



Métodos de dissolução *in vitro* biorrelevantes

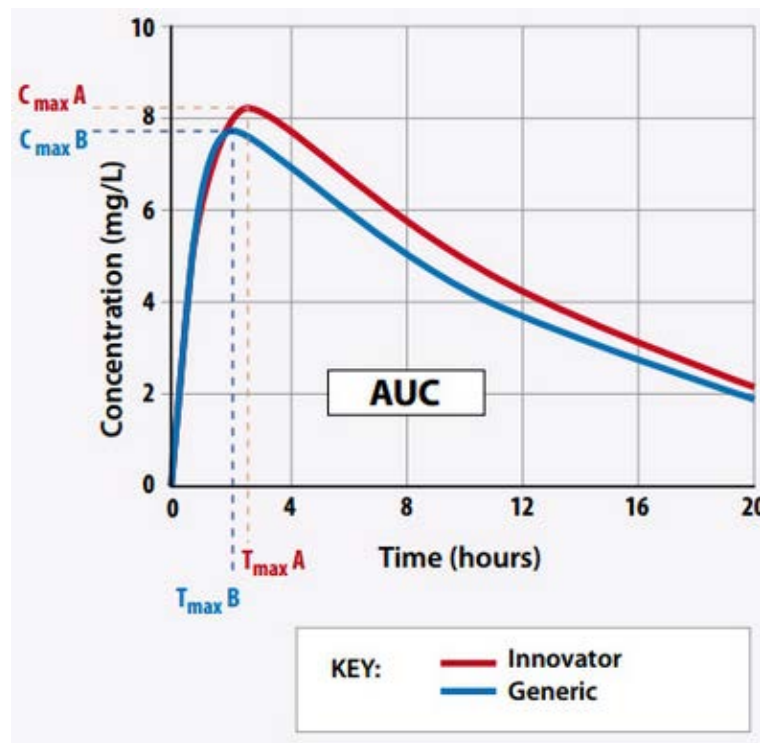
Medicamentos Genéricos

Fabrícia Ré

Universidade Estadual de Maringá

Medicamentos Genéricos

Bioequivalência

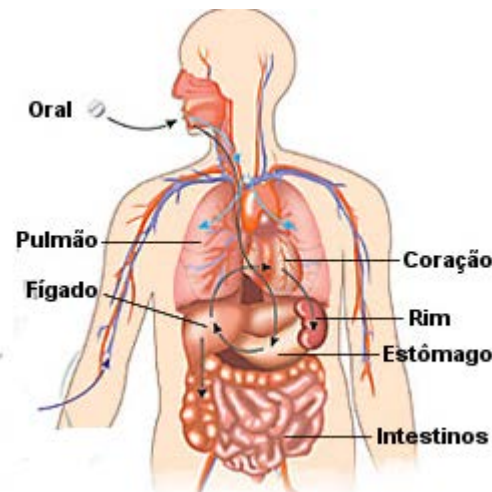
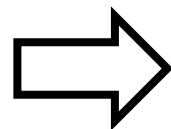


Genéricos

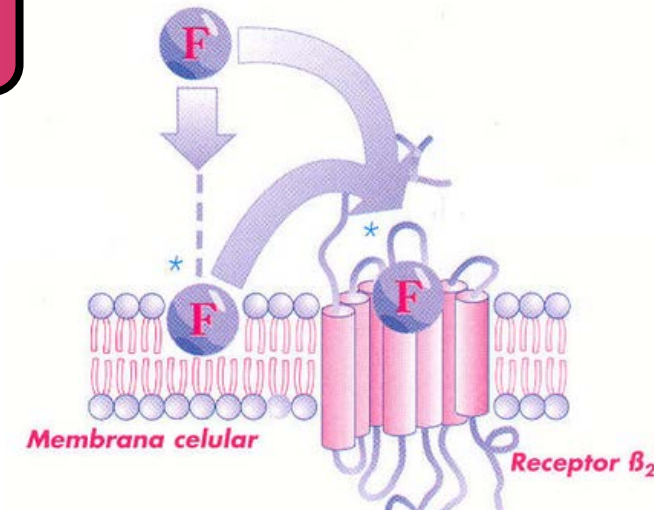
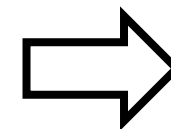




