa atera eta ondostean dagoen likidoekin nahastu eta bertan disolbatu behar da. Eta orduan ondostean bertan xurgatzen da.



4. Biltegitratzea

Oso garrantzitsua da farmakoak baldintza berezietan mantentzea, biltegitratzean degradatu egin daitezkeenak, horregatik dute iraungitze data farmakoek.

Salbutamol kapsulak fabrikatu ziren eta askapen saio bat egin zen prestatu eta berehala, ikusi zen oso azkar disolbatzen zela. Ondoren kapsula horiek urtebete biltegitratuta egon ziren baldintza batzuetan eta profil geldoagoa lortu zen. Urtebete ondoren, 400 minutu baino gehiago behar da salbutamola disolbatzeko, beraz, ez da eraginkorra izango, traktu gastrointestinalan ez bailitzake disolbatuko, denbora gutxiagoan egoten baita bertan, ez du denbora ematen disolbatzeko eta ez da kontzentrazio plasmatico produktibo egokia lortuko eta ez da eraginik ikusiko.



Biltegitratzearen eragina Gelucire-rekin fabrikatutako Salbutamol kapsulen askapenean

Egonkortasuna ebaluatu behar da hilabete berdinean eta horren arabera iraungitze data zehaztu.

3. Difusioa

Disolbatuta dagoen farmakoa mintzaren ingurnera heldu behar da eta mintza zeharkatuko du edo ez hainbat faktoreren arabera.

Disoluzio eta xurgapen prozesuen arteko erlazioa

Hainbat teoria daude bi prozesu hauek erlazionatzen dituztenak. Suposa dezagun: 1) farmakoaren iragazkortasuna konstantea dela mintz osoan zehar; 2) farmakoa disolbatzen denean fluxu baten barruan dagoela, modu konstantea mugitzen; 3) Disolbatu ostean, farmakoaren partikulek ez dute elkarrekintzarik eta 4) partikulen tamainak disolbagarritasun handiena erakusten duela.

Orduan lau ezaugarri horiek kontuan izanda mintza zeharkatuko duen farmako kantitatea kalkulatu dezakegu. Hainbat parametroren menpe xurgapena: azalera, farmako kontzentrazioa eta mintzak zeharkatzeko farmakoak duen gaitasunaren menpe.

$$Q_t = P_{ef} S C_d$$

Q_t : mintza zeharkatzen duen farmako kantitatea

Q : TGIlean dagoen farmako kantitate totala

Q_t/Q = mintza zeharkatzen duen dosi frakzioa

C_d : kontzentrazioa

S : Azalera

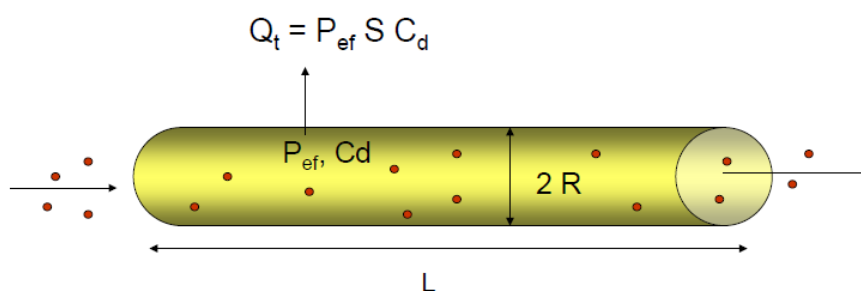
α = farmakoaren iragazkortasun koefiziente eta xurgatutako frakzioa elkarrekin erlazionatzen dituen parametroa

$$Q_t = Q \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}})$$



$$\frac{Q_t}{Q} = (1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}})$$

Denbora tarte batean mintza zeharkatu duen farmako kantitatea hasieran geneukana (dosia), azalera eta iragazkortasun koefiziente eraginkorraren arteko biderketa da. Kurba sigmoidea da, beti izango da profil hau.



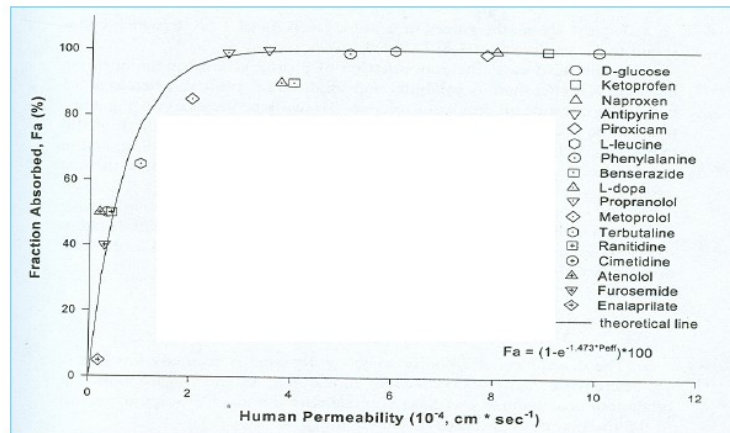
Q_t = mintza zeharkatzen duen farmako kantitatea (xurgatutakoa)

P_{ef} = iragazkortasun koefiziente eraginkorra

S = mintzaren azalera

C_d = farmakoa zurgapen lekuan duen kontzentrazioa

Ondorengo grafikoan hainbat farmako daude eta guztietan profil berdina ikusten da. Iragazkortasuna ezaguna da eta neurtu da zenbat farmako xurgatu den. Esperimentalki demostratu zen aurreko ereduak betetzen zela, korrelazioa zegoen xurgatutako farmako kantitatea eta iragazkortasunaren artean.



Gizakietan iragazkortasunaren eta xurgatutako frakzioaren arteko erlazioa.

Eredua definitzen duten parametro adimentsionalak

Hiru parametro adimentsional dira (unitate gabeak) baina informazio erabilgarria ematen dute disoluzio eta xurgapen prozesuei buruz: disoluzio, dosi eta xurgapen zenbakiak. Parametro hauen bidez aurreikusi dezakegu nola xurgatuko den farmakoa gorputzean.

- **Dosi zenbakiak** erlazionatzen du kontzentrazioa farmakoaren disolbagarritasunarekin. Dosia zati bolumena (kontzentrazioa) zati kontzentrazioa. Dosi zenbakia baxua bada, disolbagarritasuna handia da dugun kontzentrazioarekiko eta erraz disolbatuko da farmakoa.
- **Disoluzio zenbakiak eta xurgapen zenbakiak** infromazio bera ematen dute baina batak disoluzio prozesuari buruz eta besteak xurgapenari buruz.

Dzio zkiak igarotze denbora disoluzio denborarekin erlazionatzen du. Disoluzio zenbakia altua izan behar da, disoluzio denbora txikia eta igarotze denbora handia izateko. Hau erlazionatuta dago forma farmazeutikoarekin, honek egote denbora mugatzen baitu.

Xurgapen zenbakiak xurgapen tokiaren egote denbora xurgatzeko behar den denbroarekin erlazionatzen du beraz, A_n handia izatea ineresatzen zaigu, egote denbroa altua eta xurgatze denbora txikia izatea, alegia. Iragazkortasuna handia denean xurgapen zenbakia ere handiagoa izango da. Iragazkortasunarekin erlazionatutako parametroa da, farmakoaren iragazkortasuna zenbat eta handiagoa izan xurgapen zenbakia handiagoa da.

