

# Ensaaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas

*Para registros de medicamentos genéricos no  
Brasil e no mundo por meio de bioisenção*

Isabela Lucca  
Luma Babolim

# Introdução

# Conceitos Importantes

- Forma farmacêutica
  - Apresentação final do princípio ativo de um fármaco;
  - Administração deve ser adequada aos processos que o fármaco irá passar dentro do organismo humano;
  - Sólidas: comprimidos, drágeas, cápsulas, entre outros.

# Conceitos Importantes

- Administração de FFSOLIs:
  - **Absorção** - Etapa farmacocinética mais relevante para o presente estudo.
    - Passagem de substâncias do local de contato para o sangue.
    - Dependente da liberação, *dissolução* e permeabilidade do fármaco em membranas.

# Conceitos Importantes

- Dissolução

- Fase Farmacêutica da administração - precede a absorção;
- Desintegração da forma farmacêutica;
- Influência das propriedades físico-químicas do fármaco e do meio.
- Sais sódicos ou potássicos de fármacos puros aumentam sua dissolução.

# Conceitos Importantes

- Estudos de Dissolução
  - **Indicador** importante da capacidade do medicamento de exercer suas **funções terapêuticas** da melhor maneira possível, assegurando a **qualidade** e **segurança** aos pacientes usuários.
  - Prognosticar o desempenho de medicamentos *in vivo*.

# Conceitos Importantes

- Estudos de Dissolução
  - Importância: FFSOLI são as que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade.
    - Perfil de dissolução - % de fármaco dissolvido *versus* tempo dos medicamentos de referência, genérico e similar;
    - Desenvolvimento de novas formulações;
    - Para registro de medicamentos genéricos.

**Objetivo**

# Objetivo

Expor a relevância dos ensaios de dissolução no processo de registros de um medicamento genérico, mostrando quais são os procedimentos necessários para a realização de tais ensaios no registro de genéricos no Brasil e no mundo.

# Material e Métodos

ANVISA, 2011: Resolução 37 - Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

# Bioisenção

- Algumas formas farmacêuticas dispensadas, já consideradas como bioisentas;
- Também isentos fármacos de:
  - Liberação imediata de mesma forma farmacêutica;
  - Liberação prolongada de mesma forma farmacêutica e mecanismo de liberação.
- **Dissolução:** caso os perfis entre os fármacos de todas as dosagens sejam semelhantes, também há isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

# Bioisenção e o SCB

Para ser um candidato a bioisenção, um fármaco deve ter apenas excipientes que não influenciam a sua BD, além de apresentar rápida dissolução in vitro.

# Bioisenção Baseada no SCB

- Deve ser realizada uma análise inicial dos medicamentos teste e referência, de acordo com as informações disponíveis na Farmacopeia ou outras publicações reconhecidas pela RDC 31/10 - que trata de Estudos de Equivalência Farmacêutica;
- Devem ser apresentados dados que comprovam uma **rápida dissolução** do fármaco
  - Ou seja, no mínimo 85% do fármaco (tanto teste quanto referência) deve se dissolver em até 30 minutos, em todas as condições testadas;
- Devem ser apresentados dados que comprovam a semelhança entre os perfis de dissolução do medicamento teste e do referência, em todas as condições testadas.

# Metodologia do Ensaio de Dissolução

- Aparatos e velocidades de agitação:
  - Pá a 50 rpm;
  - Cesto a 100 rpm.
- Meios de dissolução:
  - pH 1,2 (0,1 M HCl ou líquido gástrico simulado sem enzimas);
  - pH 4,5;
  - pH 6,8 (ou líquido intestinal simulado sem enzimas);
  - Tensoativos não podem ser utilizados no meio de dissolução;
  - É preferível que sejam usados meios de dissolução descritos na Farmacopeia.
- Temperatura:  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ .

# Metodologia do Ensaio de Dissolução

- Registro do pH ao início e ao final do experimento;
- Volume do meio: 900 mL;
- O uso de enzimas somente é aceito em caso de ensaios com cápsulas de gelatina;
- Todos os dados brutos devem ser encaminhados à ANVISA, por meio de um relatório de modelo disponibilizado por tal agência.