Fármaco disponível para absorção



Fármaco disponível para ação



I Etapa Biofarmacêutica

- Desintegração
- Dissolução

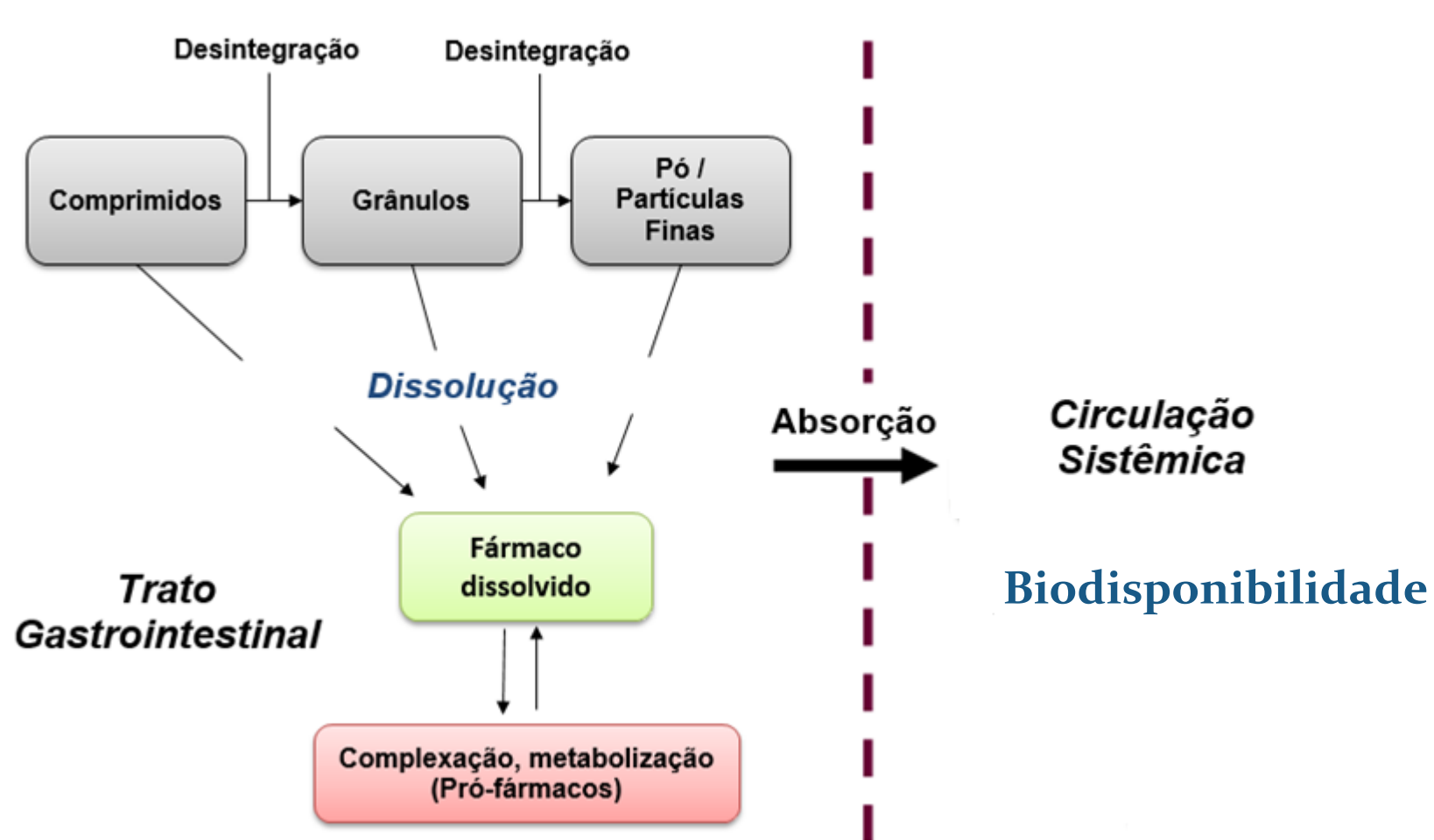
II Etapa Farmacocinética

- Absorção
- Distribuição
- Biotransformação
- Excreção

III Etapa Farmacodinâmica

- Interação fármaco-receptor
- Efeito farmacológico

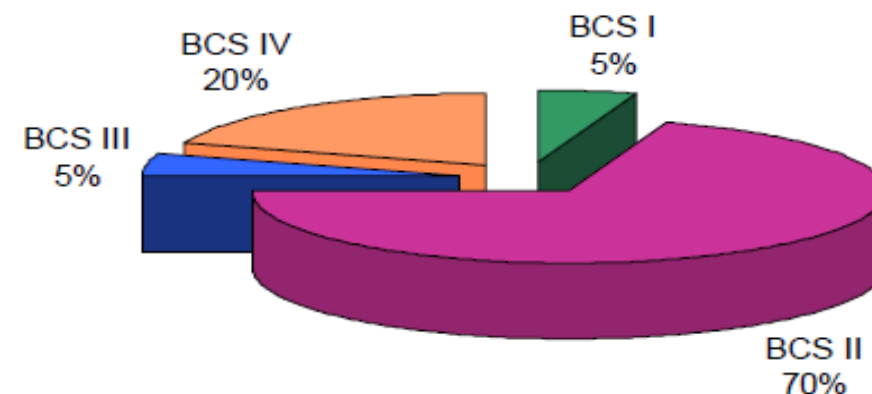
Dissolução Vs. Absorção



Classificação Biofarmacêutica

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Fator limitante da absorção
I	Alta	Alta	Esvaziamento gástrico/Nenhuma relação com velocidade de dissolução
II	Baixa	Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Esvaziamento gástrico/Permeabilidade
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> /Problemas para absorção oral

Novas entidades
químicas





Como tornar o método biorrelevante

Caso a caso

Boas escolhas

Propriedades
físico-químicas

Hidrodinâmica
apropriada

Classificação
Biofarmacêutica

Valores de pHs

Sistema de liberação
do fármaco da f.f

Volume/fluxo dos
meios de dissolução

Estado jejum x
alimentado

Tempo de permanência
em cada meio



Como tornar o método biorrelevante

Uma possibilidade.....



