

**ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS  
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS EMPREGADOS  
PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS  
GENÉRICOS NO BRASIL E NO MUNDO POR  
MEIO DE BIOISENÇÃO**

**Victor Hugo Santos Mazza**

# OBJETIVO 1

- Quais são os ensaios de dissolução de formas sólidas empregados para registrar medicamentos genéricos usando o conceito de bioisenção?



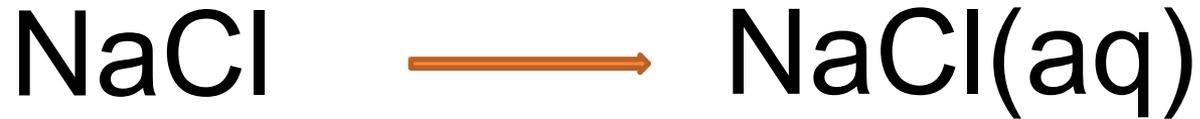
# BIOISENÇÃO

- Correlação: Dissolução *in vitro* — Biodisponibilidade *in vivo*
- Fatores: →
  - Solubilidade
  - Permeabilidade gastrintestinal→
  - Velocidade de absorção
  - Quantidade absorvida
- Associação a bioequivalência: Classes I e III



# SOLUBILIDADE

- Propriedade em que um soluto se dissolve em um solvente
- Alta solubilidade —solubilização em certos padrões:
  - Maior dose do fármaco
  - Volume máximo: 250 ml
  - pH: intervalo gastrointestinal



## PERMEABILIDADE/ABSORÇÃO INTESTINAL

- Facilidade em que um composto passa do trato gastrointestinal para a circulação
- Alta permeabilidade: Absorção maior que 90% da dose administrada
- Inclui metabolismo intestinal e de primeira passagem



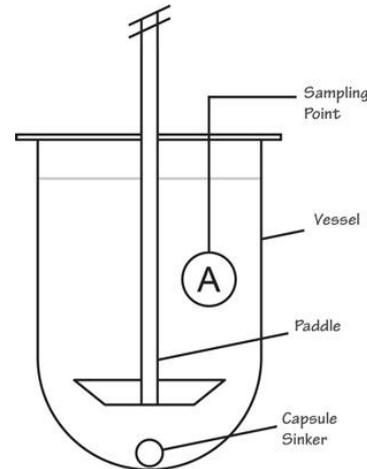
# DISSOLUÇÃO

- Forma farmacêutica libera fármaco, ficando disponível para o organismo
- Velocidade determina a liberação e absorção da molécula



# ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

- Estudo in vitro em que forma solúvel é gerada a partir da forma farmacêutica (comprimidos, cápsulas)
- Avalia e compara a cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto
- Assegura a qualidade das formulações sólidas orais e permite sua otimização quando em desenvolvimento
- Condições:
  - Cestas USB
  - 100 ou 50 rpm
  - Tempo: 30 min ou menos
  - 50 rpm → pHs: 1,2; 4,5 E 6,8



# FATORES QUE INTERFEREM NO ENSAIO

## Fármaco e formulação:

- Solubilidade
- Tamanho da partícula
- Natureza química
- Forma farmacêutica
- Excipientes
- Tecnologia de fabricação



# FATORES QUE INTERFEREM NO ENSAIO

## Relacionados ao meio:

- Volume
- Presença de ar ou gases
- pH
- Temperatura
- Viscosidade

## Relacionados com o aparelho usado no ensaio



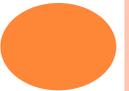
## SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA(SCB)

- Facilita correlacionar dissolução *in vitro* e biodisponibilidade *in vivo* de fármacos administrados por via oral
- Mesmo perfil concentração x tempo em superfície de membrana intestinal
  - ↓
  - Mesma taxa e extensão de absorção
  - ↑
- Mesmo perfil de dissolução *in vivo* sob todas as condições luminiais



## SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA(SCB)

- Análise perante a solubilidade, dissolução e permeabilidade gastrintestinal
- Permite que testes de dissolução in vitro sejam usados para estabelecer bioequivalência em certos casos
- Vantagens:
  - Menos voluntários sadios expostos aos testes
  - Redução nos custos e tempo para desenvolver produtos farmacêuticos



## SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA(SCB)

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	Permeabilidade / Esvaziamento gástrico
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> Problemas para absorção oral