Dosi zenbakia

$$D_o = \frac{D}{C_s} \cdot \frac{1}{V_o}$$

Disoluzio zenbakia

$$D_n = \frac{T_{res}}{T_{dis}}$$

Xurgapen zenbakia

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

D_o = Dosi zenbakia

D = Administratutako dosia

V_o = Dosiarekin administratzen dugun ur kantitatea

D_n = Disoluzio zenbakia

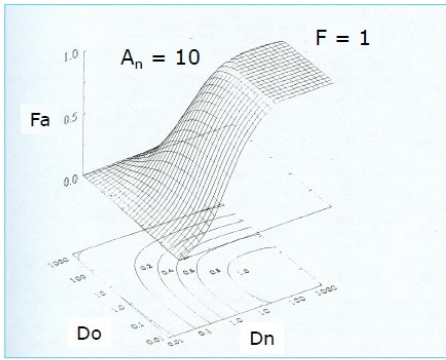
T_{res} = Hesteetatik igarotze denbora

T_{dis} = Farmakoak disolbatzeko behar duen denbora

A_n = Xurgapen zenbakia

R = Heste meharraren erradioa

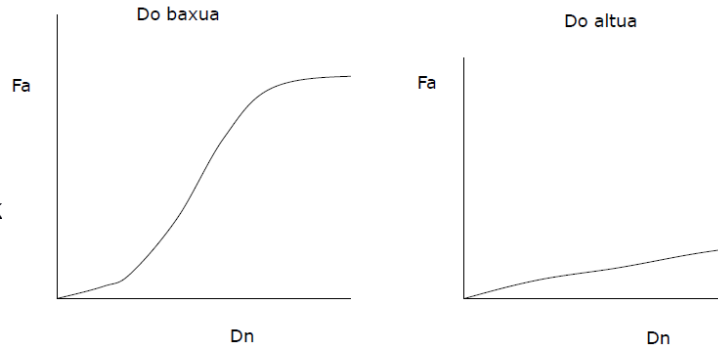
T_{abs} = Xurgapenerako behar den denbora



Xurgatutako dosi-frakzioa (F_a) vs D_o eta D_n iragazkortasun altuko farmako batentzat ($A_n:10$)

Parametro hauek erlazionatzeko honako grafikoak erabili daitezke. Iragazkortasun altuko farmakoentzako balio digu grafiko honek. F_a xurgatuko den farmako frakzioa da.

Ondoko grafiko hauek aurrekoarekin erlazionatuta daude.



FARMAKOA	DOSIA (mg)	C_s (mg/mL)	V' (mL)	D_o	D_n
Piroxicam	20	0,007	2.867	11,40	0,15
Gliburide	10	0,003	2.907	11,60	0,07
Cimetidina	800	6,000	133	0,53	129
Clorotiazida	500	0,786	636	2,54	17
Digoxina	0,5	0,024	20,80	0,08	0,52
Griseofulvina	500	0,015	33.333	133	0,32
Carbamazepina	200	0,260	769	3,08	5,61

* V' = Disolbagarritasun fisiologiko minimoan dosia erabat disolbatzeko behar den bolumena

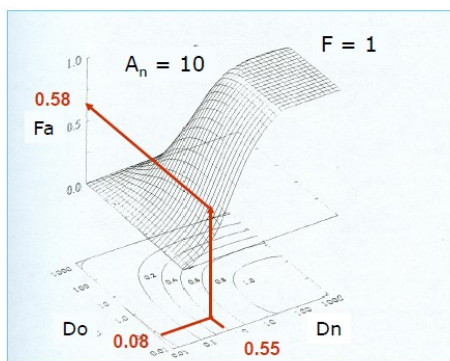
Urreko taulari erreparatuz auresan dezakegu zein farmako xurgatuko den gehiago. D_o baxua eta D_n altua interesatzen zaigu, beraz, digoxina hobeto xurgatuko da.

D_o eta D_n jakinda, F_a atera daiteke, hau da, xurgatzen den farmakoaren frakzioa, kasu honetan %58.

Griseofulvinaren kasuan, D_o eta D_n jakinda eta grafikoa erabiliz, xurgatuko den farmako frakzioa %18 izango da, digoxina baino askoz gutxiago.

Digoxina:

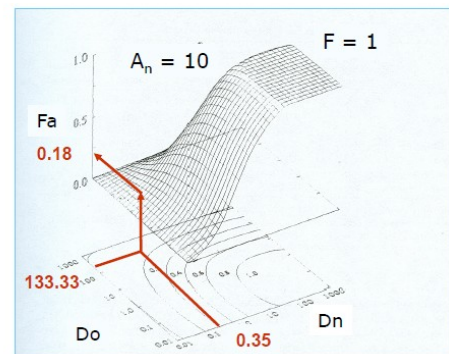
- $A_n = 9.6$
- $D_o = 0.08$
- $D_n = 0.55$



Grafikoaren arabera, estimatzen den xurgatutako dosi frakzioa 0.58-koa da (%58)

Griseofulvina

- $A_n = 9.6$
- $D_o = 133.33$
- $D_n = 0.35$



Grafikoaren arabera, estimatzen den xurgatutako dosi frakzioa 0.18-koa da (%18)

Sailkapen biofarmazeutikoa

Hau guztia jakinda, teknologia farmazeutikoan askotan ondorengo sailkapena egiten da. Osagai aktibo guztiak lau taldetan sailkatzen dira disolbagarritasuna eta iragazkortasuna kontuan hartuta:

MOTA	DISOLBAGARRITASUNA	IRAGAZKORTASUNA	IV-IV KORRELAZIOA
1	Altua	Altua	Bakarrik disoluzio abiadura huste gastrikoa baino baxuagoa bada
2	Baxua	Altua	Bakarrik disoluzio abiadura <i>in vitro</i> eta disoluzio abiadura <i>in vivo</i> antzekoak badira
3	Altua	Baxua	Xurgapena iragazkortasunarekin erlazionatua dago Ez dago disoluzioarekin korrelaziorik
4	Baxua	Baxua	Ez da korrelaziorik espero

Sailkapen honen arabera, *in vitro* disoluzio saioak eginda, *in vivo* gertatuko dena aurreikusi dezakegu.

- **Lehenengo taldea:** disolbagarritasuna eta iragazkortasuna altuak dira. Urdaileko hustuketak urdaileko xurgapena eraldau dezake. Kasu honetan urdaileko hustuketa da pausu mugatzailea eta gerta daiteke *in vitro* eta *in vivo* arteko korrelaziorik ez egotea. Adibidez *in vitro* azkar disolbatzen bada, eta hustuketa gastrikoa oso motela bada, *in vitro* oso azkar disolbatu arren, heste meharrera iritsi arte ez da disolbatuko eta denbora gehiago beharko da xurgapena gertatu arte.

Beraz, IV-IV korrelazioa ezarri daiteke soilik disoluzio abiadura huste gastrikoa baino baxuagoa bada.

- **Bigarren taldea:** disolbagarritasuna baxua eta iragazkortasuna altua dira. *in vitro*-*in vivo* korrelazioa ikus dimateke, baina disoluzio abiadura *in vitro* eta *in vivo* antzekoak izan behar dira. Pausu mugatzailea (motelen ematen den pausua) disoluzio prozesua da, disoluzio abiadurak mugatzen du xurgapena.
- **Hirugarren taldea:** disolbagarritasuna altua eta iragazkortasuna baxua dira. Pausu mugatzailea iragazkortasuna da, beraz xurgapena iragazkortasunarekin erlazionatuta dago. Ez dago disoluzioarekin korrelaziorik
- **Laugarren taldea:** disolbagarritasuna eta iragazkortasuna baxuak dira. Oso zaila da framakoak formulatzea, oso gaizki disolbatzen direlako eta iragazkortasun arazoak daudelako, beraz oso zaila da mota honetako farmakoak formulatzea. Bena barnetik administrazioa dira normalean xurgapen prozesua ekdiiteko.

Biobaliokidetasuna demostratzeko garaian, bazuetan nahikoa da *in vitro* ikerkuntzak egitea biobaliokidetasuna demostratzeko, *in vitro*-*in vivo* korrelazioa betetzen den kasuetan. Adibidez, *anastrozol* eta *apoxaban* farmakoen kasuan.

Eszipinteen bidez ondorengo farmakoen iragazkortasun eta disolbagarritasuna aldatu daiteke.

FARMAKOA	IRAGAZKORTASUNA	DISOLBAGARRITASUNA
Naproxeno	Altua	Altua
Fenitoina	Altua	Baxua
Az. Salizilikoa	Altua	Altua
Clorotiazida	Baxua	Baxua
Propranolol	Altua	Altua
Diltiazem	Altua	Altua
Efedrina	Altua	Altua
Cimetidina	Baxua	Altua

DISOLUZIO ETA DISGREGAZIO SAIOAK

Era farmazeutikoak ebaluatzeko entseguak egiten dira, eta deskribatuta daude farmakopean. Farmakopean saio hauek guztiak biltzen dira.

Disgregazio saioak

Beirazko 6 hodiz osaturik dago. Hodi bakoitzak neurri zehatz batzuk ditu: 77,5 mm-ko luzera eta 21,5 mm-ko diametroa eta posizio bertikalean mantentzen dira zulatutako bi plakei esker. Azpikaldean dagoen plakak altzairu herdoilgaitzez eginiko ehun bat erantsirik dauka. Metalezko zutabetxo (hagatxo) baten bidez sistema mekaniko bati loturik dago. Sistema mekaniko honek mugimendu oszilatzaile bertikala eragiten du. Mugimenduren ezaugarriak: 50-60 mmko anplitudea eta goranzko-beranzko 30 ± 2 desplazamendu/minutuko. Hodi bakoitzak pisu zehatz bateko plastikozko disko mugikor bat dauka. Pisua hain zuzen ere 1,18 eta 1,20 g-takoa da.