Aparato USP 4



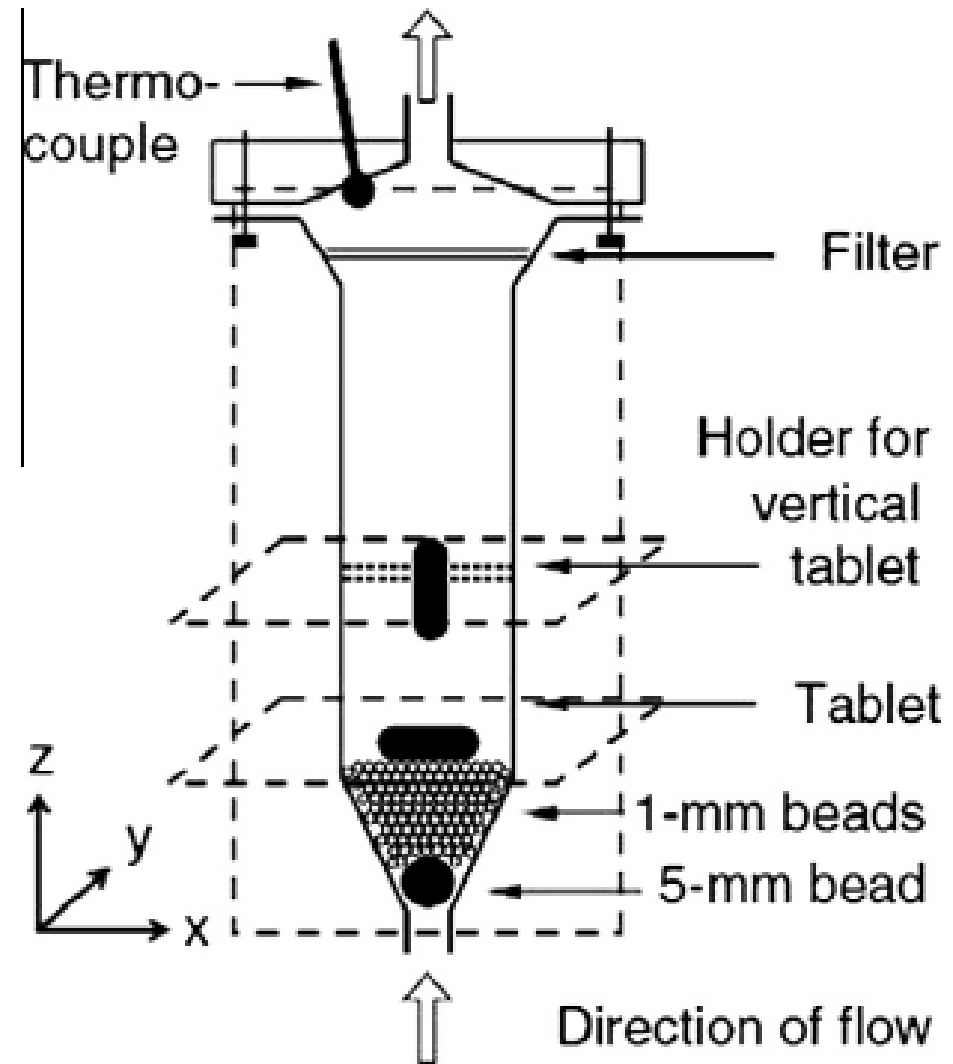
Meios de
Dissolução
Biorrelevantes

Condição Sink

Gradiente de pH

*Hidrodinâmica –
fluxo pulsátil*

Vazão/fluxo



Meios Biorrelevantes



Meios Farmacopeicos

Simula as condições de pH do TGI;

Meios Biorrelevantes

Capaz de simular vários aspectos da composição intraluminal:

- pH
- Osmolaridade / Força iônica
- Composição iônica
- Surfactantes
- Enzimas, **sais biliares** e fosfolipídeos

FaSSIF (fasted state simulated intestinal fluid)	FeSSIF (fed state simulated intestinal fluid)
Taurocolato de sódio 3m	Taurocolato de sódio 15mM
Lecitina 0,75m	Lecitina 3,75mM
NaOH 0,174g	NaOH 4,04g
NaH ₂ PO ₄ H ₂ O 1,977g	Ácido Acético glacial 8,65g
NaCl 3,093	NaCl 11,874g
Água purificada q.s.p. 500mL	Água purificada q.s.p. 1000mL
pH 6,5	pH 5,00
Osmolaridade ~270 mOsmol/Kg	Osmolaridade ~670 mOsmol/Kg

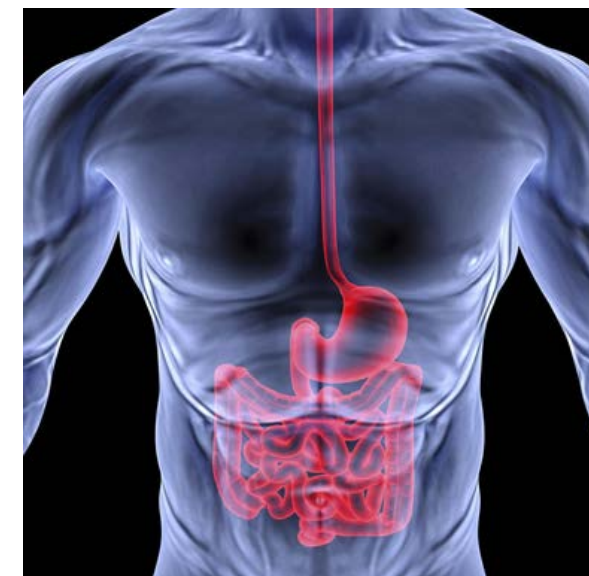
Tempo de Residência

GI-section	Media and pH-values preprandial pH-Gradient				Passage time [min]	
	Compendial media	pH	Biorelevant media	pH	Tablets	Pellets
Stomach	SGFsp*	1.8	FaSSGF	1.8	60	30
Proximal Jejunum	Blank FaSSIF	6.5	FaSSIF	6.5	15	45
Distal Jejunum	Blank FaSSIF	6.8	FaSSIF*	6.5	15	45
Proximal Ileum	Blank FaSSIF	7.2	FaSSIF*/**	7.2	30	45
Distal Ileum	Blank FaSSIF*	7.5	Blank FaSSIF*	7.5	120	45
Proximal Colon	SCoF	5.8	SCoF	5.8	240	240

* pH modified, ** Concentration of bile components modified

GI-section	Media and pH-values postprandial pH-Gradient				Passage time [min]	
	Compendial media	pH	Biorelevant media	pH	Tablets	Pellets
Stomach	Acetate buffer / SGFsp*5.0 / 2.0		Ensure Plus (Milk)	6.5	(120/120) 240	120
Proximal Jejunum	Blank FeSSIF	5.0	FeSSIF	5.0	45	45
Distal Jejunum	Blank FaSSIF	6.5	FeSSIF*	6.5	45	45
Proximal Ileum	Blank FaSSIF	6.5	FeSSIF*/**	6.5	45	45
Distal Ileum	Blank FaSSIF*	7.5	Blank FaSSIF*	7.5	45	45
Proximal Colon	SCoF	5.8	SCoF	5.8	—	240