# BIOISENÇÃO E SEUS CRITÉRIOS EM DIVERSAS INSTITUIÇÕES

- Brasil(ANVISA)
- Fármaco →
  - Classe I
  - 85% da dose absorvida
- Produto Farmacêutico: →
  - 250 ml de solução tampão
  - pH do tampão: 1,2; 4,5 e 6,8
  - Temperatura  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$
  - Dissolução  $\geq 85\%$
  - Tempo: 30 min ou menos



# BIOISENÇÃO E SEUS CRITÉRIOS EM DIVERSAS INSTITUIÇÕES

- Estados Unidos(FDA)
- Fármaco →
  - Classe I
  - Não ter baixo índice terapêutico
  - Não ser pró droga
  - Absorção:90% da dose ou mais
- Produto farmacêutico →
  - 85% ou mais da forma
  - Tempo: 30 minutos
  - Volume: 900 ml
  - Meio 1: 0,1N HCl ou fluido gástrico simulado sem enzimas
  - Meio 2: Solução tampão de pH 4,5 E
  - Meio 3: Solução de pH 6,8 ou fluido intestinal simulado



# BIOISENÇÃO E SEUS CRITÉRIOS EM DIVERSAS INSTITUIÇÕES

- Europa(Committee for Proprietary Medicinal Products)
- Fármaco → Classe I  
Farmacocinética linear e absorção total
- Produto Farmacêutico: → (Dissolução Muito Rápida)
  - Volume: 250 ml
  - Tempo: 15 minutos
  - Meios com pH 1,0 ; 4,6 E 6,8
  - Temperatura 37 °C
  - Dissolve 85% ou mais



# BIOISENÇÃO E SEUS CRITÉRIOS EM DIVERSAS INSTITUIÇÕES

- Europa(EMEA)-Revisão de 2008
- Fármaco →
  - Classe I
  - Sem faixa terapêutica estreita
  - Absorção mínima de 85%
- Produto Farmacêutico: →
  - Volume: 250 ml
  - Tempo: 15 minutos
  - Meios com pH 1,0 ; 4,6 E 6,8
  - Temperatura 37 °C
  - Dissolve 85% ou mais
- Excipientes não interferem com a biodisponibilidade
- Também inclui fármacos de classe III



# BIOISENÇÃO E SEUS CRITÉRIOS EM DIVERSAS INSTITUIÇÕES

- OMS
  - Referência para autoridades sanitárias
  - Fármaco de classe I
    - Maior dose se dissolver em 250 ml de um meio aquoso
    - pH do meio: 1,2, 4,5 E 6,8
    - Dissolução de 85% ou mais da dose
    - Tempo: 30 minutos
  - Fármaco de classe II
    - Ácido fraco
    - Dissolução de 85% ou mais do medicamento em pH 6,8
    - Tempo: 30 minutos
  - Fármaco de classe III
    - Maior dose se dissolver em 250 ml de um meio aquoso
    - pH do meio: 1,2, 4,5 E 6,8
    - Dissolução de 85% ou mais da dose
    - Tempo: 15 minutos



## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA BIOISENÇÃO

	<b>ANVISA</b>	<b>FDA</b>	<b>EMEA</b>	<b>OMS</b>
Permeabilidade	$\geq 85\%$	$\geq 90\%$	$\geq 85\%$	$\geq 85\%$
Dissolução	$\geq 85\%$ em 30 min ou menos	$\geq 85\%$ em 30 min ou menos	$\geq 85\%$ em 15 min ou menos	$\geq 85\%$ em 30 min ou menos
Faixa de pH	1 a 6,8	1 a 6,8	1 a 6,8	1 a 6,8



## OBJETIVO 2

- Mostrar 3 exemplos dos ensaios apresentados



# EXEMPLO 1



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) 145–150

European  
Journal of  
Pharmaceutics and  
Biopharmaceutics

[www.elsevier.com/locate/ejpb](http://www.elsevier.com/locate/ejpb)

Research paper

## Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products

Axel Alt<sup>a,\*</sup>, Henrike Potthast<sup>b</sup>, Juergen Moessinger<sup>c</sup>, Barbara Sickmüller<sup>d</sup>, Helga Oeser<sup>b</sup>

