

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA

FERNANDA CAMARGO ANTUNES

DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DE FÁRMACOS E SUA DETERMINAÇÃO

Porto Alegre  
2013

FERNANDA CAMARGO ANTUNES

DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DE FÁRMACOS E SUA DETERMINAÇÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Airton Monza da Silveira

Porto Alegre

2013

## RESUMO

A dissolução intrínseca de fármacos é definida como a dissolução do fármaco puro quando são mantidas constantes área superficial da substância, o pH do meio, a velocidade de agitação e a temperatura. Através da realização deste teste é obtida a velocidade de dissolução intrínseca (VDI) da substância, informação que tem se mostrado de grande importância na indústria farmacêutica. Este trabalho aborda uma revisão bibliográfica sobre dissolução intrínseca com o objetivo de demonstrar de forma breve a determinação da VDI de fármacos, os fatores que podem causar sua alteração, como o teste é realizado e os parâmetros que são utilizados no Laboratório Analítico de Insumos Farmacêuticos (LAIF) para a validação das análises realizadas. Com estas informações, foi elaborado um protocolo a ser seguido nesse tipo de ensaio, o qual foi aplicado para o desenvolvimento e validação da metodologia para a determinação da VDI da olanzapina.

Palavras-chave: Dissolução Intrínseca. Validação. Controle de Qualidade.

## ABSTRACT

The intrinsic dissolution of drugs is defined as the dissolution of the pure drug when surface area of the substance, pH, stirring speed and temperature are kept constant. The result obtained with this test is the intrinsic dissolution rate (IDR) of the substance, whose information are demonstrate to be of great importance in the pharmaceutical industry. This study presents a literature review on intrinsic dissolution in order to demonstrate briefly the determination of IDR of drugs, the factors that can effect it, how the test is performed and the parameters that are used in the Analytical Laboratory of Pharmaceutical Raw Ingredients (LAIF) for the validation of the methodology. With this information, a protocol was designed to be followed in this type of test, and it was applied in the development and validation of the methodology for determining the IDR of olanzapine.

Keywords: Intrinsic Dissolution. Validation. Quality Control.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>7</b>
2.1	OBJETIVO DA REVISÃO	7
2.2	PARÂMETROS PESQUISADOS	7
2.2.1	Obtenção da taxa de dissolução intrínseca	7
2.2.2	Aparatos que pode ser utilizados	8
2.2.3	Escolha do meio de dissolução	9
2.2.4	Velocidade de dissolução intrínseca e polimorfismo	10
2.2.5	Teste de dissolução intrínseca e sua validação	10
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>13</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>14</b>

## 1 INTRODUÇÃO

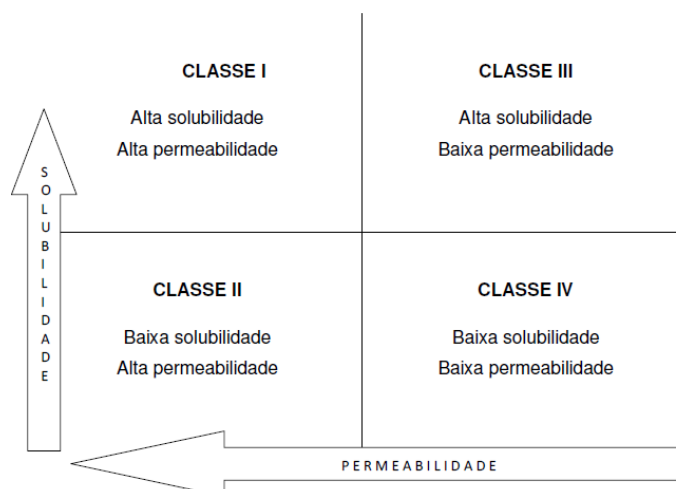
A velocidade de dissolução intrínseca (VDI) é definida como a taxa de dissolução de substâncias puras quando a condição de área de superfície é mantida constante (USP, 2012; ROSA, 2012), e é determinada através da compactação de uma quantidade de fármaco formando um disco comprimido, com o objetivo de manter constante a área superficial em contato com o meio de dissolução. Além disso, outros parâmetros também devem ser mantidos invariáveis, dentre eles estão: a velocidade de agitação, pH e temperatura do meio (ISSA, 2011a; ISSA, 2011b; ROSA, 2012; ROSA, 2005).

