

4° SEMINÁRIO DE DISSOLUÇÃO

USP APARATO 4

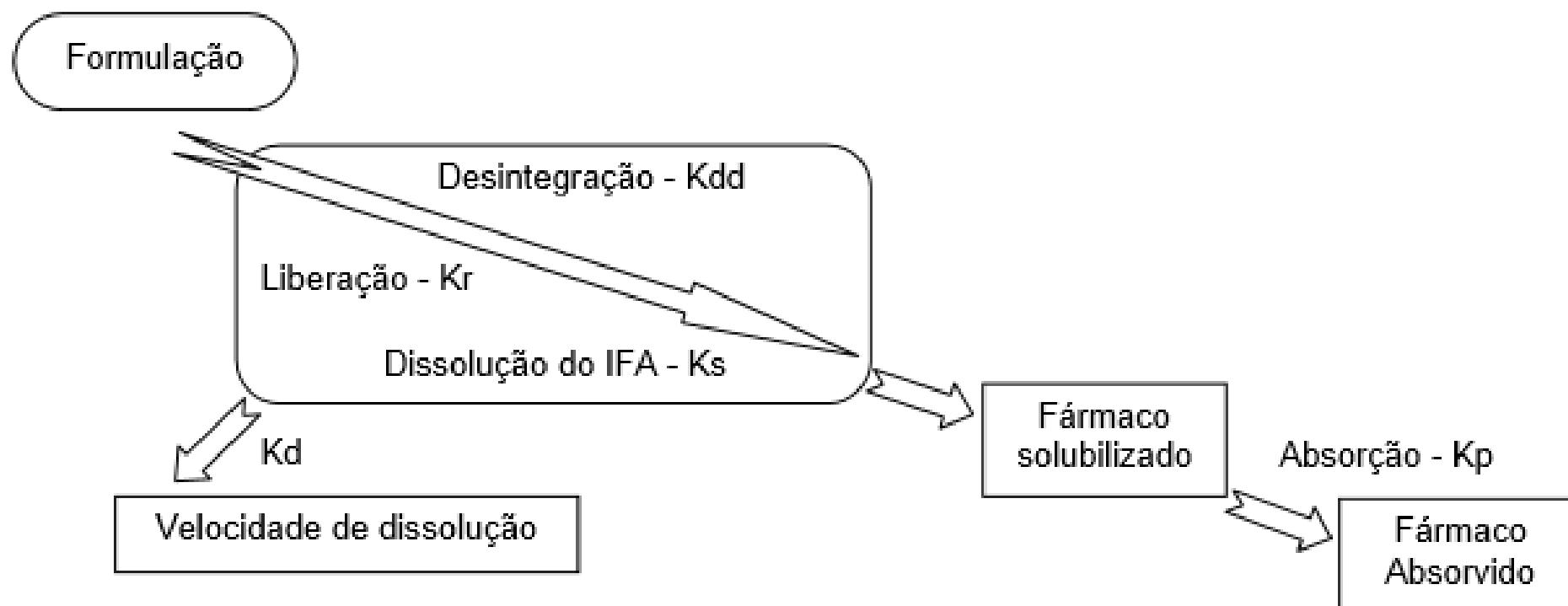
Avaliação Biofarmacêutica de Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata e Prolongada Utilizando Aparatos Pás e Células de Fluxo com Meios de Dissolução Biorrelevantes

Fábio Pinheiro de Souza
Pesquisador

São Paulo, 19 de Agosto de 2015

INTRODUÇÃO

Dissolução Vs. Absorção



K_{dd} – Constante de desintegração
 K_r – Constante de liberação
 K_s – Constante de solubilização
 K_d – Constante de dissolução
 K_p – Constante de absorção

Fatores que influenciam a dissolução

- Propriedades do fármaco;



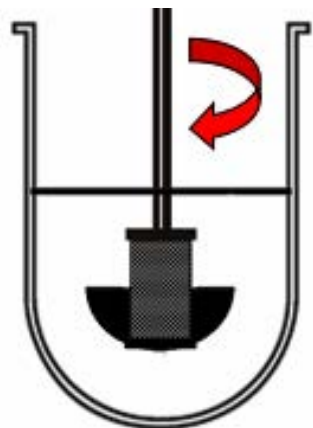
- Propriedades da formulação (forma farmacêutica);



- Condições em que o teste é analisado.



Metodologias de dissolução



Cesto (USP 1) e Pá (USP 2)

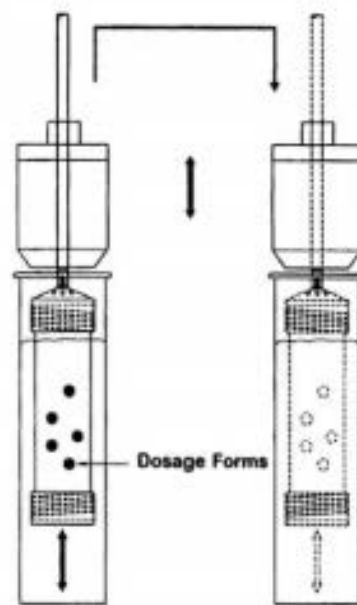
• Vantagens

- Amplamente aceito;
- Primeira escolha para F. F. Sólidas Orais;
- Fácil de Operar;
- Robusto;
- Experiência acumulada;

• Desvantagens

- Volume de meio de dissolução limitado;
- Não pode simular o trânsito gastrointestinal;
- Hidrodinâmica pouco compreendida;
- Resultados podem ser afetados por oscilações/vibrações, centralização da F. F., aderência, formação de cone, etc.

Metodologias de Dissolução



Simulação do TGI

Gradiente de pH



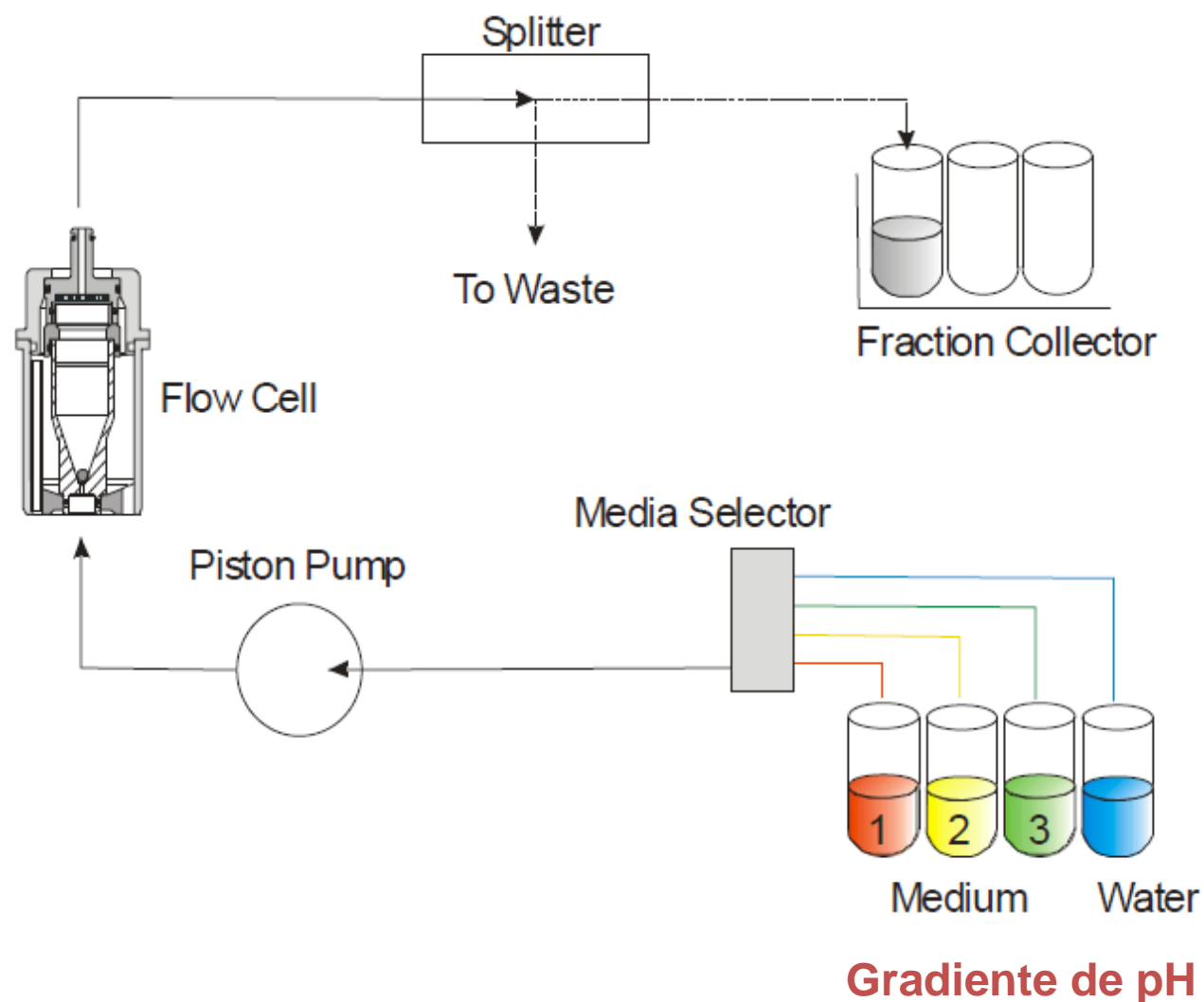
Cilindros Recíprocos (USP 3)

Metodologias de Dissolução



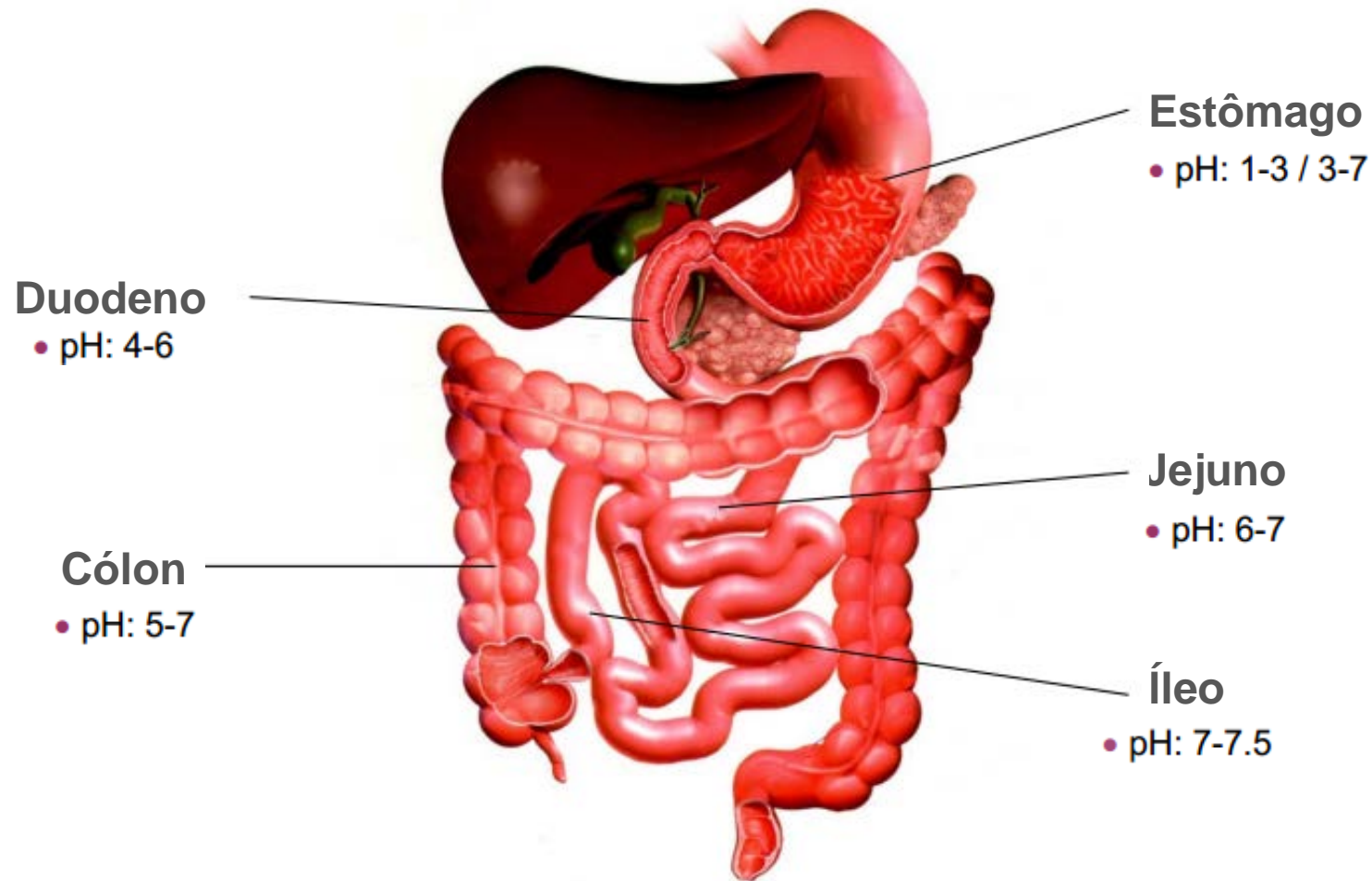
Células de Fluxo (USP 4)

Utilização do Aparato USP 4 no Desenvolvimento de Métodos Biorrelevantes



Passagem pelo TGI

Estado Alimentado



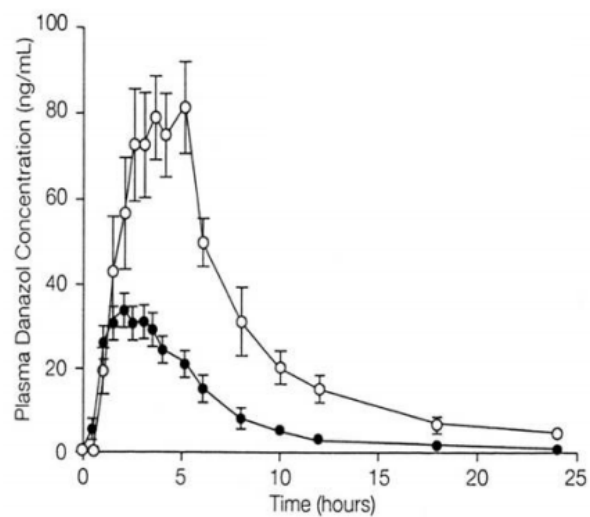
Estado de Jejum



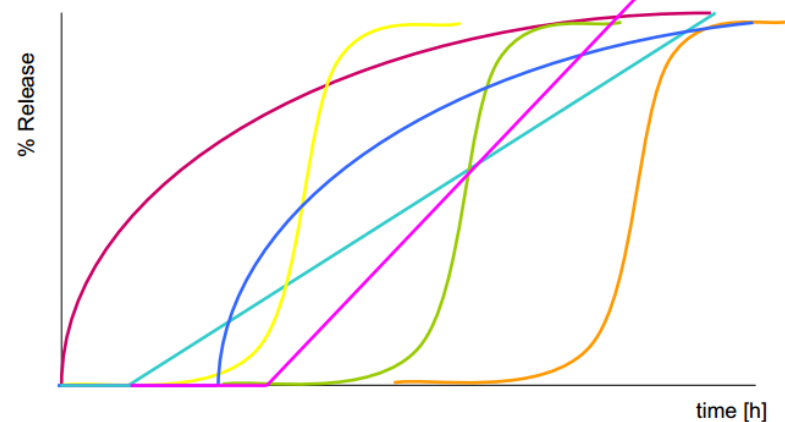
Qual é o grande desafio?



