

A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada

Rui Manadas, Maria Eugénia Pina e Francisco Veiga

Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Pretende-se com o presente trabalho abordar os aspectos teóricos e práticos dos estudos de dissolução das formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada, em três partes. Na primeira parte faz-se referência à classificação, interesse terapêutico e teoria da liberação do fármaco. Na segunda parte abordam-se as teorias de dissolução, os modelos de liberação, os sistemas de dissolução e sua validação, as especificações e critérios de aceitação dos ensaios de dissolução e ainda os fatores condicionantes da dissolução, liberação e absorção. Na terceira parte confrontam-se as condições em que são efetuados os ensaios de dissolução com os parâmetros fisiológicos, fazendo referência aos meios de dissolução e composição do lume do trato gastrointestinal e aos modelos hidrodinâmicos.

Unitermos:

- Dissolução *in vitro*
- Liberação
- Modelos de liberação
- Absorção
- Hidrodinâmica

*Correspondência:

F. Veiga
Faculdade de Farmácia
Universidade de Coimbra
3000 - Coimbra - Portugal
E-mail: fveiga@ci.uc.pt

INTRODUÇÃO

Os estudos de dissolução são uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento galênico, identificação de variáveis críticas na produção, formulação, controle de qualidade, estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* e assuntos regulamentares.

Existe necessidade real de desenvolver ensaios de dissolução que possam prever de forma mais eficaz o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, devendo levar não só à redução dos custos e trabalho necessários ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também ao número e tamanho dos estudos clínicos requeridos e a controle de qualidade mais confiável.

Os ensaios de dissolução *in vitro* constituem importante meio de caracterização da qualidade biofarmacêutica

de uma forma farmacêutica sólida oral, possibilitando o controle da qualidade farmacêutica e o estabelecimento de correlações com os dados obtidos *in vivo*. O conhecimento e controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa bem como a padronização e consequente calibração e validação de equipamentos e procedimentos fortalecem a importância destes ensaios, tornando-os mais confiáveis, robustos e exequíveis. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de deteção de eventuais desvios aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos.

O desenvolvimento de novas formulações com perfis de liberação modificada justifica a necessidade de definir especificações e critérios de aceitação alternativos, com o objetivo de se manter a credibilidade e validade dos resultados.

A uniformização dos procedimentos e das condições dos ensaios são atualmente uma das principais preocupações, com as entidades reguladoras a sugerir procedimentos de calibração rigorosos e bem definidos. Pretende-se, assim, aumentar a credibilidade e a validade dos resultados obtidos nos ensaios de dissolução corretamente delineados e executados.

Pretende-se, com o presente trabalho abordar os aspectos teóricos das formas farmacêuticas de liberação modificada e esclarecer em que circunstâncias os ensaios de dissolução podem ser preditivos do comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas orais de liberação modificada (fazendo referência à fisiologia do TGI).

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

Classificação e definição

A classificação das formas farmacêuticas sólidas orais pode ser feita utilizando diferentes critérios, como o método de fabricação, o tipo de forma farmacêutica preparada, a ação terapêutica, o modo de liberação dos constituintes, entre outros.

A terminologia das formas farmacêuticas sólidas orais é muito complexa, pelo que neste trabalho será adotada a seguinte classificação (adaptada da Farmacopéia Européia, das “Guidelines” da União Européia e das “Guidelines” da FIP) (EEC-Directive, 1992; Council of Europe, 2000; Moller, Siewert, 1995; European Pharmacopoeia, 1997):

- Formas farmacêuticas de liberação convencional (FFLC):
 - Formas farmacêuticas de liberação muito rápida: liberam 80% do fármaco em 15 minutos.
 - Formas farmacêuticas de liberação imediata: o sistema farmacêutico serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação. Embora haja divergência entre alguns documentos oficiais, a FDA estabelece que de acordo com as características biofarmacêuticas do fármaco estas formas farmacêuticas deverão liberar 85% do fármaco entre os 15 e os 60 minutos (Costa, Lobo, 1999; FDA-CDER, 1997b).
- Formas farmacêuticas de liberação modificada ou não convencional (FFLM): modificação da taxa ou do local onde a substância ativa é liberada. As FFLM cobrem larga gama de modelos de liberação, sendo que os principais tipos incluem “liberação retardada” e “liberação prolongada” (European Pharmacopoeia, 1997):
 - Formas farmacêuticas de liberação retardada: a liberação da substância ativa é retardada por período de

tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata. A liberação retardada provoca um Tmax (Tempo máximo) mais longo, mas sem modificação quer do Tmax quer da meia-vida de eliminação (EEC-Directive, 1992).

- Formas farmacêuticas de liberação prolongada: a taxa de liberação da substância ativa foi reduzida após a sua administração, de modo a manter a atividade terapêutica, a reduzir efeitos tóxicos, ou para atingir qualquer outro fim terapêutico (EEC-Directive, 1992).

Interesse terapêutico das FFLM

Constituindo os objetivos de qualquer forma farmacêutica a cedência do fármaco no local apropriado do organismo e a manutenção da concentração exigida, as formas farmacêuticas de liberação modificada são as mais indicadas para atingir este fim, apresentando as seguintes vantagens que complementam o interesse do seu desenvolvimento e utilização (De La Cruz Pastrana, *et al.*, 2000; Veiga, 1988):

- Diminuição do número de administrações diárias;
- Tratamento contínuo, sem administrações noturnas;
- Diminuição ou mesmo desaparecimento dos picos plasmáticos;
- Diminuição ou eliminação dos efeitos locais e sistémicos;
- Aumento das concentrações plasmáticas eficazes para os princípios ativos de meia-vida biológica relativamente curta;
- Menor acúmulo do fármaco no organismo;
- Proteção do fármaco de uma eventual degradação pelos componentes dos fluidos biológicos, nomeadamente dos fluidos gástricos;
- Economia de fármaco.

Liberação do fármaco

Diversos tipos de FFLM têm sido desenvolvidos ao longo dos últimos anos, sendo os mais populares os sistemas revestidos (tais como *pellets* de difusão), comprimidos matriciais, comprimidos que sofrem degradação/erosão e sistemas osmóticos (Zuleger, Lippold, 2001).

Ao contrário das FFLC, nas quais todo o sistema é concebido para favorecer o processo de dissolução, nas FFLM é a cinética de liberação que é modulada, i.e., mesmo que ocorra a dissolução, o fármaco fica retido no seu interior.

Uma forma farmacêutica (matriz revestida) tem adquirido popularidade em alguns mercados, sendo usada não só para obter uma liberação de ordem zero, mas

também para eliminar a liberação brusca inicial do fármaco. A Figura 1 apresenta um diagrama esquemático da liberação de um fármaco a partir deste tipo de forma farmacêutica, no qual C é a concentração do fármaco, C_d é a concentração do fármaco no núcleo da matriz (que é superior a C_s), C_s é a concentração de saturação do fármaco no material do núcleo. As concentrações do fármaco nas zonas de liberação do núcleo, do revestimento e do meio de extração são representadas, respectivamente, por C_m , C_f e C_e (Tongwen, Binglin, 2000).

Os processos que decorrem na maioria dos sistemas de liberação modificada podem englobar-se numa das três categorias que seguem: difusão, liberação por processo de ativação e desagregação/erosão polimérica (Costa, Lobo, 1999; Zuleger, Lippold, 2001).

Difusão

A difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta de movimentos moleculares aleatórios, que ocorrem em pequenas distâncias (Costa, Lobo, 1999).

Adolf Fick, em 1855, foi o primeiro a procurar quantificar o processo de difusão ao adotar a equação matemática do fenômeno de transferência de calor proposta por Fourier. A expressão matemática que traduz esta velocidade de transferência, por unidade de superfície, da substância a difundir num meio isotrópico através de uma seção do polímero pode representar-se como segue:

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dX}$$

onde dQ/dt representa a velocidade de difusão, Q , a massa de fármaco transportada, t , o tempo, C , a concentração da substância que se difunde, X , a coordenada espacial normal à seção e D , o coeficiente de difusão. O sinal negativo surge porque a difusão ocorre na direção oposta à do aumento da concentração. Nos sistemas farmacêuticos, X representa a distância do local onde o fármaco se encontra acumulado até a superfície de liberação S (Costa, Lobo, 1999).

O coeficiente de difusão de um fármaco num polímero pode ser influenciado por vários parâmetros: densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade, tamanho das zonas cristalinas (Costa, Lobo, 1999; Peppas, 1983).

A difusão em muitos polímeros não é adequadamente descrita pela lei de Fick ou por expressões dela derivadas, expressões essas dependentes da concentração e com condições de fronteira constantes. Isto se verifica principalmente quando a substância penetrante provoca no polímero grande aumento de volume, como é o caso dos plastômeros (“glassy polymers”), que apresentam comportamento não-Fickiano ou anômalo. Pelo contrário, nos elastômeros (“rubbery polymers”) a difusão segue geralmente a lei de Fick (Costa, Lobo, 1999).

Num sistema de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica (ou incorporado em matriz polimérica). Tipicamente, o curso dos fenômenos é o seguinte: a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e finalmente o fármaco dissolvido difunde-se para fora do polímero. Surgem, então, sistemas farmacêuticos de difusão por matriz ou por membrana. Na Figura 2 apresentam-se exemplos do uso de re-

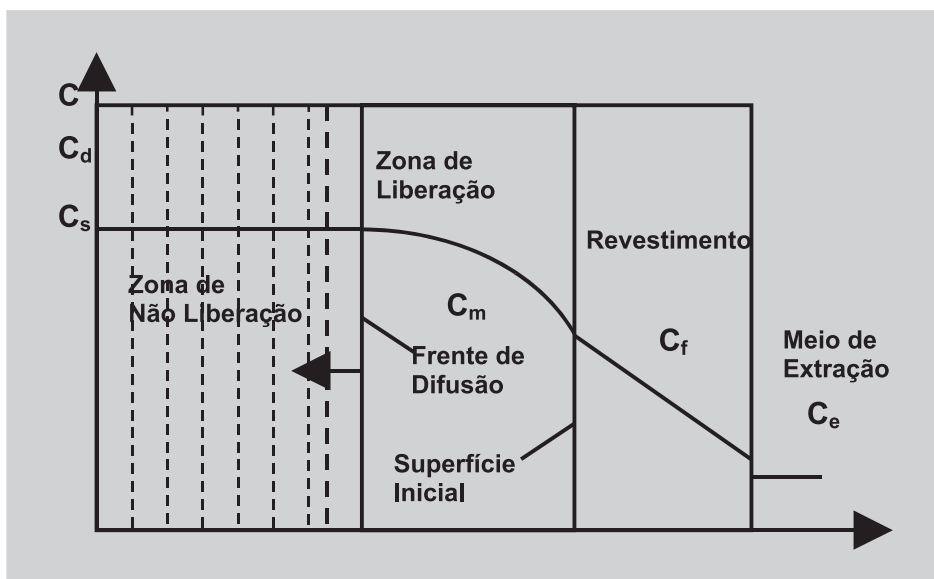


FIGURA 1 - Diagrama esquemático da liberação de um fármaco a partir de matriz revestida.

vestimentos que controlam a passagem do fármaco (Costa, Lobo, 1999).

