

ESTUDOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS *IN VITRO*

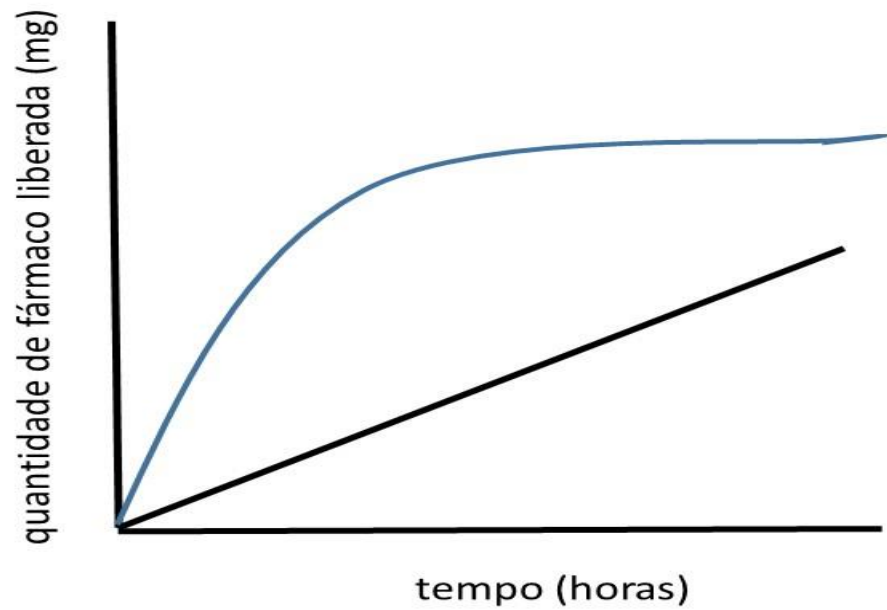


Profa Dra Marílisa Guimarães Lara- FCFRP-USP

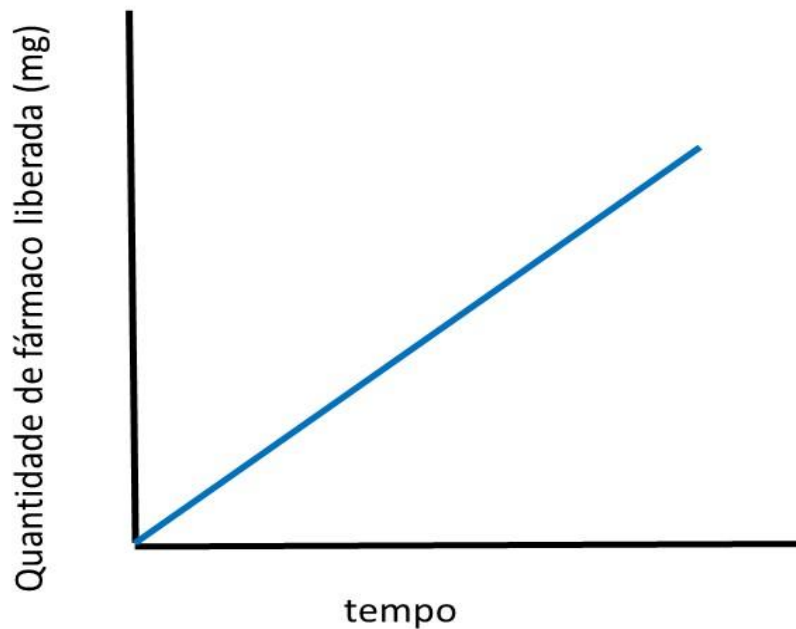
Estudos de liberação de fármacos *in vitro*



Quantidade cumulativa de fármaco liberado em função do tempo



Modelos de liberação de fármacos



$$Y = ax + b$$

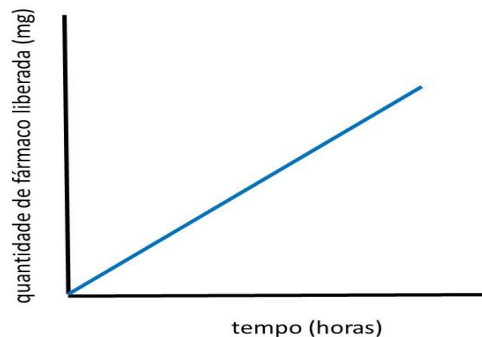
a = fluxo

r = coeficiente de correlação linear

Cinéticas de liberação

Cinética de Ordem Zero

- Velocidade de liberação é constante por tempo prolongado
- Apresenta linearidade em função do tempo
- Quantidade liberada x tempo = linear