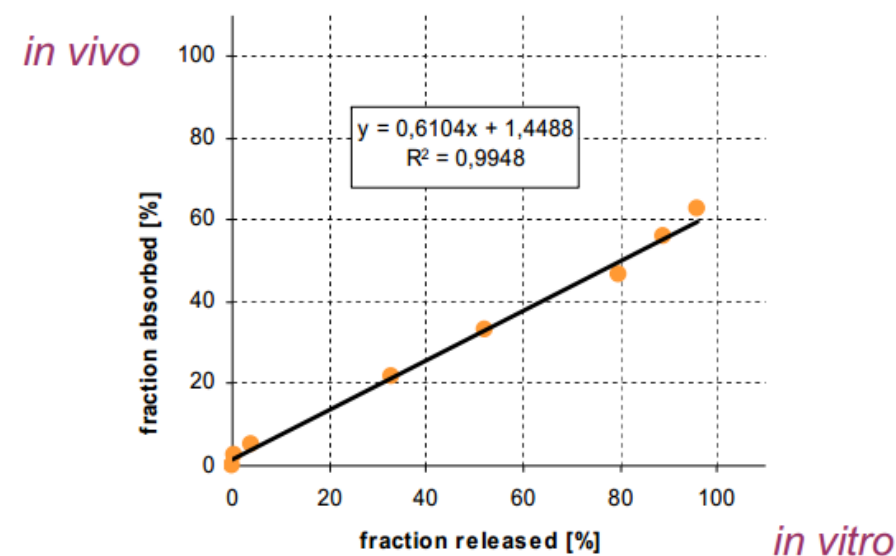
Mas como?



In vivo



In vitro



**Correlação *in vitro* – *in vivo*
(CIVIV)**

Casos estudados



Candesartana Cilexetila

Comprimidos de Liberação imediata



Cloridrato de Tansulosina 0,4 mg

Cápsulas contendo microgrânulos de Liberação modificada



Testes

OBJETIVOS

Objetivos Gerais

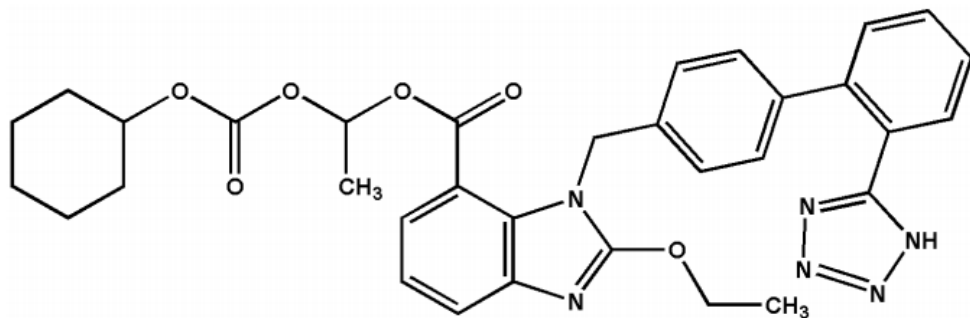
Avaliar e estabelecer relação entre dados de dissolução *in vitro* e perfis de absorção *in vivo* para duas formulações de candesartana cilexetila comprimidos, e criação de um modelo *in vitro* preditivo para absorção de tansulosina cápsulas de liberação modificada, nos estados de jejum (pré-prandial) e alimentado (pós-prandial).

CAPÍTULO 1

Avaliação Comparativa Entre a Cinética de Absorção *In vivo* e Perfis de Liberação *In vitro* para Candesartana Cilexetila Comprimidos.

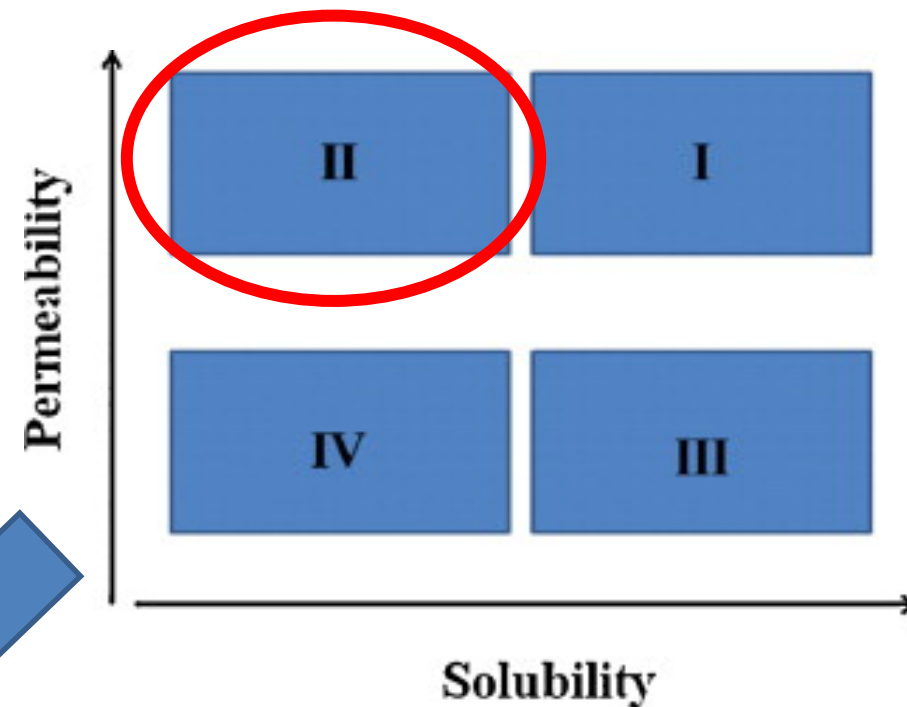
Fábio Pinheiro de Souza, Jaison Carlosso Machado e Nadia Maria Volpato.

Candesartana Cilexetila (CAN)



Ácido Fraco
pKa = 6,0

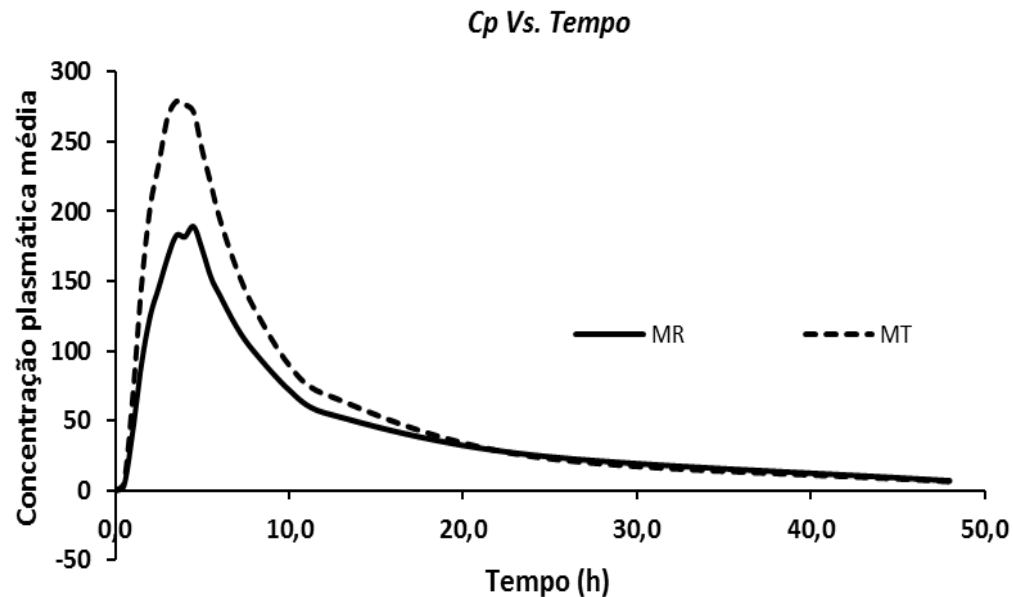
Comprimidos de Liberação Imediata
32 mg



Biodisponibilidade de 15%

**Dissolução é o passo limitante
para a absorção**

Problemática



BIOINEQUILAVENTES

\$\$

Curva de Concentração Plasmática Média dos Medicamentos Teste (MT) e Referência (MR) (n = 35)

Tabela 5: Intervalos de Confiança Paramétricos para a Razão das Médias das Formulações MT e MR dos Dados Transformados em Logaritmo Natural (Ln).

Razão T/R	Média Geométrica	Intervalo de Confiança (90%)	Intervalo de Bioequivalência	CV (%)	Poder do Teste
Ln ($C_{máx}$)	156,49	(145,22% - 168,63%)	(80% - 125%)	18,62%	99,90%
ASC_{0-t}	128,85	(121,60% - 136,52%)	(80% - 125%)	14,36%	100,00%
ASC_{0-∞}	125,93	(118,56% - 133,75%)	(80% - 125%)	14,98%	100,00%

Objetivos Específicos

- Desenvolver um método de dissolução/liberação em aparato 2 (pás) e 4 (célula de fluxo), utilizando meios de dissolução biorrelevantes e farmacopeicos para CAN comprimidos.
- Tratar os dados de biodisponibilidade de duas formulações bioinequivalentes de CAN comprimidos, de modo a obter parâmetro passível de correlação (fração absorvida).
- Desenvolver e validar correlação *in vitro* – *in vivo* entre os dados de dissolução/liberação e absorção de CAN.

Metodologias e Racional Técnico

- **Análise Quantitativa**

Dados in vitro



- Coluna Akzo-Nobel Kromasil RP-C8, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm;
- Fase Móvel: Tampão fosfato de sódio 0,01 M pH 6,0 (40%)
Acetonitrila (60%)
Fluxo: 1,0 mL/min
- Detector: UV 254 nm
- Volume de injeção: 50 μ L

Dados in vivo: Relatório estatístico BIOCINESE (2011)

Metodologias e Racional Técnico

• Solubilidade Intrínseca

Tabela 1: Relação das soluções – meios de dissolução – empregadas na avaliação da solubilidade de CAN.

Meios farmacopeicos	Meios biorrelevantes
Fluido Gástrico Simulado sem pepsina (FGS _{sp}) com 0 e 0,35% Polissorbato 80 (P80)	FaSSGF pH 1,6 ^a
Tampão acetato (TAC) 0.1M pH 4,5 com 0 e 0,35% P80	FaSSIF pH 5,0 ^b
Tampão fosfato (PBS) 0,05M pH 6,5 com 0, 0,02, 0,05, 0,1 e 0,35% P80	FaSSIF pH 6,5 ^a
	Half-FaSSF pH 7,0 ^c

^aFOTAKI & VERTZONI, 2010

^bpH modificado de 6,5 para 5,0 - KLEIN, 2009.

^cJANTRATID *et al.*, 2009.



Shake Flask

125 rpm

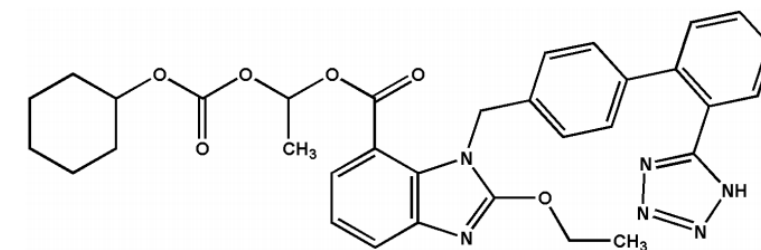
37 °C ± 1 °C

Metodologias e Racional Técnico

• Solubilidade

Tabela 6: Resultado das análises de solubilidade intrínseca da candesartana cilexetila

Meio	% P80	Solubilidade (mg/mL)	Razão Dose/Solubilidade (mL)	Volume condição sink (mL)
FGS _{sp}	0,00	0,0038	8421	25263
	0,35	0,0088	3637	10911
TAC 0,1M pH 4,5	0,00	0,0035	9195	27585
	0,35	0,0134	2379	7137
PBS 0,05M pH 6,5	0,00	0,0408	784	2352
	0,02	0,0520	615	1845
	0,05	0,0584	548	1644
	0,10	0,0716	447	1341
	0,35	0,1561	205	615
FaSSGF pH 1,6	-	0,00089	35955	107865
FaSSIF pH 5,0	-	0,0182	1758	5274
FaSSIF pH 6,5	-	0,0236	1356	4068
FaSSIF pH 7,0	-	0,0345	927	2781

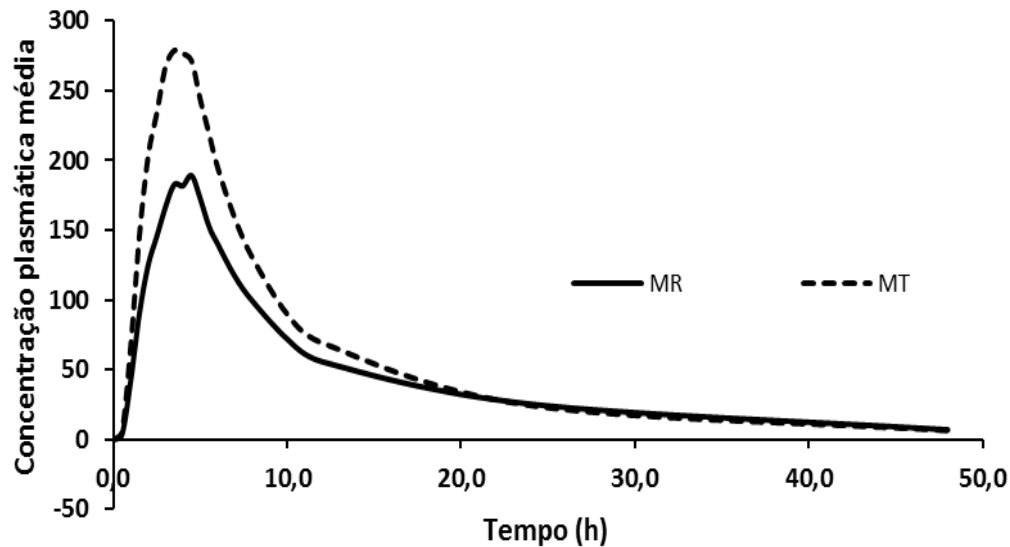


Ácido Fraco
pKa = 6,0

Metodologias e Racional Técnico

- **Análise dos dados farmacocinéticos *in vivo***

Cp Vs. Tempo



Curva de Concentração Plasmática Média dos Medicamentos Teste (MT) e Referência (MR) (n = 35)

Modelagem Matemática
Software Scientist® 2.0 (Micromath®)