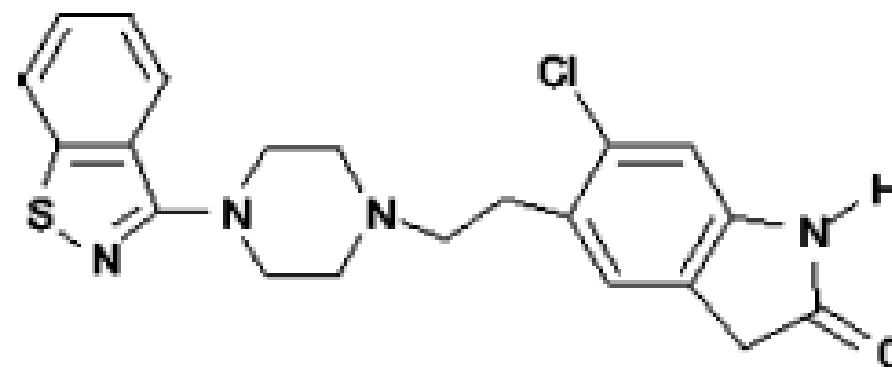
* pH modified, ** Concentration of bile components modified



Estudo de Caso

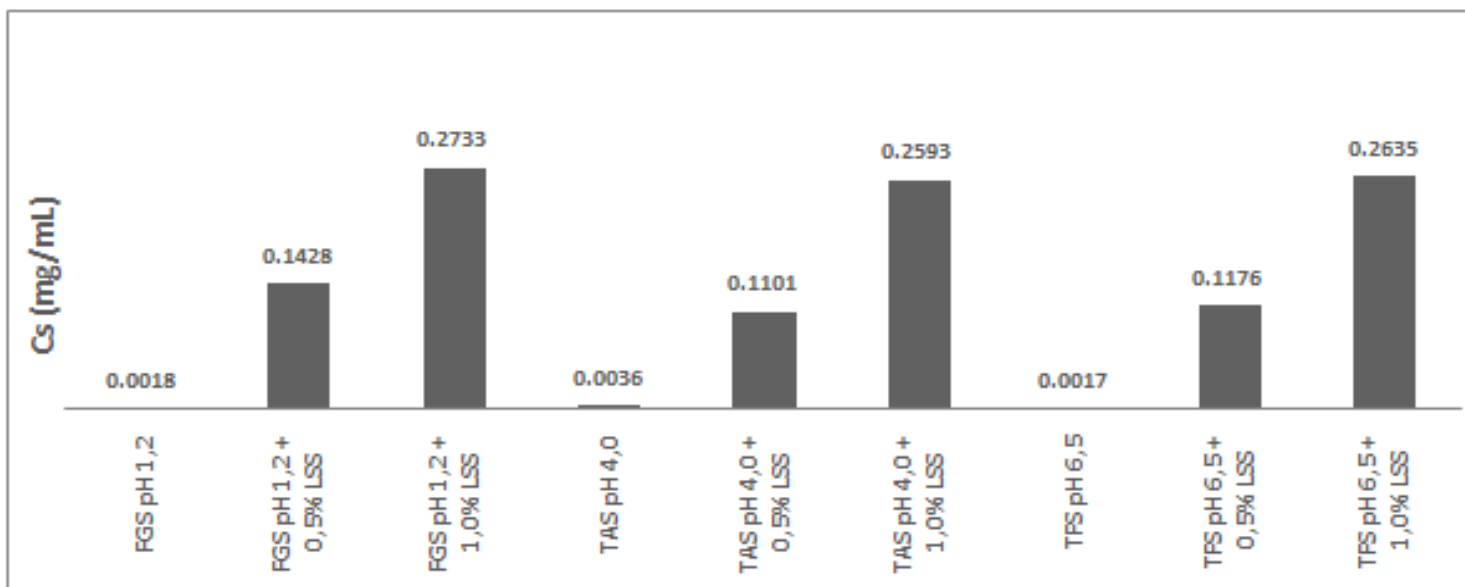
Características do Produto

- Cápsulas de gelatina dura – Liberação Imediata
- Base fraca
- Altamente lipofílico ($\text{clogP} = 3,6$)
- Classe II (Baixa Solubilidade e Alta Permeabilidade)
- Absorção sofre influência da alimentação
- Ausência de método farmacopeico para P.A

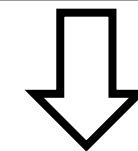


Racional Técnico

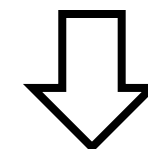
24H	Concentração Média (mg/mL)	Desvio Padrão	CV (%)	Razão dose/solubilidade	Volume Sink Conditions (mL)
FGS pH 1,2	0.0018	0.0003	17.18	49685.04	149055.11
FGS pH 1,2 + 0,5% LSS	0.1428	0.0064	4.51	609.46	1828.38
FGS pH 1,2 + 1,0% LSS	0.2733	0.0084	3.07	318.57	955.71
TAS pH 4,0	0.0036	0.0052	146.09	24313.71	72941.12
TAS pH 4,0 + 0,5% LSS	0.1101	0.0014	1.30	791.07	2373.20
TAS pH 4,0 + 1,0% LSS	0.2593	0.0183	7.06	335.69	1007.07
TFS pH 6,5	0.0017	0.0027	158.26	50941.52	152824.55
TFS pH 6,5 + 0,5% LSS	0.1176	0.0033	2.80	740.49	2221.48
TFS pH 6,5 + 1,0% LSS	0.2635	0.0021	0.79	330.37	991.12



