

# 4° SEMINÁRIO DE DISSOLUÇÃO

## USP APARATO 4

---

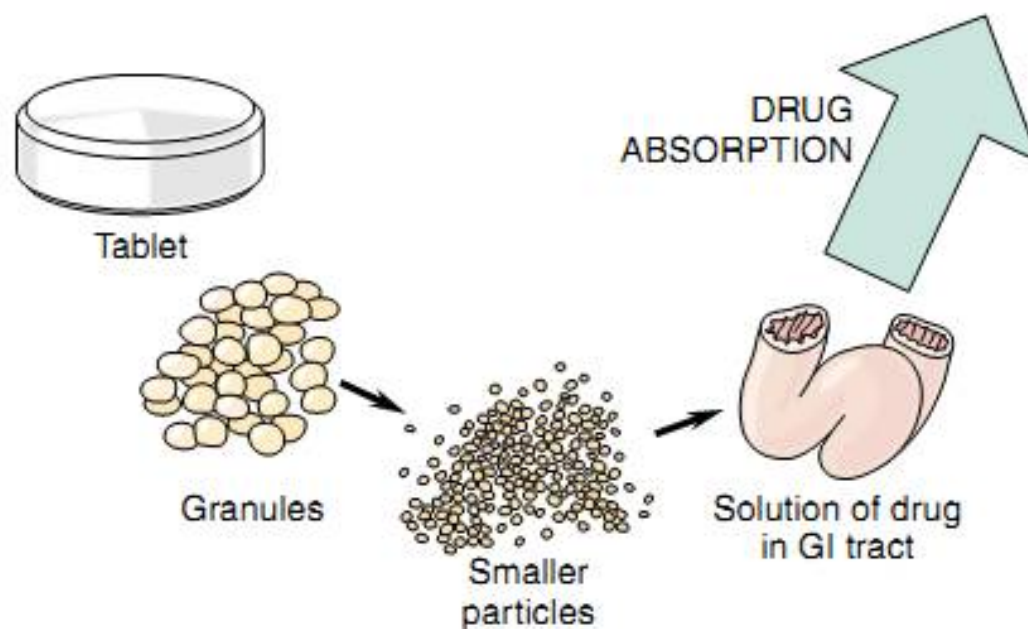
**Aplicações do Aparato IV de Dissolução no Desenvolvimento de  
Medicamentos Genéricos: Aspectos Práticos**

*Fábio Pinheiro de Souza*  
*Pesquisador*

**São Paulo, 19 de Agosto de 2015**

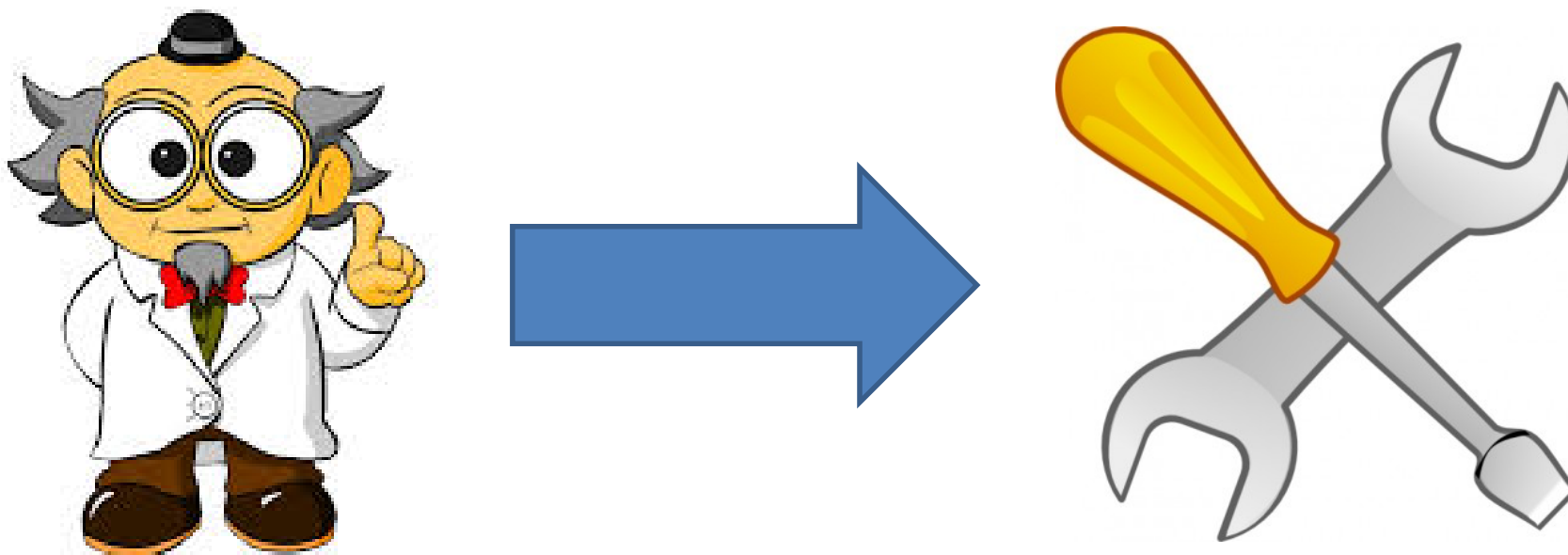
# Fundamento 1

Apenas o que é **dissolvido** pode ser **absorvido**



## Fundamento 2

Apenas o que é **absorvido** pode ser estudado *in vivo*

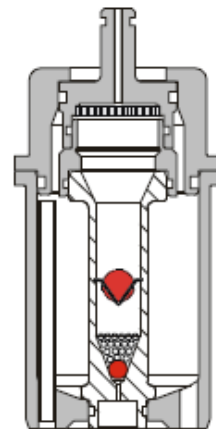


Apenas o que é **dissolvido** pode ser **absorvido**

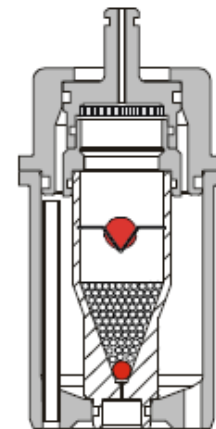
# Ferramentas



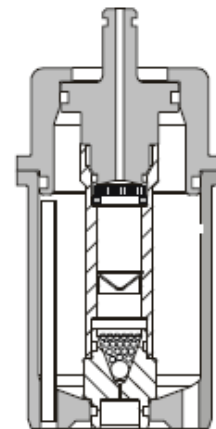
## Células de Fluxo (USP 4)



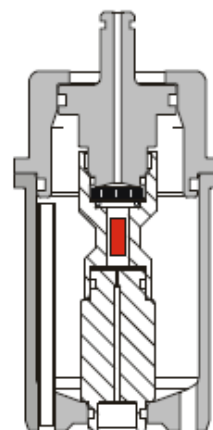
Tablet cell  
12 mm



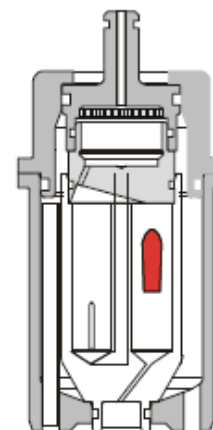
Tablet cell  
22.6 mm



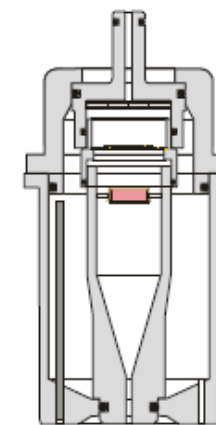
Cell for  
powders  
and granulates



Cell for  
implants



Cell for  
suppositories  
and soft  
gelatin capsules



Cell for  
ointments  
and creams

**De que forma esta importante ferramenta pode ser utilizada na indústria farmacêutica?**



**Quais as aplicações do Aparato USP 4 no desenvolvimento de medicamentos genéricos?**

# Etapas – Desenvolvimento de Medicamentos Genéricos

- Estudo de pré-formulação;
- Desenvolvimento de formulação e correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV);
- Equivalência farmacêutica e Controle de Qualidade.



# Estudo de pré-formulação

*Estágio inicial do desenvolvimento em que as propriedades físico-químicas do fármaco são caracterizados*

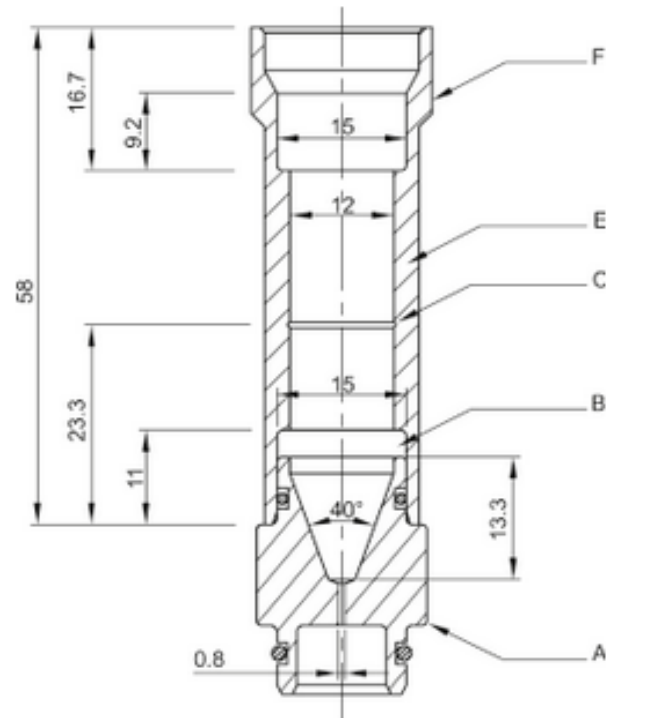
**Os parâmetros comumente avaliados são:**

- Solubilidade
- Comportamento de dissolução
- Estabilidade
- Coeficiente de partição
- Constante de ionização ( $pK_a$ )
- Propriedades do estado sólido como o hábito cristalino, polimorfismo, molhabilidade, tamanho e forma de partícula e outras propriedades mecânicas.