Hodi bakoitzaren barruan konprimatu bana jartzen da eta hegatxoa gora eta behera mugitzen da. Tresna osoa 37 ± 1 °C-tako uretan murgiltzen da. Farmakoak disolbatzeko behar duen denbora neurtzen da. Masa bigun bat geratzen baldin bada, disgregatu gabeko nukleo gogor bat ez duela frogatu beharko da.

Disoluzio saioak

Bi motakoak egin daitezke: osagai akiboaren disoluzioa neurtu daiteke edo osagai aktiboa nola disolbatzen den forma farmazeutiko zehatz batean dagoenean. **Disoluzio intrintsekoa** (konpaktatu eta gero substantzia solido puruen berezko disoluzio abiadura zehazteko erabiltzen da edo osagai aktiboaren disoluzioa **dosifikazio eran**.



1. ekipoa (Saskitxoduna) eta 2. ekipoa (Paletaduna)

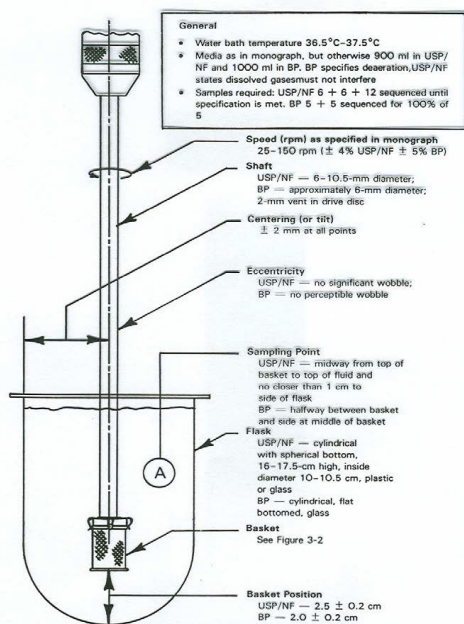


Figure 3-1 The Rotating Basket—Method 1, USP/NF. This method is official for USP/NF and BP. Current specifications describing geometry and positions for each compendium are shown.

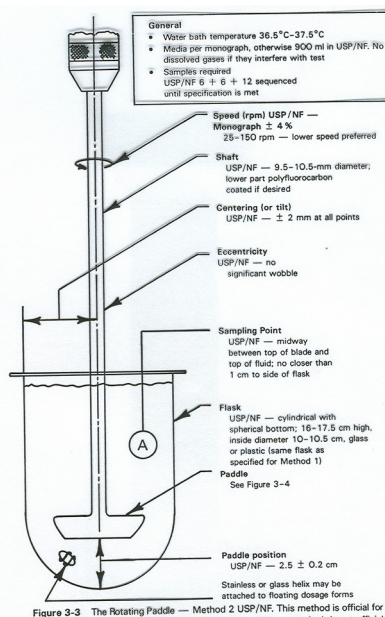


Figure 3-3 The Rotating Paddle — Method 2 USP/NF. This method is official for USP/NF and is likely to be accepted in the European Pharmacopoeia. It is not official for BP.

Beira edo beste material garden eta inerte batez egindako ontzi bat. Ontzi hau bainu termostazitatu batean sarturik dago eta estalki bat eman dezake disoluzio ingurunearen lurrinketa gutxitzeko. Estalki honek termometro bat sartu eta laginak hartu ahal izateko irekidura edo zulo egokiak izan behar ditu.

Disoluzio ingurunea irabiatzeko balio duen metalezko hagatxo bat dago. Hagatxo honek bere azpialdeko muturrean saskitxo bat edo paleta itxura du. Abiadura zehatz batekin metalezko zutabe edo hagatxoari bueltak ematen dizkion motor bat erabiltzen da.

Esan beharrik ere ez dago, bai saskitxo eta baita ere zutabea eta paletak material inertez eginik egon behar dutela, gehien erabiltzen den altzairu herdoilgaitza izanik.

Zein baldintza bete behar dira lortzen den kontzentrazioa sagai aktibiaren kantitatearen %10a baino baxuagoa denean (“sink baldintzak”). Hau bermatzen da diolbatzaile bolumen handiak erabiliz, modu honetan farmakoaren kontzentrazioa txikiagoa izango da eta sink baldintzak betetzen direla bermatzen da.

Etengabeko fluxuko disoluzio ekipoa

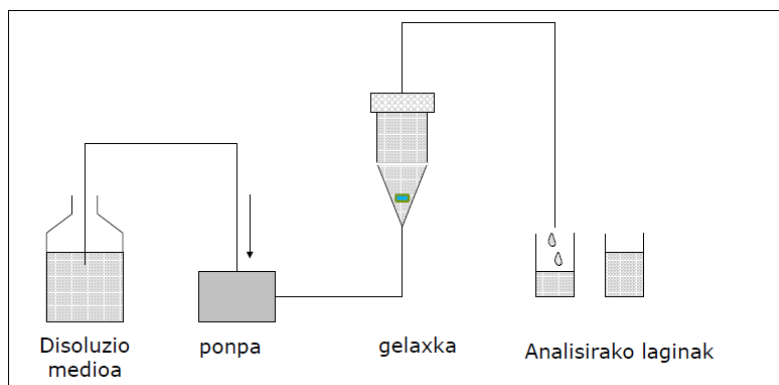
Metodo honetan era farmazeutikoa disoluzio gelaxka deritzon zutabe txiki baten barruan kokatzen da. Gelaxka hau goialdetik irazketa mintz batez edo beira sintetikoaz eginiko disko batez itxita dago. Sistemaren irabiaketa ponpa baten eraginez goitik beherantz ematen den disolbatzailearen fluxu etengabeak ziurtatzen du.

Disoluzio fluidoa, era farmazeutikoa dagoen gelaxkatik pasa ondoren goialdetik ateratzen da. Ondoren berriz ere zirkuitu bera egin dezake edota birzirkulatu gabe jaso egin daiteke eta disolbatzaile berri gehitu. Azkeneko kasu honetan, era farmazeutikoarekin kontaktuan jartzen den disolbatzaile berria izango da, honela “sink” baldintzak mantentzen direla ziurtatuz.

“Sink baldintzak” betetzen dira etengabe berritzen delako laginak hatzeko ontzia. Orduan, boluen txiak erbaili arren sink baldintzak betetzen dira.

USP-ko metodoarekin konparatzen badugu, etengabeko fluxuaren metodoak dituen abantailak honako hauek dira:

- Era farmazeutiko desberdinei egokitzea.
- Baldintza hidrodinamiko ezin hobekak.
- Disoluzio ingurunearen birzirkulazioa edo aldaketa (sink baldintzak)
- pH-a aldatzeko erraztasuna. pHa oso modu errazean aldatu daiteke, jarraian simulatu dezakegu zer gertatzen den urdailean eta hestean.
- Disolbatzailea aldatzeko erraztasuna.

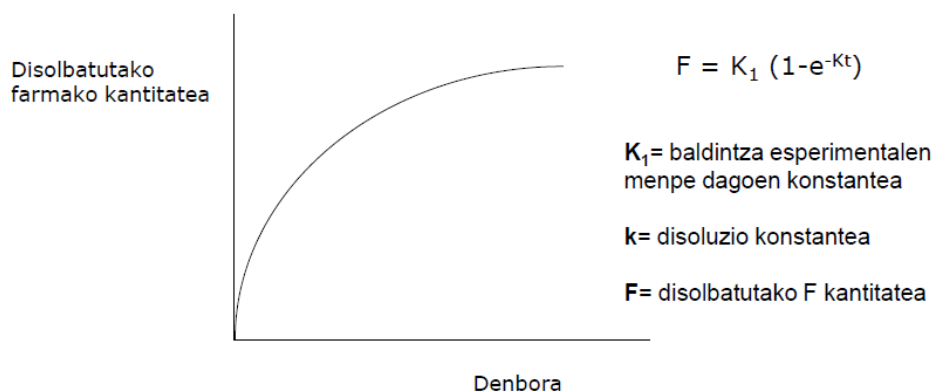


Disoluzio zinetika

Saio hauen bidez profil zinetikoak lortzen dira, denbora ezberdinetan zenbat farmako disolbatu den neurtzen da, eta modu honetako kurbak lortzen dira. Kurba esponentziala da. Farmakoen disoluzio abiadura oso desberdina izan daiteke. Hau dela eta, lortutako kurben parametrizazioa beharrezkoa da, prozesua fidagarritasunez karakterizatuko duten disoluzio parametroak lortzeko.