O conhecimento da VDI se mostra importante no desenvolvimento e caracterização de novos fármacos, visto que fatores relacionados ao fármaco como: tamanho de partícula, higroscopicidade, cristalinidade, polimorfismo, dentre outros, podem afetá-la (ROSA, 2005; ZAKERI-MILANI, 2009). O conhecimento da VDI pode também ser utilizado para estudar os efeitos de agentes tensoativos e do pH sobre a solubilização de fármacos pouco solúveis, nos permitindo a identificação de possíveis problemas de solubilidade e biodisponibilidade (ISSA, 2011a; ROSA, 2012)

A solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em 250 mL de uma solução tampão de pH entre 1,0 e 8,0. Um fármaco é considerado altamente solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor ou igual a 250 mL. Um fármaco de alta permeabilidade é, geralmente, aquele cuja biodisponibilidade absoluta é maior que 90% na ausência de instabilidade no trato gastrointestinal ou quando este parâmetro é determinado experimentalmente (BRASIL, 2003a).

Amidon e colaboradores propuseram em 1995 uma classificação biofarmacêutica baseada na solubilidade e permeabilidade dos fármacos e esta classificação pretende correlacionar a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo*. As substâncias farmacêuticas são classificadas em quatro grupos (ROSA, 2005, SINKO, 2008), conforme pode ser observado na figura 1.

Figura 1 – Sistema de classificação biofarmacêutica



Fonte: ISSA, 2011a.

O teste de dissolução intrínseca tem se mostrado como uma alternativa para determinação da solubilidade de fármacos, pois podemos determinar o grau de solubilização ao qual o fármaco pertence pela sua VDI. Valores acima de  $0,1 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$  sugerem que a dissolução do fármaco não será o passo limitante na absorção, enquanto uma VDI menor que  $0,1 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$  pode indicar que a dissolução será um passo limitante na absorção (DYAS, 2007; ROSA, 2005; ROSA et al. 2012). A vantagem da utilização deste método no lugar do ensaio de solubilidade é a baixa quantidade de amostra requerida, o que facilita a avaliação da solubilidade durante a etapa de pré-formulação, e a visualização de possíveis interferentes como: mudança de forma cristalina ou formação de sal, pela curvatura nos gráficos obtidos (ISSA, 2011a; ROSA, 2005).

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 OBJETIVO DA REVISÃO**

Essa revisão tem como objetivo abordar de forma breve a determinação da velocidade de dissolução intrínseca de fármacos, os fatores que podem causar sua alteração, como o teste é realizado e os parâmetros que são utilizados no Laboratório Analítico de Insumos Farmacêuticos (LAIF) para a validação das análises realizadas.

### **2.2 PARÂMETROS PESQUISADOS**

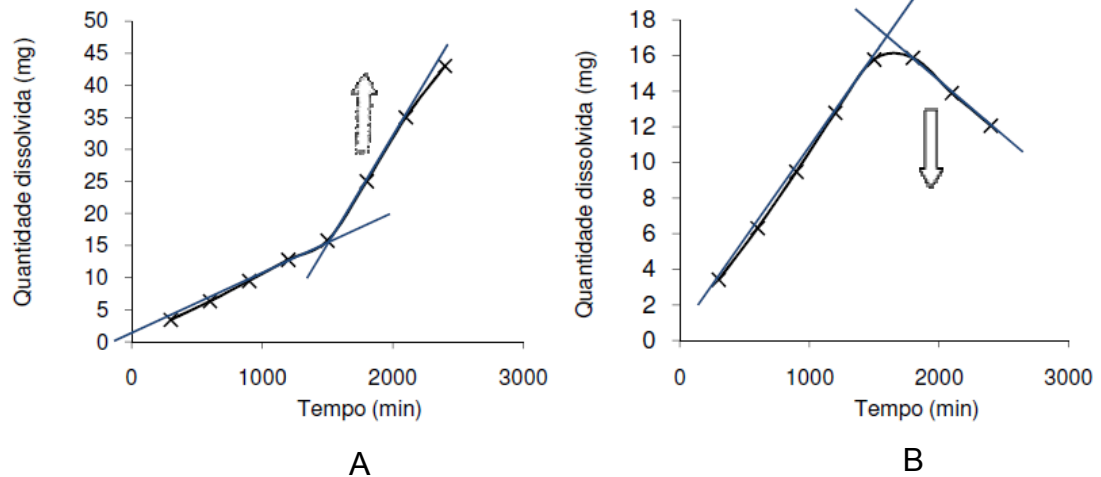
#### **2.2.1 Obtenção da taxa de dissolução intrínseca**

Para o cálculo da VDI é necessário correlacionar-se a quantidade de fármaco dissolvido pelo tempo, obtendo-se assim, através da regressão linear, a equação da reta. O resultado da VDI será a inclinação da reta, expresso em  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$  (ISSA, 2011a, ROSA, 2012).