**2.9.43. APPARENT DISSOLUTION**

# Ph. Eur. Method 2.9.43 – Apparent Dissolution

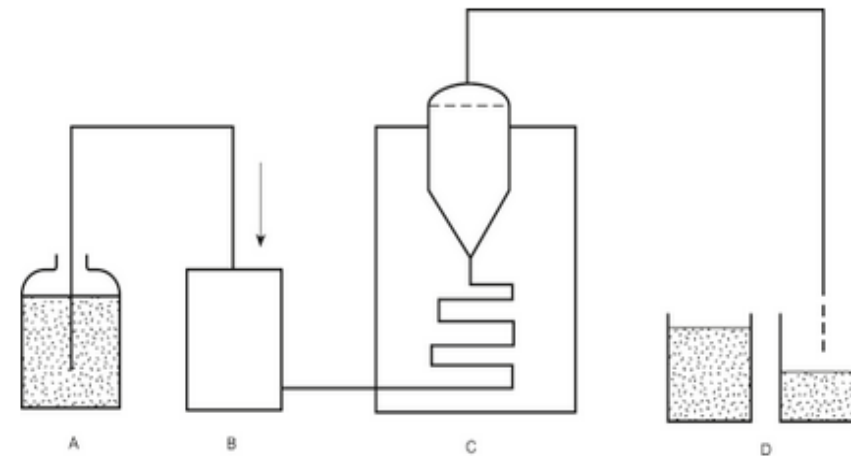


A. lower part  
B. sieve

C. clip  
D. insert

E. middle part  
F. upper part

Figure 2.9.43.-2. – Flow-through cell  
Dimensions in millimetres

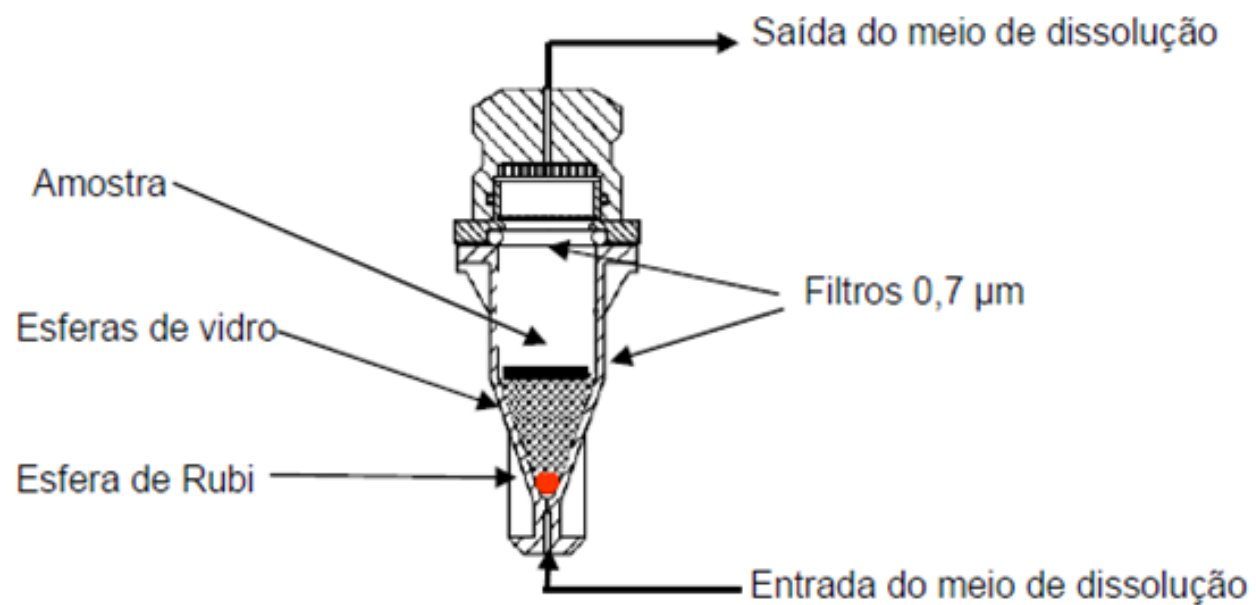


A. reservoir for dissolution B. pump C. thermostatically controlled flow-through cell and filter D. collecting vessels for analysis

Figure 2.9.43.-1. – Flow-through apparatus



# *Dissolução Aparente*



# Dissolução Aparente

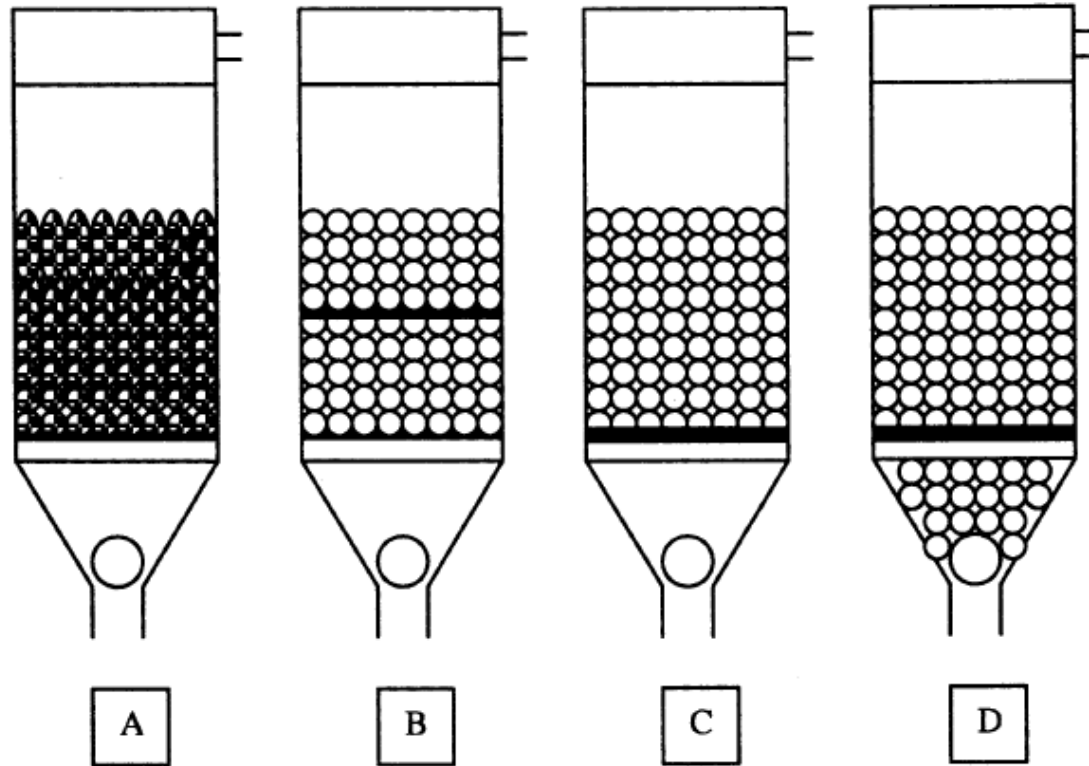
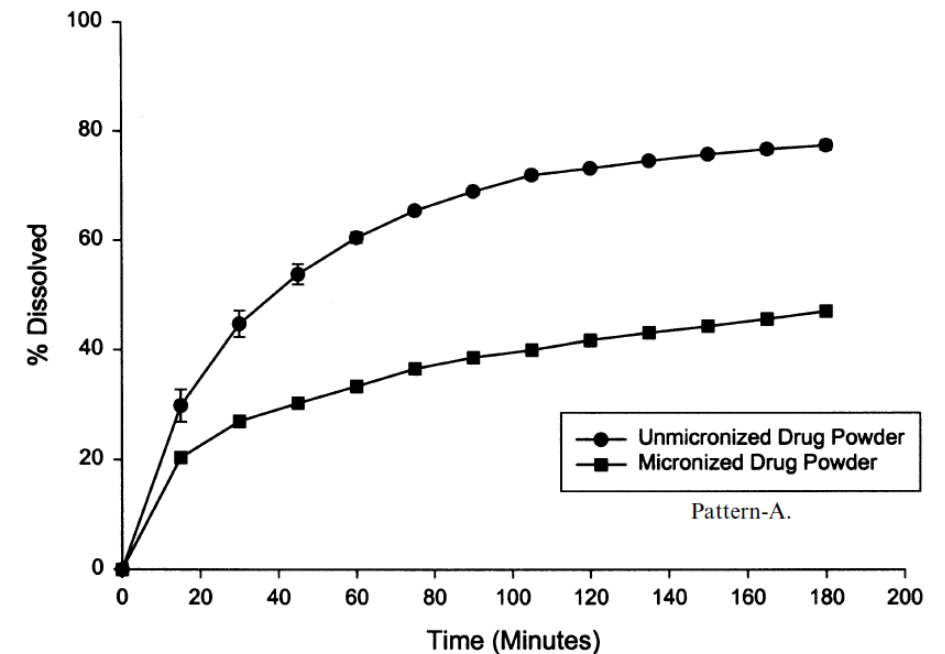
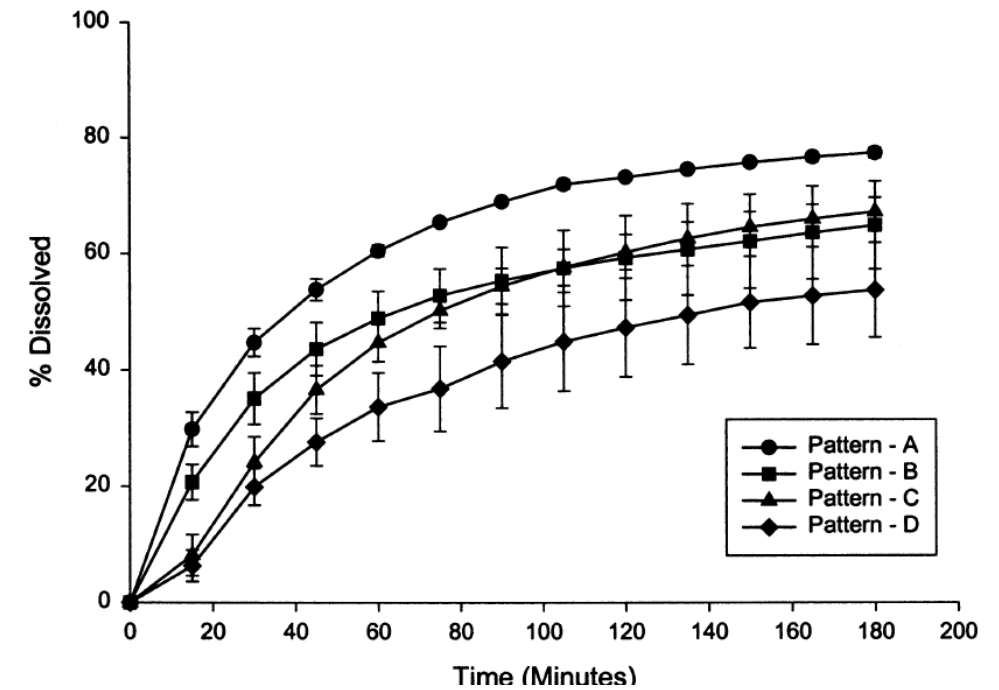