Disoluzio kurbak karakterizatzeko maiztasun handienarekin erabiltzen diren disoluzio parametroak parametro enpiriko zehatzak edo parametro funtzionalak izan daitezke.

Parametro hauek lortzeko sistemak “sink” baldintzetan egon behar du, hau da, disoluzio ingurunean disolbaturik dagoen farmakoaren kontzentrazioarik altuenak, bere asetze kontzentrazioaren %10 baino txikiago izan behar du.

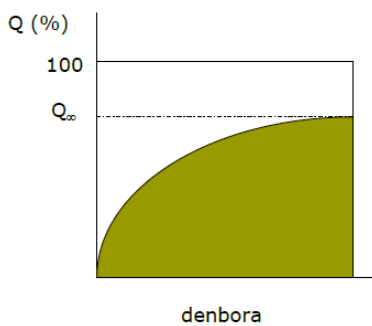


Parametro enpirikoak

Oso erraz lortzen dira.

- a) **T_{d50} eta t_{d90}**: t_{d50} farmakoaren %50 disolbatzeko behar den denbora da, eta t_{d90} farmakoaren %90 disolbatzeko behar den denbora.
- b) **Disoluzioaren eraginkortasuna (ED)**: oso modu errazean kalkulatu da, kurba azpiko azalera eragin maximoarekin osatutako laukizuzenaren azalerarekin zatitzen da. Parametro hau kalkulatu ahal izateko, garrantzitsua da saioa egiterakoan farmakoaren %90a gutxienez disolbatu arte itxarotea.

Kurba azpiko azalera kalkulatzeko, ekuazioa lortu eta haren integrala egiten da. Beste modu baten bidez ere egin daiteke, grafikoki kurba zatituz triangulu eta trapezioetan, trapezio guztien azalera kalkulatu da eta ondoren gehitu egiten da, kurba azpiko azalera neurtuz.

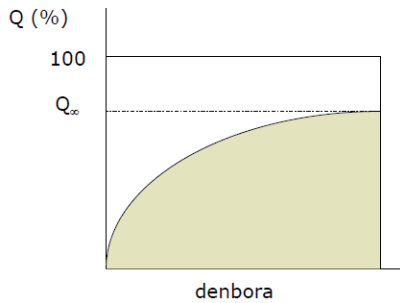


$$E(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

ABC= disoluzio metatze-kurbaren azpiko azalera. 0-tik azkeneko datu esperimentalari arte.
Q_∞T: disolbatutako farmakoaren portzentaje altuenak eta azkeneko datu esperimentalari dagokion T denborak mugatzen duten laukizuzenaren azalera.

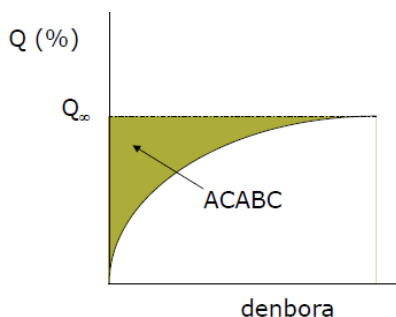
$$E(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_\infty T} 100$$

Gutxienez dosiaren %90-a disolbatu behar da
 Azken datu esperimentalari hautazkoa da, hau da guk aukeratzen dugu.



100

- c) **Bataz besteko disoluzio denbora (MDT)**: Matematikoki honela adierazi daiteke: disoluzio metatze-kurbaren azpiko azalaren azalera osagarriaren eta onartutako denbora maximoan disolbatutako kantitate metatuaren arteko erlazioa. Parametro hau disoluzio eredia kontutan hartu gabe kalkulatu daiteke eta prestakin desberdinen disoluzio kurbak konparatzeko erabili daiteke



$$MDT = ACABC/Q_\infty$$

Parametro funtzionalak

Parametro hauek disoluzio prozesu baten bilakaeraren deskripzio zehatzagoa eta osoagoa egiteko aukera ematen dute. Parametro hauen estimazioa egiteko, saioaren edozein denboran disolbatutako farmakoaren kantitatea fidagarritasunez deskribatzen duen funtzio bat izatea funtsezkoa da.

Bi parametro mota bereizten dira: oinarri fisikokimikoa dutenak eta ez dutenak. Beharrezkoa da kurba hori zuzen bilakatzea eta haren ekuazioaren maldatik disoluzio konstanteak lor daitezke. Kurba hori zuzen bilakatzeko forma farmazeutikoaren portaera aztertu behar da.

1. Oinarri fisikokimikoa dutenak:

Solido bat likido batean disolbatzea difusio sinplearen eredu batekin azaldu daiteke, indar elektronikoak parte hartzen ez duten bitartean eta sistemaren bi osagaien arteko erreakziorik ez dagoen kasuan. Prozesua bata bestearen atzetik ematen diren bi urratsen bidez gertatzen da: 1) solido/likido faseartean solidoaren disoluzioa eta 2) solutuaren barreadura edo difusio disoluzio ingurunera.

Lehengo urratsa azkar ematen da eta faseartean solutuz ase dagoen geruza bat osatzearen eragilea da. Bigarren urratsa aldiz poliki-poliki gertatzen da eta solidoaren disoluzio abiadurak mugatzen du.

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot S$$

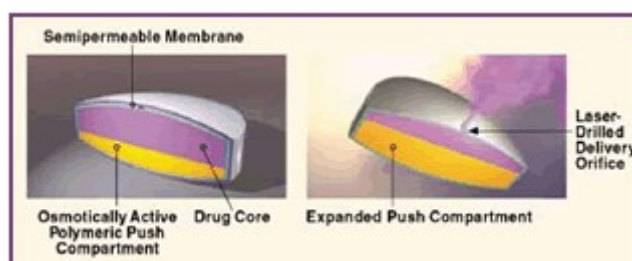
Q_{∞} : Gehienez disolbatu daitekeen farmako kantitate maximoa (ez da beti emandako dosia)

Q : t denboran disolbatutako farmako kantitatea

Aurreko ekuaziotik disoluzio abiadura solutuaren (dosifikazio eraren) gainazalerari zuzenki proportzionala dela ondorioztatu daiteke. Solutuaren gainazala konstantea mantendu edo aldatu egin daiteke disoluzio prozesuaren zehar. Hau dela eta kasu bakoitzean ekuazio desberdinak erabiltzera beharturik gaude.

1. Solidoaren gainazala konstante mantentzen bada:

Sistema matritzialak zurgapen lekuan disolbaezinak diren egitura porotsu inerteak dira. Eszipienteez osaturik daude: polimeroak, sustantzi ez-organikoak eta termoplastikoak. Egitura honi osagai aktiboa gehitzen zaio zenbait prozedura teknologikoen bidez eta behar izanez gero disolbatzaileak ere gehitzen dira. Osagai aktiboa difusioaren bidez askatzen da eta eszipienteez ez dute inolako parte-hartzerik askapen prozesu horretan, beraz dosifikazio eraren gainazala konstantea mantenduko da disoluzio prozesuaren zehar. Honen adibide dira Oros edo sistema pulsatilak, non hasiera batean gainazala konstante mantentzen den baina farmakoa gutxinaka askatu egiten da eta disoluzio abiadura konstantea izango da (zero ordenako zinetika)



1. **Zero ordena:** Hau arraroa da, soilik sitema matrizialetan betetzen da, esaterako partxe batean.