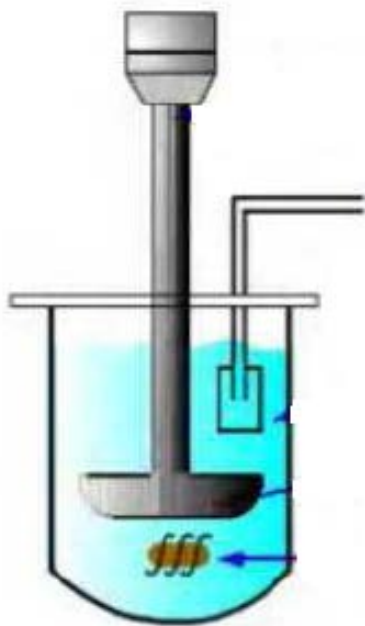
0,5% LSS



1% LSS



Racional Técnico



Pá com sinker



Meios de Dissolução

Fluido gástrico pH 1,2 + 0,5% LSS

Tampão Acetato pH 4,5 + 0,5% LSS

Tampão Fosfato pH 6,8 + 0,5% LSS

FeSSIF pH 5,0

Demais Parâmetros

Rotação: 75rpm

Volume: 1L

Racional Técnico



Condição	Meio de dissolução	pH	Tempo de Residência (min)
Gradiente de pH Meios biorrelevantes	FGS _{sp}	1,8	30
	FeSSIF	5,0	60
	FeSSIF	6,5	100
	Half-FaSSIF	7,5	140