Fig. 3. Schematic diagrams showing the position of drug in the flow-through cell.



# Dissolução Aparente

*Suspensão contendo 0,3% HPMC e 0,2% Tween 80, a uma concentração de 10 mg de fármaco para 1 mL de suspensão.*

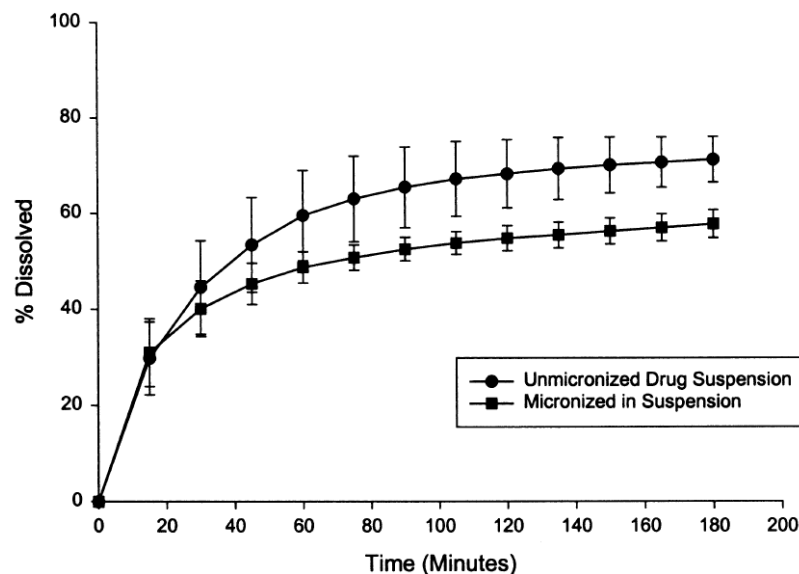


Fig. 6. Dissolution profiles of micronized and unmicronized drug in suspension ( $n = 3$ ).

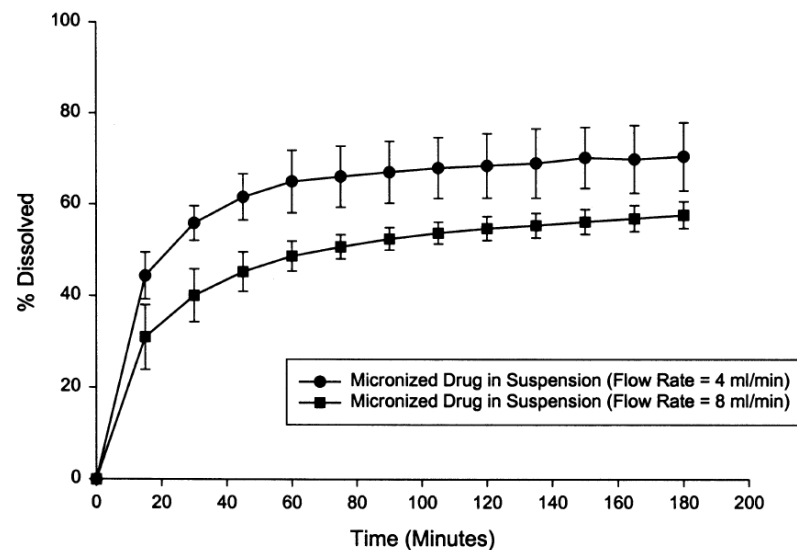
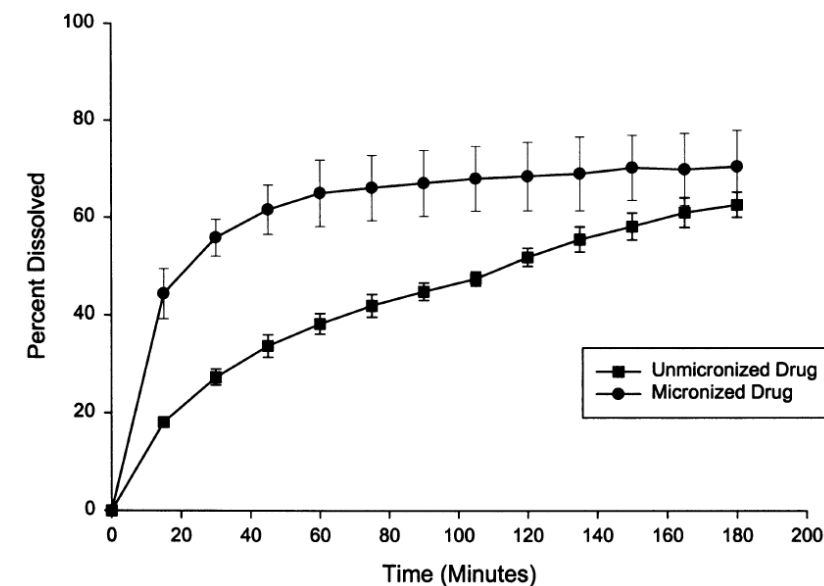
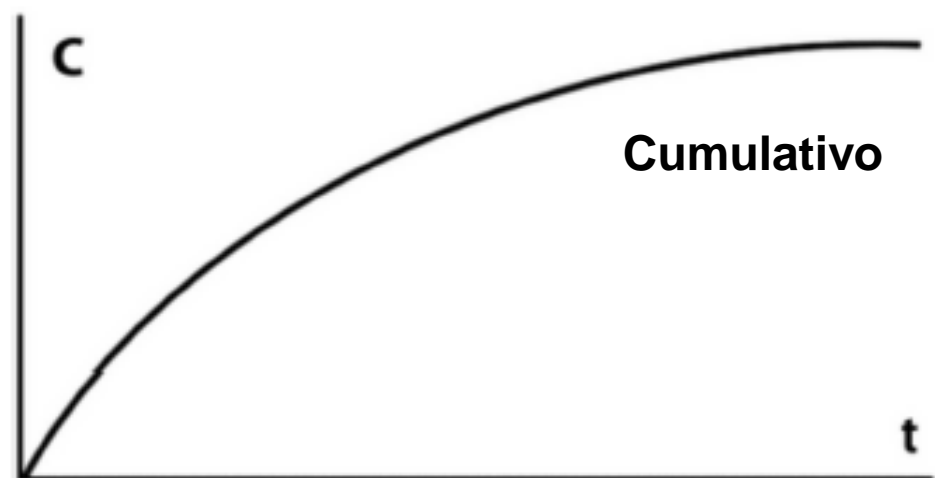
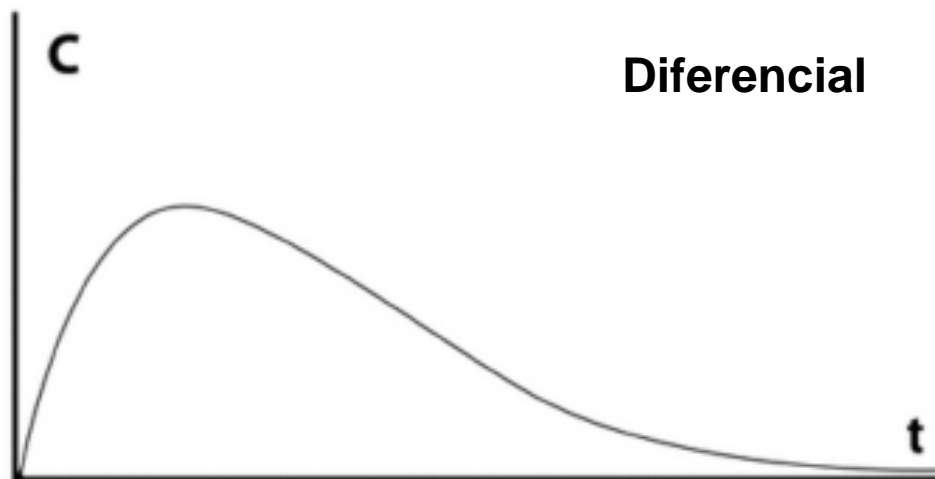


Fig. 7. Dissolution profiles comparing micronized drug in suspension using flow rates of 4 and 8 ml/min ( $n = 3$ ).



