

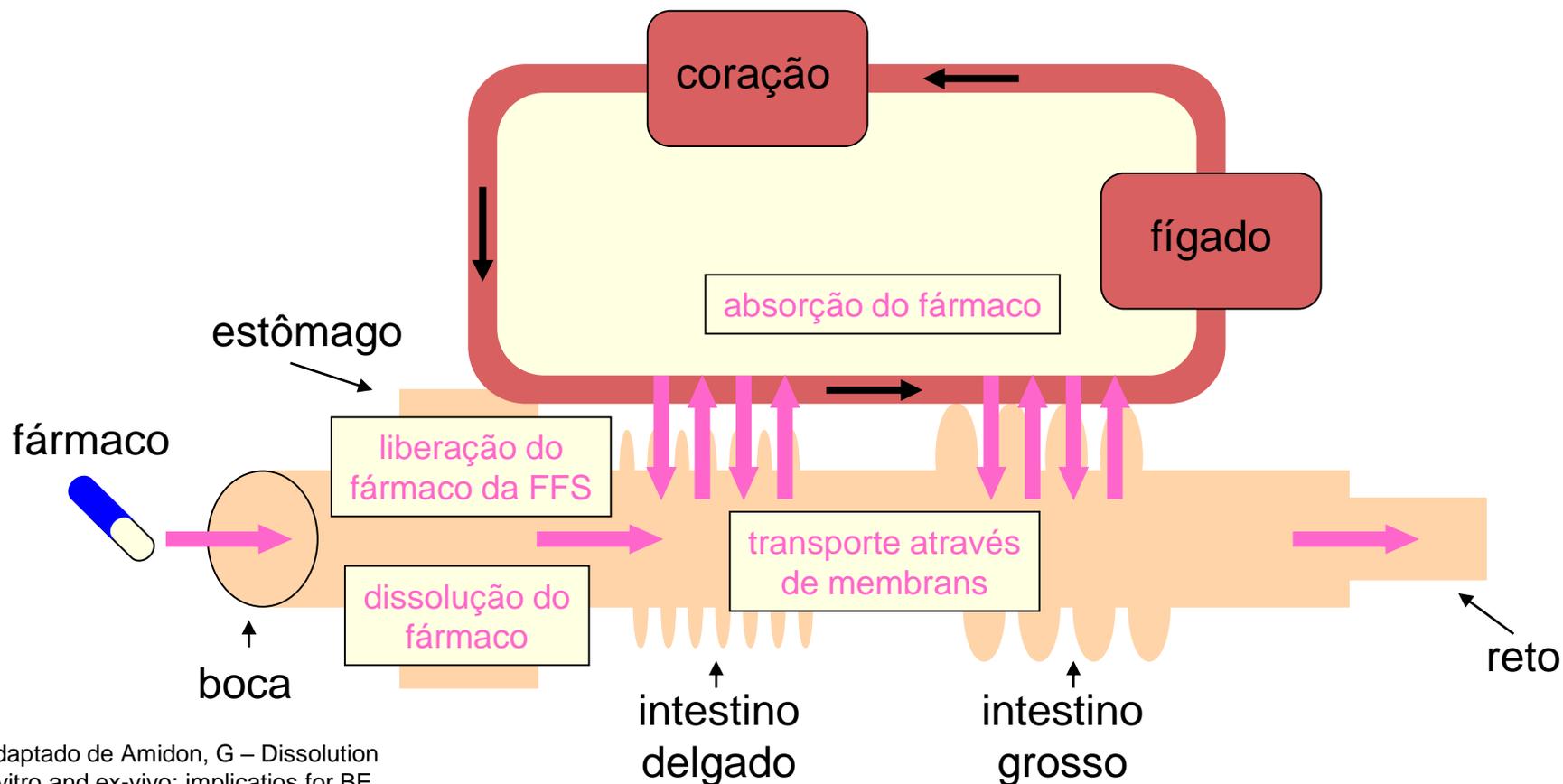


# **Sistema de Classificação Biofarmacêutica**

## **Dissolução da Forma Farmacêutica**

# Absorção de fármacos

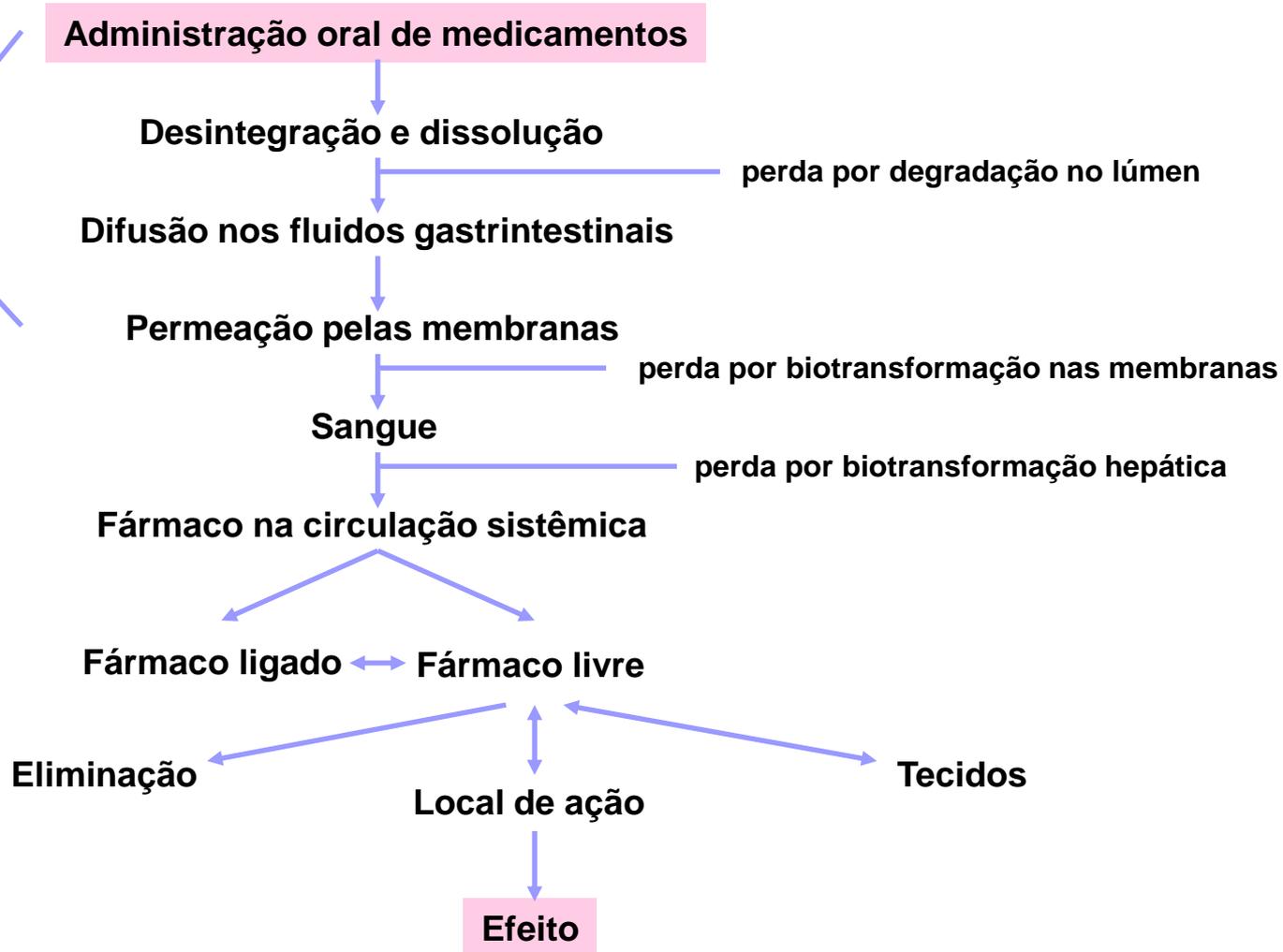
## Movimento do fármaco através do TGI\*:



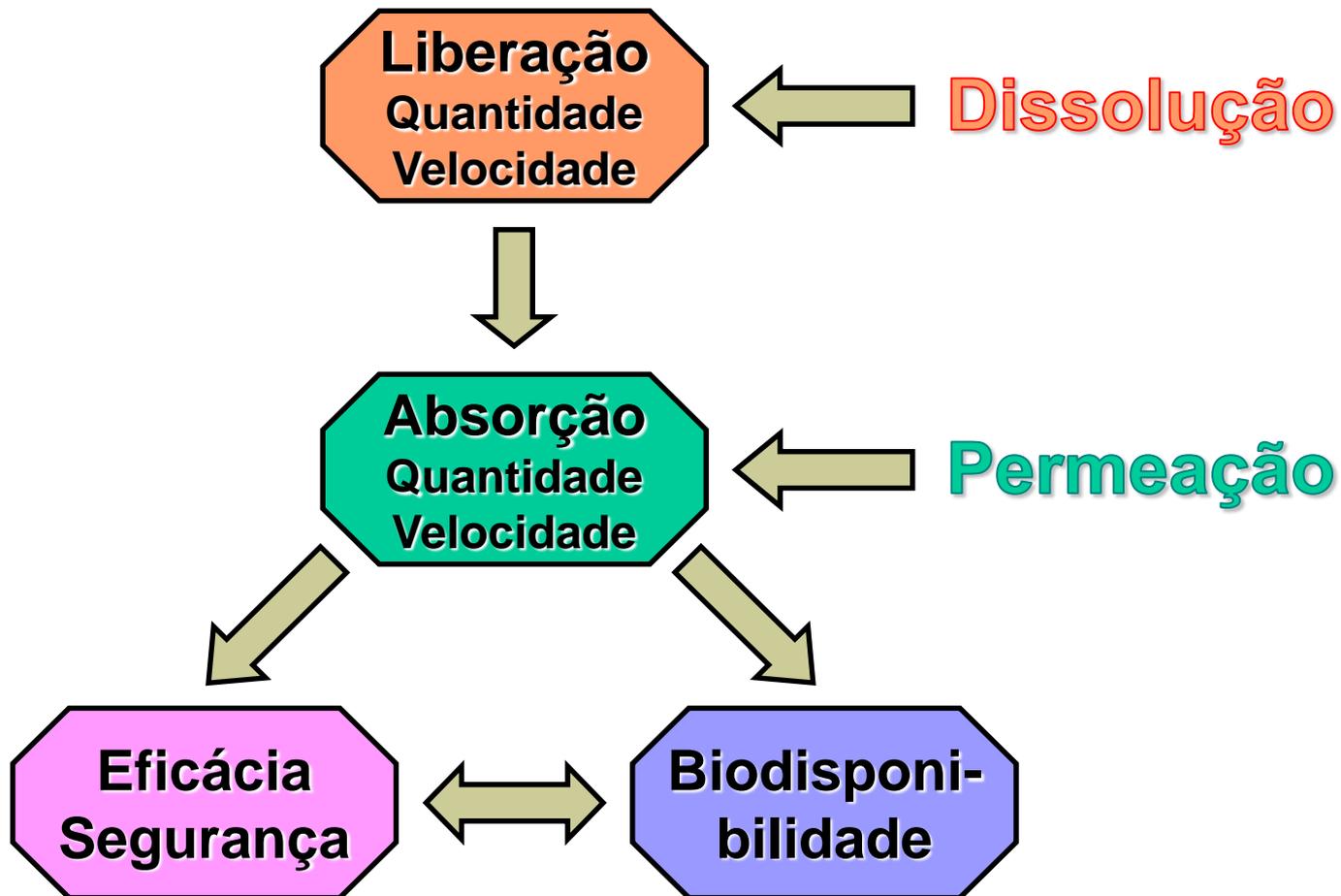
\*adaptado de Amidon, G – Dissolution in vitro and ex-vivo: implicatios for BE standards