# Material e Métodos

FDA, 2015

# Testes de Dissolução

- 100 rpm em método de cesta ou 50 rpm em método de pás;
- 500 mL dos seguintes meios de dissolução:
  - 0.1 M HCl (substituível por fluido gástrico simulado sem enzimas)
  - solução tampão de pH 4,5
  - solução tampão de pH 6,8 (substituível por fluido intestinal simulado sem enzimas);
- No caso de formas farmacêuticas com gelatina, enzimas podem ser usadas.

# Ensaio de Dissolução e Bioisenção

- Coleta de 12 amostras, no mínimo;
- Amostras devem ser coletadas em número suficiente de intervalos para caracterizar o perfil de dissolução do produto;
- Cálculo do fator de similaridade:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

- Mede a porcentagem de similaridade entre duas curvas de dissolução.
- Dois perfis de dissolução podem ser considerados similares se o valor de  $f_2$  é maior ou igual a 50.

# Ensaio de Dissolução e Bioisenção

- **Pedido de bioisenção deve conter:**

- Fármaco de dissolução rápida ou muito rápida;
- Métodos do teste, incluindo informações de métodos analíticos e de composição da solução tampão;
- Produtos usados para o teste de dissolução, incluindo lote, data de validade, dose e peso;
- Dados de dissolução obtidos com 12 unidades do produto teste e referência;
- Média dissolvida, limites de dissolução e desvio padrão de tais unidades;
- Representação gráfica dos perfis de dissolução médios para as amostras teste e referência;
- Dados que evidenciam a similaridade dos perfis de dissolução em cada um dos meios testados.

# Resultados e Discussão

Exemplos

# Exemplo: Levetiracetam

- Medicamento recomendado para epilepsia;
- Foi comparado um medicamento referência (UCB Pharma) e um teste da Sandoz;
- É um medicamento de Classe I do SCB - portanto, é esperado que 85% do produto se dissolva em até 30 minutos;
- Foi utilizado um n=12, e em todos os cenários testados mais de 85% do levetiracetam se dissolveu em 15 minutos.

# Exemplo: Levetiracetam

Dissolution Study		
% Dissolved of levetiracetam from 1000 mg tablets in 15 min [mean values ( $n = 12$ ) $\pm$ SD <sup>a</sup> ]		
Medium	Reference-UCB	Test-Sandoz
0.1 M HCl	100.9 $\pm$ 1.3	94.8 $\pm$ 3.1
Acetate buffer pH 4.5	100.0 $\pm$ 2.1	100.9 $\pm$ 1.9
Phosphate buffer pH 6.8	104.9 $\pm$ 1.3	99.7 $\pm$ 4.7
% Dissolved of levetiracetam from 1000 mg tablets in 30 min [mean values ( $n = 12$ ) $\pm$ SD <sup>a</sup> ]		
0.1 M HCl	102.3 $\pm$ 1.7	99.1 $\pm$ 1.2
Acetate buffer pH 4.5	102.3 $\pm$ 2.3	102.3 $\pm$ 2.6
Phosphate buffer pH 6.8	104.4 $\pm$ 1.2	102.1 $\pm$ 1.6

PETRUSEVSKA, M., BERGLEZ, S., KRISCH, I., LEGEN, I., MEGUSAR, K., PETERNEL, L., ABRAHAMSSON, B., CRISTOFOLETTI, R., GROOT, D., KOPP, S., LANGGUTH, P., MEHTA, M., POLLI, J., SHAH, V., DRESSMAN, J. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levetiracetam. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015.

# Exemplo: Fluconazol

- Medicamento usado para tratamento e profilaxia de infecções fúngicas;
- É um fármaco da Classe I do SCB, que se dissolve completamente em 45 minutos nos seguintes meios: fluido gástrico simulado sem pepsina, fluido intestinal simulado sem pancreatina, fluido intestinal simulado em jejum e fluido intestinal simulado pós alimentação;
- Estudos com cápsulas de Diflucan foram realizados nas seguintes condições:
  - Meios: 0,1 N HCl, pH 4,5 e pH 6,8
  - Método da cesta a 100 rpm
  - Volume de 900 mL

# Exemplo: Fluconazol

- Conclusão: mais de 85% da droga foi liberada em até 15 minutos, nas três condições propostas - perfil de dissolução muito rápida.