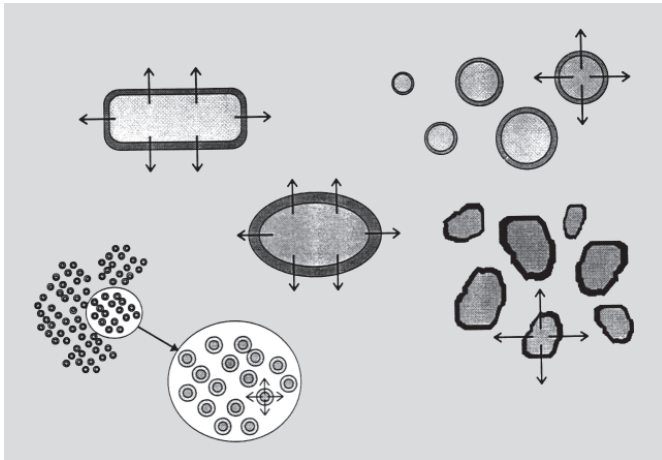


FIGURA 2 - Uso de revestimentos que controlam a passagem do fármaco.

Brazel e Peppas (2000) desenvolveram um modelo que descreve o processo de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas, tendo em conta o tipo de resposta viscoelástica do polímero, o qual permite obter uma previsão gráfica da correlação entre e a importância relativa dos fatores moleculares no desenvolvimento de uma FFLM (Figura 3).

Ativação

Os sistemas de liberação por processos de ativação recorrem a um de vários mecanismos, sendo o mais comum a utilização de membrana semipermeável contendo um pequeno orifício feito por laser (“bombas osmóticas”). Outros processos de ativação são a pressão hidrodinâmica, a pressão de vapor, as forças elétricas e/ou magnéticas, os ultra-sons, a iontoforese, o pH e a força iônica (Prista *et al.*, 1996).

Degradação/erosão

Os sistemas cuja liberação é controlada por erosão são preparados pela incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis (hidrocolóides). A liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas matriciais deste tipo (degradação/erosão) (Figura 4) envolve dois processos sequenciais, dependentes do tempo, que são a difusão do meio para o interior da matriz com conseqüente dilatação e formação de um gel e a degradação/erosão, que podem ocorrer de modo mais ou menos simultâneo até a completa desagregação das cadeias poliméricas. Para fármacos com razoável solubilidade

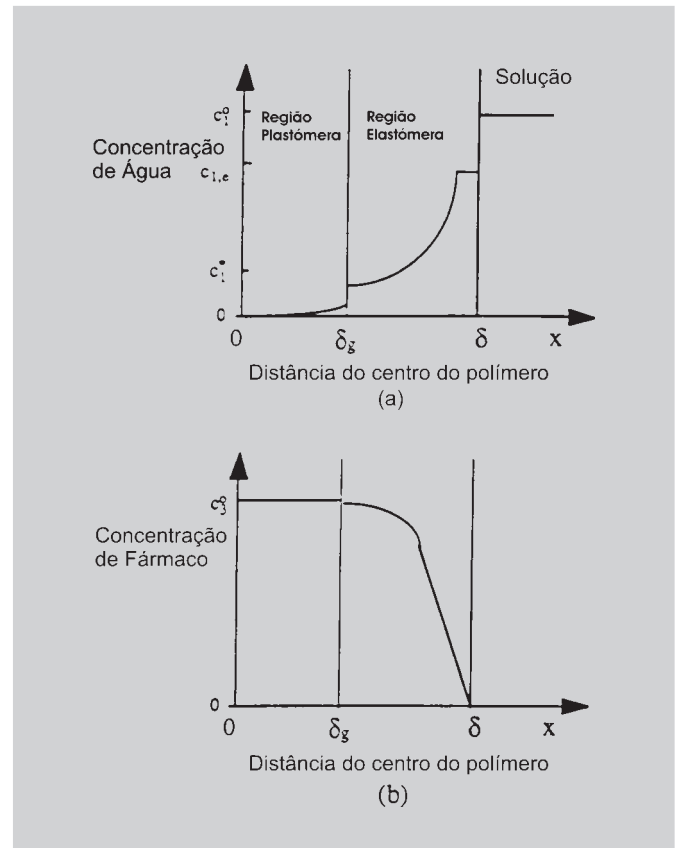


FIGURA 3 - Perfis das concentrações teóricas do solvente (a) e do soluto (b) durante o processo de dilatação por liberação controlada, ao tempo *t*, em que as frentes plastômera/elastômera ainda coexistem.

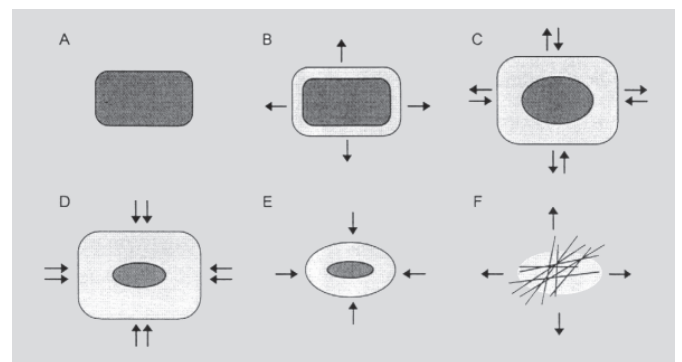


FIGURA 4 - Mudanças macroscópicas em sistemas matriciais que intumescem e sofrem erosão.

aquosa, a liberação ocorre por dissolução no meio de difusão e por dissolução a partir de partículas da forma farmacêutica que sofreram erosão. A liberação de fármacos solúveis a partir da matriz envolve o processo sequencial de difusão do meio para a matriz, hidratação e dilatação da

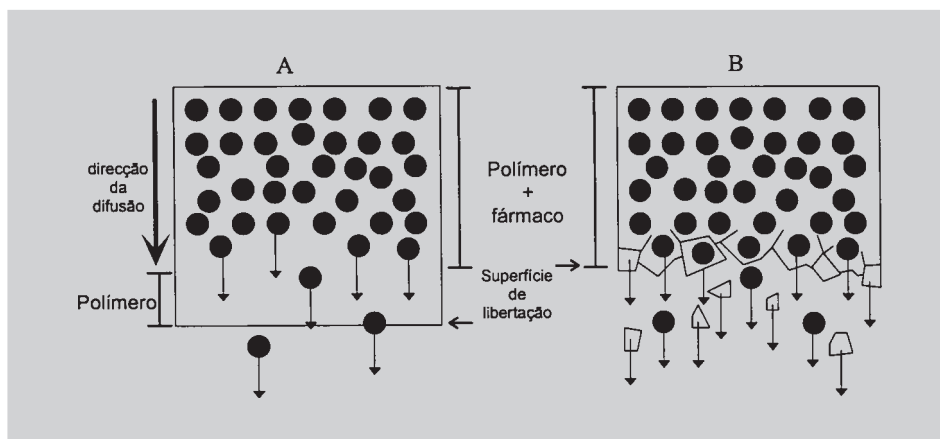


FIGURA 5 - Processo de difusão (A) e erosão (B) em matriz polimérica.

matriz, dissolução do fármaco e difusão através dos canais intersticiais da matriz para o meio, o que é em grande parte dependente do grau de viscosidade do gel formado (Colombo *et al.*, 1995; Costa, Lobo, 1999; Harland *et al.*, 1988; Katzhendler *et al.*, 1997; Kim, Fassihi, 1997a, 1997b; Ofoefule *et al.*, 2000; Zuleger, Lippold, 2001).

O diferente modo como a erosão ocorre condiciona fortemente o perfil de liberação do fármaco. Para fármacos muito solúveis, a liberação é determinada principalmente pela difusão do fármaco através da camada gelificada, mas para fármacos pouco ou muito pouco solúveis a liberação será controlada pelo processo de erosão (Figura 5).

DISSOLUÇÃO

A dissolução pode ser definida, num sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. No entanto, no sentido amplo da palavra, é mais do que a simples medida da taxa de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Esta definição é mais consentânea com a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (Costa, Lobo, 1999; Hanson-Research-Corporation, 1996). No entanto, podem ser incorporadas substâncias no seio da forma farmacêutica, que permitem alterar a solubilidade do fármaco no meio (Preechagoon *et al.*, 2000).

A solubilidade de um fármaco é parâmetro chave nos estudos de pré-formulação. Normalmente, a solubili-

dade (ou concentração de saturação) é determinada através da adição de um excesso de fármaco ao meio, agitação da suspensão durante um determinado período, filtração ou centrifugação da suspensão e medição da quantidade de fármaco dissolvida. No entanto, vêm sendo desenvolvidas técnicas que permitem a determinação deste parâmetro de formas mais rápidas e menos dispendiosas (Roy *et al.*, 2001).

As substâncias podem ser classificadas, quanto à sua solubilidade, de acordo com a Tabela I (Infarmed, 1997).

TABELA I - Solubilidade das substâncias

Termos Descritos	Quantidades aproximadas do solvente, em mililitros, para um grama da substância
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

Teoria da dissolução

Em 1897, Noyes e Whitney estabeleceram, com base na segunda lei de difusão de Fick, a relação entre a velocidade de dissolução, a solubilidade máxima do soluto (ou constante de saturação) e a concentração ao tempo t (Dighe, 1993; Farinha *et al.*, 1997):

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t) \text{ (Tabela II)}$$

Em 1904, Nernst e Brunner modificaram a equação de Noyes e Whitney, tendo incluído como parâmetros influentes no processo o coeficiente de difusão (D), a área de superfície (S), a espessura da camada de difusão (h) e o volume do meio de dissolução (V) (Farinha *et al.*, 2000; Farinha *et al.* 1997):

$$\frac{dC}{dt} = K \frac{DS}{Vh} (C_s - C_t)$$

Esta é a teoria da velocidade de dissolução com maior aceitação e dela se constata que quando o volume do meio de dissolução é suficientemente grande de modo que $t \ll Cs$ (normalmente $< 10\%$), considera-se que a concentração do soluto no solvente não afeta a velocidade de dissolução. As determinações da velocidade de dissolução têm que ser feitas respeitando sempre esta condição (Farinha *et al.*, 1997).

Na Tabela II apresenta-se um resumo das teorias de dissolução mais frequentemente referenciadas (Farinha *et al.*, 2000).

Nelson e Shah propuseram um modelo no qual o processo de dissolução num líquido sob agitação envolve 2 etapas fundamentais: a difusão molecular e a convecção forçada pelo fluxo do meio de dissolução (Teoria da Difusão Convectiva) (Banakar, 1992; Farinha *et al.*, 2000).

Modelos de liberação do fármaco

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução é facilitada pela utilização de uma equação genérica, que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. Em alguns casos, essa equação pode ser deduzida através de uma análise teórica do processo, como numa cinética de ordem zero. Na maioria dos casos, porém, não existe um fundamento teórico, sendo usada uma equação empírica mais adequada. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de libe-

TABELA II - Teorias da dissolução (Farinha *et al.*, 2000)

Modelo	Equação do modelo	Características relevantes
Noyes e Whitney	$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t)$, onde $\frac{dC}{dt}$ é a velocidade de dissolução, K representa o coeficiente de dissolução ou de transferência de massa, C_s é a solubilidade máxima no meio de dissolução e C_t a concentração ao tempo t .	Relaciona a velocidade de dissolução com a solubilidade máxima e a concentração ao tempo t .
Teoria do filme Nernst e Brunner	$\frac{dC}{dt} = K \left(\frac{A}{Vh} \right) (C_s - C_t)$, onde A é a área de superfície, h a espessura da camada de difusão e V o volume do meio de dissolução.	Inclui a área de superfície, a espessura da camada de difusão e o volume do meio como parâmetros influentes no processo.
Difusão convectiva Nelson e Shah/Levich	$\frac{dC}{dt} = (D \text{div. grad. } C) - (V \text{grad. } C)$	O primeiro termo constitui a componente de difusão e o segundo a de convecção, etapas do processo de dissolução.
Teoria da renovação superficial ou da penetração Dunckwerts	$\frac{dC}{dt} = A(\gamma \cdot D) \frac{1}{2} (C_s - C_t)$ onde γ é a tensão superficial	É a proposta à contínua renovação do meio de dissolução na superfície da partícula, não se atingindo C_s na interface.