Modelo de 2 Compartimentos

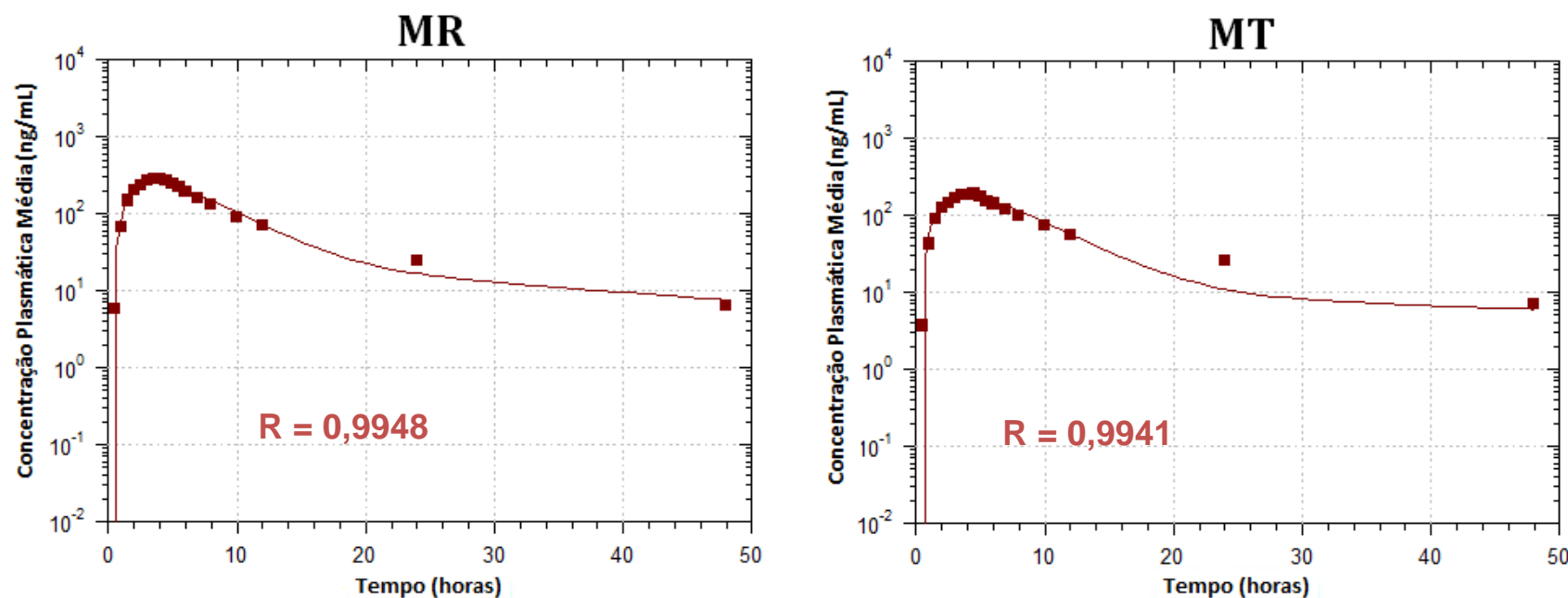


$$\left(\frac{FA}{FA_{\infty}} \right)_{(t)} = \frac{Cp_{(t)} + K_{10} \cdot [ASC]_0^t + Ct_{(t)}}{(K_{10} \cdot [ASC]_0^{\infty})_{MT}}$$

Método de Loo-Riegelman

Metodologias e Racional Técnico

- **Análise dos dados farmacocinéticos *in vivo***



	REAL (ng.h.mL ⁻¹)	MODELAGEM (ng.h.mL ⁻¹)
ASC _{MT}	2884,9	2812,2
ASC _{MR}	2306,3	2276,6
ASC _{IV}	-	13777

F = 16%

Figura 3: Perfil plasmático médio de candesartana MR e MT modelado para dois compartimentos abertos através do software Scientist®.

Metodologias e Racional Técnico

- **Análise dos dados farmacocinéticos *in vivo***

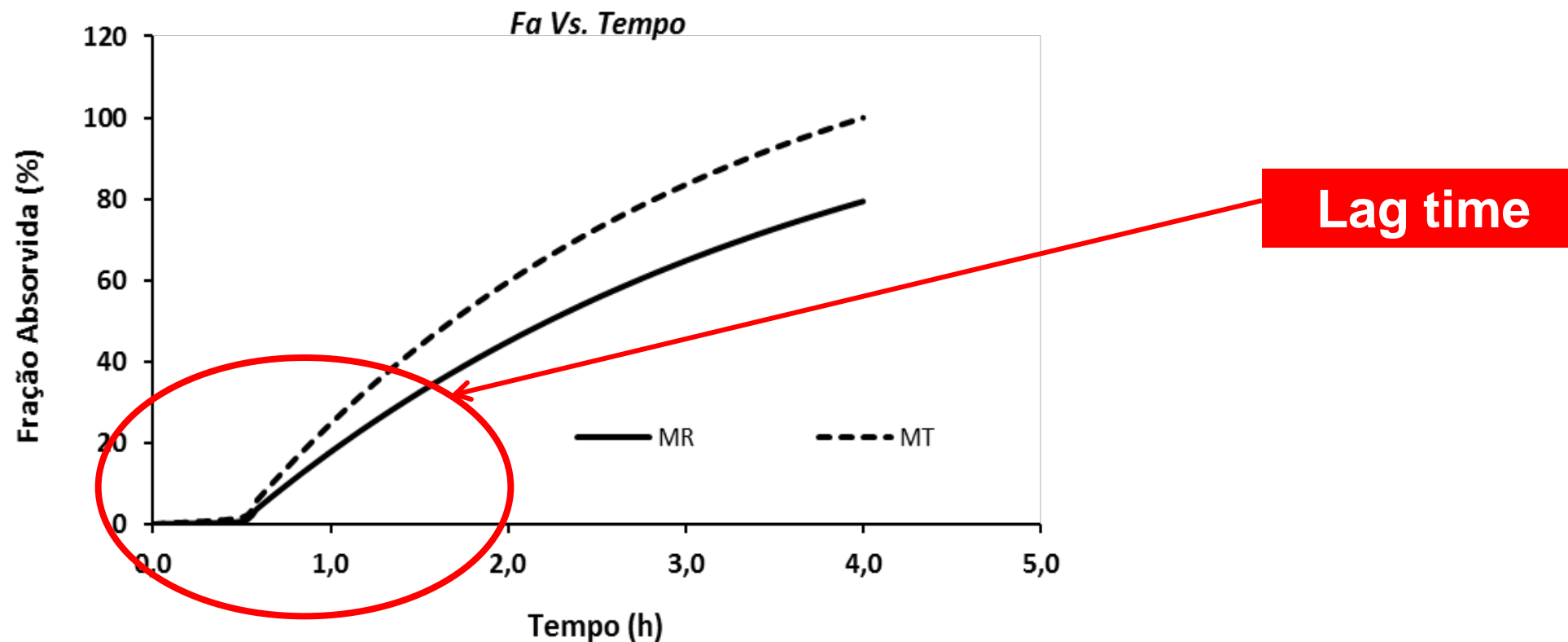


Figura 4: Curva de Fração Absorvida em função do tempo de CAN a partir dos produtos MR e MT.

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

Método Pá



Meios de dissolução avaliados (900 mL)

FGSsp + 0,35% P80

TAC 0,1M pH 4,5 + 0,35% P80

PBS 0,05M pH 6,5 + 0,02, 0,05, 0,1 ou 0,35% P80

FaSSIF pH 6,5

Rotação do Aparato: 50 rpm

6 réplicas

Amostragem: 5, 10, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos

Comparação de perfis de dissolução

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

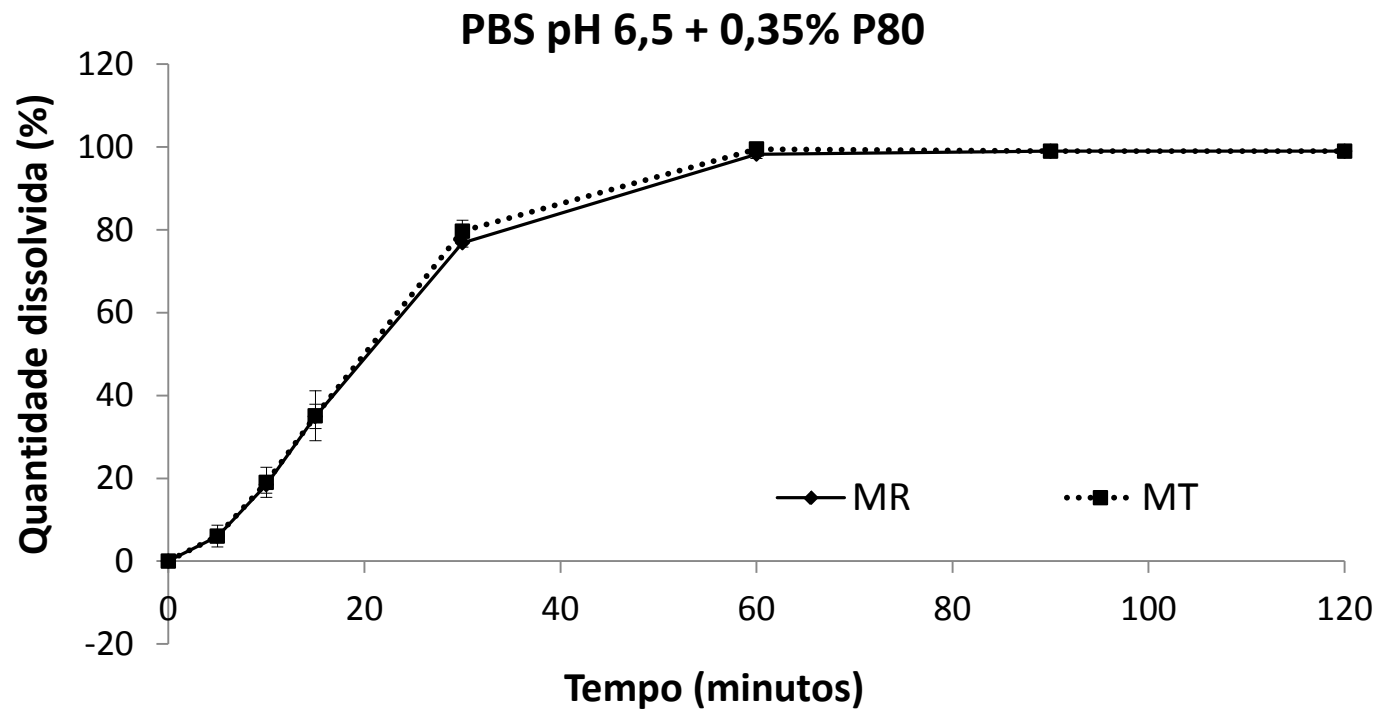
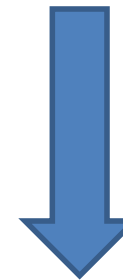


Figura 5: Perfis de dissolução das duas formulações MR e MT em PBS pH 6,5 + 0,35% P80, utilizando aparato pá, acionadas a 50 rpm.

Dissolution Methods Database
FDA (2013)



**Não
biorrelevante**

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

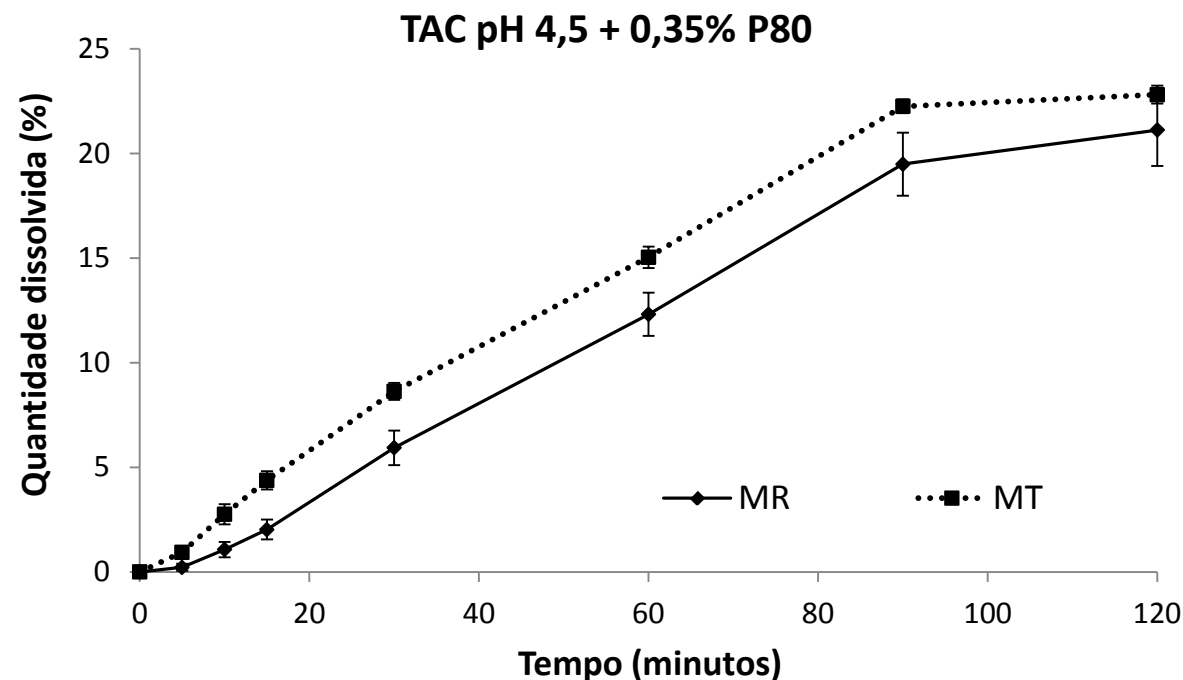
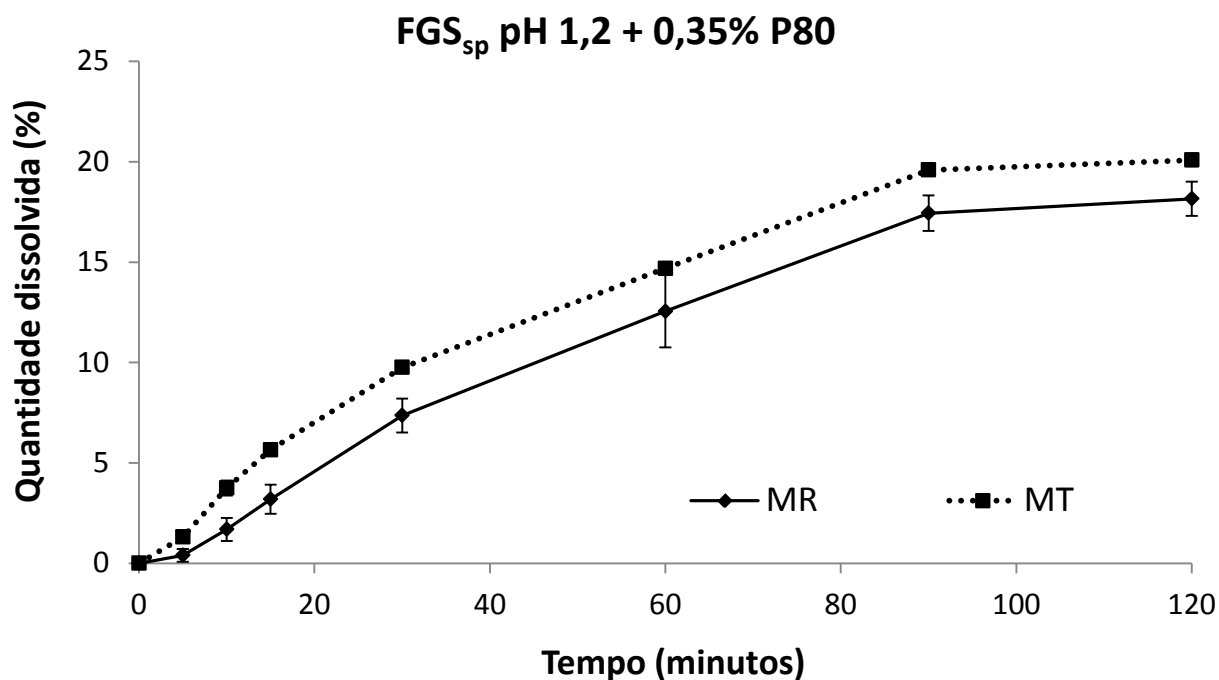


Figura 6: Perfis de dissolução das duas formulações MR e MT em FGS_{sp} pH 1,2 + 0,35% P80 e TAC pH 4,5 + 0,35% P80, utilizando aparato pá, acionadas a 50 rpm.