# Absorção de fármacos

TGI



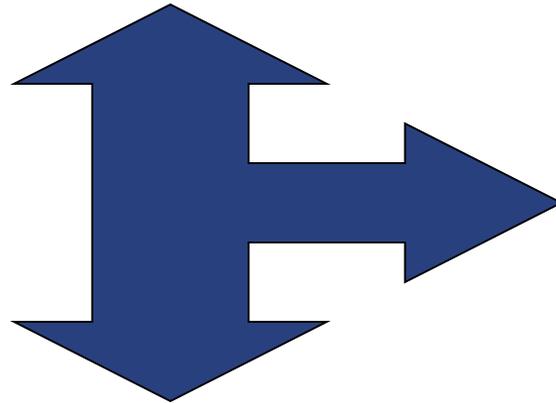
# Absorção de fármacos





# Absorção de fármacos

## Permeabilidade



## Solubilidade

Parâmetros básicos que controlam a absorção dos fármacos

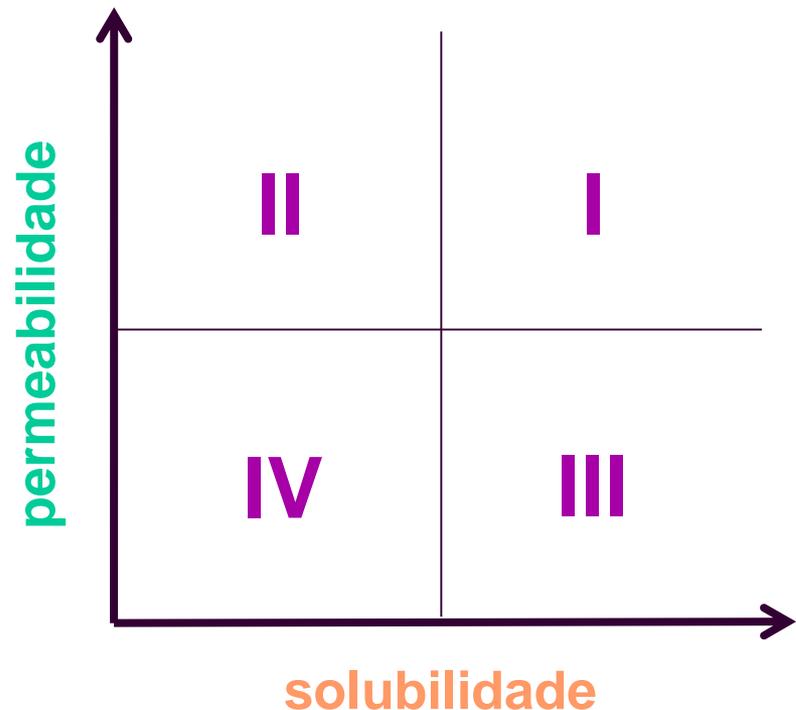
➤ **Classificação Biofarmacêutica**

# SCB

## Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Os fármacos são divididos em quatro classes, de acordo com suas **solubilidade** e **permeabilidade**:

- ⇒ **Classe I**: alta **sol** e alta **per**;
- ⇒ **Classe II**: baixa **sol** e alta **per**;
- ⇒ **Classe III**: alta **sol** e baixa **per**;
- ⇒ **Classe IV**: baixa **sol** e baixa **per**.



## A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability

Gordon L. Amidon,<sup>1,2</sup> Hans Lennernäs,<sup>3</sup>  
Vinod P. Shah,<sup>4\*</sup> and John R. Crison<sup>5</sup>

$$\text{Do} = \text{Dose Number} = \frac{M_o / V_o}{C_s}$$

$$\text{Dn} = \text{Dissolution Number} = \frac{DC_s}{r_o} \cdot \frac{4\pi r_o^2}{4\pi r_o^3 \rho} \cdot t_{res}$$

$$= t_{res} \cdot 3DC_s / \rho r_o^2 = t_{res} / t_{Diss}$$

$$\text{An} = \text{Absorption Number} = \frac{P_{eff}}{R} \cdot t_{res} = t_{abs}^{-1} \cdot t_{res}$$

$t_{res} = \pi R^2 L / Q =$  mean residence time.

$t_{Diss} = \frac{r_o^2 \rho}{3DC_s} =$  time required for a particle of the drug to dissolve.

$t_{abs}^{-1} = k_{abs} = (S / V) P_{eff} =$

$2 \cdot \frac{P_{eff}}{R} =$  the effective absorption rate constant.

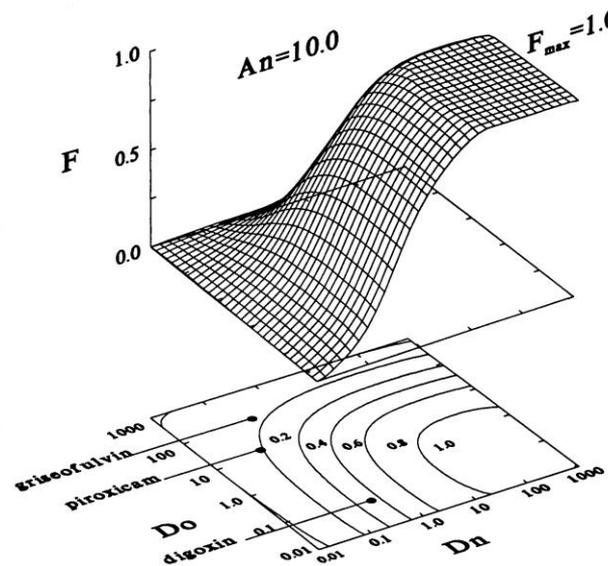


Fig. 2. Graph of estimated fraction dose absorbed vs Dissolution Number, Dn, and Dose Number, Do, for a high permeability drug. An = 10 corresponds to a drug with a permeability approximately that of glucose.



# SCB e Solubilidade

## RESOLUÇÃO - RDC Nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011

*Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.*

Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oral-mente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

§ 1º Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento). Caso o número de amostras utilizado seja maior do que três ( $n > 3$ ), todas as replicatas deverão ser consideradas no cálculo do desvio médio.



# SCB e Solubilidade

## Guidance for Industry

### Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
August 2000

All objective of the SCB approach is to determine the equilibrium solubility of a drug substance under physiological pH conditions. The pH-solubility profile of the test drug substance should be determined at  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  in aqueous media with a pH in the range of 1-7.5. A sufficient number of pH conditions should be evaluated to accurately define the pH-solubility profile. The number of pH conditions for a solubility determination can be based on the ionization characteristics of the test drug substance. For example, when the pKa of a drug is in the range of 3-5, solubility should be determined at  $\text{pH} = \text{pKa}$ ,  $\text{pH} = \text{pKa} + 1$ ,  $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ , and at  $\text{pH} = 1$  and 7.5. A minimum of three replicate determinations



# SCB e Solubilidade



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

## *III.1 Solubility*

The pH-solubility profile of the drug substance should be determined and discussed. The drug substance is considered highly soluble if the highest single dose administered as immediate release formulation(s) is completely dissolved in 250 ml of buffers within the range of pH 1 – 6.8 at  $37 \pm 1$  °C. This demonstration requires the investigation in at least three buffers within this range (preferably at pH 1.2, 4.5 and 6.8) and in addition at the pKa, if it is within the specified pH range. Replicate determinations at each pH condition may be necessary to achieve an unequivocal solubility classification (e.g. shake-flask method or other justified method). Solution pH should be verified prior and after addition of the drug substance to a buffer.



# SCB e Solubilidade

**Tabela 47** - Solubilidade do besilato de anlodipino em diferentes meios a 37,0°C.

pH	Solubilidade (mg/mL)	Dose:solubilidade (mL)	pH ao final do experimento
pH 1,2	6,94	1,44	1,16
pH 4,5	2,35	4,24	4,45
Água pH 5,5	2,28	4,38	5,46
pH 6,8	1,10	9,09	6,77
pH 7,5	0,88	11,36	7,50

**Tabela 48** - Solubilidade do fluconazol em diferentes meios a 37,0 °C

Meios avaliados	Solubilidade (mg/mL)	Dose:solubilidade (mL)	pH ao final do experimento
pH 1,2	14,40	13,88	1,69
pH 4,5	9,16	21,83	4,59
Água pH 5,5	8,80	22,72	6,05
pH 6,8	8,34	23,98	6,82
pH 7,5	8,22	24,33	7,49

**Tabela 49** - Solubilidade do cloridrato de fluoxetina em diferentes meios a 37°C

Meios avaliados	Solubilidade (mg/mL)	Dose:solubilidade (mL)	pH ao final do experimento
pH 1,2	12,93	1,55	1,30
pH 4,5	44,11	0,45	4,55
Água pH 5,5	44,36	0,45	6,00
pH 6,8	7,16	2,79	6,83
pH 7,5	5,12	3,91	7,48