$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + b$$

M_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t

M_∞ = quantidade total de fármaco

K = constante

b = quantidade inicial de fármaco na solução

Cinéticas de liberação

Modelo de Higuchi

- Velocidade de liberação diminui com o tempo
- Liberação se dá por difusão baseada na Lei de Fick
- Apresenta linearidade em função da raiz quadrada do tempo
- quantidade liberada x raiz quadrada do tempo



$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b$$

M_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t

M_∞ = quantidade total de fármaco

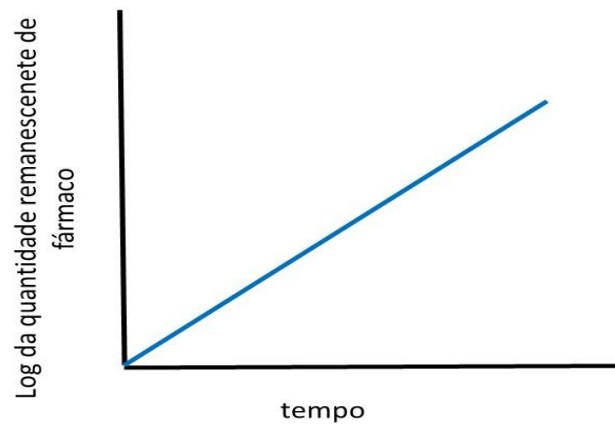
K_H = constante de liberação de Higuchi

b = quantidade inicial de fármaco na solução

Cinéticas de liberação

Cinética de primeira ordem

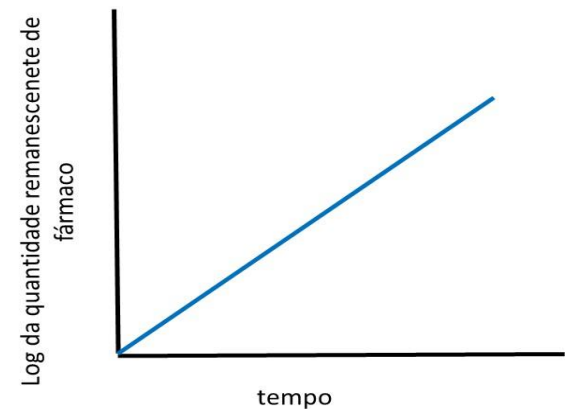
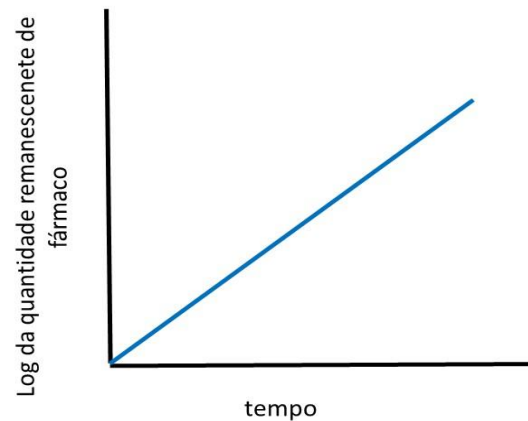
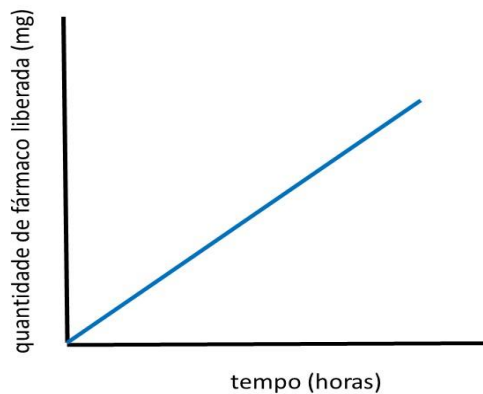
- Liberação proporcional à quantidade de fármaco remanescente no sistema
- Log da quantidade de fármaco remanescente x tempo



Cinéticas de liberação

Quantidade liberada em função do tempo

Tempo (horas)	Quantidade de fármaco liberada (mg)
0,5	100,0 mg
1,0	125,0mg
2,0	134,0mg



Cinéticas de liberação

Modelo de Korsmeyer

Korsmeyer et al, 1983

Rigter, Peppas, 1987

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n + b$$

M_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t

M_∞ = quantidade total de fármaco

K = constante

n = expoente difusional

b = quantidade inicial de fármaco na solução

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Cinéticas de liberação

- **Difusão de Fick**
- **Transporte Caso II: consequência dos fenômenos de intumescimento/relaxamento do sistema**
- **Difusão anômala: combinação dos dois mecanismos**