Metodologias e Racional Técnico

• Estudos de dissolução *in vitro*

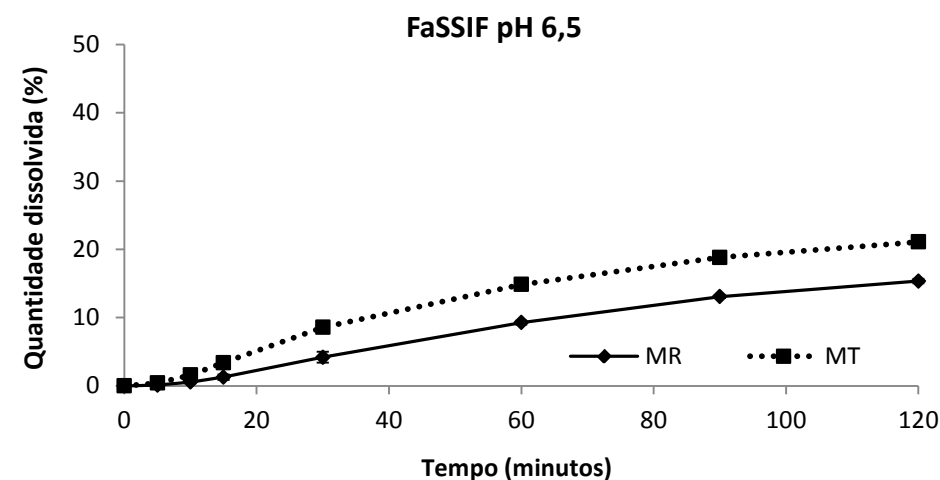
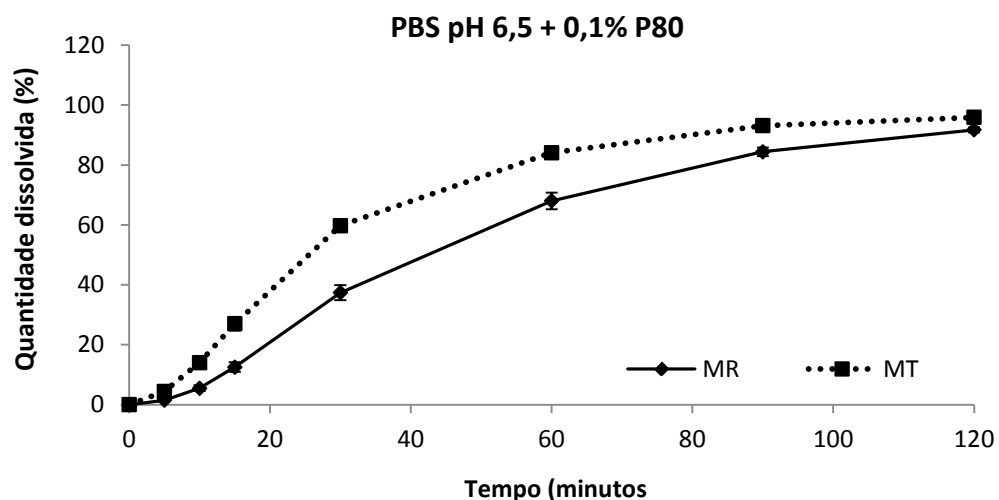
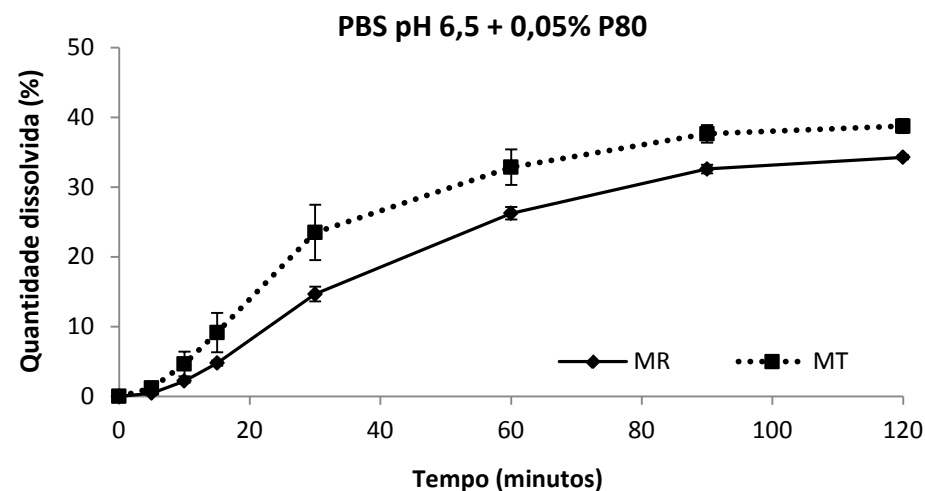
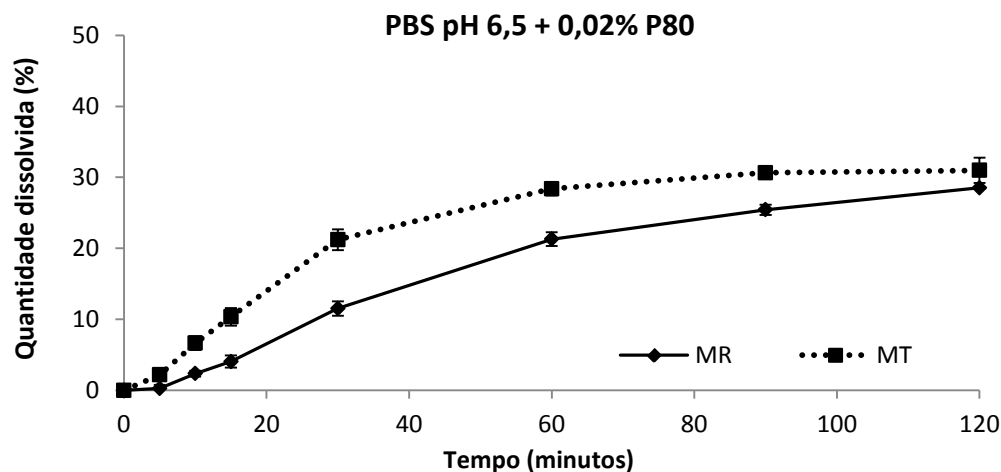


Figure 7: Perfis de dissolução das duas formulações em PBS pH 6,5 contendo 0,02%, 0,05% e 0,1% de P80 e FaSSIF pH 6,5, utilizando aparato pá acionadas a 50 rpm.

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

Tabela 7: Valores de f_2 para comparação entre referência (MR) e teste (MT) nas análises em aparato 2 a 50 rpm.

Meio de dissolução	Fator de Similaridade (f_2)
FGS _{sp} + 0,35% P80	82,0
TAC pH 4,5 + 0,35% P80	80,8
PBS pH 6,5 + 0,02% P80	61,3
PBS pH 6,5 + 0,05% P80	63,6
PBS pH 6,5 + 0,1% P80	44,6
PBS pH 6,5 + 0,35% P80	90,5
FaSSIF pH 6,5	68,4

CIVIV

Correlação *in vitro* – *in vivo*

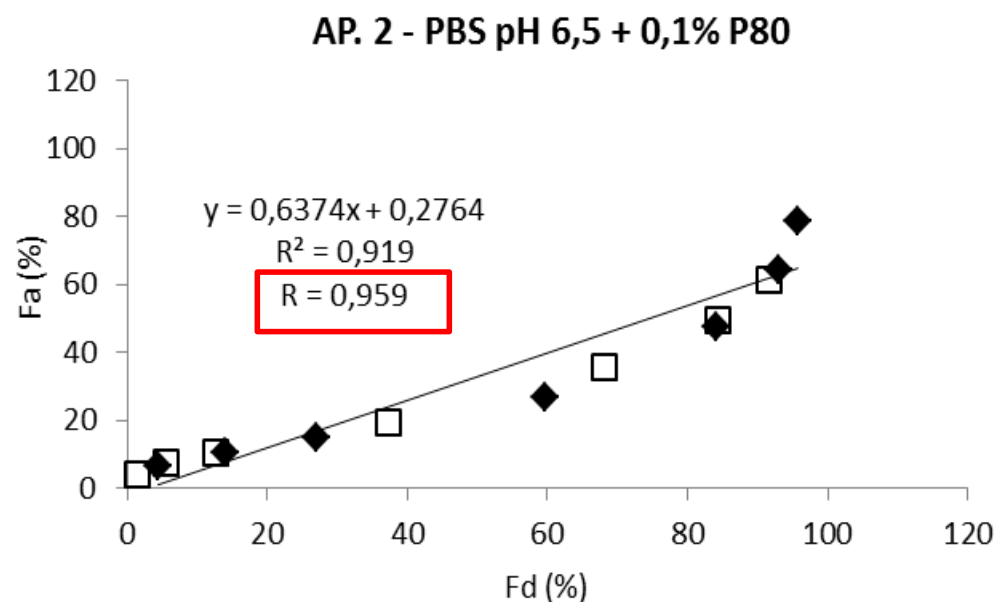


Figure 9: Análise de CIVIV entre os dados de dissolução em aparato 2, utilizando meio PBS pH 6,5 + 0,1% P80 / (□) = MR; (♦) = MT.

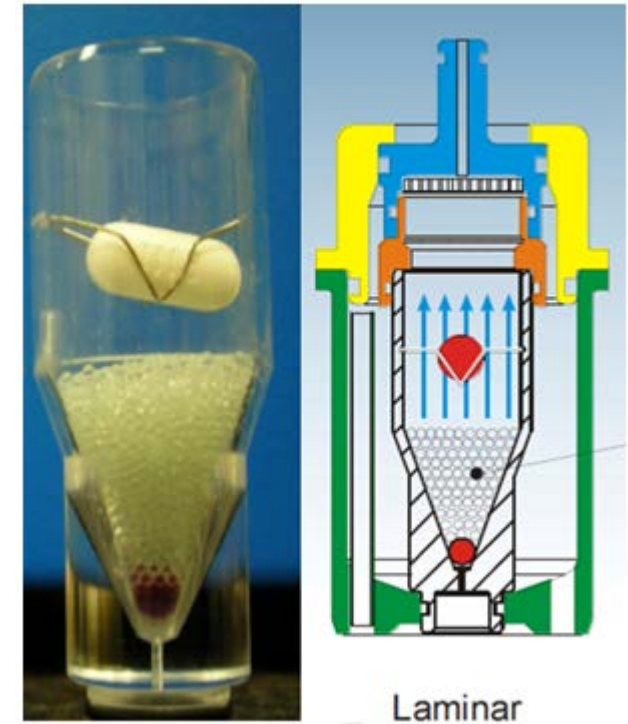
Tabela 8: Validação interna da correlação proposta utilizando a equação de correlação linear para se obter a fração da dose absorvida – Aparato 2.

	Tempo (min)	FD	FA Calculada	FA Predita	Desvio %
MR	5	1,47	4,10	1,22	70,33
	10	5,49	7,36	3,78	48,66
	15	12,54	10,53	8,27	21,50
	30	37,38	19,57	24,10	23,15
	60	68,02	35,66	43,63	22,35
	90	84,39	49,42	54,07	9,39
	120	91,70	61,20	58,73	4,05
MT	5	4,41	6,28	3,09	50,83
	10	14,01	10,64	9,21	13,47
	15	27,01	14,86	17,49	17,71
	30	59,71	26,75	38,34	43,29
	60	84,08	47,39	53,87	13,67
	90	93,09	64,45	59,61	7,51
	120	95,89	78,58	61,39	21,87

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

Método Célula de Fluxo



Célula 22,6 mm

8 mL/min

Filtro de microfibras de vidro 0,7 µm

Metodologias e Racional Técnico

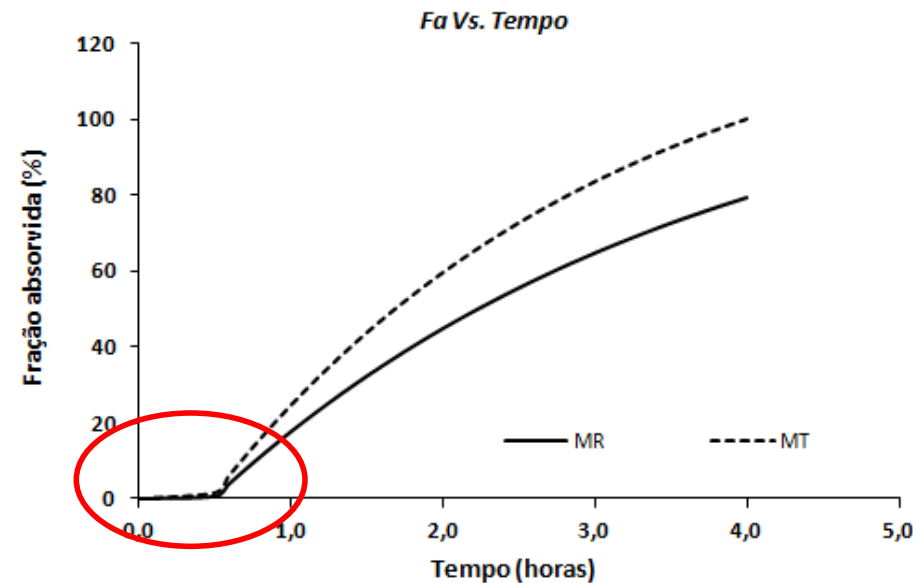
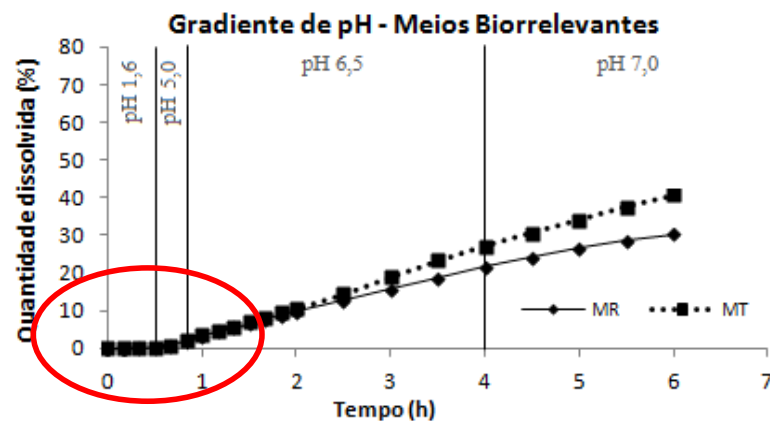
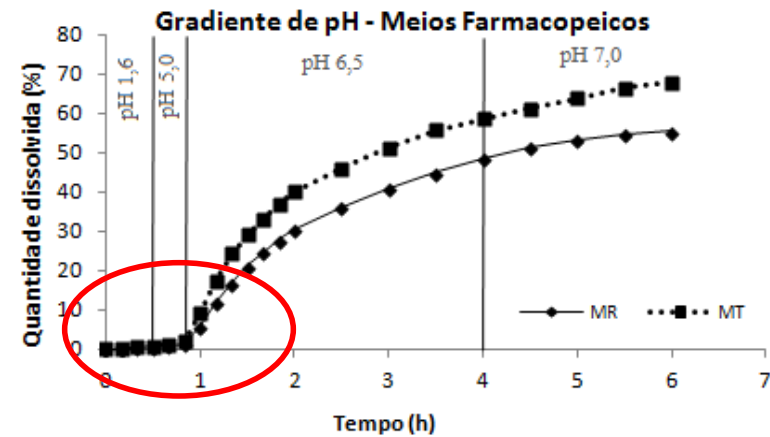
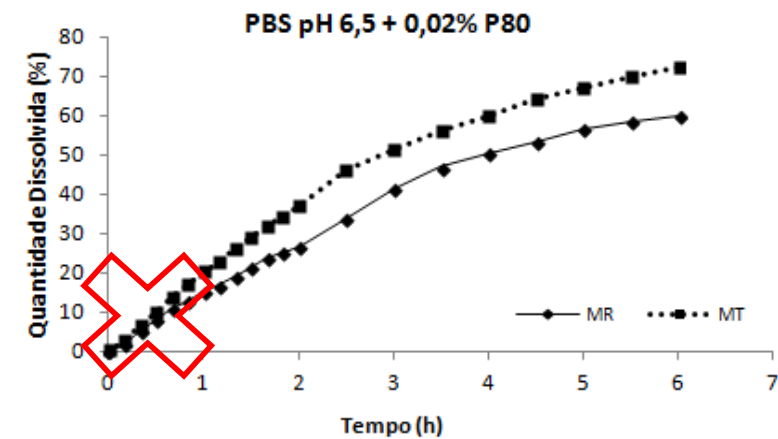
- Estudos de dissolução *in vitro*