## Dosagens:

- Besilato de anlodipino: 10 mg;
- Fluconazol: 200 mg;
- Fluoxetina: 20 mg



# SCB e Solubilidade

Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 3, 1995

## A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability

Gordon L. Amidon,<sup>1,2</sup> Hans Lennernäs,<sup>3</sup>  
Vinod P. Shah,<sup>4\*</sup> and John R. Crison<sup>5</sup>

Table I. Calculated Parameters for Representative Drugs

Drug	Dose (mg)	$C_S^{\min}$ (mg/ml) <sup>a</sup>	$V_{\text{sol}}$ (ml) <sup>b</sup>	$Do^c$	$Dn^d$ (estimated intrinsic)
Piroxicam	20	0.007	2,857	11.4	0.15
Glyburide	20	<0.100	200	>0.80	0.78
Cimetidine	800	6.000	133	0.53	129
Chlorthiazide	500	0.786	636	2.54	17.0
Digoxin	0.5	0.024	20.8	0.08	0.52
Griseofulvin	500	0.015	33,333	133	0.32
Carbamazepine	200	0.260	769	3.08	5.61

<sup>a</sup> Minimum physiologic solubilities were determined in the physiological pH range (1–8) and temperature (31, 32).

<sup>b</sup> Volume of solvent required to completely dissolve the dose at minimum physiologic solubility.

<sup>c</sup>  $Do = \text{Dose}/V_o/C_S^{\min}$ , initial gastric volume,  $V_o = 250$  ml.

<sup>d</sup> Assumptions:  $r_o = 25$   $\mu\text{m}$ ,  $D = 5 \times 10^{-6}$   $\text{cm}^2/\text{sec}$ ,  $\rho = 1.2$   $\text{gm}/\text{cm}^3$ ,  $\langle t_{\text{res}} \rangle = 180$  min. (33).



## SCB e Permeabilidade

**A passagem do fármaco presente no lúmen do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica ocorre por diversos mecanismos de absorção, ao mesmo tempo em que é dificultada pelas barreiras existentes no TGI.**

# SCB e Permeabilidade

- ➔ **absorção transcelular**
  - ➔ **difusão passiva**
  - ➔ **transporte mediado por carreador (passivo ou ativo)**
- ➔ **absorção paracelular**
- ➔ **endocitose**
  - ➔ **fagocitose: partículas superiores a 0,2  $\mu\text{m}$**
  - ➔ **pinocitose: fluido contendo fármaco**

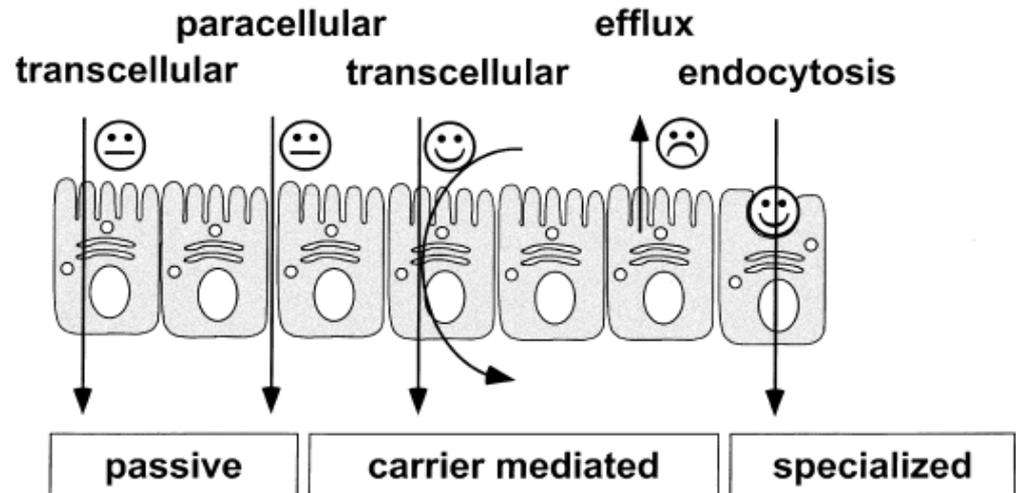


Fig. 1. GI membrane transport. The transport through the enterocyte barrier can be generally divided into active, passive and specialized transport; and into a paracellular and transcellular route.

*R. Löbenberg, G.L. Amidon*

*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 3–12*



# SCB e Permeabilidade

➔ **muco:**

➔ **reveste as células epiteliais intestinais**

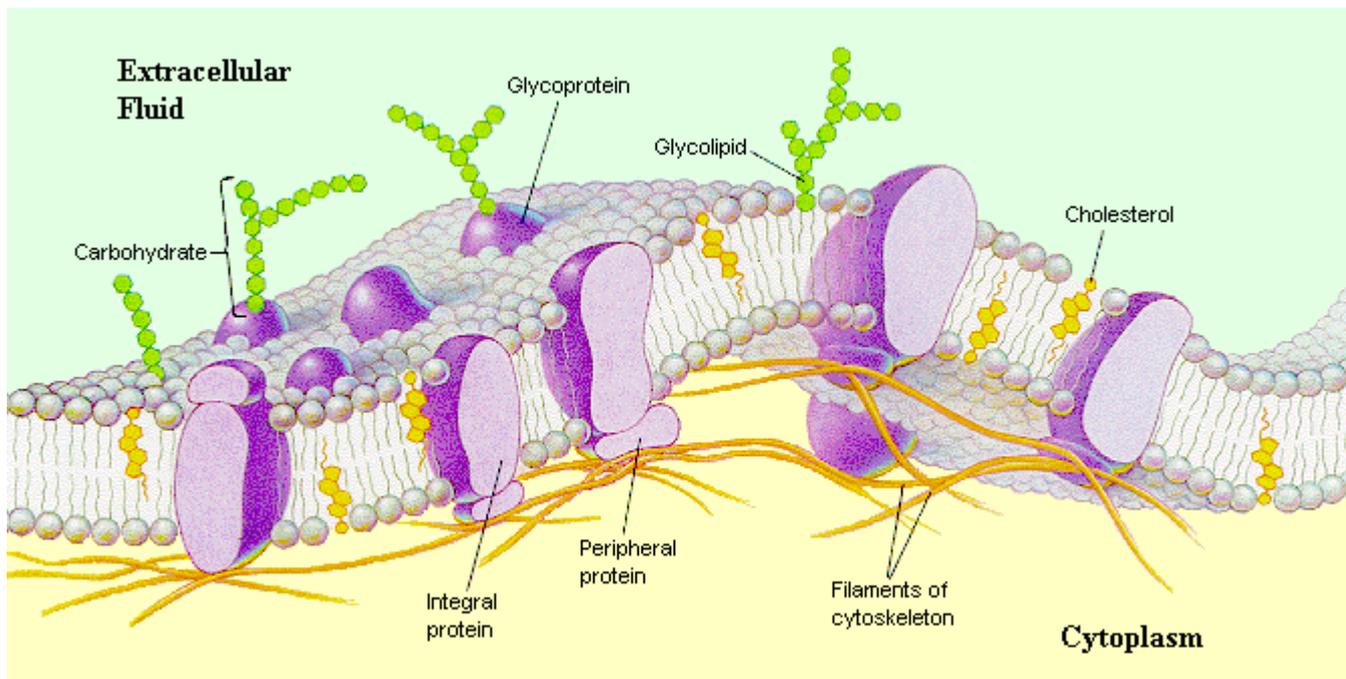
➔ **camada de água pode dificultar a absorção de fármacos altamente lipofílicos**