1995; Salomon, Doelker, 1980).

Têm sido desenvolvidos muitos modelos matemáticos com o objetivo de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém (Ofoefule *et al.*, 2000). No entanto, os mais freqüentemente usados são os de Higuchi (1963) e Peppas (1985).

Apresenta-se, em seguida, uma Tabela-resumo dos modelos matemáticos mais relevantes na descrição das curvas de dissolução (Tabela III).

Cinética de ordem zero

A dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não desagregam e que liberam o fármaco lentamente, desde que a sua área não se modifique e que não se atinjam condições de equilíbrio, pode ser representada pela seguinte equação:

$$W_0 - W_t = K_t$$

sendo W_0 a quantidade de fármaco inicialmente presente na forma farmacêutica, W_t , a quantidade de fármaco presente

TABELA III - Modelos matemáticos usados para descrever os perfis de dissolução (adaptado de (Costa, Lobo, 2001b))

Modelo	Equação	Referência
Ordem zero	$Q_t = Q_0 + K_0 t$	(Varelas <i>et al.</i> , 1995)
Primeira ordem	$h Q_t = h Q_0 + K_1 t$ ou $\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2,303}$	(Gibaldi, Feldman, 1967; Kitazawa <i>et al.</i> , 1977; Mulye, Turco, 1995; Wagner, 1969)
Segunda ordem	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = (Q_\infty - Q_t) K_2 t$	(Costa, Lobo, 2001b)
Weibull	$\log[-h(1-m)] = b \log(t - T_i) - \log a$	(Langenbucher, 1972)
Higuchi	$Q_t = f_t = K_H \sqrt{t}$	(Higuchi, 1961, 1963; Higuchi <i>et al.</i> , 1972)
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$	(Costa, Lobo, 2001b)
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = a(t-l)^b + b$	(El Arini, Leuenberger, 1998; Ford <i>et al.</i> , 1991; Harland <i>et al.</i> , 1988; Kim, Fassihi, 1997a, 1997b; Korsmeyer <i>et al.</i> , 1983; Lin, Yang, 1989; Peppas, 1985; Pillay, Fassihi, 1999; Sangalli <i>et al.</i> , 1994)
Baker-Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = K_t$	(Baker, Lonsdale, 1974)
Hopfenberg	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - K_1 t(t-l)]^n$	(Hopfenberg, 1976; Katzhendler <i>et al.</i> , 1997)
Quadrático	$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$	(Costa, Lobo, 2001b)
Logístico	$Q_t = A / [1 + e^{-K(t-y)}]$	(Costa, Lobo, 2001b)
Gompertz	$Q_t = A e^{-e^{-K(t-y)}}$	(Costa, Lobo, 2001b)

na forma farmacêutica, W_t , a quantidade de fármaco presente na forma farmacêutica após o tempo t e K , a constante de proporcionalidade. Esta equação pode ser transformada na seguinte:

$$f_t = K_0 t$$

sendo $f_t = 1 - (W_t/W_0)$ a fração de fármaco dissolvido no tempo t e K_0 a constante aparente de dissolução ou a constante de liberação de ordem zero (Costa, Lobo, 2001b). Deste modo, e desde que as condições já referidas se mantenham, um gráfico da fração de fármaco dissolvido versus tempo será linear (Varelas *et al.*, 1995). Esta relação pode ser aplicada a FFLM tais como comprimidos matriciais que contenham fármacos pouco solúveis.

As formas farmacêuticas que seguem este perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, o qual é o modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada. A expressão seguinte pode, de um modo simplificado, representar este modelo:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco dissolvido ao tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco dissolvido na solução (a maioria das vezes $Q_0=0$) e K_0 é a constante de liberação de ordem zero.

Cinética de primeira ordem

A aplicação deste modelo aos estudos de dissolução foi proposta pela primeira vez por Gibaldi e Feldman (1967) e mais tarde por Wagner (1969).

Hixson e Crowell adaptaram a equação de Noyes-Whitney ($dC/dt = K(C_s - C)$) da seguinte forma:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C)$$

onde W é a quantidade de soluto na solução ao tempo t , dW/dt é a taxa de passagem do soluto para a solução ao tempo t e K é uma constante. Trabalhando a equação anterior, integrando-a e aplicando logaritmos decimais, obtém-se a seguinte equação:

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2,303}$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 é a constante de liberação de primeira ordem. Desta forma, o gráfico do logaritmo decimal da quantidade liberada do fármaco versus

tempo será linear. As formas farmacêuticas que seguem este perfil de dissolução, tais como as que contêm fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de forma proporcional à quantidade remanescente no seu interior de tal modo que a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo diminui (Mulye, Turco, 1995).

Modelo de Weibull

Uma equação empírica genérica descrita por Weibull, em 1951, foi adaptada para os processos de dissolução/liberação de fármacos por Langenbucher (1972). Esta equação pode ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução e é normalmente usada nestes estudos (Costa, Lobo, 2001b). Quando aplicada à liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas a equação de Weibull exprime a fração cumulativa do fármaco (m) na solução ao tempo t :

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right] \text{ ou}$$

$$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(t - T_i) - \log a$$

onde a define a escala temporal do processo, T_i representa o intervalo de tempo antes do início do processo de dissolução ou de liberação (na maioria das vezes é igual a zero), b é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como sendo exponencial ($b=1$; Caso 1), sigmóide (forma de S) ($b>1$; Caso 2) ou parabólica ($b<1$; Caso 3).

A partir da segunda equação pode-se obter uma relação linear para a correspondência entre $\log\text{-log de } -\ln(1 - m)$ versus tempo (t). O parâmetro de forma (b) é obtido a partir do declive da recta e o parâmetro de escala (a) é estimado a partir do valor da ordenada ($1/a$) ao tempo $t=1$. O parâmetro a pode ser substituído pelo tempo de dissolução (T_d), que é definido por $a=(T_d)^b$ e é obtido a partir do gráfico como o tempo correspondente à ordenada $-\ln(1 - m)=1$. Uma vez que $-\ln(1 - m)=1$ é equivalente a $m=0,632$, T_d representa o intervalo de tempo necessário para dissolver ou liberar 63,2% do fármaco presente na forma farmacêutica. Para as formas farmacêuticas que seguem este modelo, o logaritmo da quantidade de fármaco dissolvido versus o logaritmo do tempo será linear.

Modelo de Higuchi

Higuchi desenvolveu diversos modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas e sólidas. O estudo de dissolução a partir de um sistema plano constituído por matriz homogênea pode ser exemplificado pela seguinte equação (Figura 6):

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

onde Q é a quantidade de fármaco libertado no tempo t por unidade de área, C é a concentração inicial de fármaco, C_s é a solubilidade do fármaco no meio da matriz e D é a difusibilidade do fármaco (constante de difusão) no seio da matriz (Higuchi, 1961, 1963).

Esta equação é válida durante todo o tempo de dissolução exceto quando se atinge a total depleção do fármaco na forma farmacêutica. Higuchi desenvolveu, também, outros modelos para a liberação a partir de formas farmacêuticas constituídas por matrizes homogêneas esféricas e matrizes não homogêneas planas ou esféricas.

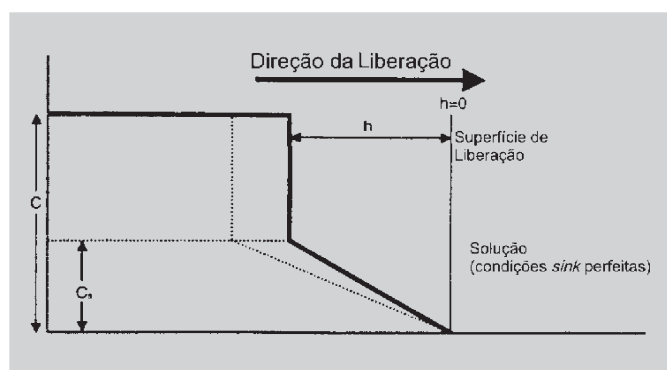


FIGURA 6 - Perfil teórico da concentração do fármaco num sistema matricial em contacto directo com um meio de liberação em condições “sink”.

Para o estudo de dissolução a partir de um sistema matricial plano heterogêneo, no qual a concentração do fármaco na matriz é inferior à sua solubilidade e a liberação ocorre por entre os poros da matriz, Higuchi sugeriu a seguinte equação:

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)C_s t}$$

onde Q é a quantidade de fármaco libertada no tempo t por unidade de superfície, C é a concentração inicial do fármaco, ε é a porosidade da matriz, τ é o fator de tortuosidade do sistema capilar, C_s é a solubilidade do fármaco na matriz/meio excipiente e D é a constante de difusão do fármaco no meio. Estes modelos assumem que este tipo de sistemas nem são revestidos nem as matrizes pelas quais são constituídos sofrem alterações significativas na presença de água.

Higuchi (1962) propôs um modelo para os casos em que o fármaco é dissolvido a partir de uma solução

saturada (onde C_0 é a concentração da solução) dispersa em matriz porosa:

$$f_t = Q = \sqrt{2C_0\varepsilon \frac{Dt}{\tau}}$$

Cobby e colaboradores propuseram a seguinte equação genérica polinomial para a liberação de fármacos a partir de comprimidos matriciais (Cobby *et al.*, 1974a, 1974b):

$$f_t = Q = G_1 K_r t^{1/2} - G_2 (K_r t^{1/2})^2 + G_3 (K_r t^{1/2})^3$$

onde Q é a quantidade de fármaco liberado no tempo t , K_r é a constante de dissolução e G_1 , G_2 e G_3 são fatores de forma.

Estas matrizes têm normalmente canais contínuos, devido à sua porosidade, permitindo a aplicação da teoria da percolação (Bonny, Leuenberger, 1991, 1993):

$$f_t = Q = \sqrt{D_B C_s t [2\phi d - (\phi + \varepsilon)C_s]}$$

onde ϕ é o volume acessível ao meio de dissolução através da rede de canais, D_B é o coeficiente de difusão através destes canais e d é a densidade do fármaco. Genericamente, é possível resumir o modelo de Higuchi à seguinte expressão (também conhecida como o modelo simplificado de Higuchi):

$$f_t = K_H t^{1/2}$$

onde K_H é a constante de dissolução de Higuchi, que descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick. Este modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas FFLM, tais como alguns sistemas transdérmicos, e comprimidos matriciais com fármacos hidrossolúveis (Costa, Lobo, 2001b).

Modelo de Hixson-Crowell

Hixson e Crowell, reconhecendo que a área de uma partícula é proporcional à raiz cúbica do seu volume, derivaram uma equação que pode ser descrita da seguinte forma:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_S t$$

onde W_0 é a quantidade inicial de fármaco existente na forma farmacêutica, W_t é a quantidade restante de fármaco existente na forma farmacêutica ao tempo t e K_S é a constante que incorpora a relação superfície/volume (Costa,

Lobo, 2001b). Esta expressão aplica-se a formas farmacêuticas, tais como os comprimidos, nos quais a dissolução ocorre em planos que são paralelos à superfície do fármaco se as dimensões do comprimido diminuírem proporcionalmente, de tal modo que a forma geométrica inicial se mantém constante durante todo o processo.