Tabela 2: Condições dos métodos utilizados no aparato de célula de fluxo.

Condição	Meio de dissolução	pH	Tempo de Residência (min)
Gradiente de pH Meios biorrelevantes	FaSSGF	1,6	30
	FaSSIF	5,0	20
	FaSSIF	6,5	190
	Half-FaSSIF	7,0	120
Gradiente de pH Meios farmacopeicos	FGS _{sp}	1,6	30
	PBS 0,05M + 0,02% P80	5,0	20
	PBS 0,05M + 0,02% P80	6,5	190
	PBS 0,05M + 0,02% P80	7,0	120
Meio único pH Intestinal	PBS 0,05M + 0,02% P80	6,5	360

**Método
Célula de Fluxo**

Método Célula de Fluxo



CIVIV

Figura 8: Perfis de dissolução em aparato 4 das formulações MR e MT em PBS pH 6,5 + 0,02% P80 e em gradiente de pH empregando meios farmacopeicos e meios biorrelevantes.

Correlação *in vitro* – *in vivo*

AP. 4 - PBS pH 6,5 + 0,02% P80

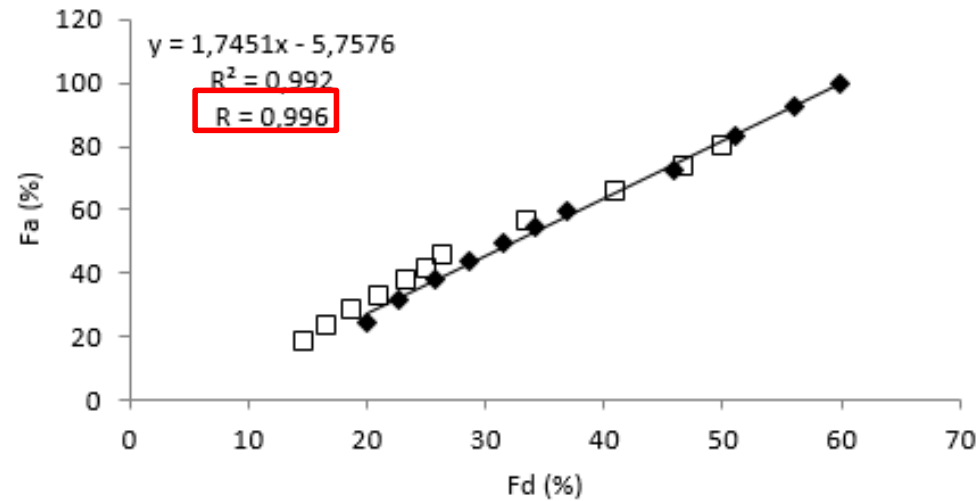
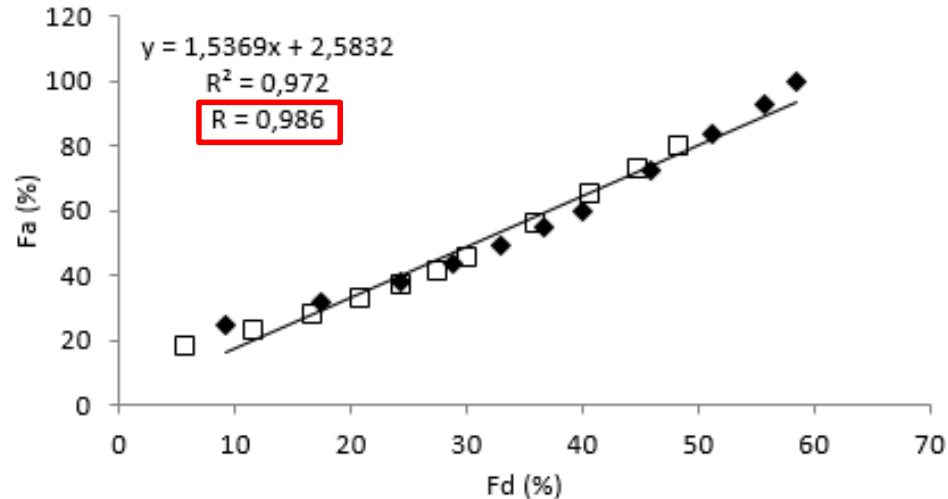
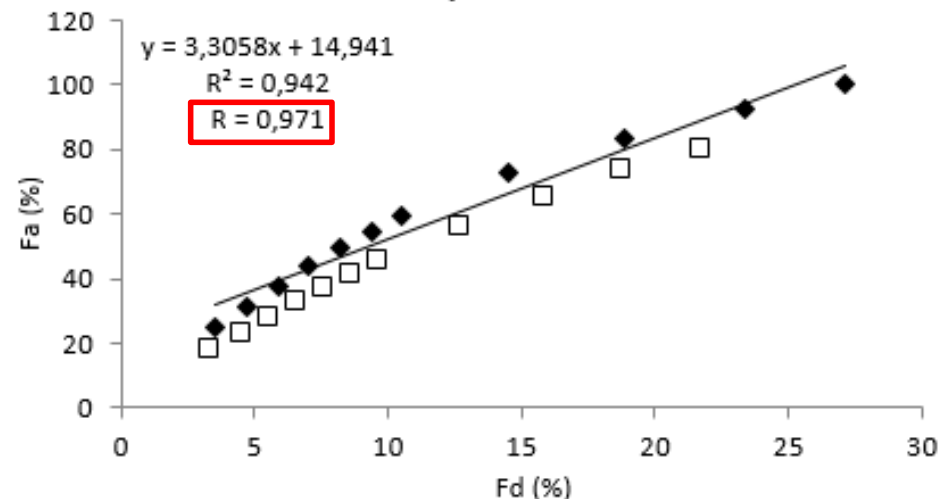


Figura 10: Análise de CIVIV entre fração absorvida de CAN das formulações MR e MT e os dados de dissolução obtidos em aparato 4 / (\square) = MR; (\blacklozenge) = MT.

AP. 4 - Gradiente de pH - Meios Farmacopêicos



AP. 4 - Gradiente de pH - Meios Biorrelevantes



Correlação *in vitro* – *in vivo*

Tabela 9: Validação interna da correlação proposta utilizando a equação de correlação para se obter a fração da dose absorvida – Aparato 4 – Gradiente de pH – Meios Biorrelevantes.

	Tempo (h)	FD	FA Calculada	FA Predita	Desvio %
MR	1,00	3,38	17,91	26,125	45,87
	1,17	4,53	23,08	29,903	29,59
	1,33	5,59	27,98	33,422	19,45
	1,50	6,60	32,63	36,755	12,63
	1,67	7,66	37,05	40,258	8,66
	1,83	8,68	41,24	43,631	5,79
	2,00	9,67	45,23	46,893	3,69
	2,50	12,74	56,00	57,049	1,87
	3,00	15,88	65,24	67,446	3,39
	3,50	18,77	73,15	76,995	5,25
	4,00	21,72	79,94	86,738	8,50
MT	1,00	3,52	24,75	26,588	7,41
	1,17	4,73	31,53	30,588	2,98
	1,33	5,88	37,88	34,388	9,22
	1,50	7,03	43,85	38,182	12,92
	1,67	8,24	49,45	42,171	14,71
	1,83	9,40	54,70	46,004	15,90
	2,00	10,52	59,63	49,702	16,66
	2,50	14,54	72,70	63,003	13,34
	3,00	18,90	83,53	77,427	7,31
	3,50	23,39	92,52	92,270	0,27
	4,00	27,08	100,00	104,469	4,47

Correlação *in vitro* – *in vivo*

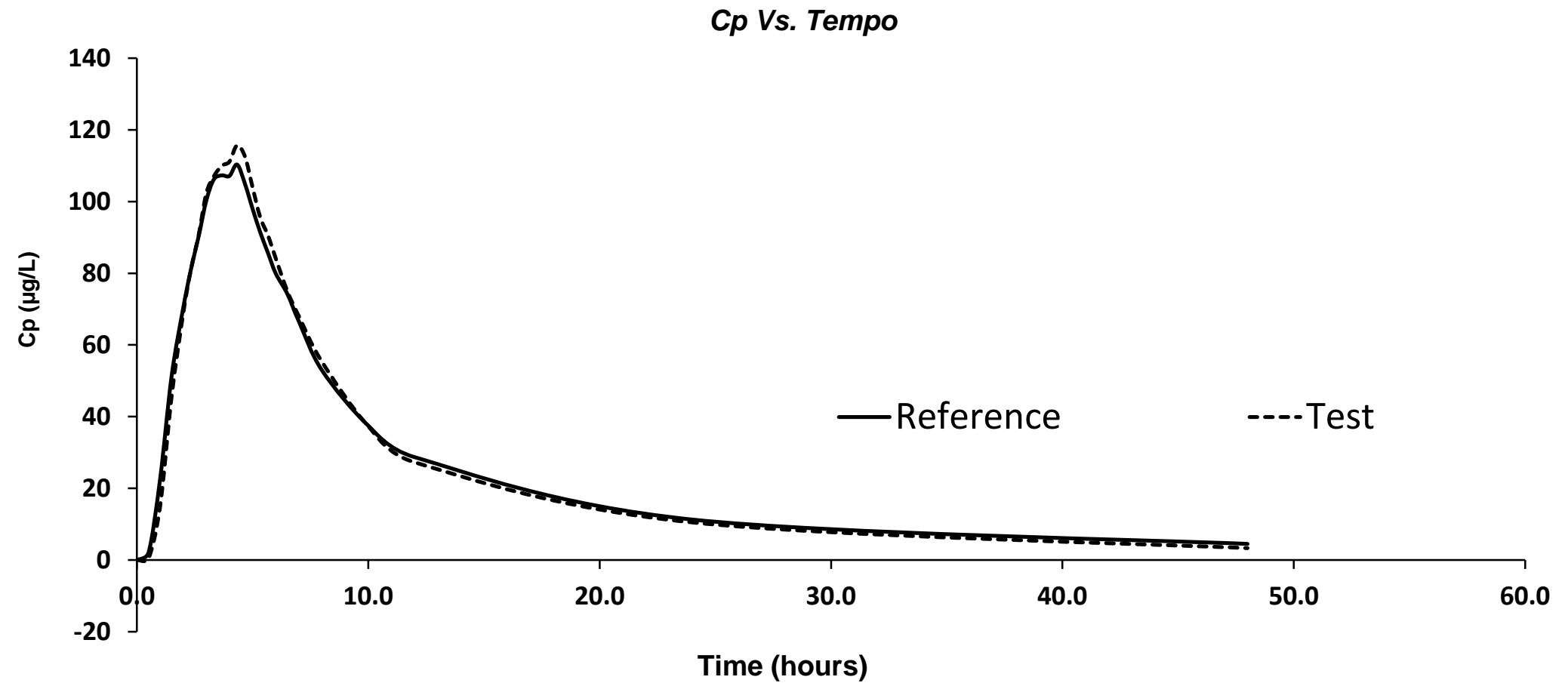
Tabela 10: Validação interna da correlação proposta utilizando a equação de correlação para se obter a fração da dose absorvida – Aparato 4 – PBS + 0,02% P80.

	Tempo (h)	FD	FA Calculada	FA Predita	Desvio %
MR	1,00	14,90	17,91	20,24	13,02
	1,17	16,76	23,08	23,49	1,80
	1,33	18,85	27,98	27,13	3,03
	1,50	21,26	32,63	31,34	3,97
	1,67	23,51	37,05	35,26	4,82
	1,83	25,23	41,24	38,26	7,23
	2,00	26,44	45,23	40,38	10,71
	2,50	33,70	56,00	53,06	5,26
	3,00	41,13	65,24	66,02	1,20
	3,50	46,82	73,15	75,94	3,82
MT	4,00	50,19	79,94	81,83	2,35
	1,00	20,01	24,75	29,16	17,79
	1,17	22,77	31,53	33,98	7,78
	1,33	25,78	37,88	39,24	3,58
	1,50	28,69	43,85	44,30	1,04
	1,67	31,52	49,45	49,25	0,40
	1,83	34,24	54,70	53,99	1,29
	2,00	36,89	59,63	58,61	1,72
	2,50	45,89	72,70	74,32	2,23
	3,00	51,11	83,53	83,44	0,11
	3,50	55,99	92,52	91,95	0,61
	4,00	59,90	100,00	98,77	1,23

Tabela 11: Validação interna da correlação proposta utilizando a equação de correlação para se obter a fração da dose absorvida – Aparato 4 – Gradiente de pH – Meios Farmacopeicos.