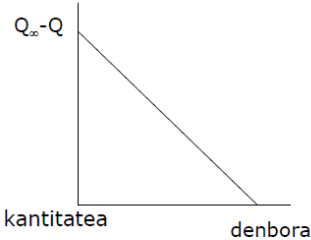
$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d$$

Ekuazio hau integratu ondoren:

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} - K_d(t - t_o)$$

$$Q = K_d(t - t_o)$$

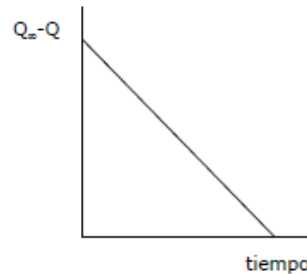
t_o = geldotasun aldia
 k_d = disoluzioaren abiadura konstantea
 $(Q_{\infty} - Q)$ = dosifikazio eran gelditzen den F kantitatea



$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d$$

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} - (K_d \cdot t)$$

$$Q = K_d \cdot t$$



2. Solidoaren gainzala aldatzen bada

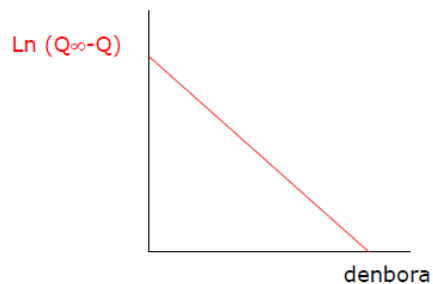
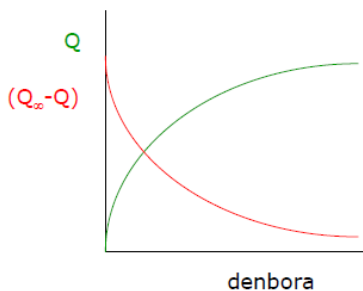
Grafikoa irudikatzean ez bada lerro zuzen bat lortzen, horrek esan nahi du farmakoak ez duela zero ordenako zinetika betetzen

1. **Lehenengo mailako prozesuak:** Kasu honetan, gainzala dosifikazio eran oraindik gelditzen den farmako kantitateari zuzenki proportzionala da, hau da, $S = K(Q_{\infty} - Q)$. Onarpen hau kontutan izanik, ekuazioa honela geratzen zaigu eta kurba zuzen bilakatzeko logaritmoak aplikatzen dira.

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot (Q_{\infty} - Q)$$

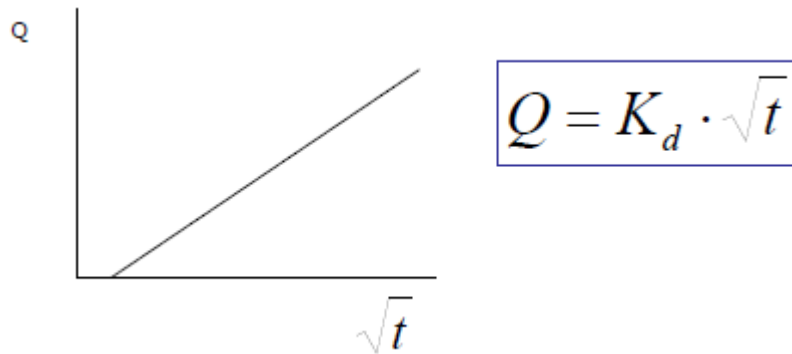
$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} \cdot e^{-K_d \cdot t}$$

$$\ln(Q_{\infty} - Q) = -K_d \cdot t + \ln Q_{\infty}$$



2. **Erro karratuaren eredua:** aurreko grafikoa (logaritmoarekin) ez bada zuzena lortzen, baiteke farmakoak erro karratuaren eredua jarraitzea. Denboraren erro karratua irudikatzen da Q-rekiko eta zuzena lortzen bada, horren malda K_d izango da.

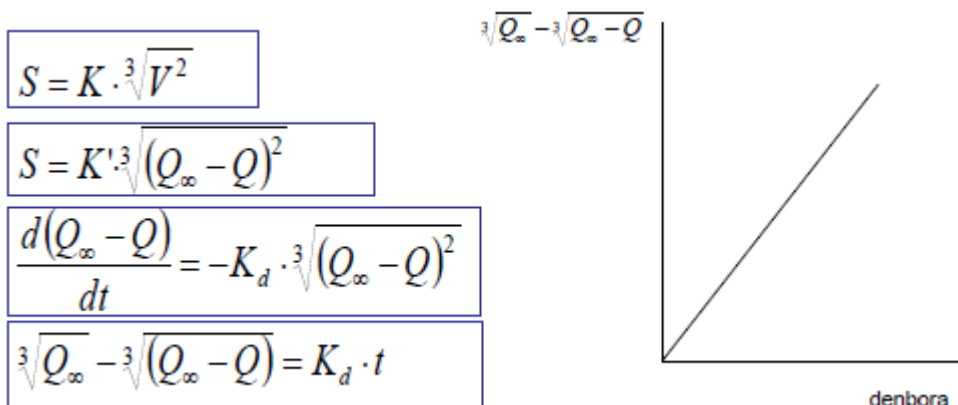
Zinetika hau askapen aldatutako sistemetan formulatutako farmakoetara edo era farmazeutiko erdi-solidoetara doitzen da. Kasu bietan, denboraren arabera disolbatutako farmakoaren kantitatea Higuchiren ekuazioaren bidez irudikatzen da:



3. **Erro kubikoaren eredua:** Farmakoaren partikulak itxura esferikoa dutenean edota disoluzio ingurunean mizelak osatzen dituzten tentsioaktiboak erabiltzen ditugunean aplikatuko da. Kasu honetan, solidoaren gainazalak erakusten duen aldaketak, partikulen erro kubikoarekin zuzenki erlazionatzen den funtzioa da:

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2} = k_d(t - t_0)$$

Hixon-Crowell-en ekuazioa



Hasieran ez dugu jakingo zein den gure farmakoak betetzen duen zinetika, beraz, denak frogatu behar dira eta r hobea duen zuzena izango da farmako horrek jarraitzen duen zinetika.

2. Oinarri fisiko-kimiko gabeko eredu matematikoa: Weibull-en ekuazioa

Gehien erabiltzen diren funtzioetako bat Weibull-en funtzioa da. Funtzio hau Langenbücher eta Behr-ek, farmakoen disoluzio ikerlanetara erabiltzeko proposatu zuten eta ondorengo ekuazio matematikoarekin adierazi daiteke:

$$Q_t = Q_{\max} \left[1 - e^{-\left(\frac{t}{t_D}\right)^\beta} \right]$$

t_D : disolbatu daitekeen kantitate maximoaren %63,2 disolbatzeko behar den denbora

β : formarekin erlazionaturik dagoen parametroa (adimentsionala)

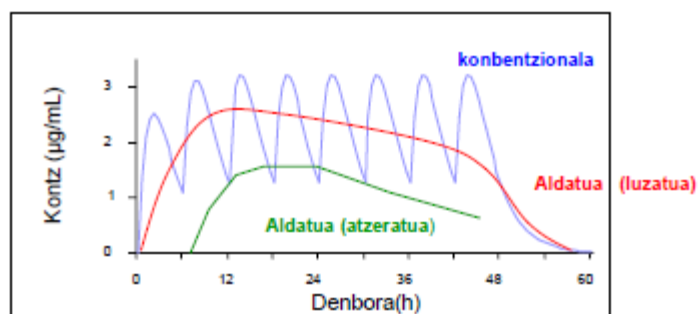
Modu honetan bi parametro kalkulatu daitezke: t_D eta β . Ekuazio hau erabili zuen kurba hobeto doitzen zela ikusi zuelako.

Horretarako programa informatiko bat behar da, algoritmo bereziak erabiltzen dituen, izan ere, bi parametro lortu behar dira ekuazio bakar batetik.

Askapen aldatuko forma farmazeutikoak

Kontzentrazio plasmatikoa ezberdina da erabiltzen den forma farmazeutikoaren arabera. Askapena bada prozesu motelena hura izango da pausu mugatzaiela eta hark kontrolatuko du prozesu guzua.

Forma konbentzionaletan, dosi errepikatuetan dosi maximoaren eta minimoaren arteko aldea handia da. Askapen luzatuko formuletan, askapena motelago ematen da eta igoera oso txikia da, baita jeitsiera ere. Askapen atzertako formuletan, administratu eta denbora batera hasten da askatzen farmakoa.