A equação anterior pode ser trabalhada e simplificada:

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_\beta t$$

onde $f_t = 1 - (W_t - W_0)$ e f_t representa a fracção de fármaco dissolvido ao tempo t e K_β é uma constante de liberação. Portanto, um gráfico que relacione a raiz cúbica da fração não liberada do fármaco versus tempo será linear se as condições de equilíbrio não forem atingidas e se a forma geométrica da forma farmacêutica diminuir proporcionalmente ao longo do tempo. Quando se utiliza este modelo, assume-se que a taxa de liberação é limitada pela dissolução das partículas do fármaco e não pela difusão que possa ocorrer através da matriz polimérica (Costa, Lobo, 2001b).

Modelo de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer e colaboradores (1983) desenvolveram um modelo simples e semi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (Korsmeyer, *et al.*, 1983):

$$f_t = at^n$$

onde a é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica, n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco, e a função de t é M_t/M_∞ (liberação fraccional do fármaco). Ou seja:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Peppas (1985) utilizou este valor n para caracterizar diferentes mecanismos de liberação (Tabela IV).

Para usar esta equação é necessário que a liberação ocorra de modo unidimensional e que o sistema possua uma relação largura/espessura ou comprimento/espessura de pelo menos 10. Este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismos de liberação (Peppas, 1985).

Foi desenvolvida uma forma modificada desta última equação (El Arini, Leuenberger, 1998; Ford *et al.*, 1991; Harland *et al.*, 1988; Kim, Fassihi, 1997a, 1997b; Pillay, Fassihi, 1999) para considerar o tempo de espera (l) no início da liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica:

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = a(t-l)^n$$

Quando existe a possibilidade de um efeito de liberação abrupta inicial (b) esta equação transforma-se em:

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = at^n + b$$

Este modelo matemático, também conhecido como “Power Law”, tem sido usado com muita frequência para descrever a liberação do fármaco a partir de diversos tipos de FFLM (Kim, Fassihi, 1997a, 1997b; Lin, Yang, 1989; Sangalli *et al.*, 1994).

Modelo de Baker-Lonsdale

Este modelo foi desenvolvido por Baker e Lonsdale (1974) a partir do modelo de Higuchi e descreve a liberação controlada do fármaco a partir de matriz esférica, sendo representado pela seguinte equação (Baker, Lonsdale, 1974; Costa, Lobo, 2001b):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} t$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberado ao tempo t e

TABELA IV - Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão a partir de filmes poliméricos

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Taxa em função do tempo
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
0,5 < n < 1,0	Transporte anômalo	t^{n-1}
1,0	Transporte Caso-II	Liberação ordem zero
Superior a 1,0	Transporte Super-Caso-II	t^{n-1}

M_8 é a quantidade de fármaco liberada a um tempo infinito, D_m é o coeficiente de difusão, C_{ms} é a solubilidade do fármaco na matriz, r_0 é o raio da matriz esférica e C_0 é a concentração inicial do fármaco na matriz.

Desta forma, um gráfico que relacione o lado esquerdo da equação e o tempo será linear se as condições estabelecidas forem satisfeitas e a equação pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

onde a constante de liberação (k) corresponde ao declive. Esta equação tem sido utilizada para a linearização dos dados de liberação de diversas formulações de microcápsulas ou microesferas (Bhanja, Pal, 1994; Chang *et al.*, 1987; Costa, Lobo, 2001b; Jun, Lai, 1983; Shukla, Price, 1989).

Modelo de Hopfenberg

A liberação de fármacos a partir de sistemas de erosão com diversas geometrias foi analisada por Hopfenberg (1976), que desenvolveu uma equação matemática genérica para descrever este fenômeno a partir de placas, esferas e cilindros infinitos, que sofrem erosão heterogênea (Hopfenberg, 1976; Katzhendler *et al.*, 1997):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n$$

onde M_t é a quantidade de fármaco dissolvido no tempo t , M_∞ é a quantidade total de fármaco dissolvido quando a forma farmacêutica se desintegra por completo, M_t/M_∞ é a fração de fármaco dissolvido, K_0 é a constante da taxa de erosão, C_0 é a concentração inicial do fármaco na matriz e a_0 é o raio inicial da esfera ou cilindro ou da meia altura da placa. O valor de n é de 1, 2 e 3 para uma placa, cilindro e esfera, respectivamente. Foi desenvolvida uma forma modificada deste modelo para entrar em consideração com o tempo que o fármaco demora a começar a liberar-se a partir da forma farmacêutica (El Arini, Leuenberger, 1998):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - k_1 t(t-l)]^n$$

onde $k_1 = k_0 / C_0 a_0$. Este modelo assume que o passo limitante da liberação do fármaco é a erosão da matriz por si só e que a difusão dependente do tempo interna ou externa à matriz que sofre erosão não a influenciam.

Sistemas de dissolução: evolução e especificações

A utilização dos ensaios de dissolução *in vitro* para estabelecer a bioequivalência de fármacos, pelos diferentes fabricantes, vem sendo estudada desde os anos 50 (Figura 7).

Após série de decisões comparando vários métodos, as especificações do método do cesto rotativo, sugerido por Pernarowski e colaboradores, foram oficialmente aceitas, tendo os requisitos de dissolução sido introduzi-

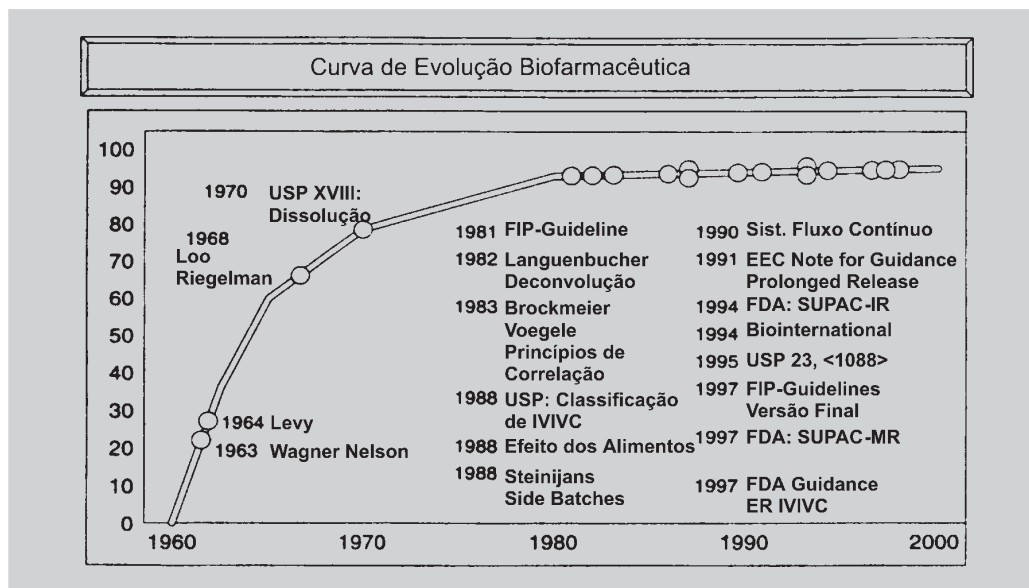


FIGURA 7 - Curva de evolução da “Aprendizagem” Biofarmacêutica.

dos como resposta às preocupações de biodisponibilidade, nas monografias de 4 fármacos críticos na NF e de 6 na USP XVIII (1970) (Hanson-Research-Corporation, 1996; USP-24, 2000)

Pouco tempo depois da aceitação oficial do método dos cestos, um outro método sugerido por Poole foi também aceito oficialmente, sendo descrito como o método das pás (Hanson-Research-Corporation, 1996).

Seguiu-se uma década de estudos em crescimento exponencial. No entanto, com a elaboração e análise de relatórios de diferentes fontes, verificou-se a existência de dois grandes problemas (Hanson-Research-Corporation, 1996):

- 1) diferentes laboratórios apresentavam resultados distintos relativamente a ensaios de dissolução efetuados sobre a mesma forma farmacêutica;
- 2) o cesto rotativo era inadequado aos ensaios de dissolução de várias formas farmacêuticas.

Provavelmente, o obstáculo mais significativo à aplicação universal dos ensaios de dissolução foi a incapacidade de vários colaboradores relatarem resultados semelhantes obtidos sobre a mesma forma farmacêutica e utilizando o mesmo método de dissolução (Hanson-Research-Corporation, 1996).

As variáveis independentes envolvidas nos métodos de dissolução foram, então, estudadas e classificadas por diversos investigadores. Estas variáveis indesejadas incluíam: vibração, alinhamento, geometria do copo de dissolução, agitação, adsorção, gás dissolvido, centralização dos cestos, posição/local da amostragem e muitas outras (Hanson-Research-Corporation, 1996).

A FDA centralizou-se nestes problemas com um programa de estudos que culminou na publicação de um artigo sob a forma de guia de dissolução, em 1978, que é ainda considerado um clássico (Cox *et al.*, 1978).

Em meados dos anos oitenta, as variáveis mais importantes estavam já exaustivamente estudadas e compreendidas e era corrente a obtenção de resultados coerentes de laboratório para laboratório, o que foi também fruto do esforço dos fabricantes de equipamento em questão. Os requisitos de dissolução já se tinham expandido a mais de 500 monografias da USP e foi generalizado que não existiriam problemas de bioequivalência se uma forma farmacêutica convencional liberasse e dissolvesse 75% do fármaco na água em 45 minutos. Isto significa que todas as formas farmacêuticas têm que obedecer a este requisito ou aos requisitos detalhadamente expostos na sua monografia (Hanson-Research-Corporation, 1996).

Posteriormente, foi compilado um manual de laboratório, que resume as variáveis externas e o seu impacto nos

resultados da dissolução, por William Hanson (em 1981), manual este que teve a sua segunda edição 10 anos mais tarde (Hanson, 1991; Hanson-Research-Corporation, 1996).

À medida que novos fármacos eram estudados vários outros problemas surgiam, nomeadamente a saturação dos 900 mL de meio, prescritos oficialmente, para os fármacos com muito baixa solubilidade. Este fato levou ao desenvolvimento, na Europa, do método de fluxo contínuo extensamente estudado pelo Dr. Langenbucher. Neste sistema, a formulação é colocada numa pequena célula por onde passa continuamente uma corrente de fluido, que providencia simultaneamente o meio de dissolução e a agitação mecânica. O sistema de fluxo contínuo pode ser utilizado em circuito aberto ou fechado (Farinha *et al.*, 1997; Hanson-Research-Corporation, 1996; Langenbucher, 1969).

Foram, entretanto, desenvolvidos comprimidos de calibração, pela USP e pela FDA (“USP Disintegrating – Prednisona”, e “USP – Non-disintegrating – Ácido Salicílico”), para colocar à disposição dos técnicos ferramentas para validarem o seu equipamento. O uso generalizado dos padrões de calibração tem servido para a qualificação universal, pelo menos, dos métodos dos cestos e das pás (Hanson-Research-Corporation, 1996).

Durante os anos 90 foram elaboradas diversas Guidelines pela FDA, pela FIP e pela Agência Europeia do Medicamento, abrangendo a maioria dos aspectos dos ensaios de dissolução (Siefert, Siewert, 1998).

Nos últimos anos, o aumento da popularidade das FFLM expandiu bastante a aplicação das tecnologias de dissolução. Os protocolos para estas formulações requerem mais do que simples determinações de pontos únicos, sendo necessários perfis de dissolução multi-ponto para a sua caracterização. Este fato levou ao desenvolvimento de sistemas de dissolução automatizados (Hanson-Research-Corporation, 1996).

Os ensaios de dissolução recorrem a dois princípios técnicos básicos: o método da agitação em copo e o sistema de fluxo contínuo (Farinha *et al.*, 1997).

A escolha da aparelhagem é determinada pelas características físico-químicas da forma farmacêutica (Infarmed, 1997).