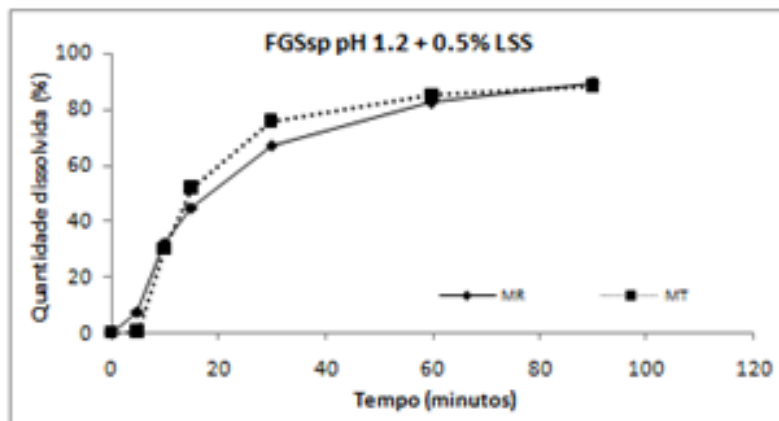
Demais Parâmetros

Fluxo: 8 mL/min

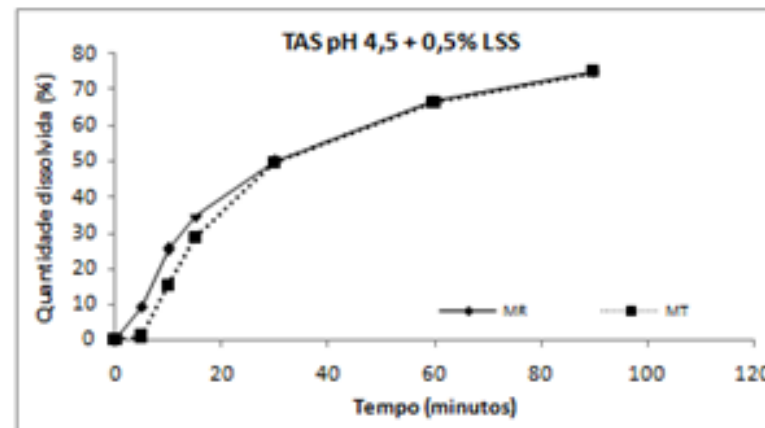
Filtro: 0,7 µm

Fluxo Laminar

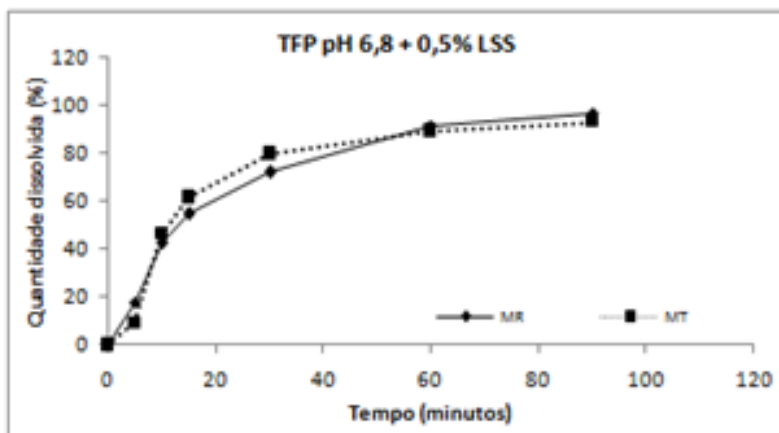
$$f_2 = 62$$



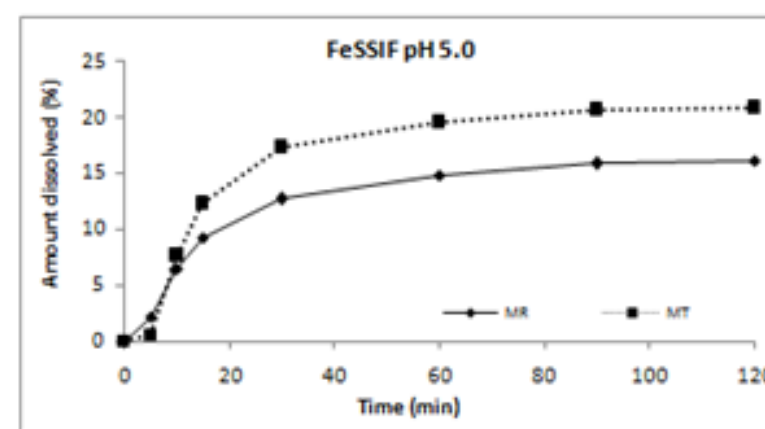
$$f_2 = 60$$



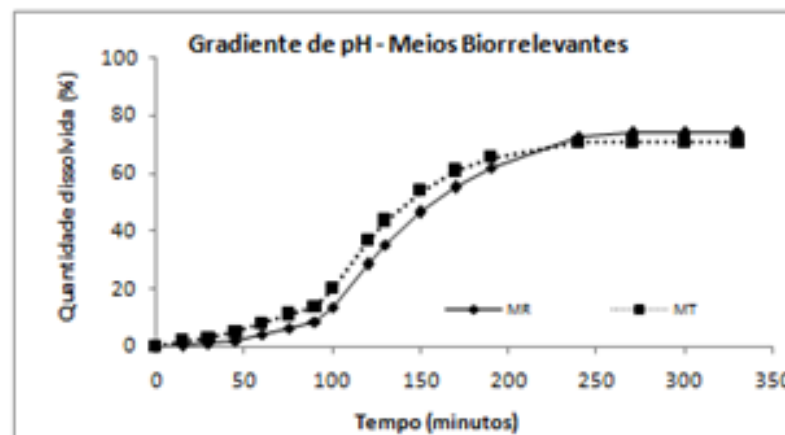
$$f_2 = 60$$



$$f_2 = 69$$

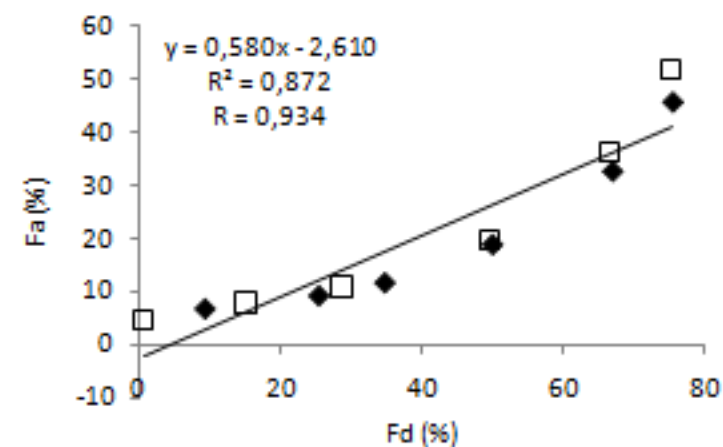
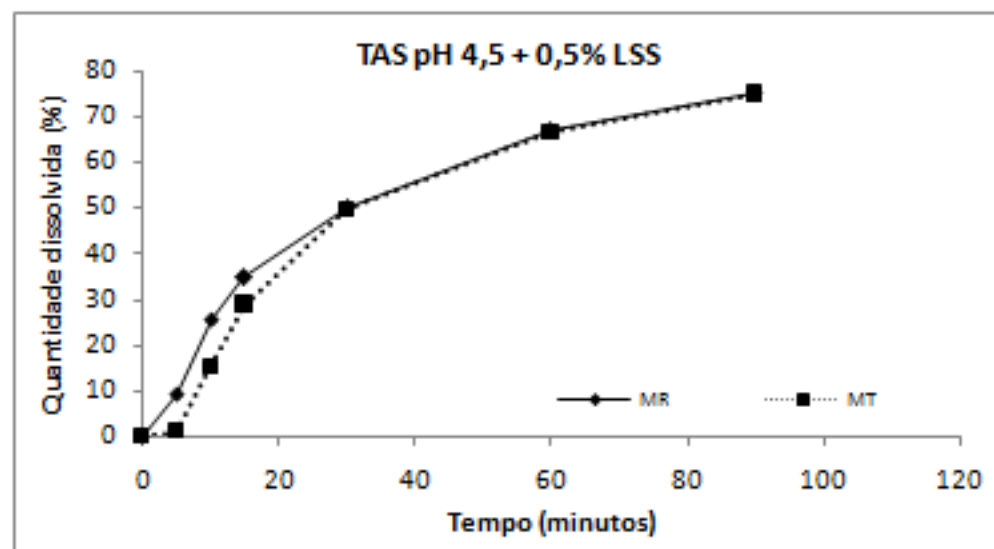
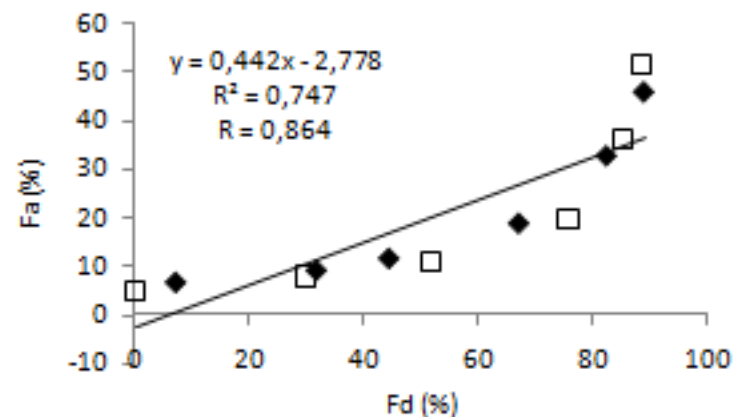
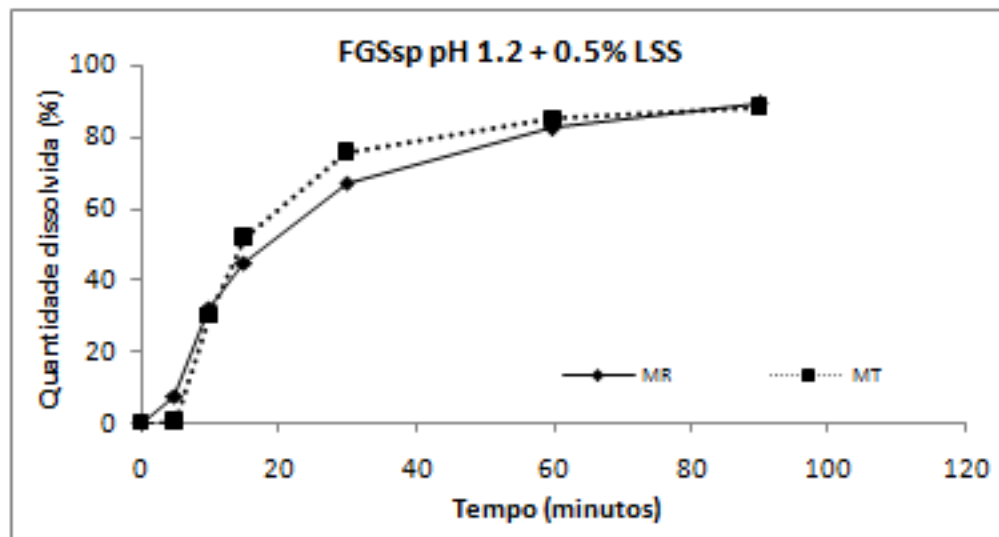