Helburuaren arabera bata edo bestea aukeratuko da:

- Aho-bideko forma farmazeutiko "konbentzionala": administratu eta gero farmako dosi guztia azkar askatzeko diseinatua
- Askapen aldatuko forma farmazeutikoak: farmakoak askatzeko sistemak, non askapen abiadura edo/eta askapen tokia aldatzen den. Sistema hauekin, konbentzionalekin lortu ezin diren helburu terapeutikoak lor daitezke

Terminologia

- **Askapen atzeratuko sistemak:** administratu eta gero ez dute farmakoa berehala askatzen, ez dira 0 minutuan hasten, beranduago hasten dira farmakoa askatzen. Adb: estalki gastrorresistentea duten konprimituak.
- **Askapen luzatuko sistemak:** bat batean farmako guztia askatu beharrean pixkanaka askatzen dute. Dosifikazio maiztasuna gutxienez bi aldiz gutxitzea ahalbidetzen dute
- **Askapen pulsatila:** Osagai aktiboa fase ezberdinetan askatzen da

Askapen luzatuak dituen abantailak

- Administrazio maiztasuna gutxitu, egunean zehar dosi asko hartu behar diren farmakoen kasuan.
- Kontzentrazio plasmatikoen gorabeherak txikitu (eraginkortasuna eta segurtasuna), gehieneko eta gutxieneko kontzentrazioen arteko aldaketak txikitzeke.
- Dosi erregimenaren konpliztea handitu
- Eragin terapeutikoa uniformeagoa da, kontzentrazio maximo eta minimoaren arteko aldea txikiagoa delako.
- TGI-ren narritadura gutxitu, administrazio kopurua gutxitzen delako.

Eragozpenak

- Kostu altua
- In vitro/in vivo korrelazioak alde zuzenetik jakin ezinak
- “Dose dumping”. Konprimatu konbentzionalek baino dosi altuagoak izaten dituzte, eta dena bat batean askatzen bada oso dosi altuak lortzen dira eta arriskutsua izan daiteke. Beraz, ez da forma farmazeutikoa murtzikatu edo zatitu behar.
- Xurgatutako dosi frakzioa gutxitzearen ondorioz bioerabilgarritasuna txikitzen da.
- Igarotze gastrointestinalaren eragina du forma farmazeutikoan
- Errepikagarritasun baxua

Askapen aldatuko formetan formulatu ahal izateko farmakoek bete behar dituzten baldintzak

1. Fisiko-kimikoak:
 1. pHren eragina askapen abiadura minimoa izan behar da, traktu gastrontestinean zehar askatzen denean pHak eraginik ez izateko.
 2. Disolbagarritasuna \Rightarrow gutxienez 0,1 mg/mL (pH: 1-8)
 3. Banatze-koefiziente egokia
2. Farmakozinetikoak:
 1. Organismotik eliminazio azkarra, erdibizitza (farmako baten kontzentrazio plasmaticoak erdira jeisteko behar den denbora) $t_{1/2}$: 1-8 h, askapena modulatzeko.
3. Betebehar biofarmazeutikoak:
 1. Xurgapenerako ezaugarri egokiak (mintzak zeharkatzeko gaitasuna izatea)
 2. Bioerabilgarritasun altua eta aldakortasun baxua
4. Terapeutikoak: Tarte terapeutiko zabala izatea, “dose dumping” gertatzen bada arrisku handirik ez izateko.

Administrazio-sistemak

- Sistema matrizialak: Osagai aktiboaren dispersio uniformeak disgregazioari eusten eta askapena kontrolatzen duen sistema polimeriko baten
- Gordailu sistemak: Askapena kontrolatzen duen mintz batek farmakoa inguratzen du
- Sistema osmotikoak
- Bestelakoak (mikro/nanopartikulak)

Administrazio bideak eta sistemak

- Aho-bidea
- Larrualpekoa eta gihar-barnekoa: Inplanteak eta Mikro/nanopartikulak
- Bide transdermikoak: Partxeak (nikotina, klonidina)
- Bide okularra: Ocusert eta Ukipen-lenteak
- Umetoki barneko bidea: UBG (umetoki barneko gailu, DIU)



Enhanced bioavailability of piroxicam via salt formation with ethanolamines

Hye-Sun Gwak^a, Jun-Shik Choi^b, Hoo-Kyun Choi^{b,c,*}

^a College of Pharmacy, Ewha Women's University, Seoul 120-750, Republic of Korea

^b College of Pharmacy, Chosun University, 375 Seosuk-dong, Dong-gu, Gwangju 501-759, Republic of Korea

^c Research Center for Resistant Cells, Chosun University, 375 Seosuk-dong, Dong-gu, Gwangju 501-759, Republic of Korea

Received 31 August 2004; received in revised form 21 March 2005; accepted 25 March 2005

Available online 25 April 2005

Abstract

Piroxicam can be ionized as a zwitterion that has two pKa values ($pK_{a1} = 1.86$ and $pK_{a2} = 5.46$). Consequently, piroxicam has a low solubility in both polar and nonpolar media, and a low lipophilicity, which results in a low permeability. Three piroxicam-ethanolamine salts were prepared, which had a higher area under the curve (AUC) than piroxicam. There were minimal differences in the AUC among the salt forms. It was reported that the piroxicam triethanolamine salt had a lower permeability across the skin than piroxicam but it had a higher oral bioavailability. Piroxicam monoethanolamine showed the highest C_{max} followed by piroxicam diethanolamine and piroxicam triethanolamine. The dissolution rates of piroxicam and its salts were similar at pH 1.2. Piroxicam monoethanolamine showed the highest dissolution rate at pH 6.8, which was followed by the piroxicam diethanolamine and piroxicam triethanolamine salts. The order of dissolution rate at pH 6.8 matched the order of C_{max} or the AUC after oral administration.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Piroxicam; Ethanolamine; Salt; Dissolution; Bioavailability

1. Introduction

Piroxicam is one of the most potent non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is an ionizable water-insoluble drug at a physiological pH. Specifically, piroxicam can be ionized as a zwitterion with two pKa

values (Fig. 1, $pK_{a1} = 1.86$ and $pK_{a2} = 5.46$) (Jinno et al., 2000). A zwitterionic drug possesses a large intramolecular multipole moment due to its multiplicity of oppositely charged groups. Consequently, most of these drugs have a low solubility in polar and non-polar media, as well as a low lipophilicity. Although piroxicam belongs to class 2 with a low solubility and high permeability based on the Biopharmaceutics Classification System (Lipka and Amidon, 1999), a pharmacokinetic study of piroxicam revealed that it takes

* Corresponding author. Tel.: +82 62 230 6367; fax: +82 62 228 3742.

E-mail address: hgchoi@chosun.ac.kr (H.-K. Choi).

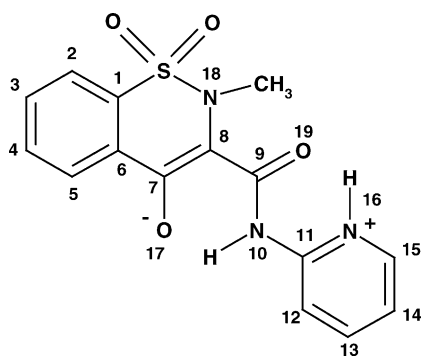


Fig. 1. The structure of the zwitterion form of piroxicam.

more than 2 h to reach the maximum concentration, indicating the slow absorption rate after being administered orally (Tagliati et al., 1999). The bioavailability of a drug with a low solubility can be improved by increasing its solubility. Numerous techniques have been used to increase the solubility of poorly water soluble drugs (Yüksel et al., 2003). Piroxicam has been used as an analgesic where the rapid onset of reaction is desirable. In order to enhance the solubility of piroxicam and to improve its bioavailability, piroxicam was dissolved in lipophilic vehicle (4). A zinc complex of piroxicam reduced the level of gastric irritation. However, it did not improve its bioavailability. A complex of piroxicam with cyclodextrin increased the area under the curve (AUC) but the maximum concentration was not changed significantly (Kimura et al., 1997). A solid dispersion of piroxicam using PEG 400 showed an improved dissolution rate (Fernández et al., 1993).

It was reported that the formation of a salt with monoethanolamine or diethanolamine improved the percutaneous absorption of piroxicam (Cheong and Choi, 2002). Therefore, this study examined the effect of the ethanolamine salts of piroxicam on the pharmacokinetics of piroxicam after oral administration and compared these results with the results obtained from a percutaneous absorption study.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Piroxicam and tenoxicam were a kind gift from Jeil Pharm. (Seoul, South Korea). The monoethanolamine,

diethanolamine, and triethanolamine were purchased from Sigma Chemical (St. Louis, MO). The ketamine hydrochloride was obtained from Yuhan Corp. (Seoul, South Korea). The polyethylene tube (0.58 mm i.d. × 0.96 mm o.d.) was purchased from Naume Corp. (Tokyo, Japan). All other chemicals were of reagent grade or above and were used without further purification.