<sup>a</sup>MiP International Pharma Research GmbH, Muehlstrasse, St Ingbert, Germany

<sup>b</sup>Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker, Eschborn, Germany

<sup>c</sup>Chephasaar GmbH, St Ingbert, Germany

<sup>d</sup>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Berlin, Germany

Received 8 August 2003; accepted in revised form 20 February 2004

Available online 2 April 2004



- FÁRMACO: Sotalol
- Medicamentos: Sotalex 80 e 160 (referência) e Sota-saar 80 e 160 (genéricos)
- Teste de solubilidade:
  - maior dose de cada medicamento,
  - $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,
  - pHs 1.0, 4.5, 6.8 e 7.5,
  - $t=3\text{ h}$
  - $V = 250\text{ ml}$
- Teste de permeabilidade:
  - $V = 250\text{ ml}$ ,
  - $T= 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,
  - pH entre 6,5 e 7,4,
  - $[\text{sotalol}] = 1,0\text{ e }2,0\text{ mM}$  (referente a cada dose existente),
  - Aplica-se em seguida o teste de resistência elétrica transepitelial
- Teste de dissolução:
  - Método das pás
  - $V = 500\text{ ml}$
  - $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$
  - 0.1 N HCl e tampão fosfato de pH 4.5 e tampão fosfato de pH 6.8,
  - Amostras de 2 ml em 2, 5, 8, 12, 15 e 20 min
  - Possibilidade de intercambialidade entre os dois



- **Resultados:**
  - Nos pHs apresentados, fármaco é solúvel
  - Valores intermediários a altos de permeabilidade
  - Dissolução de 90% do Sota-saar depois de 8 minutos e de 85% do Sotalex em 15 minutos, não havendo diferença nos diferentes pHs
- **Conclusão:**
  - Ambos medicamentos tem padrão de dissolução semelhante (superior a 85% em 15 minutos)



# EXEMPLO 2

*Academic Sciences*

**International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**

ISSN- 0975-1491

Vol 4, Issue 2, 2012

Research Article

## **EQUIVALENCE OF TWO GENERIC BRANDS OF AMLODIPINE BESYLATE UNDER BIOWAIVER CONDITIONS**

**<sup>1</sup>AKINLEYE M OLUSOLA, <sup>2</sup>OYETUNDE O OLUBUKOLA, <sup>3</sup>OKPARA H EMEKA AND <sup>4</sup>AYEROTA E LILIAN**

<sup>1,4</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Medicine, University of Lagos, Nigeria, <sup>2,3</sup>Department of Clinical Pharmacy and Biopharmacy, College of Medicine, University of Lagos. Email: makinleye@unilag.edu.ng, akinleye2000@yahoo.com

*Received: 5 Nov 2011, Revised and Accepted: 26 Dec 2011*

---

ABSTRACT



- Fármaco: amlodipina
- Já considerado molécula de Classe I segundo o BCS
- Comparação do medicamento de referência (amostra C) com dois futuros genéricos (amostras A e B)
- Teste de dissolução:
  - $V = 900 \text{ ml}$ ,
  - Soluções 0.1N HCl e em tampões pH 4.5 e 6.8,
  - Uso do aparato II
  - $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$
  - Amostras de 5 ml nos tempos 5, 10, 15 e 20 minutos para análise
- Resultados:
  - Ambos genéricos não apresentam um padrão muito rápido ou mesmo rápido de dissolução, assim como o referência:
    - Necessidade de usar o fator de similaridade  $f_2$
  - Usando o fator de similaridade  $f_2$  :
    - Amostra B semelhante ao referência e amostra A é diferente
- Conclusões:
  - B pode ser considerado bioequivalente, possibilitando intercambiá-lo com o referência
  - A necessita de estudo *in vivo* para poder ser permitido como genérico



# EXEMPLO 3

[dx.doi.org/10.14227/DT190412P51](https://doi.org/10.14227/DT190412P51)

## **In Vitro Equivalence Studies of Generic Metformin Hydrochloride Tablets and Propranolol Hydrochloride Tablets Under Biowaiver Conditions in Lagos State, Nigeria**

**Olubukola O. Oyetunde<sup>1,\*</sup>, Fola Tayo<sup>1</sup>, Moshood O. Akinleye<sup>2</sup>,  
and Bolajoko A. Aina<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacy & Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Lagos, Lagos, Nigeria*