O gráfico obtido pode apresentar curvatura (alteração na inclinação da reta); neste caso devemos considerar para o cálculo da VDI somente a área linear. A obtenção de uma curvatura positiva pode apontar algum problema experimental, como por exemplo, desagregação do compacto, com conseqüente mudança na área superficial e velocidade de dissolução. Enquanto que a presença de uma curvatura negativa pode estar relacionada à mudança de forma do cristal ou à saturação do meio de dissolução que foi alcançada (ISSA, 2011a).



Figura 2 – Curvaturas que podem aparecer no gráfico de velocidade de dissolução: (a) positiva e (b) negativa.



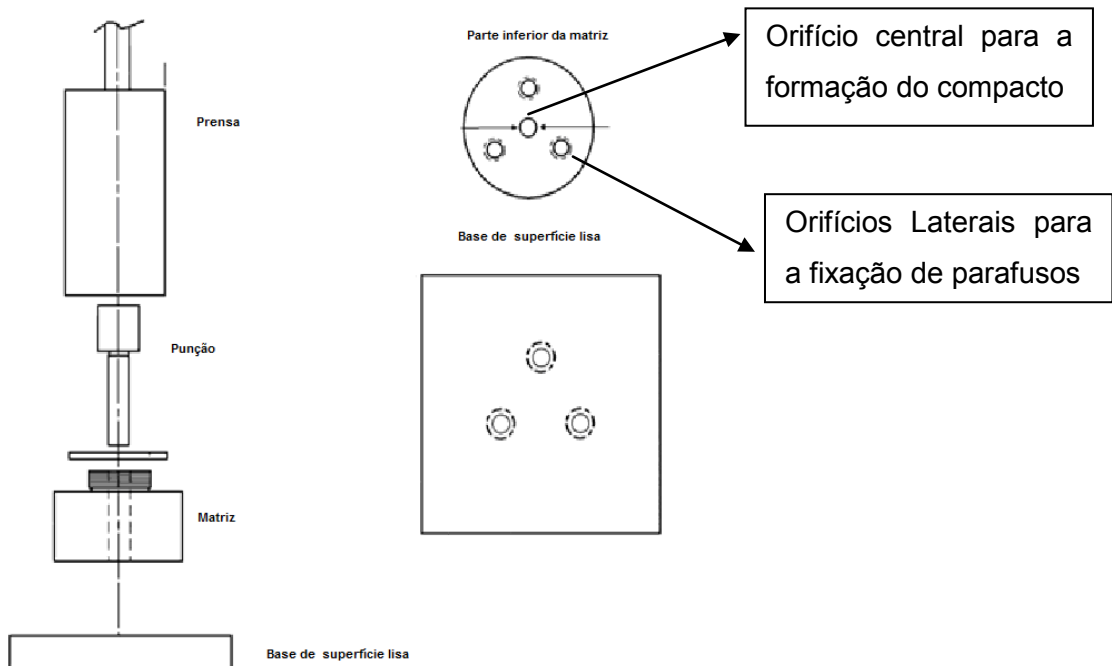
Fonte: ISSA, 2011a.

### 2.2.2 Aparatos utilizados na determinação da dissolução intrínseca

Existem dois aparatos para a realização do teste de dissolução intrínseca: disco de rotação e o disco estacionário. Para a preparação do disco comprimido utilizando o aparato rotatório, uma quantidade de amostra é colocada na matriz, insere-se o punção e o material é compactado através de uma prensa hidráulica, obtendo-se assim um compacto com uma única “face” exposta. A matriz é encaixada na haste do dissolutor onde ficará girando a uma velocidade constante (ROSA, 2012; USP, 2012).

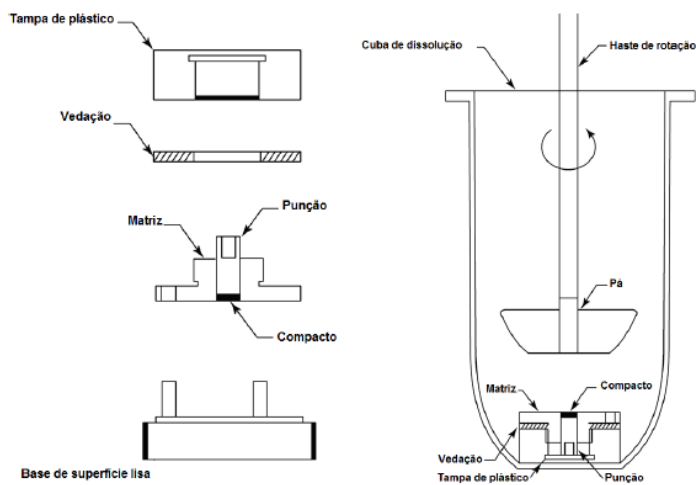
No aparato estacionário a matriz é fixada no fundo achatado da cuba. A principal diferença entre eles está na fonte de fluxo de líquido sobre a superfície de dissolução. No aparato rotatório o fluxo é gerado pela rotação da matriz, enquanto que para o disco estacionário quem gera esse fluxo é a pá ou outro dispositivo de agitação (ROSA, 2012; USP, 2012).