2.2. Methods

2.2.1. Preparation of piroxicam ethanolamine salts

The piroxicam ethanolamine salts were prepared using the method reported in the literature (Cheong and Choi, 2002). Briefly, piroxicam was dissolved in methylene chloride and an equi-molar amount of each ethanolamine was added. The solutions were stirred for 24 h, and the precipitated salts were collected by filtration. The light yellow solid residues [i.e. $(C_2H_8NO)^+(C_{15}H_{12}N_3O_4S)^-$, $(C_4H_{12}NO_2)^+(C_{15}H_{12}N_3O_4S)^-$, $(C_6H_{16}NO_3)^+(C_{15}H_{12}N_3O_4S)^-$] were dried in a vacuum for 3 h. The sum of the weight of piroxicam and ethanolamine added was equal to the weight of the precipitate.

2.2.2. Dissolution

The release rates of piroxicam and its salts were measured using a dissolution tester (DST-810, LABFINE, Inc., Korea). Piroxicam and its salts were filled into gelatin capsule (50 mg as piroxicam). Each capsule was placed in 900 ml of a dissolution medium and stirred at 50 rpm at 37 °C. The pH values of the dissolution medium tested were 1.2 and 6.8. An aliquot of the release medium (5 ml) was withdrawn at predetermined time intervals, and an equivalent amount of fresh medium was added to the dissolution medium. The collected samples were filtered through a 0.45- μ m syringe filter and analyzed by HPLC (Shimadzu Scientific Instruments, MD, USA), which consisted of a UV detector (SPD-10A), a pump (LC-10AD), and an automatic injector (SIL-10A). The wavelength of the UV detector was set at 320 nm and a reversed phase column (Alltima C8, Alltech associates, IL) was used. The column temperature was maintained at 30 °C using a thin foil temperature controller (CH 1445, SYSTEC, MN). The flow rate was 1 ml/min and methanol/water/phosphoric acid (700/299/1) was used as the mobile phase. The

piroxicam salts would be dissociated into piroxicam and ethanolamines under our analytical conditions of pH 3.0. Therefore, we analyzed the salt samples as piroxicam. The retention time of piroxicam was 3.3 min under our experimental conditions.

2.2.3. Pharmacokinetic studies of piroxicam salts

Male Wistar rats weighing 280–320 g were obtained from Samtako Bio Co., Ltd. (Osan, Korea). The rats were anesthetized with 1 ml/kg of ketamine hydrochloride (50 mg/ml) and the right femoral artery was cannulated using polyethylene tubes (0.58 mm i.d. \times 0.96 mm o.d.). After surgery, each animal was housed individually in a cage. The animals were fasted overnight until the end of the experiment but were allowed water ad libitum. The rats were then divided into four groups, comprising six rats each. Groups 1–4 were administered piroxicam (PX), piroxicam monoethanolamine salt (PX-MEA), piroxicam diethanolamine salt (PX-DEA), and piroxicam triethanolamine salt (PX-TEA), respectively. A dose equivalent to 10 mg/kg of piroxicam dispersed in 1 ml of water was administered orally to each of the animals. All the studies were carried out according to the Principles for Biomedical Research Involving Animals developed by the Council for International Organizations of Medical Sciences.

A plasma sample (0.15 ml) was collected from the artery cannula before and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, and 24 h after administering the drug. The catheter was flushed with 0.15 ml of heparin (100 U/ml) following each blood sample collection. All samples were stored at -70°C until analyzed.

2.2.4. Piroxicam assay

The piroxicam sample was assayed using a high-performance liquid chromatography (HPLC) system. 0.15 ml of tenoxicam (250 $\mu\text{g/ml}$), which was used as an internal standard (IS), was added to 0.1 ml of the plasma samples. The samples were then acidified by adding 0.2 ml of 0.1N hydrochloride and extracted with 7 ml of diethyl ether for 3 min using a vortex mixer. The tubes were centrifuged at 3000 rpm for 10 min. The organic layer was pooled in a conical borosilicate centrifuge tube, and back-extracted with 0.2 ml of 0.02N sodium hydroxide by vortex-mixing for 3 min. After centrifuging for 10 min at 3000 rpm, 20 μl of the aqueous layer was injected into the HPLC system.

The chromatographic system consisted of a pump (LC-10AD), an automatic injector (SIL-10A) and a UV detector (SPD-10A) (Shimadzu Scientific Instruments, Japan) set at 361 nm. An ODS column ($\mu\text{Bondapak C18}$, 3.9 mm \times 300 mm, 10 μm , Waters, USA) was eluted with a mixture of a 10 mM phosphate buffer (pH 2) and MeOH (45:55 v/v) at a flow rate of 1 ml/min and at room temperature. A calibration curve was constructed based on the peak area measurements. The limit of quantitation (LOQ) of piroxicam was determined as the sample concentration of piroxicam resulting in peak heights of 10 times baseline noise. The LOQ was found to be 1 $\mu\text{g/ml}$. Based on three times peak height of baseline noise, the limit of detection was calculated to be 0.1 $\mu\text{g/ml}$. The intra- and inter-day precisions of the methods were determined by the assay of five samples of drug-free plasma containing known concentrations of piroxicam. The intra- and inter-day percentage of relative standard deviation (R.S.D.) (%) at the concentrations above LOQ was within 9% (15.7% at LOQ), which were acceptable for all quality control samples including the LOQ. The accuracy of piroxicam ranged between 91.5 and 111.3%.

2.2.5. Analysis of results

Pharmacokinetic analysis was performed using compartmental and non-compartmental methods in WinNonlin (Version 1.1, Scientific Consulting Inc., Cary, NC, USA). The piroxicam concentration–time curves were fitted to a one-compartment model with a first order absorption. The area under the plasma concentration–time profile (AUC_{0-t}) was calculated using the log-linear trapezoidal method. The elimination half-life ($t_{1/2}$) was estimated from the slope of the terminal phase of the log plasma concentration–time points fitted using the least-squares method. The additional estimated parameters were the systemic plasma clearance (Cl/F/kg) and the volume of distribution (V_z (terminal)/ F/kg). The maximum plasma concentration (C_{max}) and the time to reach C_{max} (t_{max}) were determined directly from the individual blood concentration against the time curves.

2.2.6. Statistical analysis

All the values are expressed as a mean \pm S.E. The pharmacokinetic variables from the four dosage forms were compared with a one-way ANOVA, which followed by a posterior testing with an unpaired t -test us-

ing the Bonferroni correction. A P -value of less than 0.05 was considered significant.

3. Results

Fig. 2 shows the mean plasma concentration–time profiles after the oral administration of PX, PX-MEA, PX-DEA, and PX-TEA to the rats at a dose of 10 mg/kg ($n=6$). Compared to PX alone, the salt forms tend to show higher plasma concentrations. The plasma concentrations decreased in the order of PX-MEA > PX-DEA > PX-TEA > PX (statistically significant difference between PX and PX-MEA). It was reported that PX-MEA showed the highest percutaneous absorption rate across the hairless mouse skin followed by PX-DEA (Cheong and Choi, 2002). One different aspect of this study from the percutaneous absorption study is that although there was no statistically significant difference, the TEA salt formation of PX showed higher plasma profile of PX after the oral administration, while PX-TEA showed a slightly lower permeation rate than PX after topical application. The higher percutaneous permeation rate of PX-MEA and PX-DEA were attributed to the lower crystalline lattice energy and the higher solubility in both polar and non-polar solvents. Based on the fact that PX belongs to the class 2 compounds with a high permeability and a low solubility,

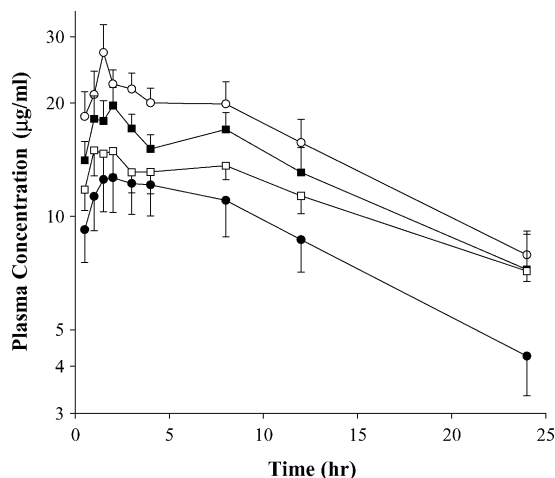


Fig. 2. Plasma concentration profiles of piroxicam after the oral administration of: (●) PX, (○) PX-MEA, (■) PX-DEA, and (□) PX-TEA. The data is expressed as a mean \pm S.E. ($n=6$).