*<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Lagos, Lagos, Nigeria*



- Fármacos: propranolol(classe I) e metformina (classe III)
- Medicamentos referência: Inderal (propranolol) e Glucophage (metformina)
- Teste de dissolução:
  - $V = 900 \text{ ml}$ ,
  - Soluções de 0.01 N de HCl (pH 2), e tampões fosfato de pHs 4.5 e 6.8
  - Cesta USP a 50 rpm
  - Amostras de 5 ml em 5, 10, 15 e 20 min
- Genéricos do propranolol:
  - Assim como o referência, dissolviam 85% ou mais em 30 minutos ou menos
  - Fator de similaridade de dissolução ( $f_2$ ) não foi semelhante ao do inovador
- Genéricos da metformina:
  - Não dissolviam, como o inovador, 85% em 15 minutos ou menos
- Conclusão:
  - Para ambos os genéricos serão necessários testes *in vivo*, visto que em nenhum conseguiu passar no critério para bioisenção



# CONCLUSÃO

- Semelhanças em critérios para determinação de bioisenção
- Bioisenção gera muitos benefícios a diversos grupos



# REFERÊNCIAS

- **Chorilli, M.; Souza, A.A.; Corrêa, F.; Salgado, H.R.N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula.** Disponível em <[serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/1296/936](http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1296/936)> Acesso em 28 de março de 2017
- **Marcolongo, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** Disponível em <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/publico/Marcolongo\\_Raquel.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/publico/Marcolongo_Raquel.pdf)> Acesso em 16 de abril de 2017
- **Portal da ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 37, de 3 de agosto de 2011** Disponível em <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037\\_03\\_08\\_2011.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0037_03_08_2011.pdf)> Acesso em 23 de abril de 2017
- **Portal da ANVISA. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 4, DE 3 DE AGOSTO DE 2011.** Disponível em <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/int0004\\_03\\_08\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/int0004_03_08_2011.html)> Acesso em 23 de abril de 2017
- **Portal da ANVISA. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 10, DE 29 DE SETEMBRO DE 2016.** Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN\\_10\\_2016\\_.pdf/5c6384cd-4743-4a96-a4c7-5ef5626c0a80](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/IN_10_2016_.pdf/5c6384cd-4743-4a96-a4c7-5ef5626c0a80)> Acesso em 23 de abril de 2017
- **Bonamici, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções.** Disponível em <[www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/en.php](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/en.php)> Acesso em 24 de abril de 2017
- **FDA. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance.** Disponível em <<https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm128219.htm>> Acesso em 26 de abril de 2017
- **Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.** Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)> Acesso em 26 de abril de 2017
- **EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence.** Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf)> Acesso em 26 de abril de 2017
- **OMS. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms.** Disponível em <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19640en/s19640en.pdf>> Acesso em 26 de abril de 2017
- **G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability.** Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147045/>> Acesso em 26 de abril de 2017
- **Fernandes, E.A.F. Análise dos fatores que interferem nos resultados dos estudos de bioequivalência de medicamentos no Brasil.** Disponível em <[http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/10042/1/2011\\_EduardoAgostinhoFreitasFernandes.pdf](http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/10042/1/2011_EduardoAgostinhoFreitasFernandes.pdf)>. Acesso em 30 de abril de 2017
- **Alt, A.; Potthast, H.; Moessinger, J.; Sickmüller, B; Oeser, H. Biopharmaceutical characterization of sotalol-containing oral immediate release drug products.** Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641104000487>>. Acesso em 19 de abril de 2017
- **Olusola, A. M.; Oyetunde, O. O.; Emeka O. H.; Lilian A. E. Equivalence of two generic brands of amlodipine besylate under biowaiver conditions.** Disponível em <<http://www.ijppsjournal.com/Vol4Issue2/3358.pdf>>. Acesso em 9 de maio de 2017
- **Oyetunde, O. O., Tayo, F., Akinleye, M. O., Aina, B.A. In Vitro Equivalence Studies of Generic Metformin Hydrochloride Tablets and Propranolol Hydrochloride Tablets Under Biowaiver Conditions in Lagos State, Nigeria.** Disponível em <[http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201211Articles/DT201211\\_A07.pdf](http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201211Articles/DT201211_A07.pdf)>. Acesso em 20 de maio de 2017