O cesto de rede e a pá agitadora são equipamentos simples, robustos, adequadamente definidos e padronizados e utilizados em todo o mundo, sendo conseqüentemente fundamentados numa vasta experimentação, razão pela qual são recomendados nos compêndios oficiais como primeira escolha para os ensaios de dissolução *in vitro* de formulações de liberação imediata ou modificada (Farinha *et al.*, 1997; Moller, Siewert, 1995). A Tabela V referência aos sistemas de dissolução adotados por 4 das principais farmacopéias.

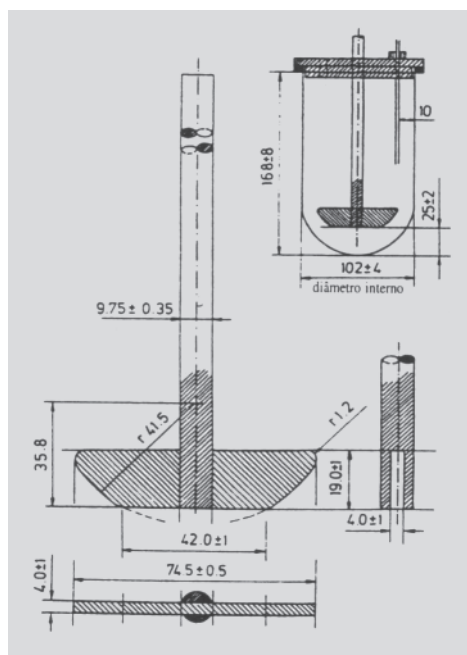
TABELA V - Sistemas de dissolução adotados pelos documentos oficiais

<i>Doc. Oficial</i>	<i>Cestos</i>	<i>Pás</i>	<i>Cilindros reciprocantes</i>	<i>Fluxo contínuo</i>
<i>USP (USP-24, 2000)</i>	+ (<i>USP 1</i>)	+ (<i>USP 2</i>)	+ (<i>USP 3</i>)	+ (<i>USP 4</i>)
<i>F.P. (Infarmed, 1997)</i>	+	+	-	+
<i>Eur.Ph. (Pharmacopoeia, E., 1997)</i>	+	+	-	+
<i>B.P. (Pharmacopoeia, B., 1993)</i>	+	+	-	+

Sistema com pá agitadora

O aparelho com pá agitadora é constituído por (Infarmed, 1997) (Figura 8):

- um recipiente cilíndrico de fundo hemisférico, de vidro borossilício ou outro material apropriado, munido de uma tampa, que evita a evaporação e que tem um orifício central destinado à passagem da haste do agitador, e vários outros, que permitem a introdução de um termômetro e dispositivos para coleta de amostras;

**FIGURA 8** - Aparelho com pá agitadora (dimensões em mm).

- um agitador constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixada uma pá, cuja forma corresponde a uma porção de círculo delimitada por dois planos paralelos. A haste deve ser montada de tal modo que o eixo não se afaste mais de 2 mm do recipiente e a parte inferior da pá se situe a uma distância de 25 mm (± 2 mm) do fundo do recipiente. A parte

superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de um regulador de velocidade. A rotação do agitador deve ser uniforme, sem oscilações apreciáveis;

- um banho termostatizado, que permite manter a temperatura do líquido de dissolução a 37 °C ($\pm 0,5$ °C) durante todo o ensaio.

Sistema com cesto de rede

O aparelho com cesto de rede é constituído por (Infarmed, 1997) (Figura 9):

- um recipiente idêntico ao descrito para o aparelho com pá agitadora;
- um agitador de aço inoxidável constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixado um cesto cilíndrico. Este cesto é formado por duas partes de aço inoxidável. A parte superior consiste em uma placa com um orifício de 2 mm soldada à haste do agitador. A parte inferior, cilíndrica, é constituída por uma rede de aço inoxidável; salvo indicação em contrário, os fios têm 0,254 mm de diâmetro e a abertura das malhas quadradas é de 0,381 mm. Esta parte inferior, que é fixa, destina-se a receber a amostra em ensaio. A distância entre o cesto e o fundo do recipiente deve ser de 25 mm (± 2 mm). A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de regulador de velocidade;
- um banho termostatizado, que permite manter a temperatura do meio de dissolução a 37 °C ($\pm 0,5$ °C) durante todo o ensaio.

Sistema de fluxo contínuo

O aparelho de fluxo contínuo é constituído por (Infarmed, 1997) (Figura 10):

- um reservatório para o líquido de dissolução;
- uma bomba que faz circular o líquido de dissolução através da célula de fluxo contínuo;
- uma célula de fluxo contínuo de material transparente montada verticalmente e munida de um filtro para a retenção das partículas não dissolvidas;
- um banho termostatizado que permite manter a temperatura de dissolução a 37 °C ($\pm 0,5$ °C).

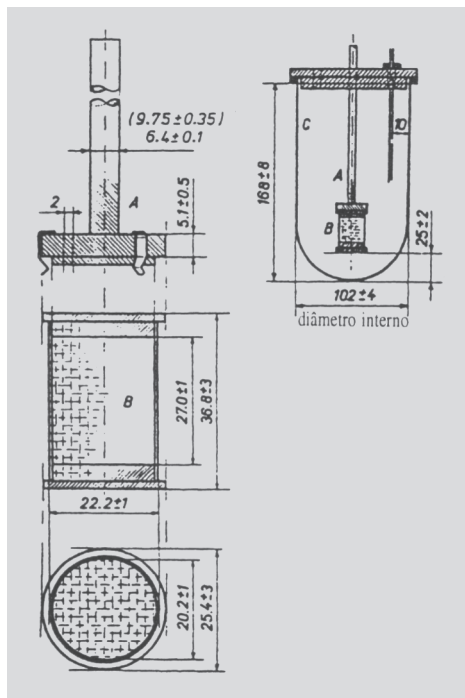


FIGURA 9 - Aparelho com cesto de rede (dimensões em mm).

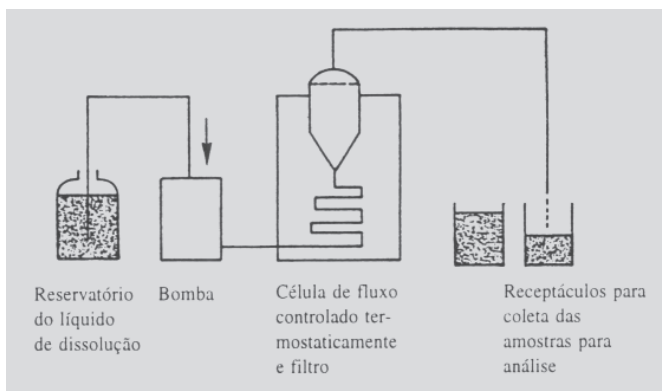


FIGURA 10 - Esquema do aparelho de fluxo contínuo.

Sistema com cilindros oscilantes

Este equipamento é constituído por (Figura 11):

- uma série de copos de dissolução de vidro de fundo plano;
- uma série de cilindros oscilantes;
- conexões desenhadas de modo a se adaptarem às extremidades superior e inferior dos cilindros oscilantes;
- um motor que permita aos cilindros oscilarem verticalmente dentro dos copos de dissolução e os transfiram horizontalmente de uma série de copos para outra série.

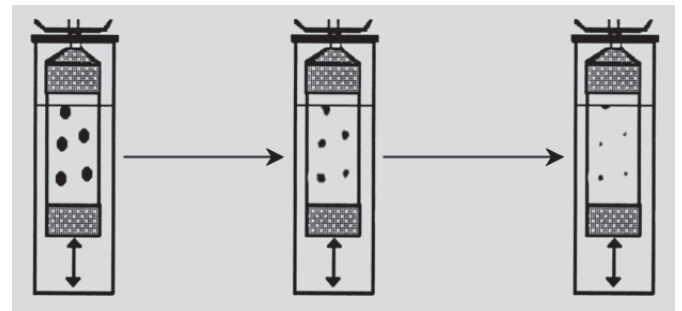


FIGURA 11 - Aparelho dos cilindros oscilantes (USP Apparatus 3).

Especificações e critérios de aceitação

O objetivo de estabelecer especificações de dissolução é garantir a consistência dos resultados entre lotes, dentro de uma amplitude que garanta desempenho biofarmacêutico *in vivo* aceitável, e para distinguir entre lotes “bons” e “maus” (Sievert, Siewert, 1998).

A definição de especificações dos ensaios de liberação *in vitro* tem sido objeto de imensa discussão, dada a grande importância que estes parâmetros possuem para a credibilidade de resultados relatados, para assegurar liberação consistente do fármaco de lote para lote no momento da produção da forma farmacêutica e, também, para estabelecer limites de aceitação/rejeição da dissolução do produto durante o seu armazenamento/prazo de validade.

A seleção das especificações deve ter em conta a farmacocinética, a farmacodinâmica e a precisão *in vitro*. Estas especificações incluem a definição de tempos limite de dissolução e de fração dissolvida, do número de unidades a incluir em cada ensaio e do respectivo critério de aceitação. Os limites especificados requerem normalmente a execução de estudos comparativos *in vitro-in vivo* (EEC-Directive, 1992; Farinha *et al.*, 2000; Khan, 1975; Moller, Siewert, 1995).

Quando são especificados limites superiores e inferiores a qualquer ponto do perfil, a diferença entre eles não deve exceder 20% do conteúdo em substância ativa da formulação, a não ser que se tenha demonstrado que limites mais amplos continuam a produzir desempenhos reprodutíveis e aceitáveis *in vivo* (EEC-Directive, 1992).

As directivas da FIP sugerem a seguinte esquematização na dedução dos limites de especificação para as FFLM (Aiache *et al.*, 1997; EEC-Directive, 1992):

- formulações de liberação retardada: devem ser encaradas como de liberação imediata na proposta de definição das especificações para o segundo período de dissolução, que ocorre após uma fase inicial ácida do mesmo lote;

- formulações de liberação prolongada: devido aos diferentes mecanismos envolvidos na liberação do fármaco a partir deste tipo de formulações não é possível estabelecer especificações padronizadas. Genericamente, as especificações a estabelecer para estes casos deverão consistir em pelo menos três pontos:
 - 1º ponto – 1 a 2 horas – liberação de 20-30% do teor rotulado: pretende-se prevenir a liberação imediata de toda a dose;
 - 2º ponto – deve definir o padrão de dissolução, devendo por isso corresponder à liberação de cerca de 50% do teor rotulado;
 - 3º ponto – especificado deve garantir a quase totalidade da liberação da dose (a partir de 80% do teor rotulado). Os ensaios de dissolução efetuados como controle de qualidade deverão, conseqüentemente, prolongar-se até ao tempo em que pelo menos 80% do fármaco está dissolvido. Períodos de ensaio mais curtos podem ser aceites em casos especiais, mas requerem justificação baseada em estudos comparativos *in vitro*–*in vivo* e deverão cobrir um período mínimo de 24 horas. Como alternativa, uma taxa de liberação inferior a 80% deve ser justificada e deve ser suportada por um teste de duração de pelo menos 24 horas.

A aceitação do perfil de dissolução aos intervalos de tempo especificados deve ser definida caso-a-caso, com base em estudos comparativos *in vitro*–*in vivo*, e ter em consideração a capacidade do processo de produção e o intervalo geralmente aceite de 95 a 105% para o teor médio rotulado (Farinha *et al.*, 1997).

As metodologias mais frequentes de avaliação dos perfis de dissolução são a determinação do tempo necessário para que se liberte no meio de dissolução uma determinada fração do teor rotulado (ex.: t90%) e a determinação da fração liberada após um determinado período de tempo pré-estabelecido (ex.: 60% liberado ao fim de 60 minutos) (Farinha *et al.*, 1997).