$$f_2 = 65$$



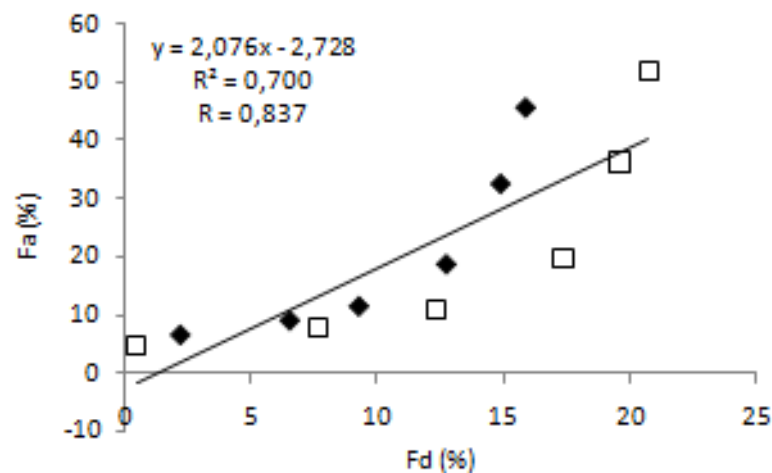
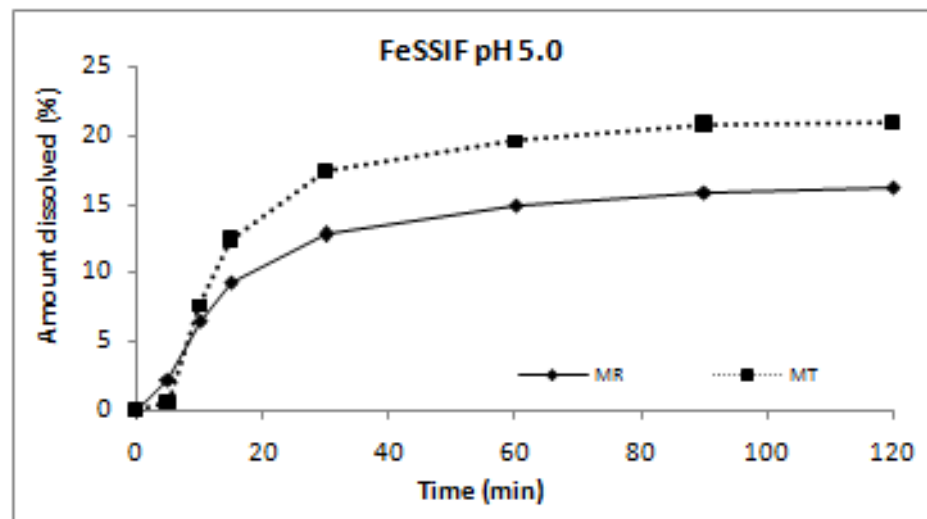
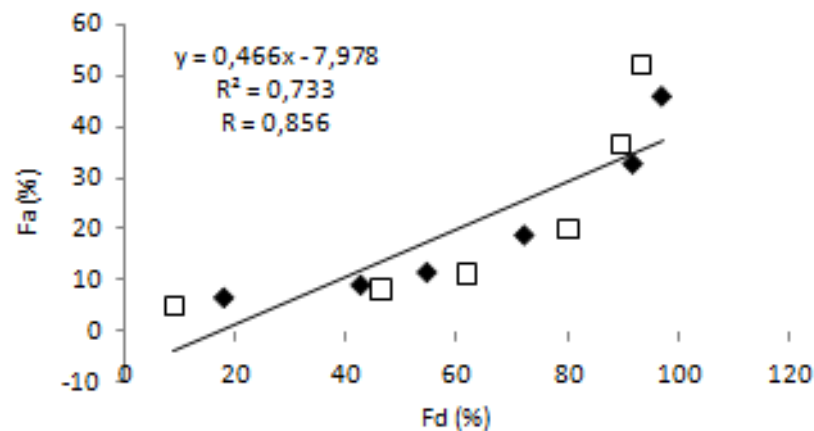
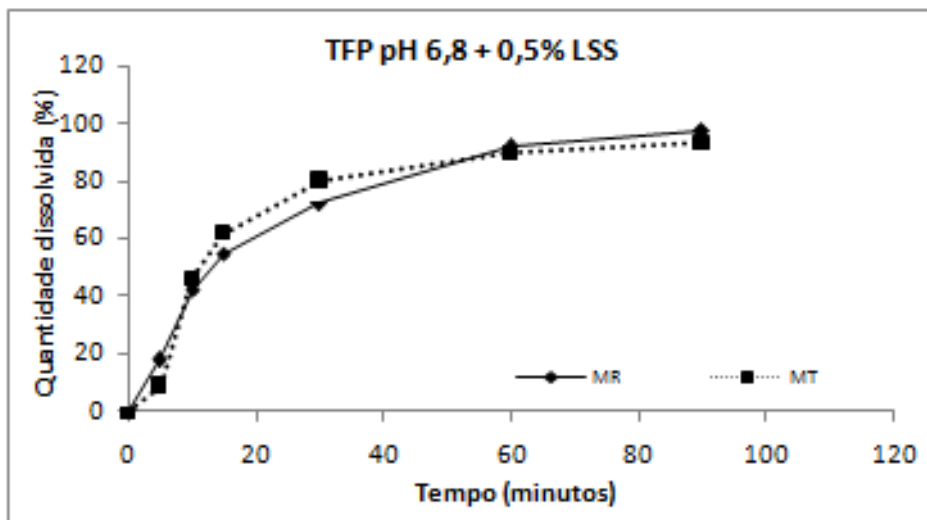
Perfil de Dissolução