➔ **apresenta espessura de 100 a 500  $\mu\text{m}$**

➔ **ligação de fármacos ao muco pode diminuir sua absorção (tetraciclinas, cefalosprinas, fenilbutazona)**

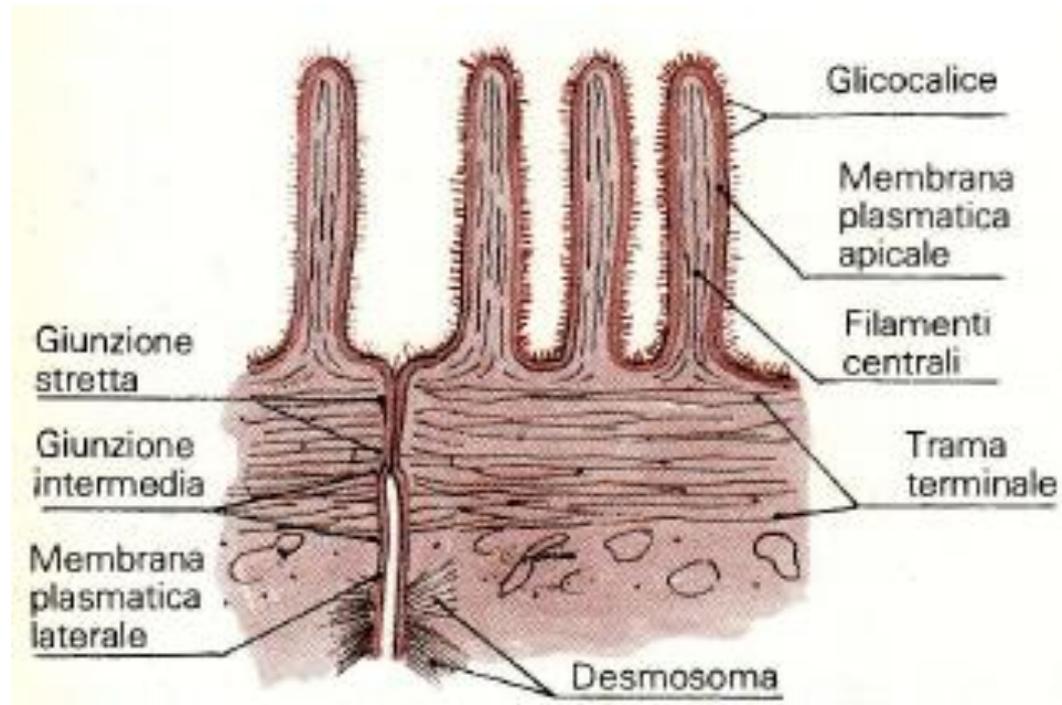
# SCB e Permeabilidade

➔ membrana celular de características lipídicas



# SCB e Permeabilidade

## ➔ junções íntimas



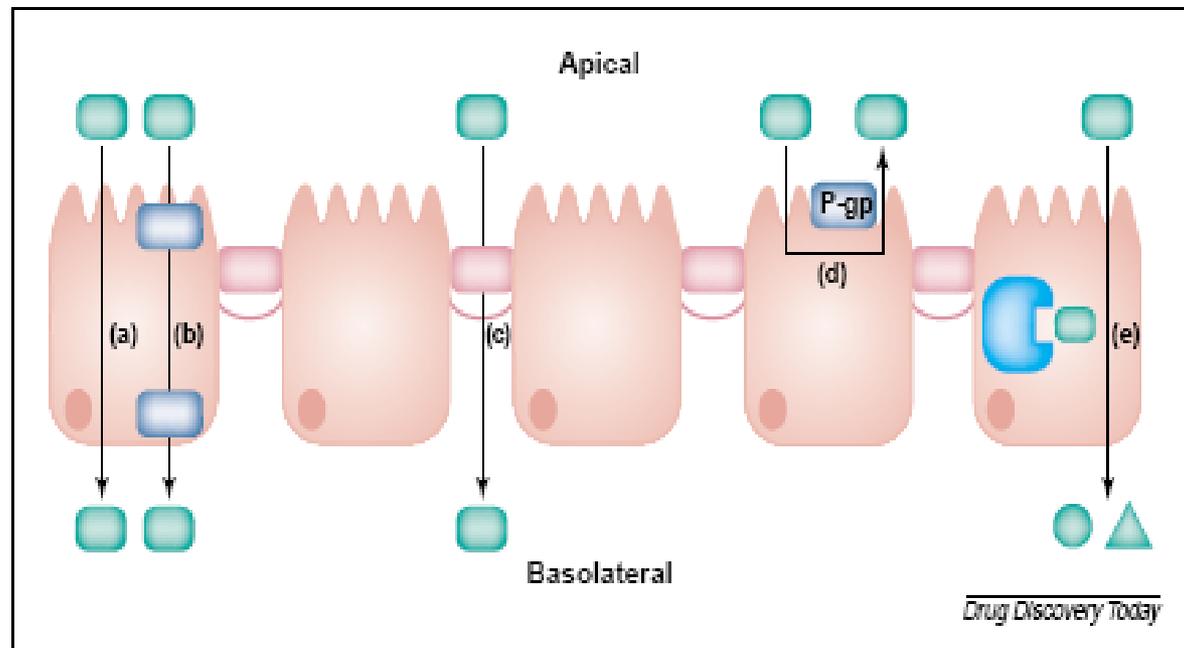


# SCB e Permeabilidade

## **Proteínas de efluxo:**

- proteínas transportadoras**
- transportam seu substrato contra gradiente de concentração**
- são expressas nos enterócitos, contribuindo para a função de barreira bioquímica do intestino (juntamente com o metabolismo intestinal)**

# SCB e Permeabilidade



**FIGURE 1**

**Different pathways for intestinal absorption of a compound.** The intestinal absorption of a compound can occur via several pathways: (a) transcellular passive permeability; (b) carrier-mediated transport; and (c) paracellular passive permeability. However, there are also mechanisms that can prevent absorption: (d) intestinal absorption can be limited by P-gp, which is an ATP-dependent efflux transporter; and (e) metabolic enzymes in the cells might metabolize the compound.