Cinéticas de liberação

Expoente difusional e mecanismo de liberação de vários sistema de liberação non-swelling

Expoente difusional (n)			Mecanismo de liberação
Filme fino	Cilindro	Esférica	
0,5	0,45	0,43	Difusão de Fick
$0,5 < n < 1,00$	$0,45 < n < 1,00$	$0,43 < n < 1,00$	Transporte anômalo
1,00	1,00	1,00	Cinética de ordem zero

Cinéticas de liberação

Expoente difusional e mecanismo de liberação de vários sistema de liberação que intumescem

Expoente difusional (n)			Mecanismo de liberação
Filme fino	Cilindro	Esférica	
0,5	0,45	0,43	Difusão de Fick
$0,5 < n < 1,00$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,00	0,89	0,85	Transporte Caso II

Válido para sistemas que intumescem moderadamente (swelling ratio menor que 1,33 ou aumento de volume de 25%)

Cinéticas de liberação

Modelo de Peppas, Sahlim

Expoente difusional e mecanismo de liberação de vários sistema de liberação que intumescem

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$$

M_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t

M_∞ = quantidade total de fármaco

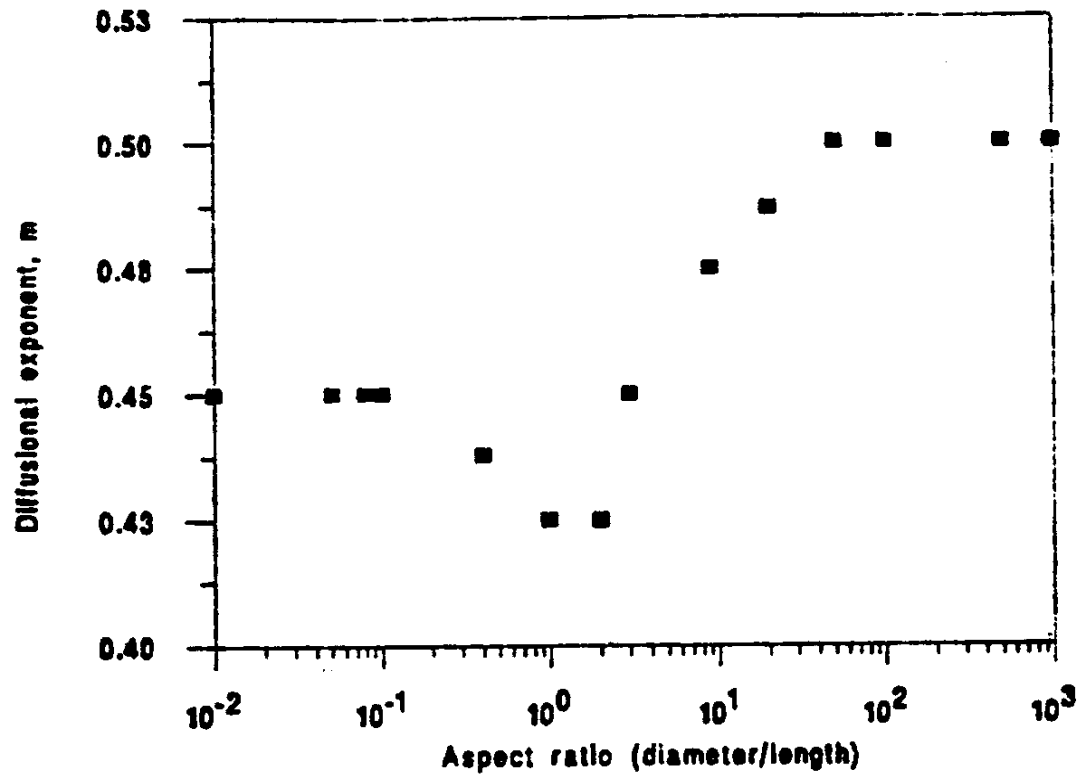
K_1 = constante de Fick

K_2 constante relaxação

m = expoente difusional de Fick

Cinéticas de liberação

Modelo de Peppas, Sahlim



Referências Bibliográficas

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas / Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 41 (2): 143-154.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas / Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 38 (4): 375-399.

COSTA, P.; LOBO, J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 13: 123-133.

PEPPAS, N.A.; SAHLIN, J.S. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 57: 169-172.

RIGTER, P.L.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 1987, 5: 37-42.

RIGTER, P.L.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs.. *Journal of Controlled Release*, 1987, 5: 23-36.

KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 1983, 15:25-35.

HIGUCHI, W.I. Analysis of data on the Medicament Release from Ointments. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1962, 51(8): 802-804.