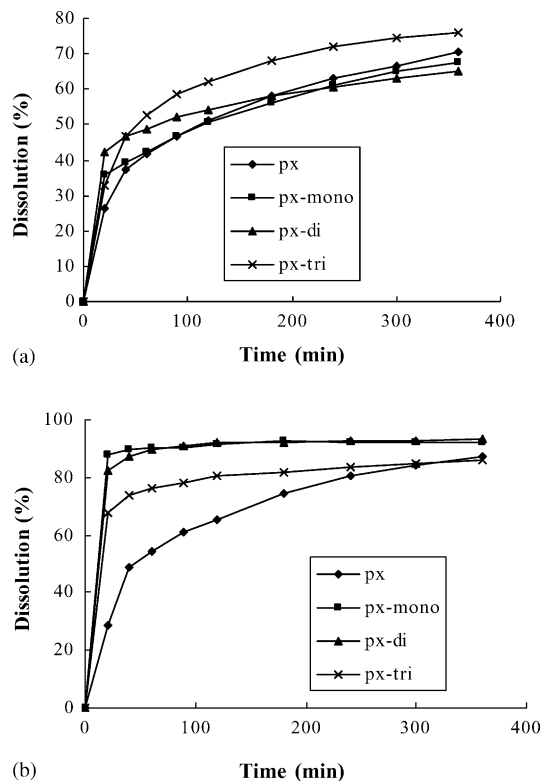


Fig. 3. Dissolution profiles of PX, PX-MEA, PX-DEA, PX-TEA at pH 1.2 (a) and pH 6.8 (b). px: PX, px-mono: PX-MEA, px-di: PX-DEA, px-tri: PX-TEA.

it is likely that an increase in the dissolution rate would result in a higher bioavailability because the dissolution rate is the rate controlling step in drug absorption following the oral administration of class 2 compounds.

In order to determine the relationship between the dissolution rate and the bioavailability, the dissolution profiles of PX and its salts were measured and the results are shown in Fig. 3. With the exception that the dissolution rate of PX-TEA showed a slightly higher dissolution rate in the later phase of the dissolution study, the dissolution rates of PX and its salts were similar at pH 1.2. The dissolution rates of PX and its salts at pH 1.2 were slower than those at pH 6.8. Based on small volume of gastric fluid and short residence time in the stomach, this indicates that PX and its salts will be dissolved and absorbed mainly in the intestine. At pH 6.8, the dissolution rate of PX-MEA was the highest followed by PX-DEA, PX-TEA, and PX. The order of the dissolution rate at pH 6.8

Table 1

Pharmacokinetic parameters of piroxicam (PX), piroxicam monoethanolamine (PX-MEA), piroxicam diethanolamine (PX-DEA), and piroxicam triethanolamine (PX-TEA) after the oral administration to rats

	PX	PX-MEA	PX-DEA	PX-TEA
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	13.6 \pm 2.1	29.2 \pm 4.7 ^{a,b}	22.1 \pm 1.9	16.1 \pm 1.7
t_{\max} (h)	2.2 \pm 0.3	2.9 \pm 1.0	3.6 \pm 1.4	3.6 \pm 1.4
$t_{1/2}$ (h)	11.9 \pm 1.1 ^b	12.9 \pm 1.7 ^b	13.2 \pm 1.2 ^b	20.1 \pm 1.8
AUC _{0–24} ($\mu\text{g h/ml}$)	197.7 \pm 30.6	369.3 \pm 40.0 ^a	306.3 \pm 34.2	263.6 \pm 23.4
AUC _{0–∞} ($\mu\text{g h/ml}$)	276.8 \pm 48.1	520.1 \pm 41.7 ^a	477.0 \pm 55.2	475.6 \pm 41.5
Cl/F/kg (l/h)	0.044 \pm 0.01	0.021 \pm 0.002 ^a	0.026 \pm 0.002 ^a	0.022 \pm 0.002 ^a
Vz/F/kg (l)	0.69 \pm 0.07	0.38 \pm 0.07 ^a	0.42 \pm 0.04 ^a	0.62 \pm 0.09

Data were expressed as the mean \pm S.E. ($n = 6$).

^a $P < 0.05$ vs. PX.

^b $P < 0.05$ vs. PX-TEA.

matched that of the plasma concentration profile. The results of the dissolution study indicate that the higher plasma profile of PX obtained by the formation of ethanolamine salts is mainly due to the increased dissolution rate of the PX salts. It is interesting to note that PX-MEA and PX-DEA dissolved quite rapidly, with most of the drug being released within 20 min and no significant dissolution being observed thereafter. Although the dissolution profile of PX-TEA also showed a faster initial release rate than PX, the extent of dissolution did not reach 80% after 360 min. In contrast, the dissolution of PX gradually increased with time until the end of the dissolution study. The initial dissolution rate of PX-TEA was significantly higher than that of PX. However, the trend was reversed in the later phase and the total amount of PX released was slightly higher than that of PX-TEA at the end of the study.

The pharmacokinetic parameters of PX and the three salt forms evaluated by the compartmental and non-compartmental method are shown in Table 1. It was found that there were some statistically significant differences in the C_{\max} ($P < 0.005$), AUC_{0–24} ($P < 0.05$), Cl/F/kg ($P < 0.05$), and Vz/F/kg ($P < 0.05$) between the compounds. The rank order of C_{\max} matched that of the release rate from dissolution study at pH 6.8. During the PX-MEA phase, the C_{\max} , AUC_{0–24} and AUC_{0–∞} were significantly higher than those of PX; PX-MEA raised the parameters to 215% (range 108–368%, $P < 0.05$), 186% (range 113–250%, $P < 0.05$), and 188% (range 133–249%, $P < 0.05$) of PX, respectively. The Cl/F/kg values of all salt forms were similar (0.021–0.026 l/h), and significantly smaller than that of PX ($P < 0.05$). However, only two salt forms, PX-MEA and PX-

DEA, had smaller Vz/F/kg values compared with PX ($P < 0.05$). The significantly prolonged $t_{1/2}$ of PX-TEA compared with those of PX, PX-MEA, and PX-DEA (1.69-fold, 1.56-fold, and 1.52-fold, respectively) can be explained by the decreased Cl/F/kg without decreasing the Vz/F/kg. The mean t_{\max} , $t_{1/2}$, Cl/F/kg, and Vz/F/kg of PX were 2.2 h, 11.9 h, 0.044 l/h and 0.69 l, respectively, which were similar to those reported in other studies. (Roskos and Boudinot, 1990; Boundinot et al., 1993; Heeb et al., 2003).

In conclusion, the results demonstrated that the monoethanolamine salt form of piroxicam may be used to shorten the onset of reaction and to improve the bioavailability of piroxicam.

References

- Boundinot, S.G., Funderburg, E.D., Boundinot, F.D., 1993. Effects of age on the pharmacokinetics of piroxicam in rats. *J. Pharm. Sci.* 82, 254–257.
- Cheong, H.-A., Choi, H.-K., 2002. Enhanced percutaneous absorption of piroxicam via salt formation with ethanolamines. *Pharm. Res.* 19, 1372–1377.
- Fernández, M., Margarit, M.V., Rodríguez, I.C., Cerezo, A., 1993. Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000. *Int. J. Pharm.* 98, 29–35.
- Heeb, H.L., Chun, R., Koch, D.E., Goatley, M.A., Hunter, R.P., 2003. Single dose pharmacokinetics of piroxicam in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 26, 259–263.
- Jinno, J., Oh, D.-M., Crison, J.R., Amidon, G.L., 2000. Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant. *J. Pharm. Sci.* 89, 268–274.
- Kimura, E., Bersani-Amado, C.A., Sudo, L.S., Santos, S.R.J., Oga, S., 1997. Pharmacokinetic profile of piroxicam β -cyclodextrin, in rat plasma and lymph. *Gen. Pharmacol.* 28, 695–698.

- Lipka, E., Amidon, G.L., 1999. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J. Control. Rel.* 62, 41–49.
- Roskos, L.K., Boudinot, F.D., 1990. Effects of dose and sex on the pharmacokinetics of piroxicam in the rat. *Biopharm. Drug Dispos.* 11, 215–225.
- Tagliati, C.A., Kimura, E., Nothenberg, M.S., Santos, S., Oga, S., 1999. Pharmacokinetic profile and gastric effect of zinc-piroxicam in rats. *Gen. Pharmacol.* 33, 67–71.
- Yüksel, N., Karata, A., Özkan, Y., Savaser, A., Özkan, S.A., Baykara, T., 2003. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: in vitro and in vivo evaluation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 453–459.