Figura 3 – Aparato disco de rotação



Fonte: ROSA, 2012.

Figura 4 - Aparato disco estacionário



Fonte: ROSA, 2012.

### 2.2.3 Escolha do meio de dissolução

A escolha do meio de dissolução é um fator importante na determinação da VDI. Normalmente, é um meio aquoso dentro da faixa de pH fisiológico e temperatura constante de 37 °C, para se aproximar das condições *in vivo*. Esses parâmetros devem ser controlados, principalmente quando se trabalha com sais e compostos ionizáveis, pois nesses casos a taxa de dissolução pode depender fortemente do pH, espécie e concentração de tampão (ROSA, 2012; USP, 2012).

Sempre que possível o teste deve ser conduzido sob condições *sink*, que é definida como: o volume de meio, pelos menos, três vezes maior do que o necessário para obter uma solução saturada do fármaco, de modo que o gradiente de concentração seja mantido, não interferindo na velocidade de dissolução (EMMANUEL, 2010).

O meio de dissolução deve ser desaerado antes do início da análise para evitar a formação de bolhas na superfície do compacto. A formação de bolhas pode gerar resultados equivocados, pois impede que o compacto entre em contato com o meio dificultando a dissolução (ROSA, 2012).

#### **2.2.4 Velocidade de dissolução intrínseca e polimorfismo**

Os fármacos podem apresentar polimorfismo, ou seja, existir em mais de uma forma cristalina (BRITAIN, 2008). Polimorfos metaestáveis geralmente são mais solúveis, devido a sua maior energia interna. O conhecimento do tipo de polimorfo se torna uma informação útil durante a pré-formulação para escolha do polimorfo adequado, considerando a atividade terapêutica do mesmo. Porém, as formas metaestáveis têm maior tendência de se transformar em outro polimorfo (menos solúvel – forma estável) da mesma substância durante a produção (PITALUGA JR., 2009). A presença de diferentes formas polimórficas pode afetar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física e ter implicações na elaboração da forma farmacêutica, além de ser uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução de fármacos (GASPAROTTO, 2005; ROSA, 2005; NOVAIS, 2007; ROSA, 2012; BRITAIN, 2008).

Para a determinação da VDI a preparação da amostra pode ser um ponto crítico, já que a força de compressão, utilizada para a formação do disco comprimido, também pode provocar alterações no estado sólido da amostra. Portanto, é importante verificar se a força aplicada no compacto para sua formação não altera a estrutura cristalina do fármaco, através da realização do ensaio de difração de Raios-X, e se também altera as dimensões do ferramental (punção e matriz).

#### **2.2.5 Teste de dissolução intrínseca e sua validação**

Para o desenvolvimento de um método analítico a garantia da qualidade dos resultados obtidos é de fundamental importância. A validação deve garantir, através

de estudos experimentais, que o método desenvolvido cumpra as exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, a metodologia deve atender a critérios pré-definidos na Resolução nº 899/2003 (BRASIL, 2003b).

Apesar da importância da determinação da VDI para caracterização e desenvolvimento de fármacos, existem poucos estudos que abordam o desenvolvimento e validação de métodos para sua obtenção, dificultando a determinação dos parâmetros de validação que se aplicam ao teste. Os guias ou legislação pertinentes não estabelecem os parâmetros a serem observados na validação de métodos de dissolução intrínseca. Baseados na literatura científica disponível e guias de validação, entre outros, propomos que os parâmetros de validação que se aplicam para o teste de dissolução intrínseca sejam: linearidade, robustez, precisão, precisão intermediária, exatidão e estabilidade da amostra frente às condições do teste.

- Linearidade

É a capacidade do procedimento produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2011). Pode ser determinada a partir da construção de três curvas de calibração.

- Robustez

É um procedimento analítico que procura avaliar o quão sensível o resultado analítico é às variações nas condições experimentais do procedimento analítico (BRASIL, 2011). Pode ser avaliada através de variação de parâmetros durante o ensaio, no caso da dissolução intrínseca: força utilizada para compressão do compacto, pH do meio de dissolução, utilização de filtros com diferentes porosidades, dentre outros.