***Pode-se utilizar dispersões em celulose ou outros excipientes***

# Dissolução Aparente – Tratamento de Dados



Planilha de Resultados						
Tempos de Coleta (Min)						
	10	20	30	40	50	60
Célula 1	2817545	1598958	1245401	808299	864547	767019
Célula 2	2902507	1683227	1256512	807039	955055	854516
Célula 3	2989203	1801896	1362598	873311	950002	897493
Célula 4	3088601	1732609	1386494	860400	972086	869825
Célula 5	2968138	1689896	1288674	853668	919124	805657
Célula 6	3079379	1754466	1354918	940222	935837	786113
Célula 7	2968019	1682608	1308822	817176	877498	863385

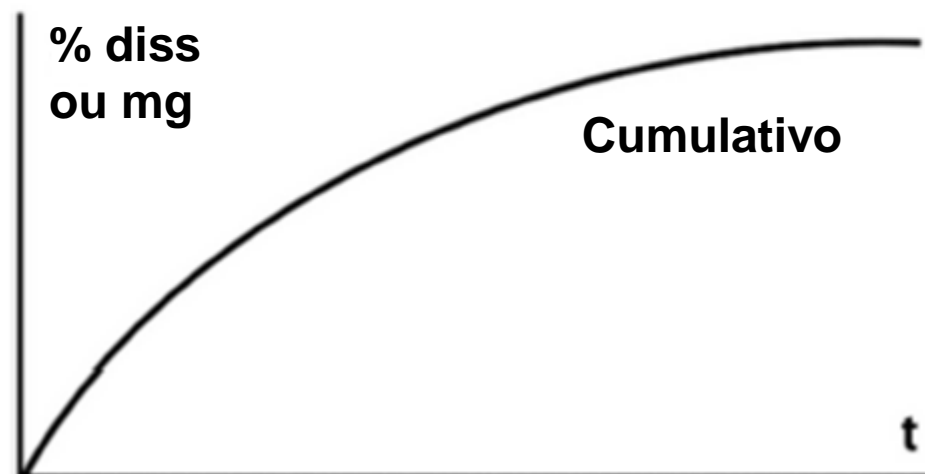
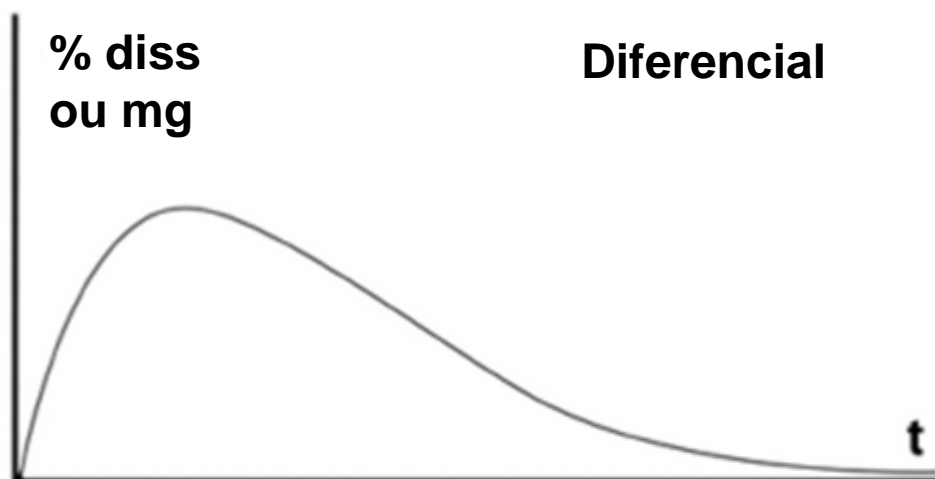
**Cálculo simples**

**Curva Padrão**



nº de Células	1	2	3	4	5	6	7
Tempo (min)	Concentração (mg/mL)						
10	0,3719	0,3831	0,3946	0,4077	0,3918	0,4065	0,3918
20	0,2111	0,2222	0,2379	0,2287	0,2231	0,2316	0,2221
30	0,1644	0,1659	0,1799	0,1830	0,1701	0,1789	0,1728
40	0,1067	0,1065	0,1153	0,1136	0,1127	0,1241	0,1079
50	0,1141	0,1261	0,1254	0,1283	0,1213	0,1235	0,1158
60	0,1012	0,1128	0,1185	0,1148	0,1063	0,1038	0,1140

# Dissolução Aparente – Tratamento de Dados



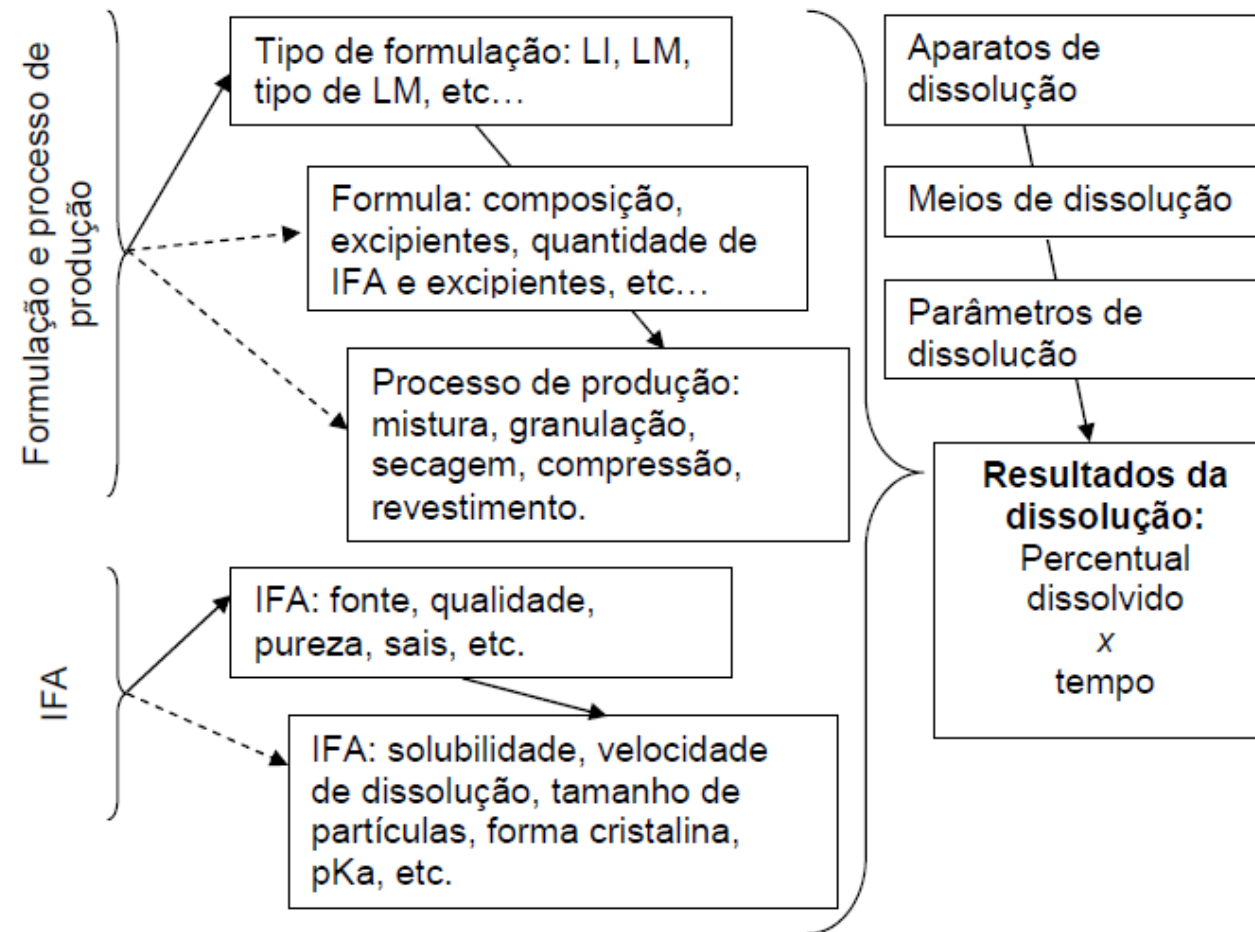
nº de Células	1	2	3	4	5	6	7
Tempo (min)	Concentração (mg/mL)						
10	0,3719	0,3831	0,3946	0,4077	0,3918	0,4065	0,3918
20	0,2111	0,2222	0,2379	0,2287	0,2231	0,2316	0,2221
30	0,1644	0,1659	0,1799	0,1830	0,1701	0,1789	0,1728
40	0,1067	0,1065	0,1153	0,1136	0,1127	0,1241	0,1079
50	0,1141	0,1261	0,1254	0,1283	0,1213	0,1235	0,1158
60	0,1012	0,1128	0,1185	0,1148	0,1063	0,1038	0,1140



Planilha de Cálculos						
Dosagem (mg):		500				
Fluxo:		8 mL/min				
Concentração teórica (mg/mL)						
0	10	20	30	40	50	60
0	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25