Conceito alternativo de avaliação dos perfis de dissolução, sugerido por Khan, é o da *Eficiência de Dissolução*, a qual se define como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo t e exprime-se como uma percentagem da área do retângulo correspondente a 100% de dissolução do mesmo período de tempo.

$$ED(\%) = \frac{AUC}{A_{rec}} 100$$

onde ED é a eficiência de dissolução, AUC é a área sob a curva de dissolução em função do tempo e A_{rec} é a área

total do retângulo definido por 100% de dissolução e pelo tempo limite do ensaio.

Avaliam-se, assim, não apenas a quantidade que se libertou ao fim de um determinado tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo o período em questão (Figura 12). Este conceito detém a vantagem de poder ser teoricamente relacionado com os dados *in vivo*, se assumirmos que a extensão da absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional à concentração do fármaco dissolvido e ao tempo que este permanece em contacto com as regiões de absorção do trato gastrointestinal (Banakar, 1992; Farinha *et al.*, 1997; Khan, 1975).

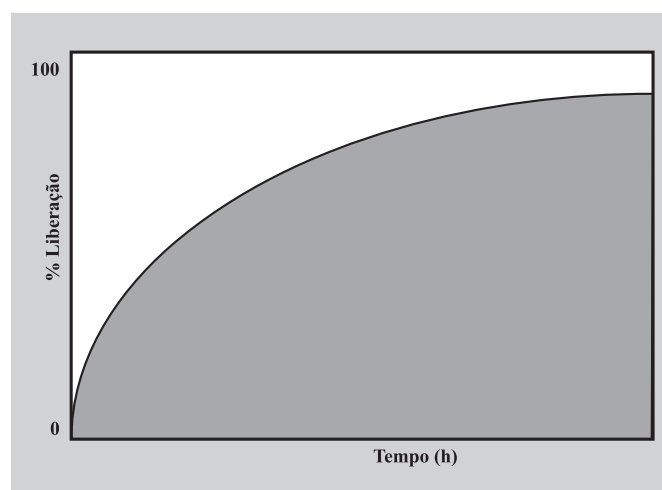


FIGURA 12 - Representação gráfica do conceito de “Eficiência de Dissolução”.

As especificações para a variabilidade entre determinações deverão ser consideradas quer se trate de uma análise intra ou inter lotes de fabricação. Os resultados relatados em cada ensaio deverão ser resultantes de 4 a 6 réplicas de cada amostra analisada. Na literatura é frequente surgirem níveis de variabilidade de 10 a 15% entre lotes, sendo habitualmente inferior nas análises intra-lote (Farinha *et al.*, 2000).

Segundo diversos autores (Adams *et al.*, 2001a; 2001b; Moore, Flanner, 1996; O’Hara *et al.*, 1998; Polli *et al.*, 1997, 1996; Yuksel *et al.*, 2000) existem vários métodos para comparar os perfis de dissolução, os quais são, geralmente, divididos em:

- métodos baseados na análise de variância (ANOVA);
- métodos modelo-dependentes (modelo de primeira ordem, modelo de Weibull, entre outros);
- métodos modelo-independentes (AUC, f_2).

Muitos destes métodos exigem análise computacional elaborada.

Van Vooren e colaboradores (2001) desenvolveram um

novo método para interpretação e comparação de perfis de dissolução. O modelo do ponto de flexão (“bending point model”) baseia-se em dois pressupostos relativamente estritos, que são o registo da curva de dissolução até atingir o nível de patamar e uma taxa de dissolução linear na primeira parte da curva de dissolução (Van Vooren *et al.*, 2001).

Validação dos sistemas de dissolução

A definição de métodos de calibração e validação dos equipamentos utilizados nos ensaios de liberação *in vitro* tem sido objeto de imensa discussão, dada a grande importância que estes parâmetros possuem para a credibilidade de resultados relatados.

A avaliação do desempenho do equipamento de dissolução com recurso a calibrações tem por objetivo comprovar a validade dos resultados dos ensaios de dissolução efetuados em cada equipamento específico. A FIP recomenda nas suas Guidelines de 1995 a utilização de comprimidos calibradores da USP (“Desintegrating” - prednisona e “Non-Desintegrating” - ácido salicílico) (Moller, Siewert, 1995; USP-24, 2000).

A qualificação do equipamento tem que ter em conta, além das especificações do aparelho de dissolução, parâmetros críticos como a temperatura e o volume do meio de dissolução, a velocidade de rotação (ou caudal, no caso do sistema de fluxo contínuo, ou oscilação, no caso dos cilindros oscilantes) e a técnica de amostragem (Farinha *et al.*, 1997).

A validação/qualificação de um sistema de dissolução envolve várias etapas (Hanson-Research-Corporation, 1996):

- Fabricante: Validação estrutural;
- Comprador: D.Q. (Design Qualification);
- Validação funcional (Qualificação);
 - I.Q. (Installation Qualification);
 - O.Q. (Operational Qualification);
 - P.Q. (Performance Qualification);
- Validação de manutenção.

Os modernos laboratórios que efetuam ensaios de dissolução estão aumentando a sua sofisticação, sendo os requisitos de I.Q., O.Q. e P.Q. operações de rotina atualmente. A manutenção preventiva e a calibração periódica do equipamento são parte integrante deste processo de garantia da qualidade. Neste aspecto, os comprimidos de calibração continuarão a desempenhar importante papel na qualificação do desempenho do equipamento (Hanson-Research-Corporation, 1996).

O ensaio de dissolução deve ser validado quanto à sua especificidade e linearidade na gama de concentrações

esperada. A exatidão e a precisão devem ser determinadas tanto no limite inferior como no superior da gama de concentrações esperada. A estabilidade da substância ativa dissolvida no meio deve, também, ser estudada (EEC-Directive, 1992).

Fatores condicionantes da dissolução/liberação/absorção

As velocidades de dissolução e de liberação *in vitro* podem ser afetadas por vários fatores, podendo estes ser agrupados em três categorias principais:

- propriedades físico-químicas do fármaco: solubilidade, dimensão das partículas (a qual está relacionada com a área de superfície) e o estado de cristalinização (Farinha *et al.*, 1997);
- constituintes da forma farmacêutica: diluentes, desagregantes, aglutinantes, granuladores, lubrificantes e componentes do revestimento (Farinha *et al.*, 1997);
- ensaio de dissolução adotado (Qureshi, McGilveray, 1999; Qureshi, Shabnam, 2001).

A eficácia clínica de um medicamento após a sua administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores (Bayomi *et al.*, 2001; De La Cruz Pastrana *et al.*, 2000; Dressman *et al.*, 1998; Macheras *et al.*, 1995; Zhang, Schwartz, 2000):

- fatores inerentes ao fármaco;
- fatores inerentes à forma farmacêutica (nomeadamente a sua composição, que influencia o perfil de liberação);
- fatores fisiológicos (metabolização no trato gastrointestinal ou formação de complexos não-absorvíveis, eficiência do transporte através da parede do trato gastrointestinal na direção apical para basal, metabolização e/ou eliminação durante o seu trajeto para a circulação sanguínea sistêmica);
- outros fatores externos como a alimentação do paciente e a administração concomitante de outros medicamentos.

Uma vez que o trato gastrointestinal (TGI) não é um sistema estático, a extensão em que ocorrem os fenômenos de liberação, decomposição, complexação e transporte através da parede gastrointestinal deve ser adicionalmente ponderada contra a taxa de trânsito da forma farmacêutica/fármaco através do TGI. De modo a que um fármaco seja bem absorvido, a sua liberação e transporte devem ser completados dentro do tempo limite para que o fármaco/forma farmacêutica atravesse a zona do TGI, onde é absorvido, e a decomposição e complexação devem ocorrer mais lentamente do que a liberação ou a absorção (Dressman *et al.*, 1998; Macheras *et al.*, 1995).

Diversos grupos de investigação têm desenvolvido métodos para prever a absorção intestinal de fármacos utilizando membranas artificiais, células de cultura, tecidos isolados e a perfusão através de órgãos. Atualmente, o estudo do transporte recorrendo a células Caco-2, uma linha celular humana do carcinoma do cólon, é um método largamente utilizado (Pagliara *et al.*, 1999). Nos estudos com esta linha celular, o fármaco era normalmente dissolvido num meio tampão e adicionado ao lado apical das células Caco-2 sendo o seu transporte para o lado basal posteriormente determinado. Contudo, como as FFLM contêm o fármaco na forma sólida, não dissolvido, no caso de fármacos lipossolúveis, cuja solubilidade e/ou taxa de dissolução são extremamente baixas, através deste tipo de estudos obter-se-ia uma elevada taxa de absorção. Recentemente, foi desenvolvido um sistema de dissolução/Caco-2 contínuo para obviar este problema (Ginski, Polli, 1999). No entanto, este sistema ainda não permitia o estudo da influência das variações de pH no meio. Kobayashi e colaboradores (2001) desenvolveram um novo sistema para a previsão da taxa de absorção de fármacos tendo em conta a dissolução do fármaco a partir da sua FFLM sólida e as alterações do pH ao longo do TGI.

Sistema de classificação biofarmacêutica

Através da correlação da dissolução *in vitro* com a biodisponibilidade *in vivo* e reconhecendo que a dissolução do fármaco e a sua permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais que controlam a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, Amidon e colaboradores (1995) propuseram recentemente o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) dos fármacos (Tabela VI).

É importante referir que a classificação é baseada nas propriedades de solubilidade do fármaco no TGI.

Embora o SCB esteja limitado a dois dos quatro fatores condicionantes da biodisponibilidade do fármaco, providencia, no entanto, um ponto de partida muito útil no reconhecimento de quando e como os ensaios de dissolução podem ser úteis no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas orais (Amidon *et al.*, 1995).

Os compostos que pertencem à Classe I, i.e., compostos com elevada solubilidade e permeabilidade, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser rapidamente transportados através da parede do TGI. Portanto, espera-se que estes fármacos sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do TGI, ou sofram metabolismo de primeira passagem. Portanto, os ensaios de dissolução para as formulações de liberação imediata de fármacos pertencentes à Classe I necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica num meio aquoso (Dressman *et al.*, 1998; Dressman, Fleisher, 1986).

Para os fármacos de Classe II, pelo contrário, a taxa de dissolução do fármaco é quase certamente o principal fator limitante da sua absorção oral. Esta limitação pode ser de natureza do equilíbrio ou cinética. No caso de um problema de equilíbrio, não há suficiente fluido disponível no TGI para dissolver a dose administrada. Isto pode ser verificado através do cálculo da relação dose/solubilidade. No caso de um problema cinético, o fármaco dissolve-se muito lentamente para que a totalidade da dose se dissolva antes de passar pelos locais de absorção. Para os fármacos de Classe II deve ser possível, portanto, estabelecer forte correlação entre os resultados dos ensaios de dissolução e a taxa de absorção *in vivo*. O estabelecimento de uma correlação *in vitro/in vivo* e a resultante capacidade para discriminar entre formulações com diferentes biodisponibilidades dependerá da qualidade de concepção dos ensaios *in vitro*. Para que o sistema tenha sucesso, é necessário reproduzir tão próximo quanto possível as condições existentes no TGI após a administração da forma farmacêutica. A adequada comparação das formulações contendo fármacos pertencentes à Classe II requer ensaios de dissolução com múltiplas amostragens de modo a caracterizar o perfil de liberação e, em alguns casos, é necessária a utilização de mais do que um meio de dissolução (Dressman *et al.*, 1998; Dressman, Fleisher, 1986; FDA-CDER, 1995).