CIVIV



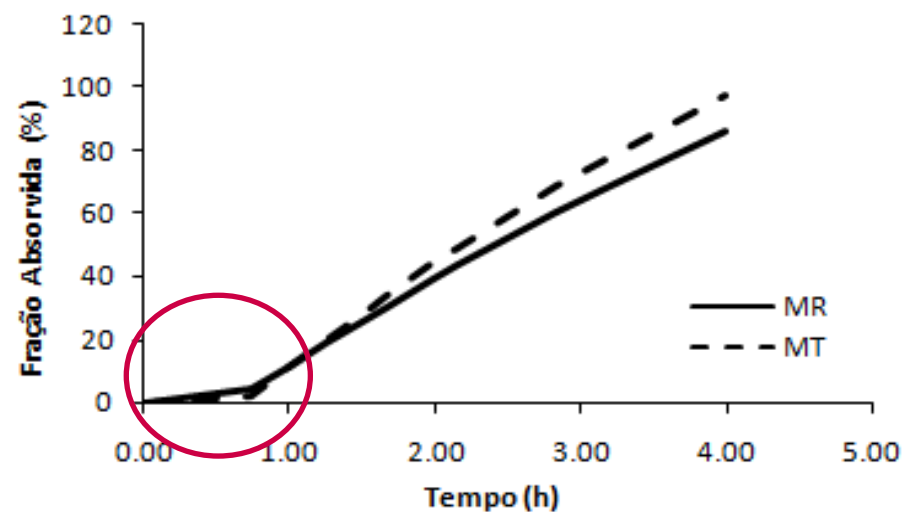
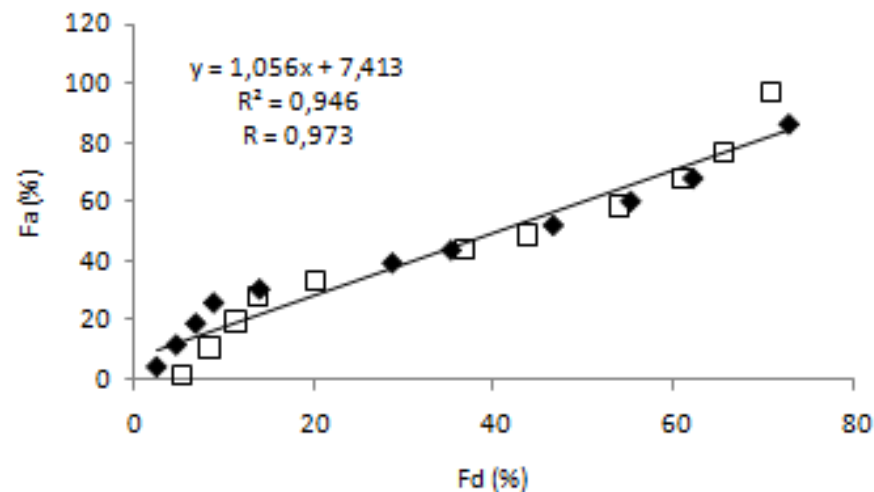
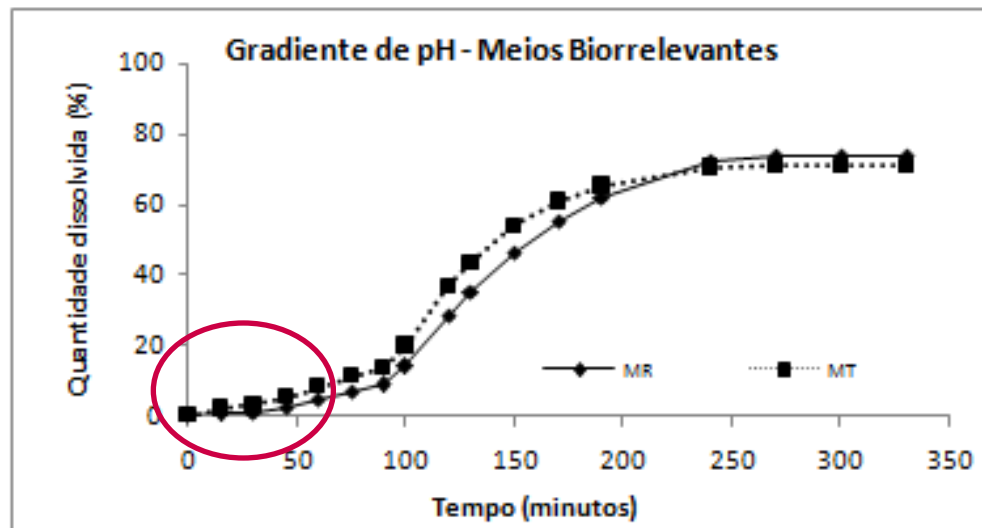
Perfil de Dissolução

CIVIV



Perfil de Dissolução

CIVIV



Lag-time

Conclusões Finais.....

- ✓ Indispensável racional técnico;
- ✓ Senso crítico do pesquisador;
- ✓ Ferramenta complementar às demais análises;
- ✓ Resultados preditivos do comportamento *in vivo*;
- ✓ Ideal para fármacos com baixa solubilidade;
- ✓ Extremamente útil no desenvolvimento de medicamentos genéricos;
- ✓ Possibilita estabelecimento de correlação *in vivo* - *in vitro*

Obrigada pela Atenção!!!!

fabricia.re@hotmail.com