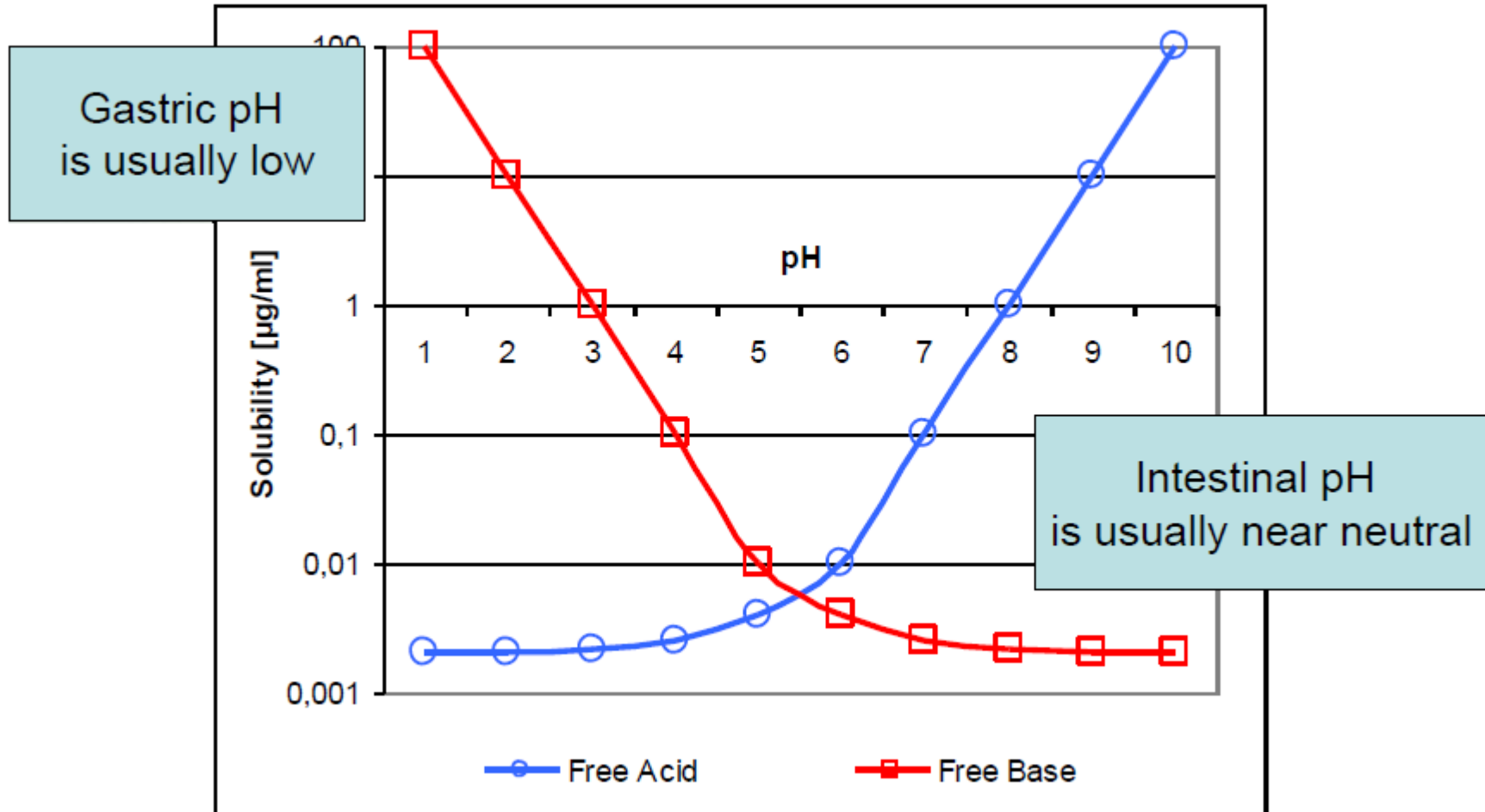
**PRODUTO ACABADO = MESMO CÁLCULO**

# Desenvolvimento de formulação e correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV)



**Aspectos farmacêuticos envolvidos na dissolução de medicamentos. Setas contínuas: informações disponíveis diretamente. Setas pontilhadas – Informações indiretas (Adaptada de CARDOT; BEYSSAC; ALRIC, 2007)**

# Fatores relacionados ao fármaco



**ESTABILIDADE  
EM SOLUÇÃO**



**Table1.1 In Vitro – in vivo (IVIV) correlation Expectations for Immediate Release Products Based on Biopharmaceutical Class (reproduced from (16))**

Class	Solubility	Permeability	IVIV correlation Expectation*
I	High	High	IVIV correlation if dissolution rate is slower than gastric emptying rate, otherwise limited or no correlation
II	Low	High	IVIV correlation expected if <i>in vitro</i> dissolution rate is similar to <i>in vivo</i> dissolution rate, unless dose is very high.
III	High	Low	Absorption (permeability) is rate determining and limited or no IVIV correlation with dissolution rate.
IV	Low	Low	Limited or no IVIV correlation expected.

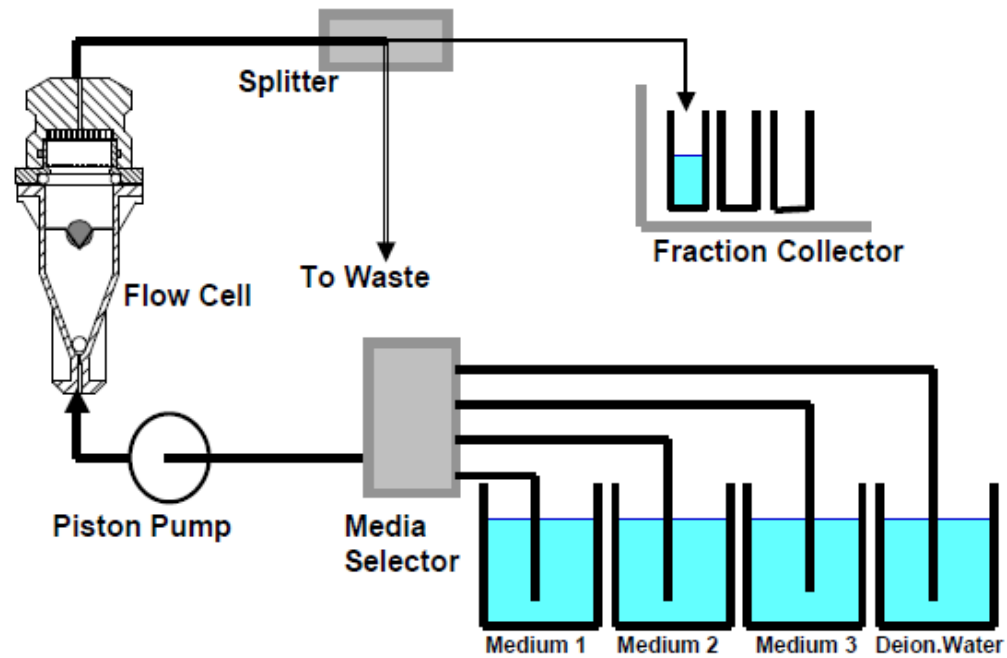
\*A limited correlation means that the dissolution rate while not rate controlling may



# Fatores fisiológicos que contribuem para a dissolução *in vivo*

- A taxa de dissolução *in vivo* não é afetada apenas pelas propriedades físico-químicas do fármaco, mas também por fatores fisiológicos como:
  - ✓ pH
  - ✓ Composição e hidrodinâmica do fluido GI (motilidade)
  - ✓ Secreções
  - ✓ Administração de alimentos, etc.
- Todos estes fatores interagem entre si e com as propriedades do fármaco determinando o resultado final de dissolução e absorção para a circulação sistêmica.

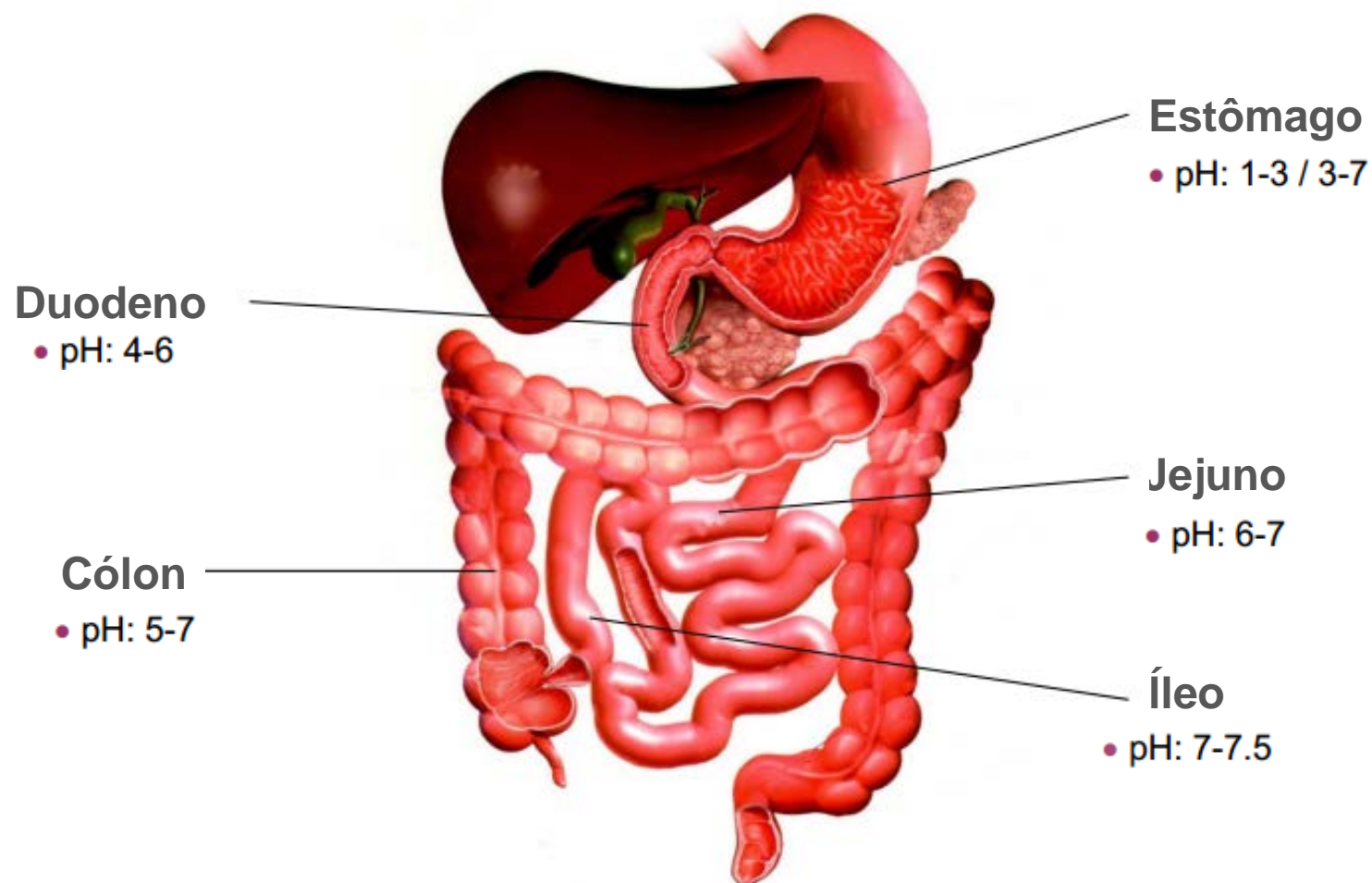
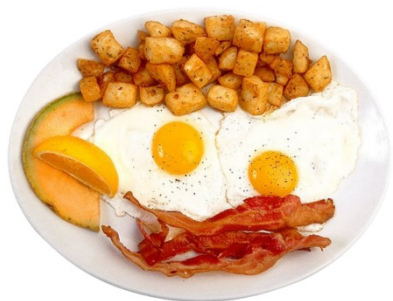
# Gradiente de pH