# Absorção de fármacos

$$\frac{dM}{dt} = A_m \frac{D_m}{\lambda_m} C_{\text{membrana}} + \frac{J_{\text{max}}}{K_m + C_{\text{lumen}}} + A_p \frac{D_{\text{aq}}}{\lambda_{\text{aq}}} C_{\text{lumen}} + J_{\text{fluido}} C_{\text{lumen}} (1 - \alpha)$$

The diagram shows the equation above with four terms highlighted in colored ovals and arrows pointing to their descriptions:

- transporte transcelular** (green oval):  $A_m \frac{D_m}{\lambda_m} C_{\text{membrana}}$
- transporte por carreador** (pink oval):  $\frac{J_{\text{max}}}{K_m + C_{\text{lumen}}}$
- transporte paracelular** (purple oval):  $A_p \frac{D_{\text{aq}}}{\lambda_{\text{aq}}} C_{\text{lumen}}$
- transporte por arraste** (green oval):  $J_{\text{fluido}} C_{\text{lumen}} (1 - \alpha)$

## Onde:

$dM/dt$  = taxa de absorção do fármaco

$A_m$  e  $A_p$  = áreas das superfícies para transporte transcelular e paracelular

$D_m$  e  $D_{\text{aq}}$  = coeficientes de difusão do fármaco na membrana e em água

$\lambda_m$  e  $\lambda_{\text{aq}}$  = espessuras da membrana e da camada aquosa

$C_{\text{membrana}}$  e  $C_{\text{lumen}}$  = concentrações do fármaco na membrana e no lúmen

$J_{\text{max}}$  = capacidade máxima de transporte mediado por carreador

$K_m$  = constante de especificidade substrato-carreador

$J_{\text{fluido}}$  = fluxo de fluido entre as células epiteliais

$\alpha$  = razão do fluxo de água em relação ao fluxo de soluto



# Dissolução

**Para ser registrado, o medicamento deve passar por uma série de ensaios físico-químicos, entre os quais incluem-se os ensaios de dissolução.**

**Estes ensaios também devem ser realizados na ocorrência de alterações pós-registro e incluem:**

- teste de dissolução;**
- perfil de dissolução nas condições farmacopéicas;**
- perfil de dissolução em diversas condições.**

**Permitem o estabelecimento de correlações *in vitro-in vivo* (CIVIV).**



# Teste de dissolução

**É realizado submetendo-se a forma farmacêutica a condições padronizadas de dissolução, durante intervalo de tempo pré-determinado, efetuando-se uma única coleta de amostra ao final deste intervalo e determinando-se a porcentagem total de fármaco dissolvido.**

**Eventualmente, no caso de formas farmacêuticas de liberação não-convencional, realiza-se coleta de duas amostras.**

**O resultado é expresso na forma de porcentagem do fármaco presente na forma farmacêutica dissolvido no intervalo de tempo.**



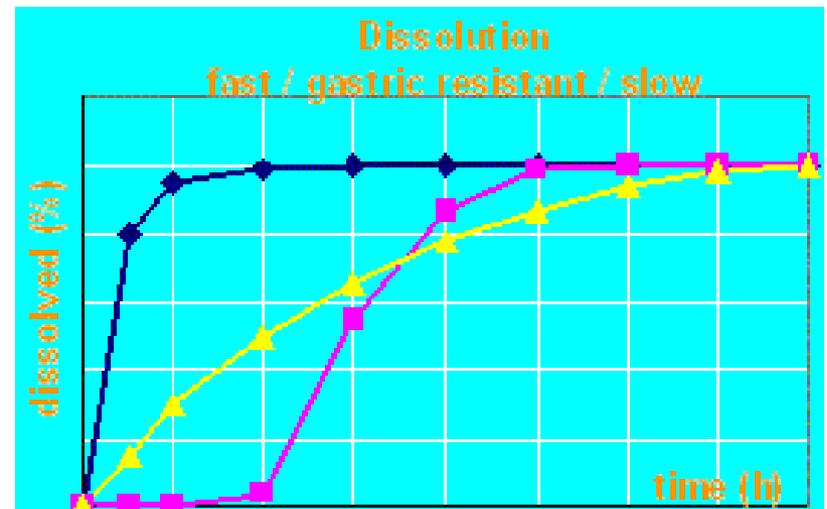
## Perfil de dissolução

**É realizado submetendo-se a forma farmacêutica a condições padronizadas de dissolução, durante intervalo de tempo pré-determinado, efetuando-se diversas coletas de amostras durante o intervalo.**

**O resultado é expresso na forma de uma curva de porcentagem do fármaco presente na forma farmacêutica dissolvido em função do tempo.**



# Perfil de dissolução



# Condições de dissolução

## Aparatos de dissolução:

➔ Aparato 1: cesta

➔ Aparato 2: pás

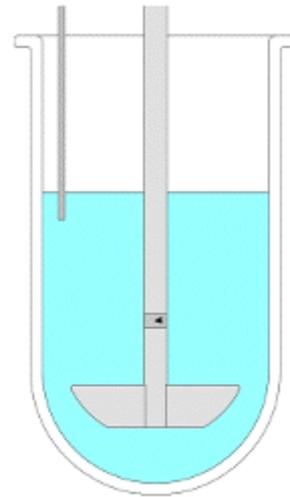


# Condições de dissolução





# Condições de dissolução





# Condições de dissolução

## Aparatos de dissolução:

### ➔ Aparato 3: cilindros recíprocos (Bio-Dis)



# Condições de dissolução

**Aparatos de dissolução:**

➔ **Aparato 4: célula de fluxo**





# Condições de dissolução

## Volume de meio:

- ➔ cesta (Aparato 1) e pá (Aparato 2): 900 mL
- ➔ bio-dis: 250 mL
- ➔ célula de fluxo: 1000 mL a ...
- ➔ deve garantir condições *sink*: volume do solvente 5 a 10 vezes maior em relação ao volume da solução com concentração de saturação.
- ➔ fármacos pouco solúveis: cubas de 4 L; uso de surfactantes.



# Condições de dissolução

## Agitação:

- ➔ difusão das moléculas do soluto através da camada de difusão é diretamente proporcional à mobilidade das moléculas e inversamente proporcional à sua espessura
- ➔ agitação: diminui espessura da camada de difusão e mantém condições *sink*
- ➔ altas velocidades de agitação: perda da capacidade de diferenciação entre perfis
- ➔ Cesta (Aparato 1): 50 a 100 rpm
- ➔ Pás (Aparato 2): 50 a 100 rpm
- ➔ Bio-Dis (Aparato 3): 5 a 40 rpm
- ➔ Células de fluxo (Aparato 4): 5 a 30 mL/min



# Condições de dissolução

## Temperatura:

- ➔ **solubilidade é dependente da temperatura: influência sobre solubilidade e velocidade de dissolução**
- ➔ **maioria dos sólidos tem dissolução favorecida pelo aumento de temperatura**
- ➔ **temperatura empregada nesses testes normalmente é padronizada em  $37,0 \pm 0,5$  °C**



# Condições de dissolução

## Composição do meio:

- ➔ características da forma farmacêutica, solubilidade do fármaco, condições *in vivo*.
- ➔ pH, presença de tensoativos, presença de ar.
- ➔ água, suco gástrico artificial, suco entérico artificial, meios biorrelevantes.