TABELA VI - Sistema de Classificação Biofarmacêutico

Classe I: ELEVADA SOLUBILIDADE ELEVADA PERMEABILIDADE	Classe II: BAIXA SOLUBILIDADE ELEVADA PERMEABILIDADE
Classe III: ELEVADA SOLUBILIDADE BAIXA PERMEABILIDADE	Classe IV: BAIXA SOLUBILIDADE BAIXA PERMEABILIDADE

Tal como os compostos pertencentes à Classe I, os fármacos pertencentes à Classe III são rapidamente dissolvidos e o critério do ensaio deve ser a liberação do fármaco num meio aquoso dentro de um intervalo de tempo pré-determinado. É particularmente desejável a rápida dissolução dos fármacos de Classe III para maximizar o tempo de contato entre o fármaco dissolvido e a mucosa de absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do fármaco. Portanto, a duração do ensaio de dissolução deve ser pelo menos tão exigente para os fármacos de Classe III como para os de Classe I (Dressman *et al.*, 1998; FDA-CDER, 1995).

Os fármacos de Classe IV têm uma fraca absorção em geral, mas considera-se que, tal como no caso dos fármacos de Classe II, uma pobre ou má formulação pode ter uma influência adicional negativa tanto na taxa como na extensão da absorção do fármaco.

Portanto, para as quatro categorias, considera-se que ensaios de dissolução bem concebidos podem ser a chave para o prognóstico na determinação da absorção oral e da bioequivalência dos fármacos a partir da sua forma farmacêutica (Dressman *et al.*, 1998).

OS ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO E OS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

Os fatores importantes para a cinética da dissolução de um fármaco podem ser identificados a partir da equação baseada nas modificações de Nernst-Brunner e Levich do modelo de Noyes-Witney:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{AD}{\delta} \left(C_s - \frac{Xd}{V} \right)$$

onde A é a área efetiva da superfície da forma farmacêutica, D é o coeficiente de difusão do fármaco, d é a espessura efetiva da camada de difusão adjacente à superfície de dissolução, C_s é a solubilidade de saturação do fármaco sob as condições do lúmen GI, Xd é a quantidade de fármaco já dissolvido e V é o volume do meio de dissolução. Alguns destes fatores são primariamente influenciados pelas propriedades físico-químicas do fármaco, mas alguns são também influenciados pelas condições do TGI (Tabela VII) (Dressman *et al.*, 1998).

Os fatores-chave da dissolução de fármacos no TGI são a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo do lúmen após a administração da forma farmacêutica. Apenas quando estes fatores são devidamente reproduzidos *in vitro* poderemos esperar prever corretamente as limitações da dissolução na absorção.

Além destes fatores, a permeabilidade da parede do TGI ao fármaco desempenha papel importante na manutenção das condições “sink” (menos de 20% da concentração de saturação) na dissolução, as quais são requeridas para atingir a taxa de dissolução mais rápida possível. Para fármacos altamente permeáveis, as condições “sink” são provavelmente mantidas, caso no qual a taxa de dissolução por unidade de superfície será constante e próxima da taxa de dissolução inicial. Para fármacos menos permeáveis, a taxa de dissolução por unidade de superfície diminuirá com o tempo, devido ao aumento gradual do fármaco em solução no lume GI (Dressman *et al.*, 1998).

As condições do lume do TGI variam largamente quer intra quer inter-individualmente. A variabilidade inter-individual é devida a variações genéticas normais nas populações bem como de estados de doença. A variabilidade intra-individual pode ser resultado do ritmo

TABELA VII - Parâmetros físico-químicos e fisiológicos importantes para a dissolução de fármacos no trato gastrointestinal

Fator	Parâmetros Físico-químicos	Parâmetros Fisiológicos
Área de superfície	Tamanho da partícula, molhabilidade	Tensioativos no suco gástrico e bile
Difusibilidade	Tamanho molecular	Viscosidade do conteúdo do lume
Espessura da camada de filme		Padrões de mobilidade e velocidade de fluxo
Solubilidade	Hidrofilia, estrutura cristalina e solubilização	pH, capacidade tampão, bile, componentes dos alimentos
Quantidade do fármaco já dissolvido		Permeabilidade
Volume de solvente disponível		Secreções, fluidos co-administrados

circadiano, ingestão de alimentos, nível de atividade física e nível de estresse, entre outros.

Meios de dissolução e composição do lume do TGI

Tem-se tentado ajustar as condições dos testes *in vitro* às condições fisiológicas com o objetivo de aumentar o seu valor preditivo. No entanto, esta pode não ser sempre a opção mais adequada, sendo preferível a escolha de condições de ensaio razoáveis e exequíveis, baseadas nas características físico-químicas do fármaco em questão e que se aproximem das condições fisiológicas. Vários trabalhos demonstraram que tais condições podem resultar igualmente em interpretações incorretas, não estando aptas a garantir rotineiramente resultados *in vitro* relevantes para a situação *in vivo* (Farinha *et al.*, 1997; Moller, Siewert, 1995).

Estabeleceram-se as seguintes recomendações em diversas referências (Aiache *et al.*, 1997; FDA-CDER, 1997a; Moller, Siewert, 1995; European Pharmacopoeia, 1997; Sievert, Siewert, 1998):

- meio: recomenda-se meio aquoso. A água como meio de dissolução é permitida por algumas Guidelines (Aiache *et al.*, 1997; FDA-CDER, 1997a; European Pharmacopoeia, 1997), mas requer sempre justificativa.
- volume: para os aparelhos com pá ou cesto, deve variar entre 500 a 1000 mL (900 mL é o mais comum);
- pH: os valores de pH recomendados variam entre as diversas farmacopéias, devendo situar-se entre 1 e 7,8. Valores mais elevados de pH devem ser justificados caso a caso e, em geral, não deverão ser superiores a 8;
- suco gástrico artificial: o seu uso tem que ser devidamente demonstrado e fundamentado;
- outros aditivos: a sua utilização pode ser equacionada em casos pontuais;
- agitação: as diferentes farmacopéias e *guidelines* recomendam velocidades de rotação variadas, que variam usualmente entre 50 e 100 rpm. No caso do aparelho de fluxo contínuo, deve-se estabelecer um caudal entre 8 e 50 mL/min. Quanto aos cilindros oscilantes, a velocidade ou o tempo de cada revolução é especificada em cada monografia.
- temperatura: deve estabelecer-se a 37 °C ($\pm 0,5$ °C);
- as condições de submersão deverão ser tais que o processo de dissolução não seja significativamente influenciado pelas características de solubilidade;
- desgaseificação: deve ser alvo de uma validação caso-a-caso, na medida em que há formulações que lhe são sensíveis e outras que se lhe revelam independentes, tornando-a desnecessária. No caso do sistema de fluxo contínuo é obrigatória;

- submersores: salvo raras exceções, tais como a Farmacopéia Japonesa, não existem especificações estabelecidas quando à utilização de submersores. Estes dispositivos podem influenciar significativamente o perfil de dissolução *in vitro* de um fármaco. Conseqüentemente, também a sua utilização tem que ser objeto de validação caso-a-caso, bem como de estudos comparativos *in vitro-in vivo*.

Após a ingestão de alimentos, as condições do TGI variam, o que pode causar alteração da liberação do fármaco a partir da FFLM. Têm sido realizados diversos testes *in vitro* sob condições experimentais distintas na tentativa de prever e avaliar potenciais riscos durante a terapia. Os efeitos na biodisponibilidade de FFLM podem ser apenas parcialmente simulados *in vitro* e as correlações aos resultados dos estudos *in vivo* são relativamente fracas. Os resultados de diversos estudos (*in vitro vs in vivo*) mostram que a previsão dos efeitos dos alimentos é quase impossível (Sievert, Siewert, 1998).

Não obstante, baseados nos parâmetros fisiológicos, podem ser sugeridos os seguintes meios para simular as condições existentes no estômago e no intestino delgado, quer nos estados de jejum quer alimentado.

Meio gástrico

A Tabela VIII mostra a composição de um meio de dissolução simulando as condições gástricas no estado de jejum. O laurilsulfato de sódio está presente para reduzir a tensão superficial aos valores referência (entre 35 e 45 mN.m⁻¹), que são inferiores aos da água (Dressman *et al.*, 1998; Finholt, Solvang, 1968).

No estado alimentado, a composição do lume do estômago dependerá grandemente do tipo de alimentos ingeridos. A utilização de “Long-Life-Milk” e “Ensure®” tem sido sugerida como representativa de meios adequados para a simulação de estados alimentados no estômago, na medida em que estes contêm as taxas adequadas de gordura, proteínas e carboidratos de carbono (Dressman *et al.*, 1998; Macheras *et al.*, 1987).

TABELA VIII - Meio de dissolução para simular as condições gástricas no estado de jejum

HCl	0,01-0,05 N
Lauril sulfato de sódio	2,5 g
Cloreto de sódio	2 g
Água destilada	q.s.p. 1000 mL

Meio intestinal

As diferenças-chave entre as condições dos meios gástrico e intestinal são a presença da bile, e o valor de pH mais elevado. Os sais biliares e a lecitina facilitam a molhagem dos sólidos e a solubilização dos fármacos lipossolúveis em micelas (Dressman *et al.*, 1998; Mithani *et al.*, 1996).

A Tabela IX mostra a composição de um meio a simular as condições no intestino delgado num estado de jejum (Dressman *et al.*, 1998).

TABELA IX - Meio para simulação das condições no estado de jejum no intestino delgado

KH ₂ PO ₄		0,029 M
NaOH	q.s.p.	pH 6,8
Taurocolato de sódio		5 mM
Lecitina		1,5 mM
KCl		0,22 M
Água destilada	q.s.p.	1000 mL

pH = 6,8; osmolaridade 280-310 mOsm; capacidade tampão 10 ± 2 mEq/L/pH

O taurocolato de sódio representa os sais biliares, uma vez que o ácido cólico é um dos principais sais da bile humana. Além disso, uma vez que o conjugado com a taurina tem baixo pKa, há pouca probabilidade de precipitação ou de mudança no tamanho micelar com variações mínimas do valor de pH. A concentração adequada de sais biliares para simular o estado de jejum é de 3-5 mM. A lecitina está presente numa taxa de aproximadamente 1:3 em relação aos sais biliares, representativa das taxas *in vivo*, as quais estão normalmente entre 1:2 e 1:5.

O tampão fosfato é usado como substituto do tampão fisiológico, bicarbonato, para evitar a instabilidade no valor de pH devido a reações com o oxigênio. O valor de pH é de cerca de pH 6,8, o qual é geralmente representativo de valores medidos a partir do duodeno médio até ao íleo (Tabela X). Os dados indicam que a capacidade tampão nos estados de jejum é muito inferior aos estados alimentados ou aos meios de dissolução oficiais, por isso o meio referido na Tabela IX é apenas ligeiramente tamponado. Um volume de 500 mL está de acordo com os valores referidos na literatura para o volume no estado de jejum (Dressman *et al.*, 1998).

Muitos fármacos que são altamente lipofílicos (SCB Classe II) são melhor absorvidos quando administrados jun-

TABELA X - pH no intestino delgado em humanos saudáveis nos estados de jejum e alimentado

Localização	PH no estado de jejum	pH no estado alimentado
Duodeno	4,9	5,2
	6,1	5,4
	6,3	5,1
	6,4	
Jejuno	4,4-6,5	5,2-6,0
	6,6	6,2
Íleo	6,5	6,8-7,8
	6,8-8,0	6,8-8,0
	7,4	7,5

tamente com uma refeição do que no estado de jejum. O meio proposto na Tabela XI pode ser adequado para avaliar este efeito. O meio contém tampão acetato em vez de fosfato, para atingir capacidade tampão e osmolaridade mais elevadas mantendo o pH baixo representativo das condições duodenais do estado alimentado. A lecitina e o taurocolato estão presentes em concentrações consideravelmente mais elevadas do que no meio que simula o estado de jejum. Devido à indução da produção de secreções pelos alimentos, sugere-se volume de 1 L (Dressman *et al.*, 1998).