References	IN	Stomach	Duodenum	Proximal SI	Mid SI	Distal SI	Caecum	Asc.c.	Transv.c.	Right c.	Desc.c.	Sign/reci	Left c.
Arulani et al. 1967 (27)	9	1.7	5.66	6.49	7.06	7.52	7.7	7.71	8.1 6	-	8. 66	8.6 6	-
Maxwell et al. 1971 (99)	10	-	-	5.5- 6.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bown et al. 1974 (101)	11	-	-	5.9	6.8	7.5	-	-	-	6.0	-	-	6.8
Evans et al. 1986 (102)	23	-	-	-	-	-	-	-	-	6.2	-	-	6.7 5
Patil et al. 1988 (103)	6	-	-	-	-	7.51	-	-	-	6.5 1	-	6.5 3	-
Pye et al. 1987 (104)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	6.5	-	-	7.3
Gilbert et al. 1988 (35)	42	-	-	6.61	-	7.50	6.37	-	-	-	-	-	-
Evans et al. 1988 (35)	66	1.75	-	6.63	7.41	7.49	-	-	-	6.3 7	-	-	7.0
Fallingborg et al. 1989 (11)	33	1.4	6.4	6.6	7.0	7.3	5.7	5.6	5.7	-	6. 6	6.6	-
Mojaverian et al. 1989 (45)	6	-	-	-	-	7.3	-	-	-	-	-	-	-
Raimundo et al. 1992 (107)	7	-	5.8	6.6	-	7.4	-	-	-	6.7	-	-	-
Wyeth et al. 1992 (107)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	5.7	-	-	6.0 1
Fallingborg et al. 1994 (34)	13	-	6.22	6.06	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Press et al. 1996 (48)	12	-	-	6.7	-	7.4	6.0	-	-	6.0	-	-	6.2
Sasaki et al. 1997 (37)	4	1.4	-	6.8	-	7.7	-	-	-	6.8	-	-	7.2
Fallingborg et al. 1998 (15)	13	1.4	-	6.4	7.1	7.4	-	-	-	5.8	-	-	-

# Passagem pelo TGI

*Estado Alimentado*



*Estado de Jejum*



# O que é um método biorrelevante?

Um método biorrelevante é um modelo  
*in vitro* onde é possível ter alguma  
relação com o resultado *in vitro*

## SIMPLES ASSIM?

*O conceito é relativamente simples, mas precisamos saber utilizar as ferramentas disponíveis*



# Encontrando um teste de dissolução ideal ....

- 1) **Onde** o fármaco é liberado, ou seja, em que região do trato gastrointestinal?
- 2) Em **quanto tempo** a forma farmacêutica deve liberar o fármaco?
- 3) Qual a **composição** dos fluidos em que o fármaco é liberado?



As respostas a estas questões determinam os principais parâmetros relativos ao desenvolvimento do método

**Meio de dissolução**  
(Biorrelevante ou não)

**Tempo de análise**

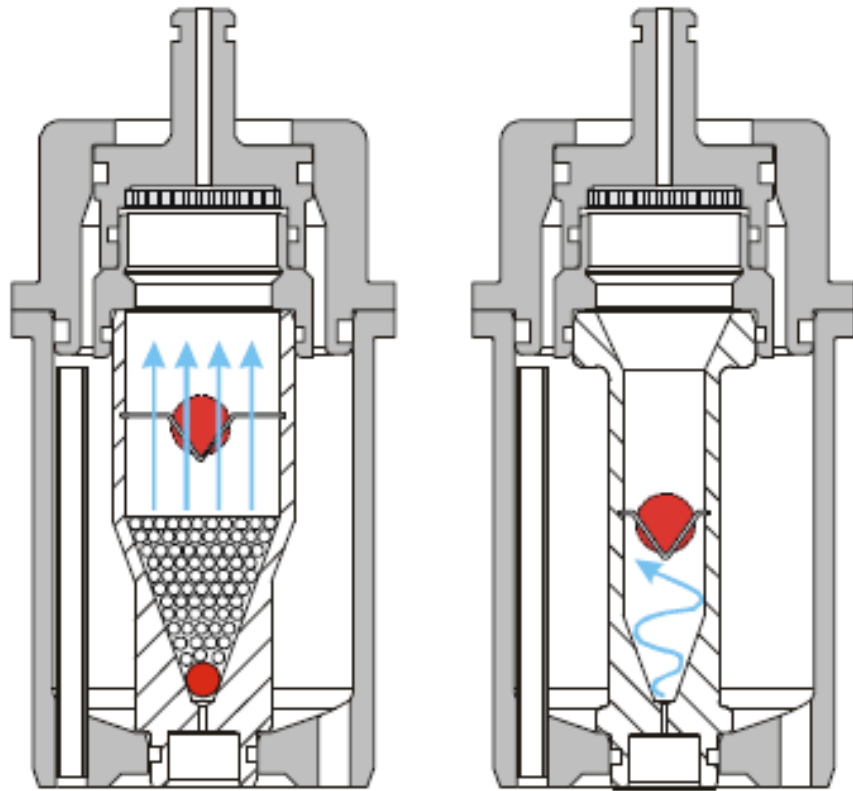
**Tempo de residência em cada compartimento**  
(No caso de perfis com gradiente de pH)



Além das características relacionadas ao fármaco,  
à formulação e os fatores fisiológicos envolvidos,  
temos que dominar as variáveis da técnica  
analítica empregada

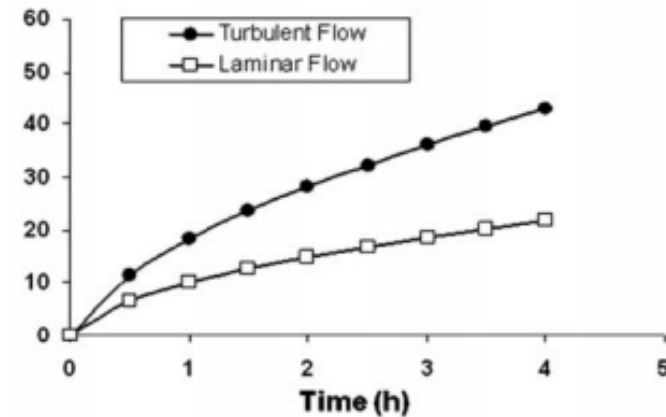


# Variáveis relacionadas à técnica



**Laminar  
flow**

**Turbulent  
flow**





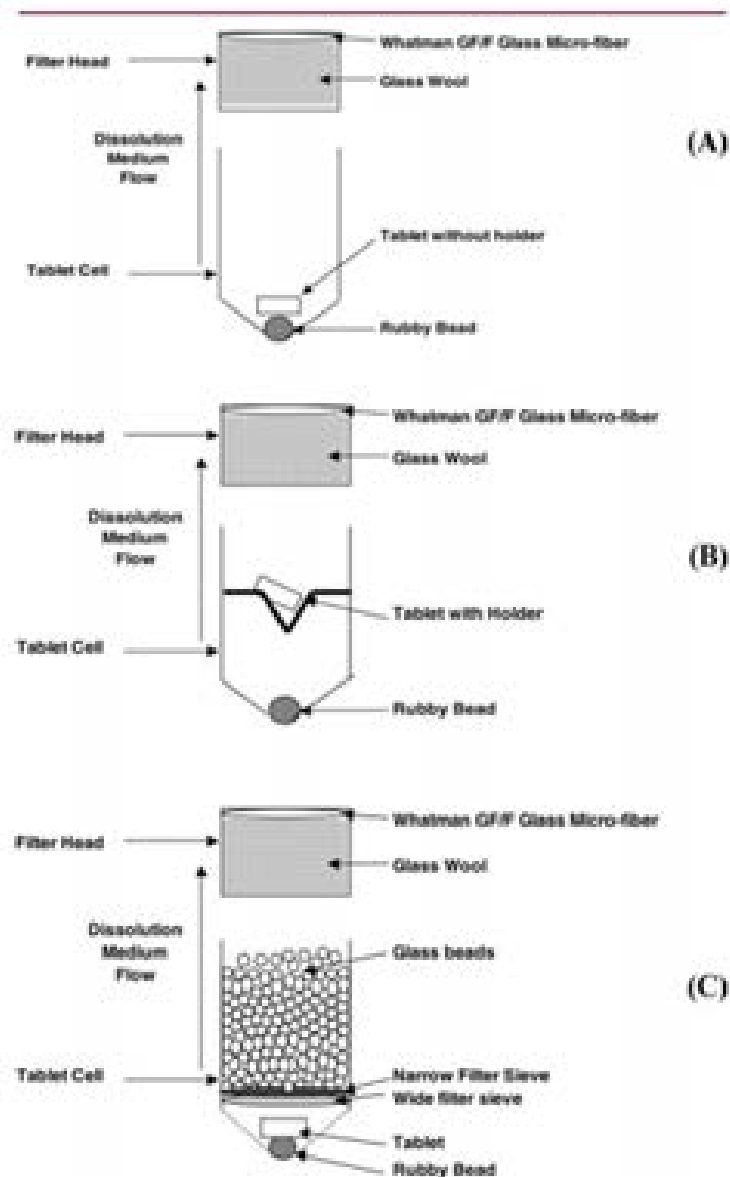


Figure 2. Schematic diagrams showing different positions of tablet in the turbulent flow of the FTC (A) without a holder; (B) with a holder; and (C) in a defined volume of cell.