## Meios biorrelevantes

O emprego de ensaios de dissolução vem evoluindo do tradicional teste de controle de qualidade para um teste *in vitro* substituto da bioequivalência.

Neste contexto, surgiram os meios de dissolução biorrelevantes:

- ➔ **FaSSIF: Fasted State Simulated Intestinal Fluid**
- ➔ **FeSSIF: Fed State Simulated Intestinal Fluid**



# Meios biorrelevantes

	Quantidade para 1L	
	FaSSIF	FeSSIF
<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>3,9 g</b>	<b>-</b>
<b>NaOH</b>	<b>pH 6,5 (qs)</b>	<b>pH 5 (qs)</b>
<b>Taurocolato Na</b>	<b>3 mM</b>	<b>15 mM</b>
<b>Lecitina</b>	<b>0,75 mM</b>	<b>3,75 mM</b>
<b>NaCl</b>	<b>7,7 g</b>	<b>11,874 g</b>
<b>Ácido acético</b>	<b>-</b>	<b>8,65 g</b>



# Comparação dos perfis de dissolução

- ➔ Estudos de cinética de dissolução
- ➔ Eficiência de dissolução
- ➔ Fator de semelhança (f2) e fator de diferença (f1)



# Cinética de dissolução

## Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol

Valentina Porta\*, Érika Yamamichi, Sílvia Storpirtis

*Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo*

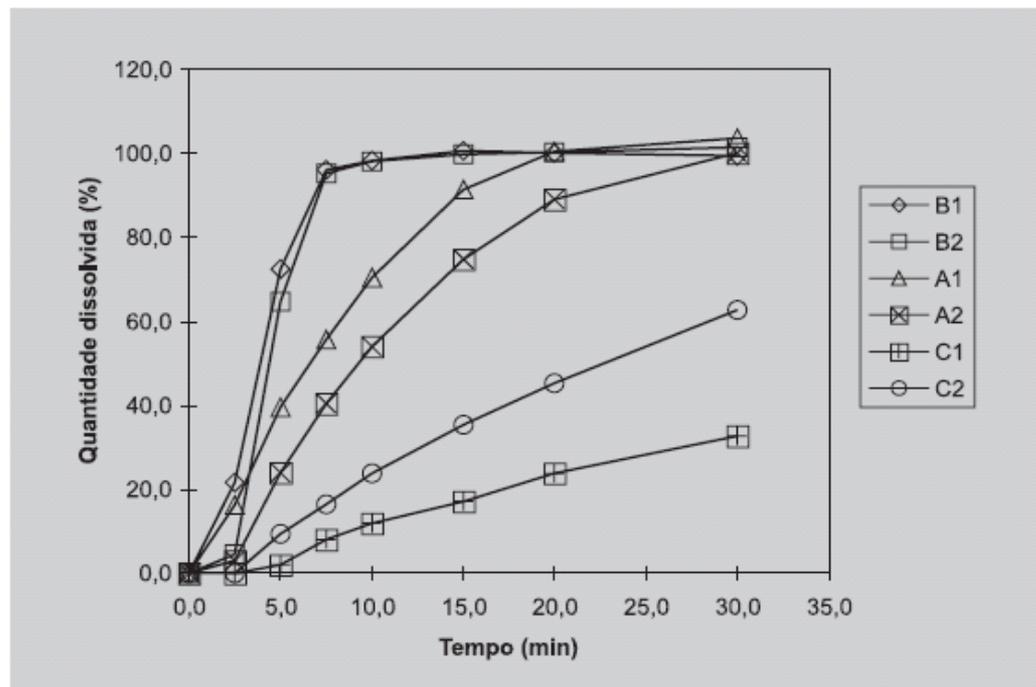
Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas  
*Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*  
vol. 38, n. 3, jul./set., 2002

# Cinética de dissolução

**TABELA VIII** - Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C).

Tempo (min)	Quantidade dissolvida (%)					
	A		B		C	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
0,0	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ
2,5	16,3	3,0	21,7	4,6	NQ	NQ
5,0	39,6	23,9	72,5	64,8	2,1	9,5
7,5	55,7	40,5	96,2	95,3	8,0	16,4
10,0	70,6	54,0	98,3	98,2	11,9	23,8
15,0	91,4	74,9	100,7	99,9	17,1	35,4
20,0	100,5	89,1	100,2	100,4	23,8	45,3
30,0	103,8	100,2	99,6	101,5	32,7	62,8

NQ = não quantificável



**FIGURA 3** - Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C).



# Cinética de dissolução

$$100 - f_s = \frac{100k_d}{k_d - k_s} e^{-k_s t} - \frac{100k_s}{k_d - k_s} e^{-k_d t}$$

$f_s$  = quantidade dissolvida de fluconazol acumulada (%)  
no tempo  $t$ ;

$k_d$  = constante de velocidade de desintegração;

$k_s$  = constante de velocidade de dissolução;

$$k_d \rightarrow \infty,$$

$$100 - f_s = 100e^{-k_s t}$$

Assim, a construção do gráfico “ln (quantidade de fármaco não dissolvida (%)) vs tempo” resulta em reta com inclinação equivalente a  $-k_s$ .

# Cinética de dissolução

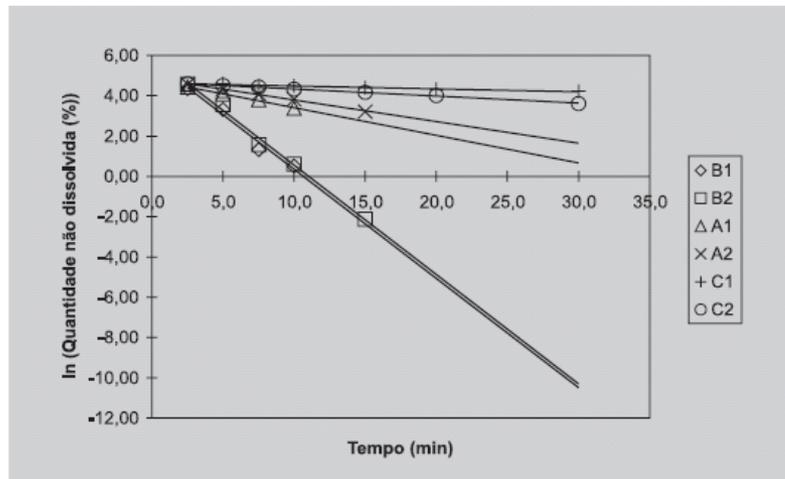


FIGURA 4 - Transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C).