	Tempo (h)	FD	FA Calculada	FA Predita	Desvio %
MR	1,00	5,82	17,79	11,521	35,24
	1,17	11,78	22,92	20,693	9,72
	1,33	16,79	27,79	28,381	2,12
	1,50	21,02	32,41	34,895	7,65
	1,67	24,55	36,80	40,307	9,52
	1,83	27,68	40,97	45,126	10,15
	2,00	30,17	44,92	48,945	8,95
	2,50	36,12	55,63	58,089	4,42
	3,00	40,91	64,80	65,460	1,02
	3,50	44,90	72,66	71,589	1,48
MT	4,00	48,53	79,41	77,172	2,82
	1,00	9,19	24,75	16,707	32,51
	1,17	17,38	31,53	29,292	7,09
	1,33	24,25	37,88	39,850	5,19
	1,50	28,89	43,85	46,982	7,15
	1,67	33,05	49,45	53,379	7,95
	1,83	36,75	54,70	59,057	7,96
	2,00	39,98	59,63	64,024	7,36
	2,50	45,99	72,70	73,268	0,78
	3,00	51,20	83,53	81,273	2,70
	3,50	55,72	92,52	88,224	4,65
	4,00	58,46	100,00	92,428	7,57

Novo resultado



Conclusões – Capítulo 1

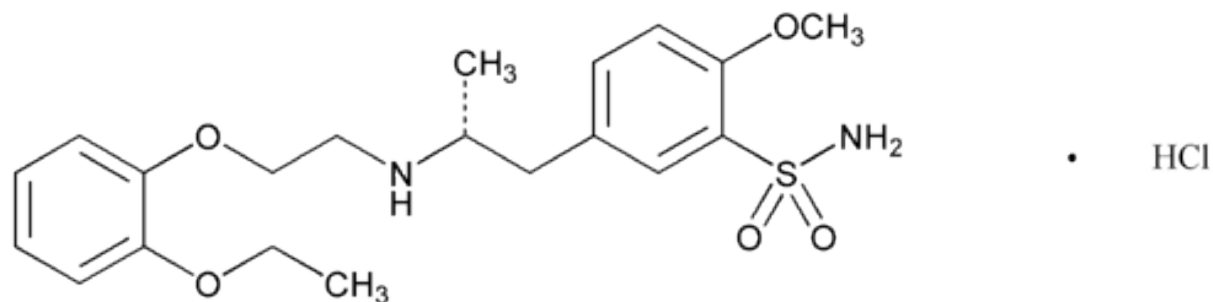
- As condições metodológicas de dissolução empregando aparato de célula de fluxo geraram resultados mais próximos do comportamento *in vivo*;
- Neste caso, a utilização de meios biorrelevantes não gerou resultados satisfatórios nas condições avaliadas;
- Após aplicação de CIVIV, as configurações utilizando PBS + 0,02% P80, com ou sem gradiente de pH, foram as que apresentaram dissolução de CAN mais próximas às quantidades absorvidas no estudo de bioequivalência;

CAPÍTULO 2

Aplicação de um Método de Dissolução Biorrelevante na Predição do Impacto da Administração de Tansulosina Cápsulas de Liberação Modificada com Alimentos.

Fábio Pinheiro de Souza, Jaison Carlosso Machado e Nadia Maria Volpato.

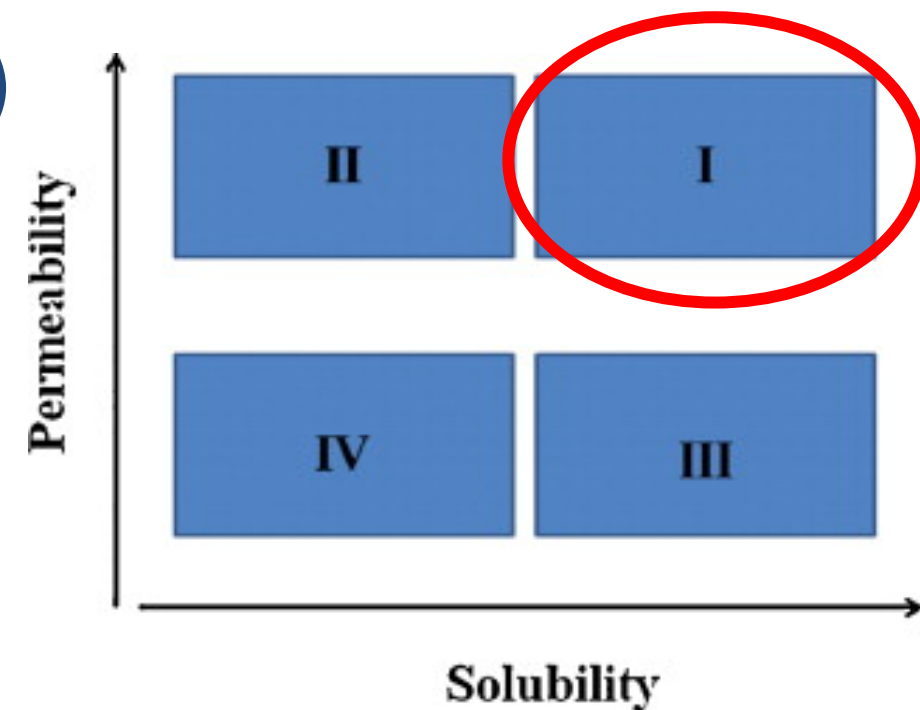
Cloridrato de Tansulosina (TAN)



Cápsulas Contendo Microgrânulos (0,4 mg) de **Liberção Modificada**



Dissolução é o passo limitante para a absorção



ASC = 30% > em Jejum

C_{max} = 70% > em Jejum



Efeitos Adversos

Efeito dos Alimentos

Induz alterações no TGI

- Tempo de esvaziamento gástrico;
- Mobilidade intestinal;
- Estresse mecânico;
- Conteúdo do lúmen;
- pH;
- Viscosidade;
- Força iônica;
- Osmolaridade;
- Secreções (sais biliares, enzimas digestivas, etc.).

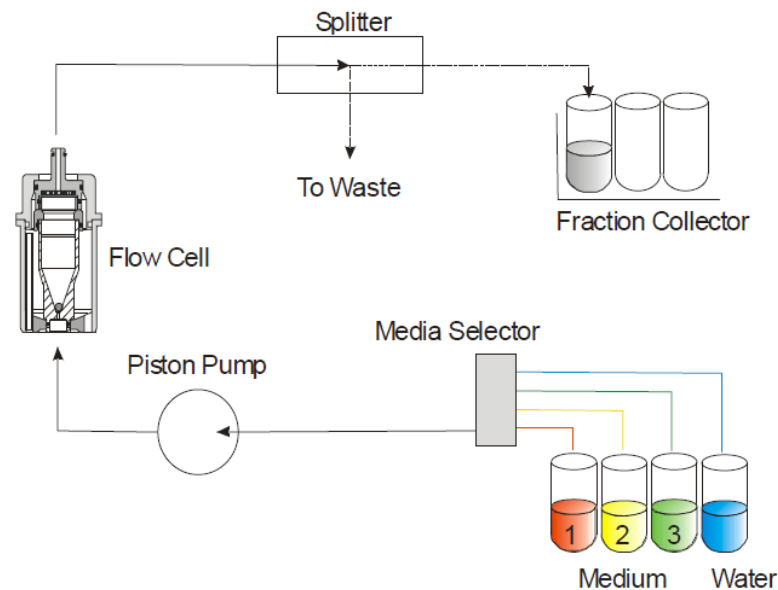
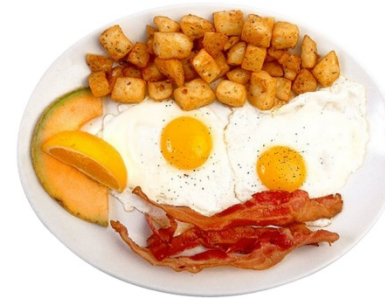


Pode acelerar ou retardar a dissolução e consequentemente a absorção

Efeito dos Alimentos – Como simular *in vitro*?



pH e composição



Gradiente de pH



Meios Biorrelevantes

Objetivos Específicos

- Desenvolver metodologias de dissolução em aparato 4 para TAN cápsulas de liberação modificada, simulando condições pré e pós-prandiais.
- Tratar os dados de biodisponibilidade de uma formulação de TAN administrada nas condições pré e pós-prandiais.
- Avaliar comparativamente os perfis farmacocinéticos da TAN nas duas condições e os perfis de dissolução *in vitro* estabelecendo uma relação entre os dados.

Estudo de Biodisponibilidade

Tabela 4: Estatísticas das Medidas Farmacocinéticas do MRF em Estado de Jejum.

Medida Farmacocinética	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Erro-Padrão	CV (%)	Mínimo	Máximo
$T_{\text{máx}}$ (h)	5,2	4,8	1,12	0,204	0,217	3,0	7,0
$C_{\text{máx}}$ (ng.mL ⁻¹)	17,03	17,25	4,14	0,7566	0,243	9,73	29,01
K_{el} (h ⁻¹)	0,068	0,069	0,02	0,0031	0,253	0,040	0,122
$T_{1/2}$ (h)	10,9	10,0	2,77	0,5065	0,255	5,7	17,3
ASC_{0-t} (ng.h.mL ⁻¹)	206,27	199,67	58,18	10,6229	0,282	109,08	366,18
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h.mL ⁻¹)	212,74	204,26	58,86	10,7466	0,277	119,91	372,85

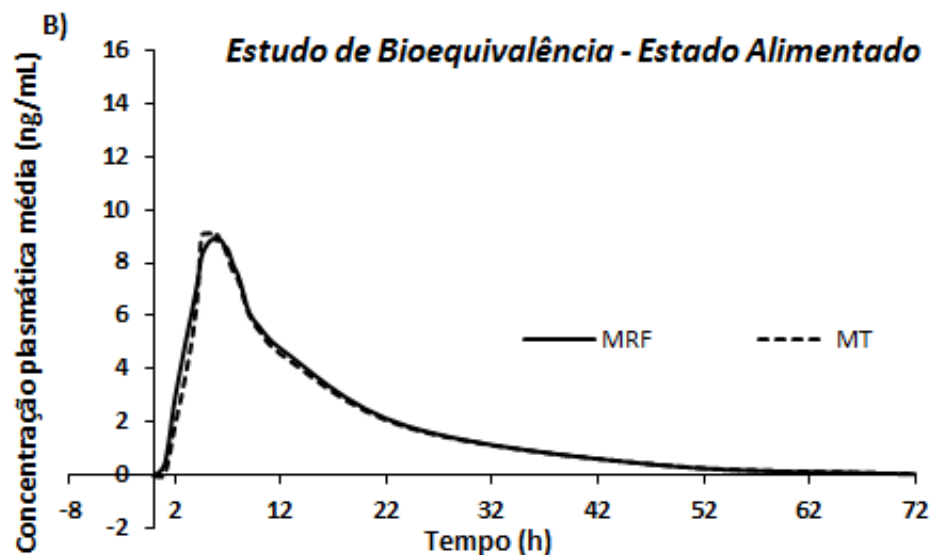
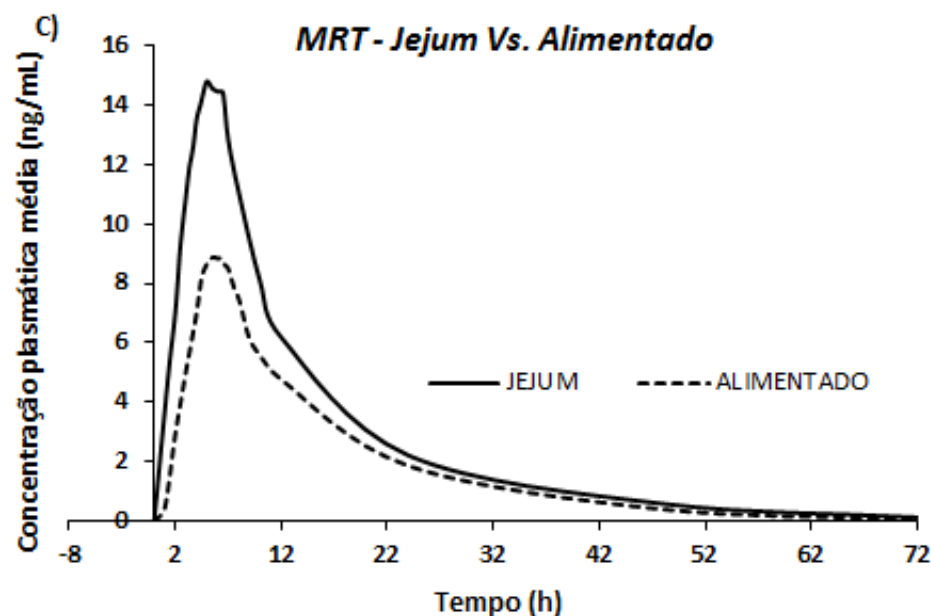
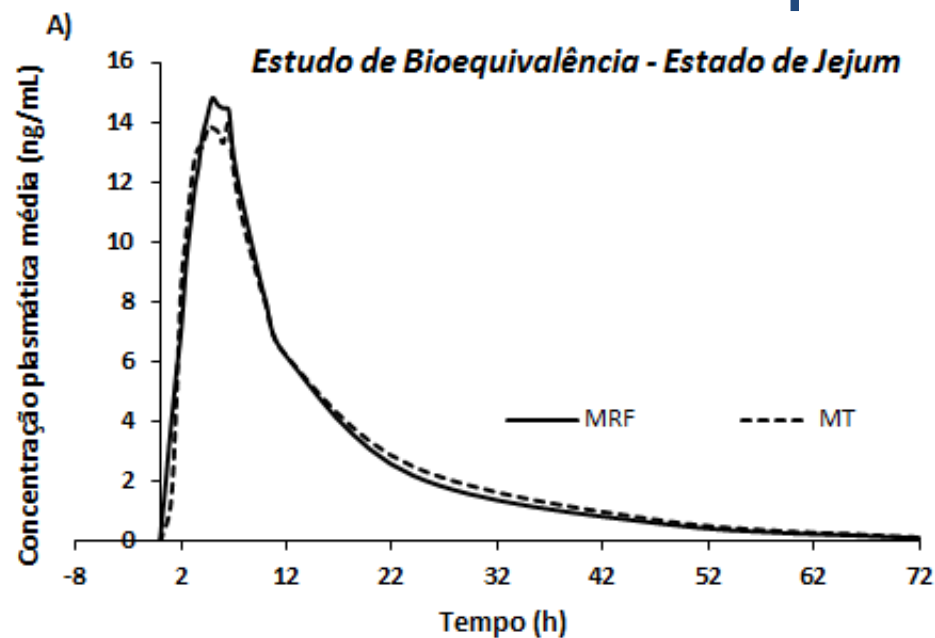
Fonte: Relatório de estudo de bioequivalência de TAN em estado de jejum – P07/11.

Tabela 5: Estatísticas das Medidas Farmacocinéticas do MRF em Estado Alimentado.

Medida Farmacocinética	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Erro-Padrão	CV (%)	Mínimo	Máximo
$T_{\text{máx}}$ (h)	5,2	5,3	1,30	0,2341	0,253	2,0	8,0
$C_{\text{máx}}$ (ng.mL ⁻¹)	10,20	9,09	3,38	0,6064	0,331	5,72	21,67
K_{el} (h ⁻¹)	0,071	0,071	0,02	0,0031	0,240	0,036	0,102
$T_{1/2}$ (h)	10,4	9,7	2,88	0,5164	0,278	6,8	19,0
ASC_{0-t} (ng.h.mL ⁻¹)	135,35	119,53	64,68	11,6177	0,478	53,57	353,44
$ASC_{0-\infty}$ (ng.h.mL ⁻¹)	143,06	125,43	64,82	11,6425	0,453	58,91	360,28

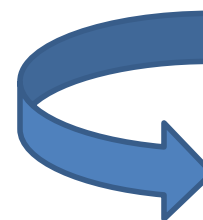
Fonte: Relatório de estudo de bioequivalência TAN em estado alimentado – P03/11.