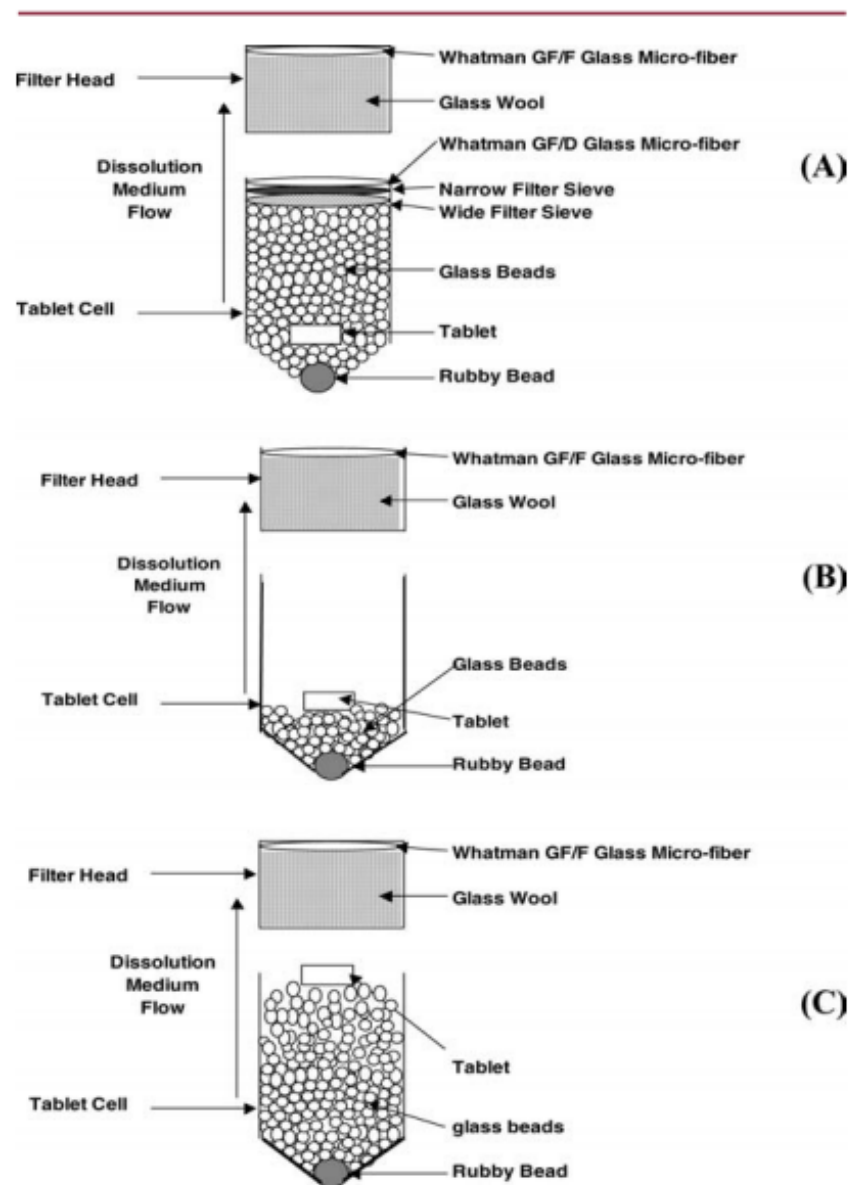


Figure 3. Schematic diagrams showing different positions of tablet within the glass beads bed. (A) Buried tablet; (B) free tablet position (glass beads fill conical part); (C) free tablet position (glass beads fill cylindrical part).

# Variáveis relacionadas à técnica

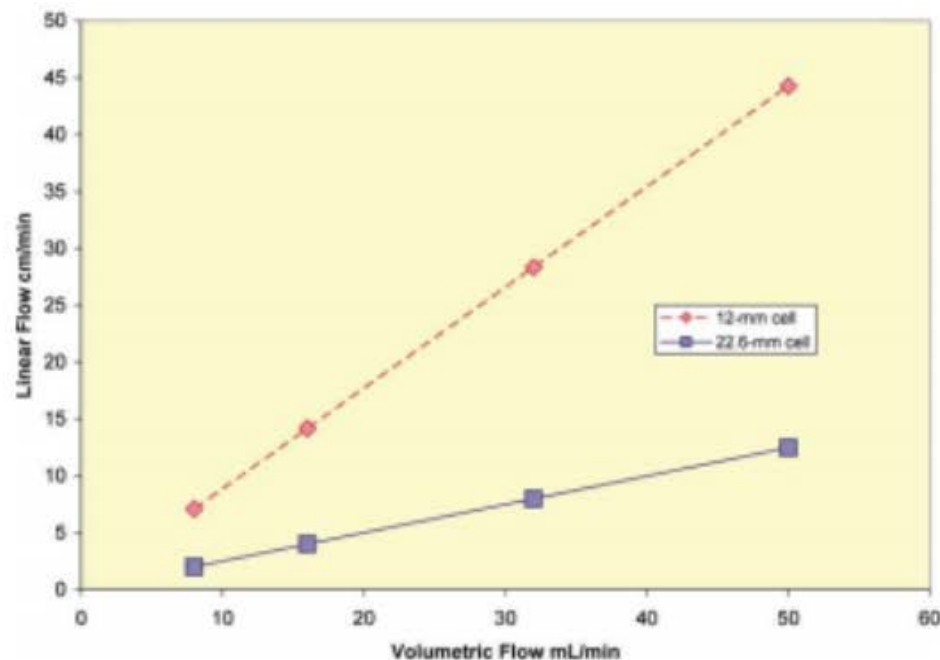


Figure 1. Comparison of linear flow rates for the 22.6- and 12-mm flow-through cells at identical volumetric flow rates.

Table 1: Diameters of the cells used for testing orally administered solid products with the flow through apparatus, cross-sectional areas of the cells and linear flow velocities corresponding to specific flow rates (2, 4).

Diameter (mm)	Area (cm)	Volumetric flow (mL/min)				
		2	4	8	16	32
Linear flow velocity (cm/min)						
11.3	1	2	4	8	16	32
22.6	4	0.5	1	2	4	8

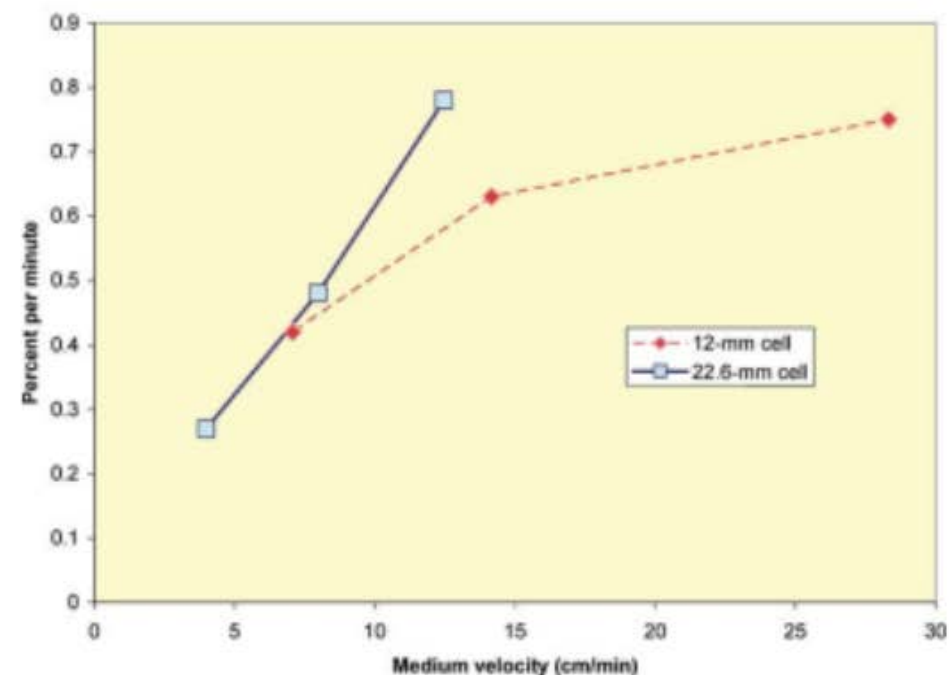


Figure 3. Prednisone Disintegrating Calibrator Tablets, Lot K water, tablets placed horizontally on the mid-cell clip in the 'laminar' configuration. Average amount dissolved from 30 to 60 minutes plotted versus linear flow rate for the 12- and 22.6-mm cells dissolution rate averaged over dissolution testing for a thirty-minute sample collected at equivalent linear flow rates.