- Precisão

Estimativa da dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas (BRASIL, 2011). A precisão do método pode ser avaliada através da repetibilidade e pela precisão intermediária nas amostras (WATSON, 2005). A repetibilidade pode ser testada realizando a leitura de seis replicatas de amostra com a mesma concentração e a precisão intermediária pode ser avaliada pela repetição deste

estudo em três diferentes dias, e pela preparação por diferentes analistas seguindo os mesmos parâmetros.

- Exatidão

Deve ser determinada por intermédio de ensaios de recuperação utilizando-se material de referência certificado (BRASIL, 2011). Pode ser feita a partir da recuperação do padrão nas cubas do aparelho, seguindo as especificações do teste de dissolução intrínseca.

- Estabilidade do analito

Deve ser demonstrada simulando as condições nas quais o laboratório submete as amostras e os padrões (BRASIL, 2011). Pode ser avaliada submetendo a amostra às condições do teste de dissolução intrínseca e analisando se não houve degradação ou alteração na estrutura da substância.

### **3 CONCLUSÃO**

O conhecimento da VDI de fármacos tem se mostrado de grande valia na indústria farmacêutica, tanto auxiliando na caracterização de matérias-primas, como no desenvolvimento das formulações, permitindo o desenvolvimento racional de medicamentos. Sua determinação também pode nos mostrar o grau de solubilização das substâncias, ajudando a prever se a dissolução será o passo determinante na absorção e, conseqüentemente na biodisponibilidade.

Apesar da importância da determinação da VDI, o volume e a qualidade das informações disponíveis sobre o assunto são insuficientes, dificultando o desenvolvimento de novos métodos para sua determinação. Os parâmetros de validação para esse tipo de ensaio também não estão bem definidos, conduzindo o analista a estabelecer empiricamente esses parâmetros sem um consenso estabelecido por normas ou guias.

## REFERÊNCIAS

AMIDON, Gordan L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p. 413-420, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 901, de 23 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). Ministério da saúde: Brasil, 2003a. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda\\_dissolucao2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, Ministério da Saúde: Brasil, 2003b. Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE\\_899\\_2003\\_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 2 out. 2013.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – Secretaria de Defesa Agropecuária. **Guia de validação e controle de qualidade analítica: fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários**. Brasília, 2011. 72 p.

BRITTAIN, Harry G. Preparation and Identification of Polymorphs and Solvatomorphs. In: SWARBRICK, James (Ed.). **Preformulation in Solid Dosage Form Development**. United States: Informa Healthcare USA, 2008. p.185-228.

DYAS, Mark; SHAH, Utpal U. Dissolution and Dissolution Testing. In: SWARBRICK, James (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. United States: Informa Healthcare USA, 2007. p.908-928.

EMMANUEL, Scheubel. **Predictive in vitro dissolution tools: Application during formulation development**. 2010. 201 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, University Clermont-Ferrand 1, França, 2010.

GASPAROTTO, Fernanda Simioni. **Fatores relacionados à síntese de matérias-primas que podem alterar a biodisponibilidade do medicamento genérico**. 2005. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

ISSA, Michele Georges. **Avaliação do impacto de diferentes variáveis no ensaio de dissolução intrínseca de metronidazol**. 2011. 78 f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011a.

ISSA, Michele G.; FERRAZ, Humberto G. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System. **Dissolution Technologies**, v. 18, n.3, p. 7-13, 2011b.

NOVAIS, Izaias C. de. **Ensaio de dissolução e sua importância no desenvolvimento de novos medicamentos**. 2007. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Centro Universitário Das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

PITALUGA JR., Altivo, TOMBARI, Dora e CUFFINI, Silvia L. Capítulo 3: Polimorfismo em Fármacos. In: STORPIRITS, Silvia et al. (org.). **Biofarmacotécnica**. Ed. Guanagara Koogan, 2009. P. 21-30.

ROSA, Mauricio Ferreira; VILHENA, Raquel de Oliveira. Dissolução Intrínseca: conceito e aplicações na indústria farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. IX, n. 1, p. 49 – 61, 2012.

ROSA, Tatiana Cupello Colonesi da. **Dissolução Intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**. 2005. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

SINKO, Patrick J. **MARTIN: Físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. 5 ed. Porto Alegre: ARTMED, 2008.

USP. United States Pharmacopeial Convention. 35 ed. Rockville, MD, 2012. <1087> Intrinsic Dissolution.

WATSON, David G. **Pharmaceutical Analysis: A textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists**. 2 ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2005, 382 p.

ZAKERI-MILANI, Parvin et al. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, p.102–106, 2009.