**Table 5.** Mean (%) Drug Release of Diflucan® Capsules in Different pH Media

Time (min)	% Dissolved in 0.1 N HCl (±SD)		% Dissolved in pH 4.5 acetate buffer (±SD)		% Dissolved in pH 6.8 phosphate buffer (±SD)	
	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules	Diflucan 150 mg capsules	Diflucan 200 mg capsules
5	83.8 ± 4.8	79.4 ± 2.7	81.0 ± 5.1	62.3 ± 12.0	73.7 ± 8.1	73.4 ± 6.7
10	100.5 ± 2.6	92.6 ± 3.4	90.3 ± 5.8	79.8 ± 9.5	78.3 ± 13.6	87.5 ± 5.7
15	103.1 ± 1.6	102.4 ± 3.5	96.2 ± 5.4	89.5 ± 6.7	90.5 ± 1.3	102.9 ± 7.8
30	101.1 ± 1.5	104.0 ± 1.7	95.7 ± 7.8	99.5 ± 0.9	91.7 ± 1.9	107.6 ± 4.1

# Exemplo: Bisoprolol

- Medicamento indicado para uso em insuficiência cardíaca crônica;
- Em um estudo de bioequivalência realizado com 27 indivíduos (dos quais apenas 25 finalizaram o estudo), alguns resultados foram obtidos:
  - Produto referência era Emcor 10mg, enquanto o teste era o bisoprolol 5 ou 10mg, produzido pela Rottendorf Pharma GmbH
  - Meios: 0,1 N HCl, pH 4,75 e pH 7,2
  - Dissolução se completava em 10 a 20 minutos, em cada caso
  - Perfis de dissolução eram compatíveis.

# Exemplo: Bisoprolol

- Em um outro estudo de bioequivalência citado, a similaridade entre os perfis de dissolução do medicamento teste e do referência foi comprovada devido à dissolução de mais de 85% da droga em 15 minutos;
- Um outro estudo também mostrou semelhanças no perfil de dissolução de bisoprolol em diferentes dosagens - 10 mg foram semelhantes às doses de 1,25, 2,5, 3,75, 5 e 7.5 mg;
- Contudo, tais estudos não foram específicos quanto às condições de dissolução - o que é uma dificuldade para analisar estudos comparativos realizados com o intuito de comprovar a bioisenção.

**Conclusão**

# Conclusão

- A **dissolução** é um parâmetro essencial para que uma forma farmacêutica sólida seja capaz de exercer plenamente a sua função terapêutica.
  - Controle de qualidade;
  - Critério na solicitação de requerimentos de bioisenção;
- Papel das agências regulatórias - fornecimento da maior quantidade possível de detalhes sobre a *aplicação* ou *dispensação* dos ensaios de dissolução.

# Referências Bibliográficas

ANVISA. Recomendações para Realização de Ensaio de Dissolução Para Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata (FFSOLI). 2003. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda\\_dissolucao2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pdf)> Último acesso em 29 Mai 2017.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 37, de 3 de Agosto de 2011. 2011. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdco037\\_03\\_08\\_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f76of3aa0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdco037_03_08_2011.pdf/13c41657-e93b-4d09-99eb-377f76of3aa0)> Último acesso em 29 Mai 2017.

CHAROO, N., CRISTOFOLETTI, R., GRAHAM, A., LARTEY, P., ABRAHAMSSON, B., GROOT, D., KOPP, S., LANGGUTH, P., POLLI, J., SHAH, V., DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Fluconazole. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014.

CHAROO, N., SHAMSHER, A., LIAN, L., ABRAHAMSSON, B., CRISTOFOLETTI, R., GROOT, D., KOPP, S., LANGGUTH, P., POLLI, J., SHAH, V., DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage. Forms: Bisoprolol Fumarate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013.

CHOWDARY, K.P.R., RAJYALAKSHMI, Y. Dissolution rate in modern pharmacy. *East Pharm*. 1987; 30(350):51-4.

FDA. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2015. Disponível em <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>> Último acesso em 29 Mai 2017.

PETRUSEVSKA, M., BERGLEZ, S., KRISCH, I., LEGEN, I., MEGUSAR, K., PETERNEL, L., ABRAHAMSSON, B., CRISTOFOLETTI, R., GROOT, D., KOPP, S., LANGGUTH, P., MEHTA, M., POLLI, J., SHAH, V., DRESSMAN, J. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levetiracetam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015.

SERRA, Cristina Helena dos Reis. *Biofarmacotécnica*. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo. 2014.

STORPIRTIS, Silvia. *Equivalência Farmacêutica e importância das Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) de medicamentos*. São Paulo. 2017.