Estudo de Biodisponibilidade



Modelagem Matemática
Software Scientist® 2.0 (Micromath®)

Modelo de 2 Compartimentos



$$\left(\frac{FA}{FA_{\infty}} \right)_{(t)} = \frac{Cp_{(t)} + K_{10} \cdot [ASC]_0^t + Ct_{(t)}}{(K_{10} \cdot [ASC]_0^{\infty})_{MT}}$$

Método de Loo-Riegelman

Fonte: WOLZT et al., 1998; SHARGEL, 2005; BIOCINESE^{bc}, 2011.

Análise dos dados farmacocinéticos *in vivo*

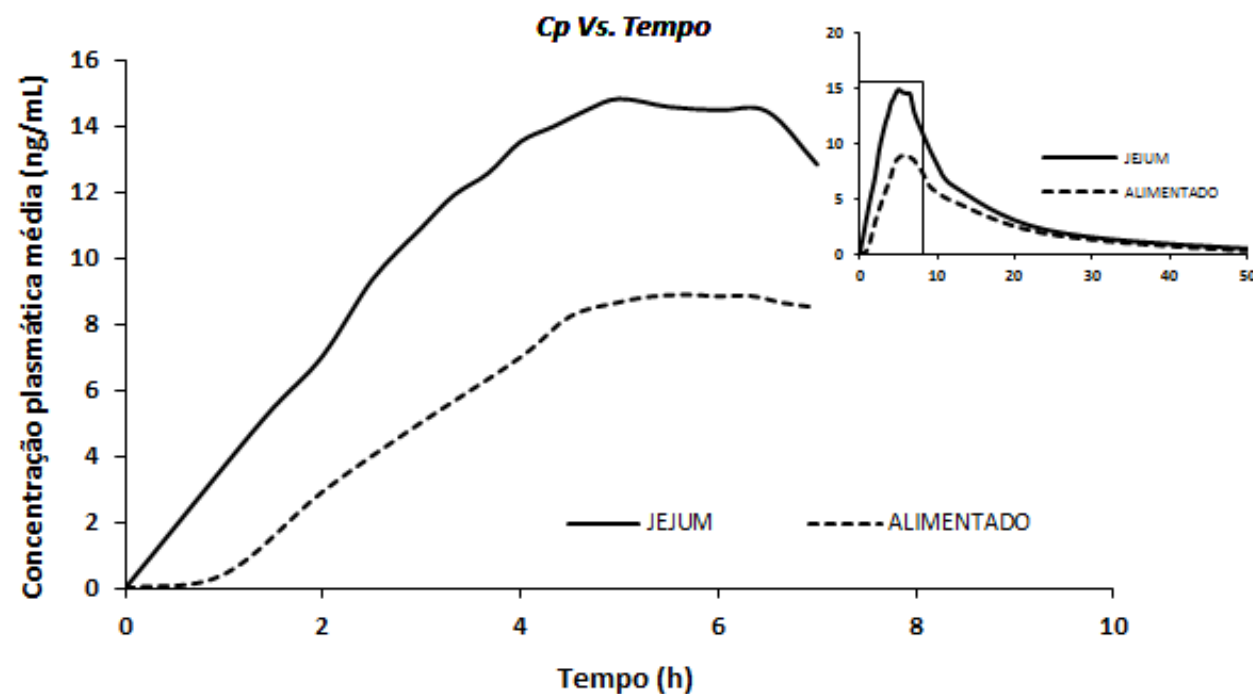


Figura 4: Perfil plasmático médio de TAN com destaque para as primeiras 7 horas.

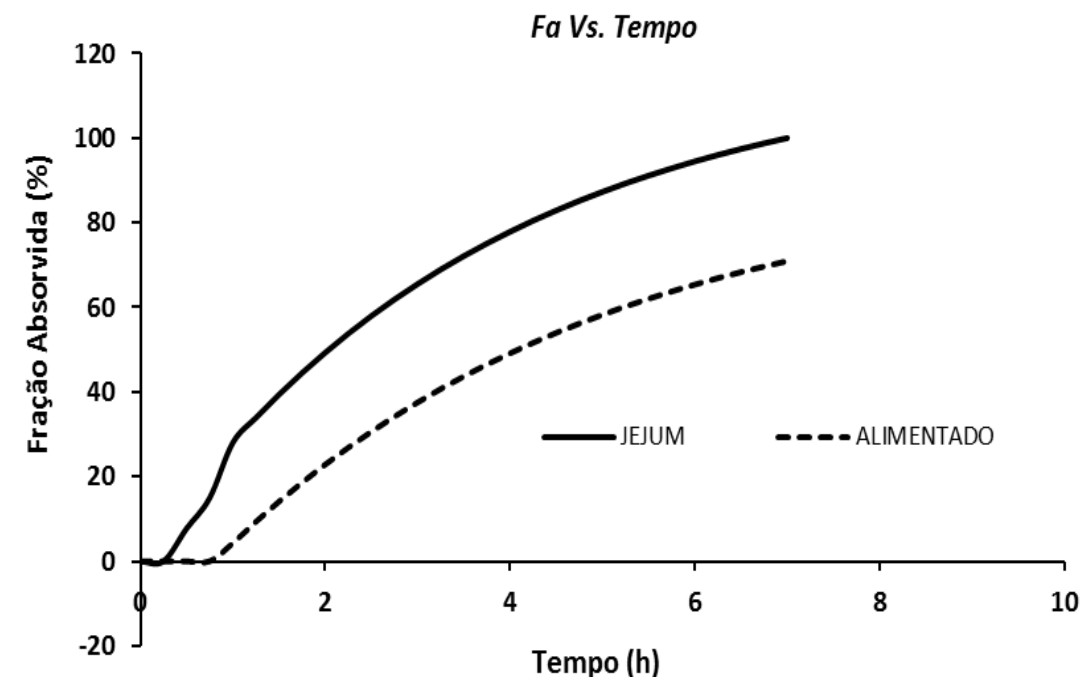


Figura 5: Curva de Fração Absorvida Vs. Tempo para TAN nos estados de jejum e alimentado, após administração do produto MRF.

Metodologias e Racional Técnico

- **Análise Quantitativa**

Dados in vitro



- Coluna Waters Acquity C18 – 50.0 mm x 2,1 mm x 1,7 μ m;
- Fase Móvel: Solução tampão de ácido perclórico (70%)
Acetonitrila (30%)
Fluxo: 0,4 mL/min
- Detector: UV 225 nm
- Volume de injeção: 10 μ L

Dados in vivo: Relatório estatístico BIOCINESE (2011)

Tabela 1: Meios de dissolução simulando condição pré-prandial no TGI.

Composto	FGS _{sp}	FaSSIF	Half-FaSSIF ^b	Branco FaSSIF	SCoF
NaTC ^a (mM)	-	3	1,5	-	-
Lecitina (mM)	-	0,75	0,375	-	-
NaOH (mM)	-	8,7	8,7	8,7	157
NaCl (mM)	34,2	105,85	105,85	105,85	-
Ácido acético (mM)	-	-	-	-	170
Fosfato de sódio dibásico (mM)	-	28,65	28,65	28,65	-
pH	1,6	6,5	7,2	7,5	5,8

^a NaTC = Taurocolato de sódio^b Concentração de sais biliares modificada**Tabela 2:** Meios de dissolução simulando condição pós-prandial no TGI.

Composto	FGS _{sp}	FeSSIF	Half-FeSSIF ^b	Branco FaSSIF	SCoF
NaTC ^a (mM)	-	15	7,5	-	-
Lecitina (mM)	-	3,75	1,875	-	-
NaOH (mM)	-	101	101	8,7	157
NaCl (mM)	34,2	173	173	105,85	-
Ácido acético (mM)	-	144	144	-	170
Fosfato de sódio dibásico (mM)	-	-	-	28,65	-
pH	2,0	5,0	6,5	7,5	5,8

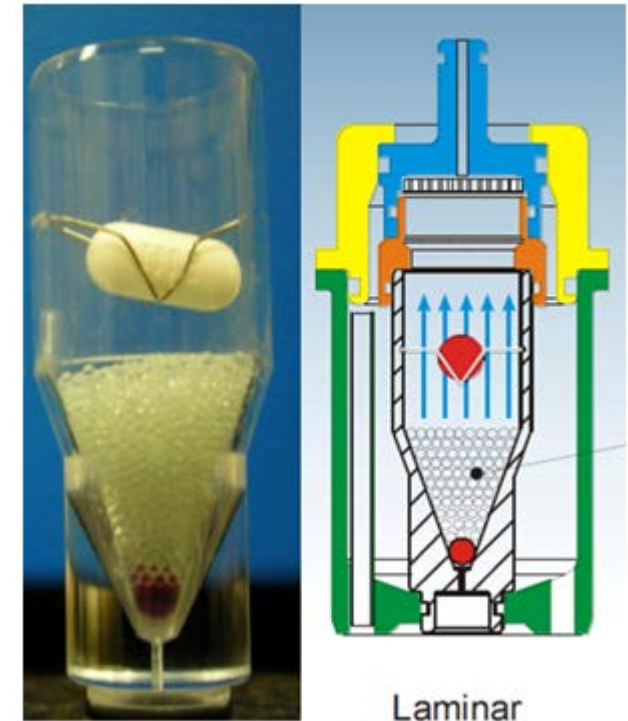
^a NaTC = Taurocolato de sódio^b Concentração de sais biliares modificada

Meios de Dissolução Biorrelevantes

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

Método Célula de Fluxo



Célula 22,6 mm

8 e 16 mL/min

Filtro de microfibras de vidro 2,7 µm

Metodologias e Racional Técnico

- Estudos de dissolução *in vitro*

Tabela 3: Condições dos métodos utilizados no aparato de célula de fluxo simulando as condições pré e pós-prandial.

Segmento do TGI	Meio de dissolução	pH	Tempo de Residência (min)
<i>Condição Pré-prandial</i>			
Estômago	FGS _{sp}	1,6	30
Duodeno/Jejuno	FaSSIF	6,5	90
Jejuno/Íleo proximal	Half-FaSSIF	7,2	45
Íleo Distal	Branco FaSSIF	7,5	45
Cólon	SCoF	5,8	120
<i>Condição Pós-prandial</i>			
Estômago	FGS _{sp}	2,0	120
Duodeno/Jejuno	FeSSIF	5,0	45
Jejuno/Íleo proximal	Half-FeSSIF	6,5	90
Íleo Distal	Branco FaSSIF	7,5	45
Cólon	SCoF	5,8	120

Método Célula de Fluxo

Resultados *in vitro*

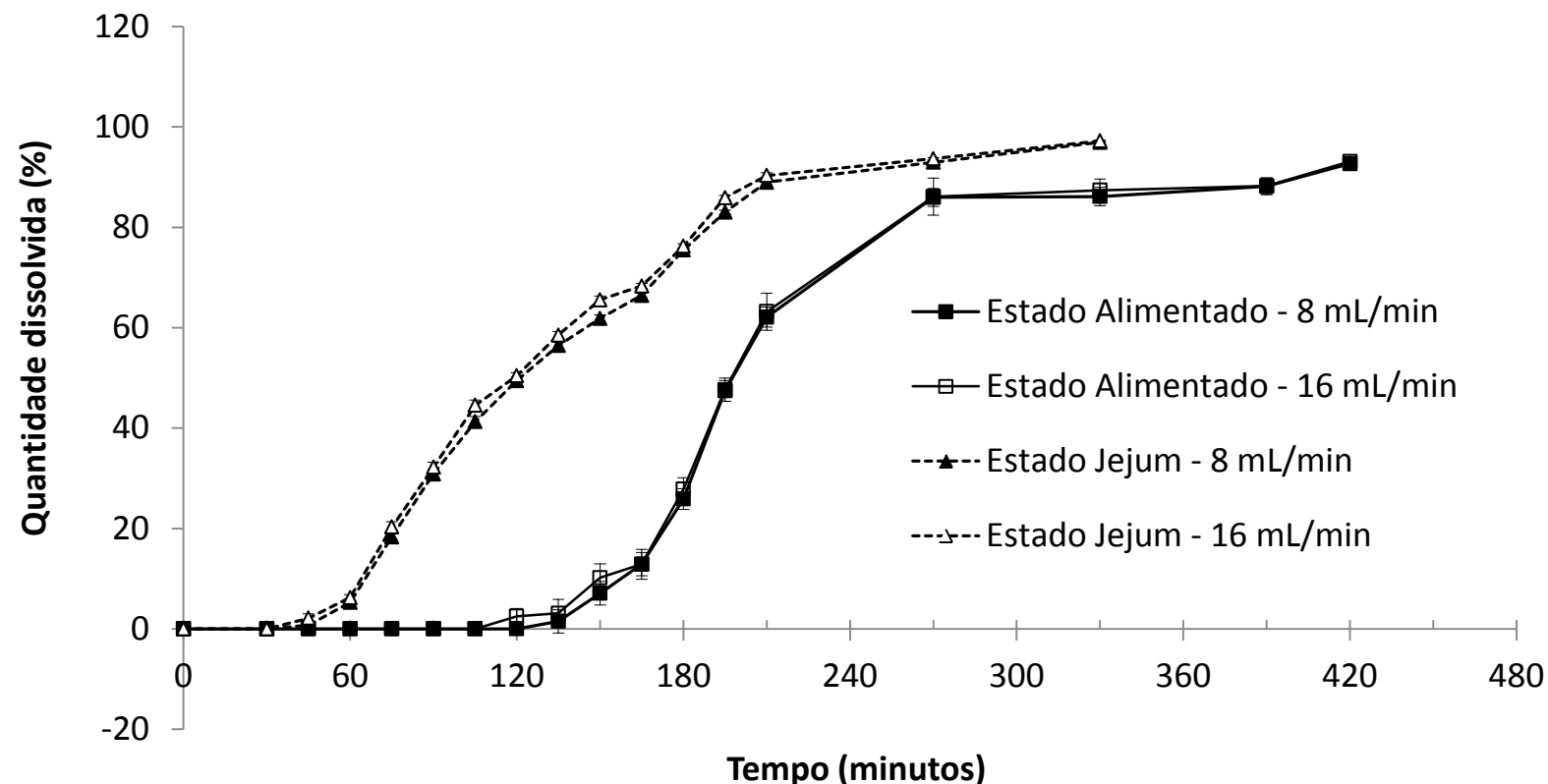


Figura 3: Perfis de dissolução de tansulosina a partir do produto MRF em aparato 4 nas condições que simulam os estados de jejum e alimento nos diferentes fluxos avaliados.