# Dissolução de suspensões



*Assim como nos métodos em aparato 2, o desenvolvimento de método de dissolução de suspensões utilizando aparato 4 pode ser crítico dependendo das características da formulação*



# Equivalência farmacêutica e Controle de Qualidade

## Dietary Supplements Chapters: <2040> DISINTEGRATION AND DISSOLUTION OF DIETARY SUPPLEMENTS



USP 38 Official Monographs / Rufinamide 5233

### Rufinamide Tablets

#### PERFORMANCE TESTS

##### • DISSOLUTION (711)

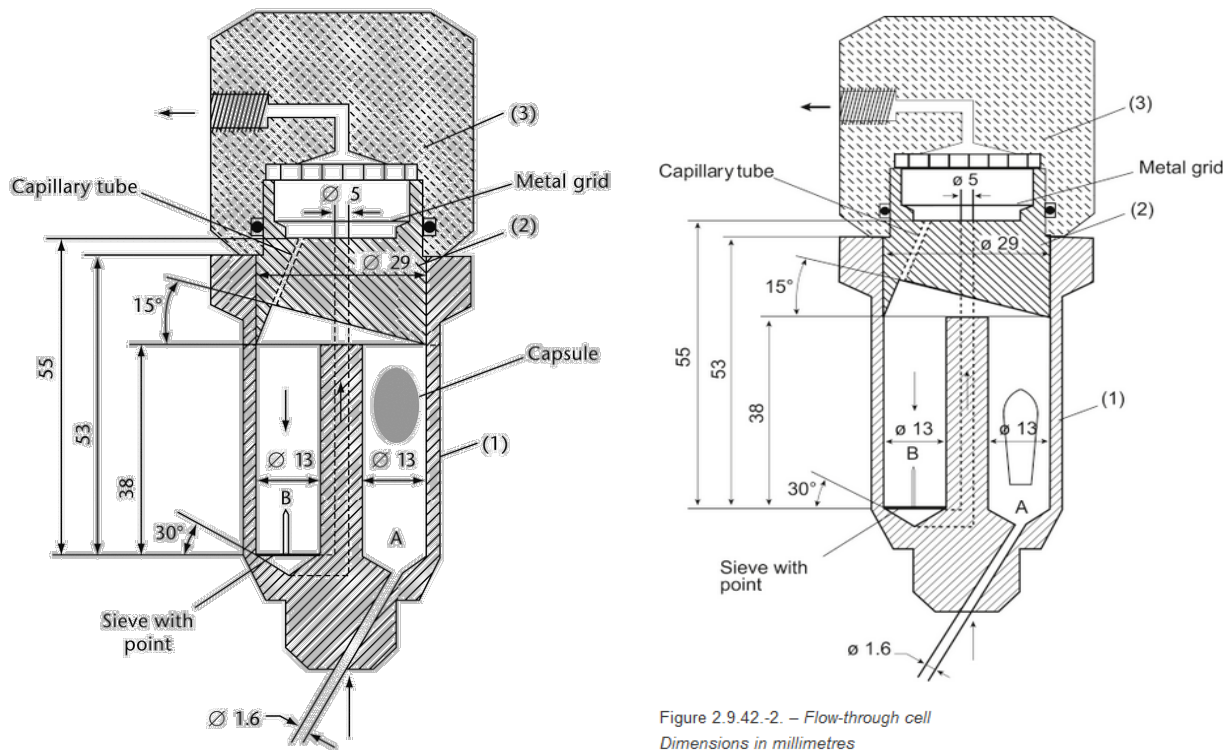
Medium 1: 0.1 N hydrochloric acid

Medium 2: pH 6.8 phosphate buffer

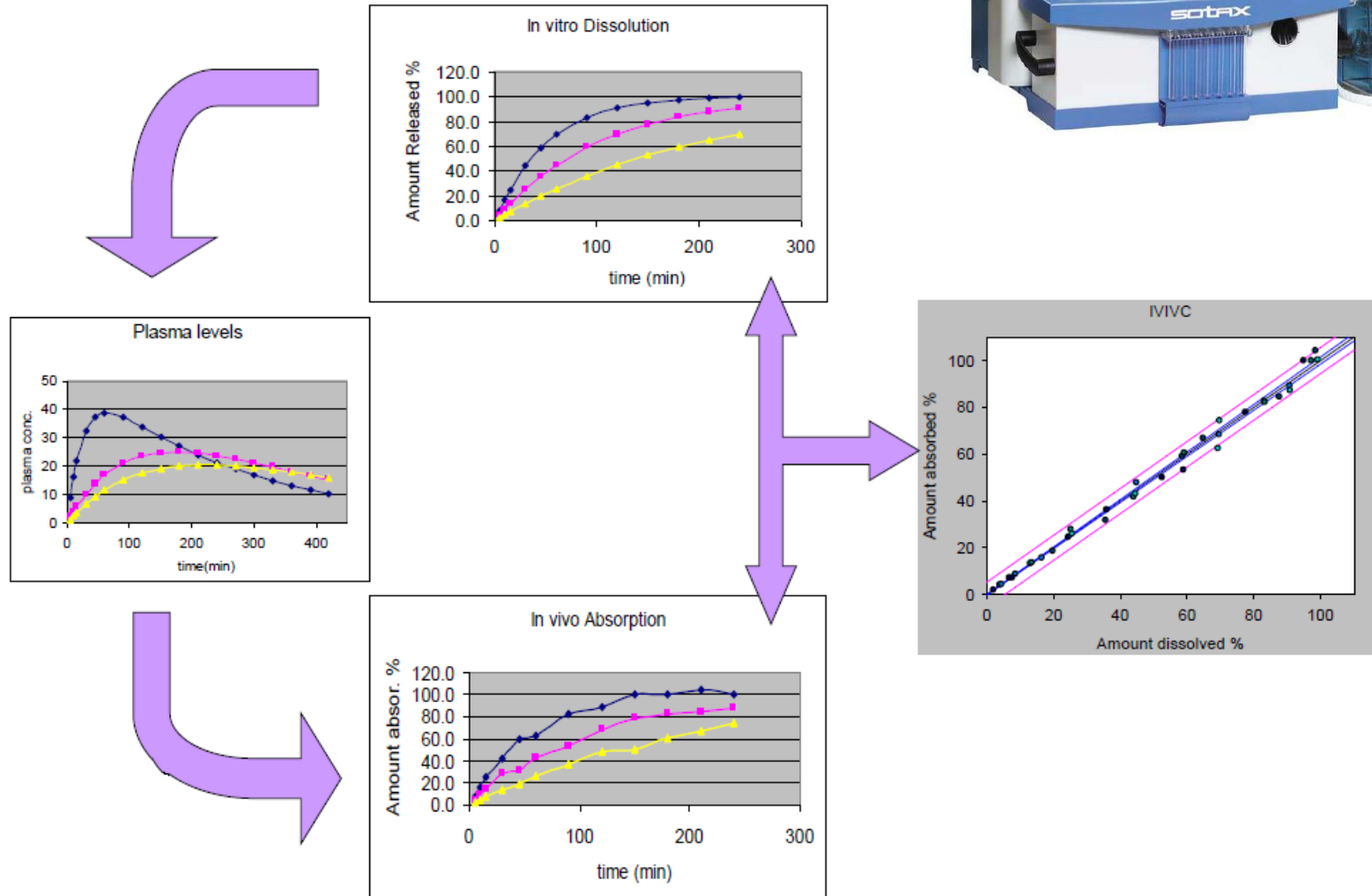
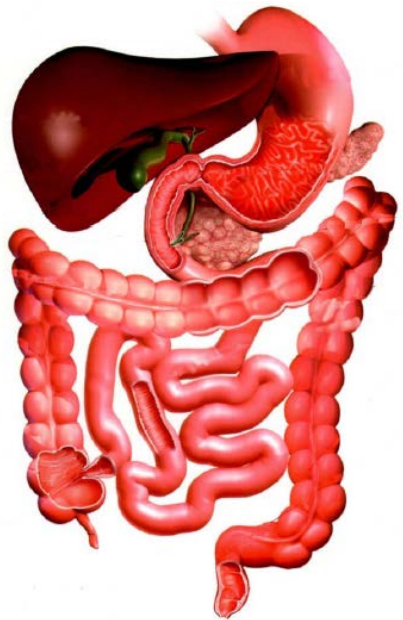
Apparatus 4: With 22.6-mm cell, glass beads in the cone, with Tablet laying on the beads. Insert 320–350 mg of glass wool in the filter insert and then a glass microfiber filter of 2.7- $\mu$ m pore size and a glass microfiber filter of 0.7- $\mu$ m pore size.

Times: 5 and 12 h for the 200-mg Tablets; 6 and 16 h for the 400-mg Tablets

Flow rate: 16 mL/min, pulsating



# Correlação *in vitro* – *in vivo*





# Considerações Finais

- É uma técnica extremamente útil no desenvolvimento de medicamentos genéricos;
- Entretanto, possui muitas variáveis que devem estar presentes no delineamento experimental utilizado no desenvolvimento de método;
- Nenhuma técnica *in vitro* pode imitar completamente o que acontece *in vivo*. Porém, a técnica de células de fluxo, se corretamente utilizada, pode levar a resultado muito promissores em avaliações *in vitro* – *in vivo*;

# CONTATO

---

**Fábio Pinheiro de Souza**

**Pesquisador - PD & I - prati-donaduzzi**

[fabio.souza@pratidonaduzzi.com.br](mailto:fabio.souza@pratidonaduzzi.com.br) / [fabio29ps@gmail.com](mailto: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](http://www.pratidonaduzzi.com.br)