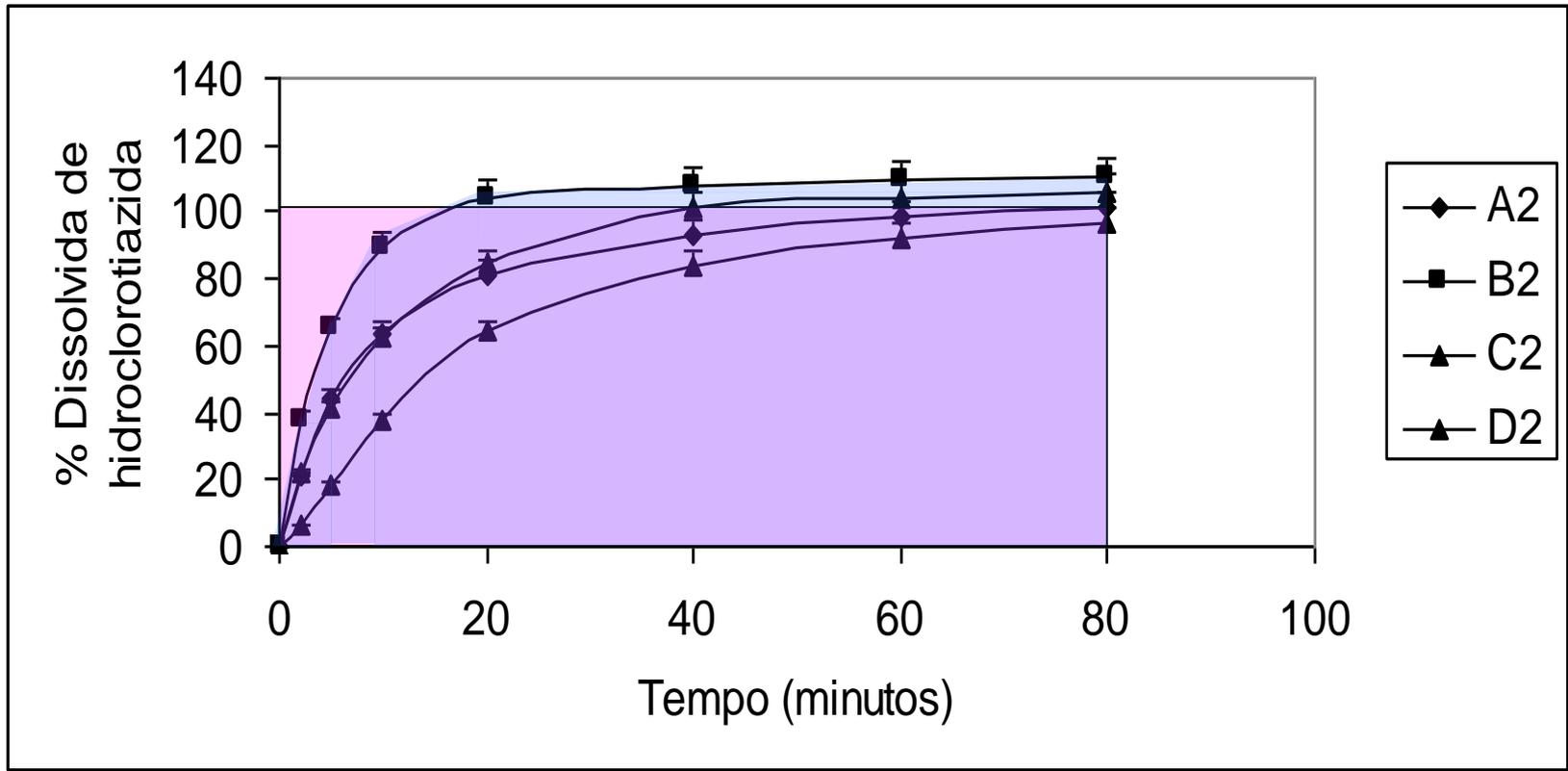
TABELA IX - Parâmetros relativos à transformação logarítmica da quantidade média de fluconazol não dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C). a = coeficiente angular; b = coeficiente linear;  $r^2$  = coeficiente de correlação;  $S_e$  = erro padrão da regressão

Parâmetros	A		B		C	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
a	-0,1377	-0,1079	-0,5421	-0,5421	-0,0146	-0,0354
b	4,7859	4,8721	5,7657	5,9714	4,6371	4,6924
$r^2$	0,9961	0,9967	0,9750	0,9920	0,9913	0,9990
$S_e$	0,0340	0,0345	0,3436	0,2700	0,0142	0,0121

TABELA X - Constante de velocidade de dissolução ( $k_s$ ) e tempo médio necessário para dissolução de 85 % ( $t_{85\%}$ ) do fluconazol presente nas cápsulas dos produtos A, B e C ao submetê-los à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C)

Produto	$k_s$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$t_{85\%}$ (min)
A1	0,1377	15,09
A2	0,1079	20,06
B1	0,5421	5,64
B2	0,5421	6,02
C1	0,0146	132,12
C2	0,0354	56,05

# Eficiência de dissolução (ED%)



$ASC_{0-tf}$

$ASC_{max}$



# Eficiência de dissolução (ED%)

A ED é expressa em porcentagem e pode ser definida pela seguinte equação:

$$ED(\%) = \frac{ASC_{0-tf}}{ASC_{\max}} \cdot 100$$

- testes estatísticos para avaliar a significância das diferenças entre os valores de ED



## f1 e f2

### → f1

**fator de diferença (f1) indica a diferença entre dois perfis de dissolução**

### → f2

**fator de similaridade (f2) indica a similaridade entre dois perfis de dissolução**



# Cálculo de f1 (fator de diferença)

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100$$

Onde:

- ➔  $n$  = número de pontos;
- ➔  $R_t$  = dissolução do referênciã no tempo  $t$ ;
- ➔  $T_t$  = dissolução do teste no tempo  $t$

Curvas semelhantes:  $f_1 = 0$  a  $15$



# Cálculo de $f_2$ (fator de semelhança)

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

Onde:

- ➔  $n$  = número de pontos;
- ➔  $R_t$  = dissolução do referênciã no tempo  $t$ ;
- ➔  $T_t$  = dissolução do teste no tempo  $t$

**Curvas semelhantes:  $f_2 = 50$  a  $100$**



## Pré - requisitos

- ⇒ **mínimo de 3 a 4 pares de pontos;**
- ⇒ **mesmos tempos;**
- ⇒ **somente um par acima de 85 % de dissolução;**
- ⇒ **CV < 20 % para os primeiros pontos**
- ⇒ **CV < 10 % para os últimos pontos**