Resultados *in vitro* Vs. Liberação *in vivo*

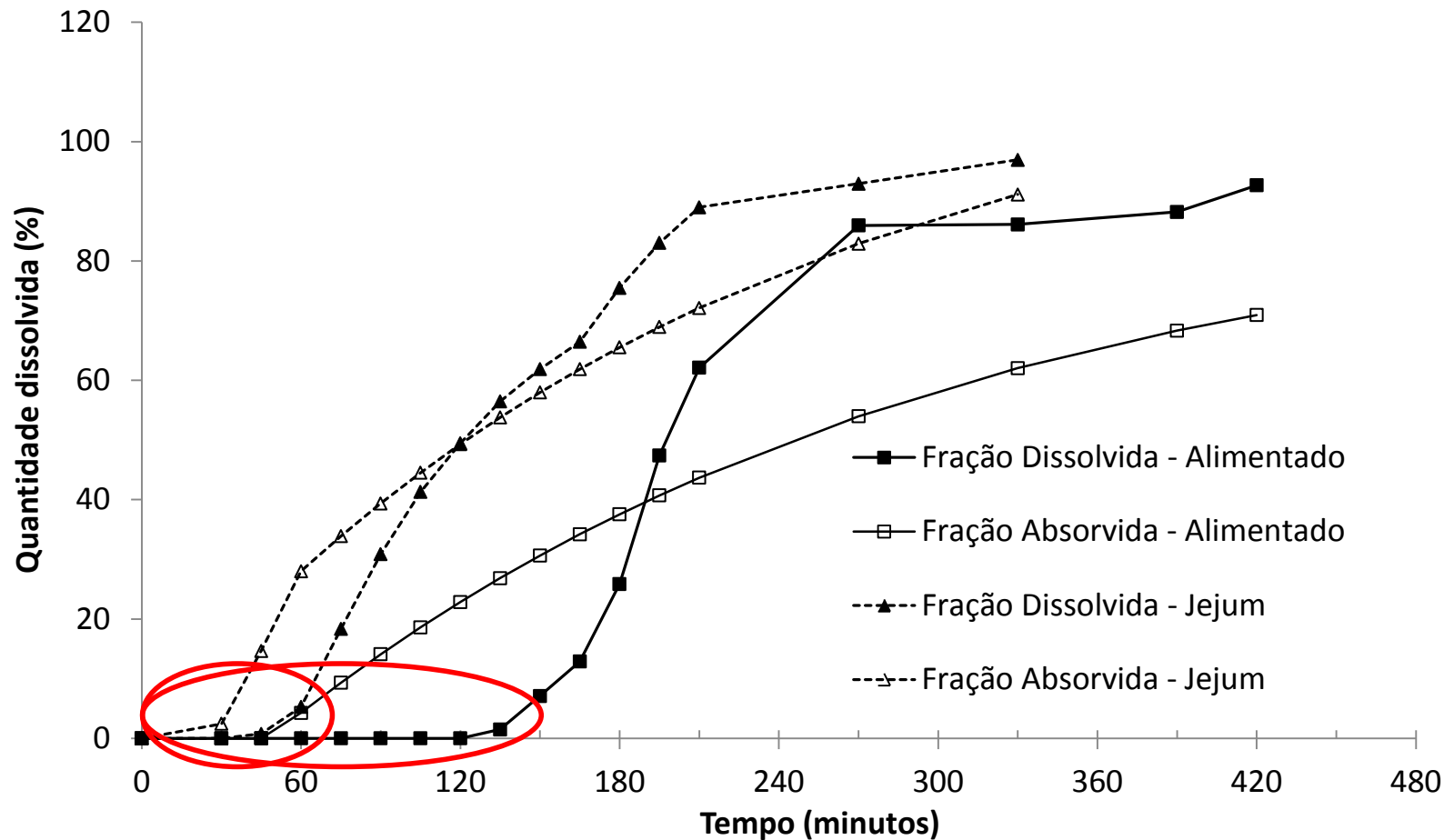


Figura 6: Comparação entre as curvas de fração dissolvida e absorvida simulando estado de jejum e alimentado.

Correlação *in vitro* - *in vivo*

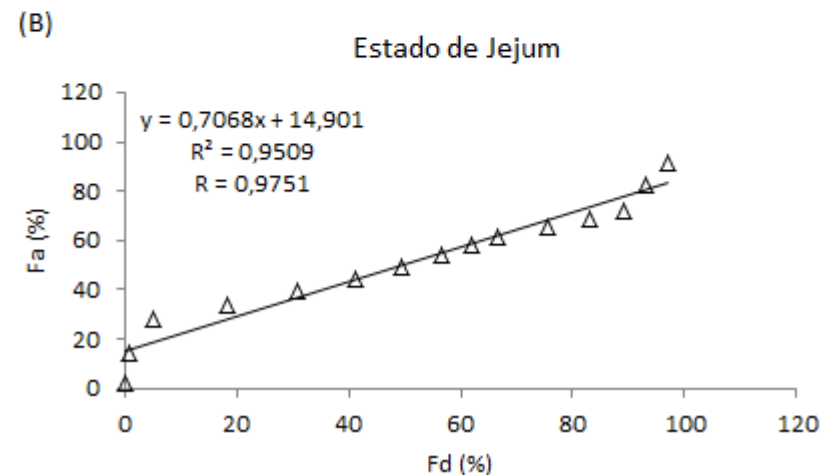
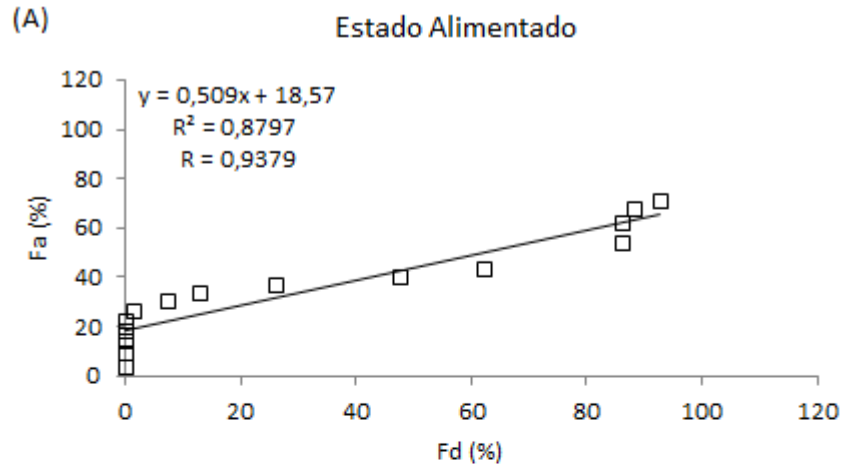


Figura 7: Análise de CIVIV entre os dados de dissolução e os dados de absorção em estado alimentado (A) e jejum (B).

***In vitro* = *t* – 60 min**

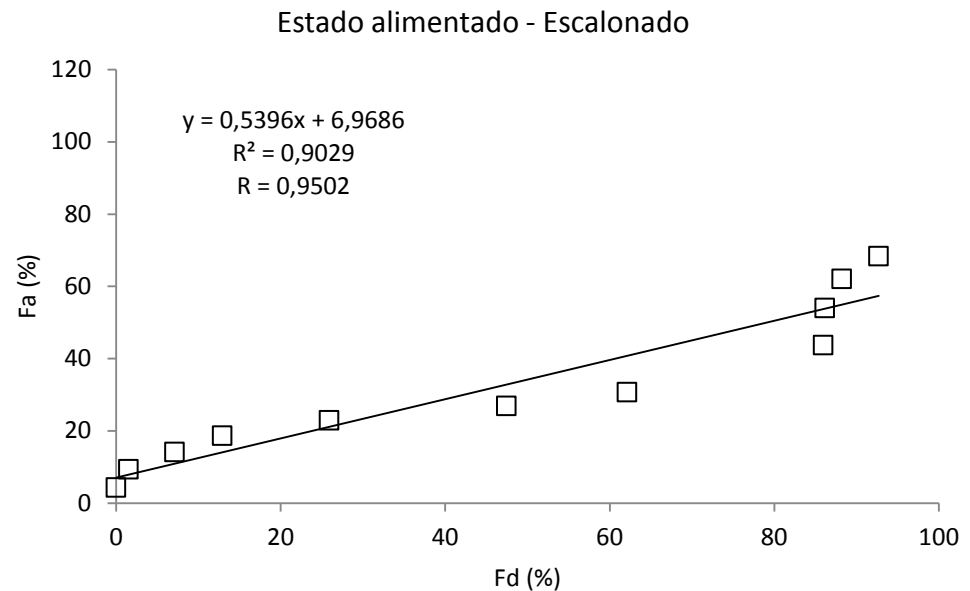
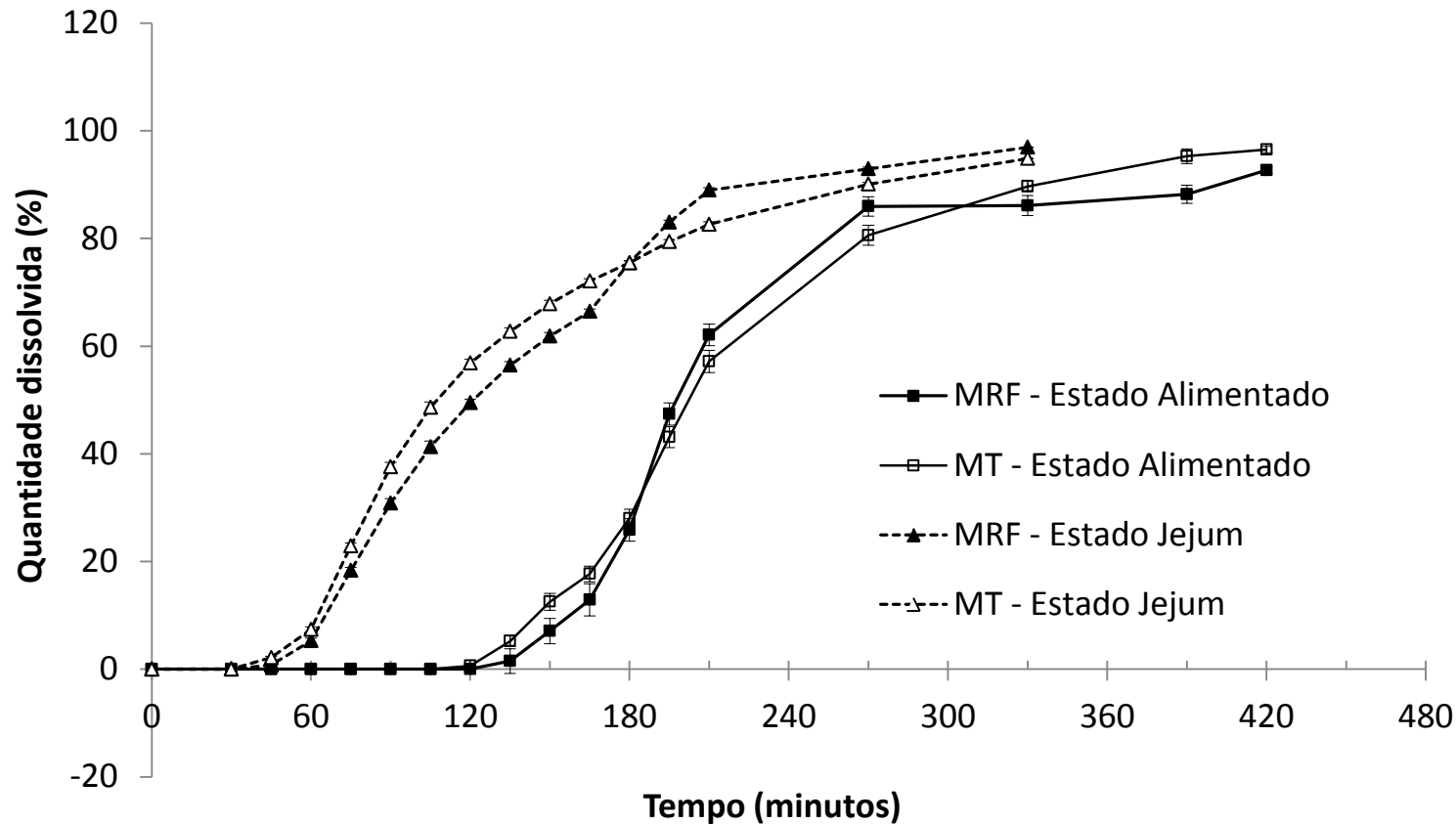


Figura 8: Análise de CIVIV entre os dados de dissolução e os dados de absorção em estado alimentado com escalonamento.

Aplicação do modelo à formulação teste



Jejum

Razão T/R	Média Geométrica	Intervalo de Confiança (90%)	CV (%)
$\text{Ln}(C_{\text{máx}})$	94,78	(87,36%-102,84%)	14,46%
ASC_{0-t}	101,53	(94,25% -109,38%)	24,19%
$\text{ASC}_{0-\infty}$	101,70	(94,47% - 109,48%)	23,33%

Alimentado

Razão T/R	Média Geométrica	Intervalo de Confiança (90%)	CV (%)
$\text{Ln}(C_{\text{máx}})$	104,52	(98,01%-111,46%)	14,96%
ASC_{0-t}	97,88	(92,36% -103,73%)	13,50%
$\text{ASC}_{0-\infty}$	98,36	(93,23% - 103,78%)	12,46%

Figura 9: Cruzamento dos perfis de dissolução de tansulosina a partir do produto MRF e MT em aparato 4 nas condições que simulam os estados de jejum e alimento.

Conclusões – Capítulo 2

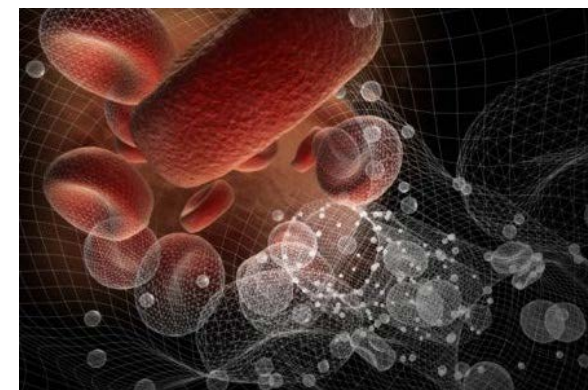
- As condições estabelecidas para os ensaios de dissolução simulando os estados de jejum e alimentado demonstraram ser capazes de discriminar a liberação de TAN com e sem adição de alimentos;
- Os resultados mais promissores foram os resultantes do modelo que simulou o estado de jejum, devido ao grande número de variáveis inerentes quando da coadministração de alimentos;
- As principais diferenças na liberação podem estar relacionadas ao gradiente de pH *in vivo*, o qual sofre alteração quando ocorre administração de alimentos, com um retardo maior na liberação do fármaco nesta condição devido ao aumento do tempo de esvaziamento gástrico, seguida por uma dissolução mais aguda (maior inclinação) após o início da liberação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Biofarmácia
Dissolução/Liberação

Farmacocinética
Variação na concentração
nos fluidos corporais

Farmacodinâmica
Resposta ou Efeito
terapêutico



CONTATO

Fábio Pinheiro de Souza

Pesquisador - PD & I - prati-donaduzzi

fabio.souza@pratidonaduzzi.com.br / fabio29ps@gmail.com

Rua Mitsugoro Tanaka, 145 – Centro Industrial Nilton Arruda

CEP: 85903-630 - Toledo – PR

Telefone: (45) 2103-1222 / (45) 84012760

www.pratidonaduzzi.com.br