TABELA XI - Meio para simulação das condições no estado de alimentado no duodeno

Ácido acético		0,144 M
NaOH	q.s.p.	pH 5
Taurocolato de sódio		15 mM
Lecitina		4 mM
KCl		0,19 M
Água destilada	q.s.p.	1000 mL

pH = 5; osmolaridade 485-535 mOsm; capacidade tampão 76 ± 2 mEq/L/pH

Após a ingestão de alimentos, estão também presentes gorduras e óleos e os seus derivados da digestão, os quais podem modificar ainda mais as interações de alguns fármacos com as micelas. Se a forma farmacêutica contém excipientes graxos (ex. cápsulas moles de gelatina) e/ou o fármaco é muito lipofílico, pode valer a pena considerar a adição de mono e diglicerídeos e lipase ao meio para simular a partição de fase oleosa e a digestão (Dressman *et al.*, 1998).

Modelo hidrodinâmico

A maioria dos dados disponíveis relativamente à hidrodinâmica do TGI é de natureza qualitativa e não conducente a interpretação em termos de capacidade para seleccionar um padrão de agitação representativo para os aparelhos de dissolução. Os estudos usados para comparar os sistemas de dissolução *in vitro* com as condições *in vivo* têm consistido em correlações empíricas *in vivo/in vitro*. O trabalho de Katori e colaboradores (1995), por exemplo, indica que, para formas farmacêuticas de liberação controlada de paracetamol, condições de baixa agitação correlacionam-se melhor com os resultados *in vivo*. No entanto, Costa e Sousa Lobo (2001), ao estudarem o perfil de dissolução de formas farmacêuticas de liberação prolongada de diltiazem, concluíram que quando se utiliza o sistema de dissolução USP 2 (pás) a baixas rotações não se seguem as condições sink e o perfil de dissolução real dificilmente pode ser avaliado desta forma (Costa, Lobo, 2001a).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada estão adquirindo importância cada vez maior, quer pelas suas vantagens ao nível da aceitação por parte do paciente, quer pelas vantagens terapêuticas que apresentam face às correspondentes formas farmacêuticas sólidas de liberação convencional. Por este fato, e no seguimento da evolução relativa às FFLC, é necessário desenvolver estudos de dissolução, com elevado grau de confiança, que traduzam *in vitro* os resultados obtidos *in vivo*. Como foi referido ao longo do trabalho, têm sido desenvolvidos esforços por parte de muitas equipas de investigação, e mesmo das entidades reguladoras, no sentido de atingir este objetivo.

Este trabalho de revisão permitiu reunir num só documento inúmeros aspectos relativos às formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, abordando desde os aspectos teóricos da dissolução e liberação até aos aspectos práticos dos sistemas de dissolução disponíveis e adotados pelos principais organismos oficiais.

Podemos, como conclusão, referir que os ensaios *in vitro*, desde que bem definidos nas suas especificações, requisitos e condições de aceitação, constituem ferramenta indispensável na previsão da absorção oral de fármacos.

Consideramos que é de importância fundamental o prosseguimento da investigação neste domínio, tentando adaptar as condições *in vitro* de modo a que se obtenham resultados relacionáveis com os dos estudos *in vivo*.

ABSTRACT

Dissolution Studies *in vitro* as a Prognostic Tool for Oral Absorption of Modified Release Pharmaceutical Dosage Forms

The aim of the present work focused on the theoretical and practical aspects of the dissolution studies of the modified release pharmaceutical dosage forms. This paper was divided in three parts: the first refers to the classification, therapeutic interest and release of the drug; the second part presents the theory of the dissolution process, the models of drug release, dissolution systems and their validation, specifications and acceptance criteria for the dissolution studies and the factors conditioning the dissolution, release and absorption of the drug; the third part discusses the conditions in which the dissolution studies are performed and the physiological parameters making reference to the dissolution media, to the composition of the gastrointestinal tract lumen and to the hydrodynamic models.

UNITERMS: *In vitro* dissolution. Modified release. Dissolution models. Absorption. Hydrodynamics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 226, n. 1-2, p. 107-125, 2001a.
- ADAMS, E., DE MAESSCHALCK, R., DE SPIEGELEER, B., VANDER HEYDEN, Y., SMEYERS VERBEKE, J., MASSART, D. L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 212, n. 1, p. 41-53, 2001b.
- AIACHE, J. M., AOYAGI, N., BLUME, H., DRESSMAN, J., FRIEDEL, H. D., GRADY, L. T., GRAY, V., HELBOE, P., HUBERT, B., KOPP-KUBEL, S., KRÄMER, J., KRISTENSEN, H., LANGENBUCHER, F., LEESON, L., LESKO, L., LIMBERG, J., MCGILVERAY, I., MÖLLER, H., QURESHI, S., SHAH, V. P., SIEWERT, M., SÜVERKRÜP, R., WALTERSSON, J. O., WHITEMAN, D., WIRBITZKI, E. FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Dissol. Technol.*, Liberty, v. 4, n. 4, p. 5-14, 1997.

- AMIDON, G. L., LENNERNAS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- BAKER, R. W., LONSDALE, H. S. Controlled release: mechanisms and rates. In: TAQUARY, A. C., LACEY, R. E., eds. *Controlled release of biologically active agents*. New York: Plenum Press, 1974. p. 15-71.
- BANAKAR, U. V. Pharmaceutical Dissolution Testing. DEKKER, M., ed., New York: Marcel Dekker, 1992. p.55-100.
- BAYOMI, M. A., AL SUWAYEH, S. A., EL HELW, A. R. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n. 6, p. 499-506, 2001.
- BHANJA, R. S., PAL, T. K. In vitro release kinetics of salbutamol sulfate microcapsules coated with both Eudragit RS 100 and Eudragit RL 100. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 20, n. 3, p. 375-386, 1994.
- BONNY, J. D., LEUENBERGER, H. Matrix type controlled release systems. Part 1. Effects of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 66, n. 5-6, p. 160-164, 1991.
- BONNY, J. D., LEUENBERGER, H. Matrix type controlled release systems. Part 2. Percolation effects in non-swallowable matrices. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 68, n. 1, p. 25-33, 1993.
- BRAZEL, C. S., PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v. 49, n. 1, p. 47-58, 2000.
- BRITISH PHARMACOPOEIA. London: HMSO, 1993. A160-162, A403, A514.
- CHANG, R. K., PRICE, J., WHITWORTH, C. W. Control of drug release rate by use of mixtures of polycaprolactone and cellulose acetate butyrate polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 13, n. 6, p. 1119-1135, 1987.
- COBBY, J., MAYERSOHN, M., WALKER, G. C. Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets. I. Theoretical. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 63, n.5, p. 725-732, 1974a.
- COBBY, J., MAYERSOHN, M., WALKER, G. C. Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets. II. Experimental. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 63, n. May, p. 732-737, 1974b.
- COLOMBO, P., BETTINI, R., MASSIMO, G., CATELLANI, P. L., PEPPAS, N. A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 84, n. Aug, p. 991-997, 1995.
- COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Port. Farm.*, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.
- COSTA, P., LOBO, J. M. S. Influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n. 8, p. 811-817, 2001a.
- COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001b.
- COX, D. C., DOUGLAS, C. C., FURMAN, W. B., KIRCHHOEFER, R. D., MYRICK, J. W. Guidelines for dissolution testing. *Pharm. Technol.*, New York, v. 2, p. 41-53, 1978.
- DE LA CRUZ PASTRANA, Y., BOZA RIVERA, A., ESPINO ENRIQUE, T., CARABALLO, I. Pharmacokinetic characterization of oral sustained release formulations: factors that influence pharmacokinetic profiles. *Acta Farm. Bonaerense*, La Plata, v. 19, p. 25-34, 2000.
- DIGHE, S. V. *Development of dissolution tests for immediate release and modified release oral dosage forms*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1993. p.15-28.
- DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.
- DRESSMAN, J. B., FLEISHER, D. Mixing tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 75, n. 2, p. 109-116, 1986.
- EEC-DIRECTIVE-75/318. *Quality of prolonged release oral solid dosage forms*. London: 1992. p.2-8.

- EL ARINI, S. K., LEUENBERGER, H. Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 121, n.25, p. 141-148, 1995.
- EL ARINI, S. K., LEUENBERGER, H. Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. *Pharm. Acta. Helv.*, Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 89-94, 1998.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA. London: EDQM, 1997. p.194-198.
- EUROPE, C. O. *Standard Terms - Pharmaceutical dosage forms, routes of administration, containers*. London: Pharmeuropa, 2000. p.13-28.
- FARINHA, A., BICA, A., TOSCANO, C., CAMPOS, R. C. Os ensaios de liberação *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica de formas sólidas e semi-sólidas. *LEF - Boletim*, Lisboa, v. 7, n. 26, p. 1-8, 2000.
- FARINHA, A., PAIS, J. P., BICA, A. O ensaio de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica. *LEF - Boletim*, Lisboa, v. 4, n. 15, p. 1-7, 1997.
- FDA-CDER. *Guidance for industry, immediate release solid oral dosage forms, scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*. Rockville: Food and Drug Administration, 1995. p. 2-25.
- FDA-CDER. *Guidance for industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations*. Rockville: Food and Drug Administration, 1997a. p. 1-24.
- FDA-CDER. *Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. Rockville: Food and Drug Administration, 1997b. p. 17.
- FINHOLT, P., SOLVANG, S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice – the role of surface tension. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 57, n. 8, p. 1322-1326, 1968.
- FORD, J. L., MITCHELL, K., ROWE, P., ARMSTRONG, D. J., ELLIOTT, P. N. C., ROSTRON, C., HOGAN, J. E. Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 71, p. 95-104, 1991.
- GIBALDI, M., FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations - theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 56, p. 1238-1242, 1967.
- GINSKI, M. J., POLLI, J. E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 177, n. 1, p. 117-125, 1999.
- HANSON, W. A. *Handbook of Dissolution Testing*. New York: Aster, 1991. p.13-52.
- HANSON-RESEARCH-CORPORATION. *Dissolution: Past, Present & Future*. 2. ed. Chatsworth: Hanson Research, 1996. p.2-12.
- HARLAND, R. S., GAZZANIGA, A., SANGALLI, M. E., COLOMBO, P., PEPPAS, N. A. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharm. Res.*, New York, v. 5, n. Aug, p. 488-494, 1988.
- HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 50, p. 874-875, 1961.
- HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 52, p. 1145-1149, 1963.
- HIGUCHI, T., DAYAL, S., PITMAN, I. H. Effects of solute-solvent complexation reactions on dissolution kinetics: testing of a model by using a concentration jump technique. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 61, n. 5, p. 695-700, 1972.
- HOPFENBERG, H. B. *Controlled release polymeric formulations*. Washington: American Chemical Society, 1976. p. 7-23.
- INFARMED. *Farmacopeia Portuguesa VI*, Lisboa, 1997. p. 116-121.
- JUN, H. W., LAI, J. W. Preparation and *in vitro* dissolution tests of egg albumin microcapsules of nitrofurantoin. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 16, p. 65-77, 1983.

- KATORI, N., AOYAGI, N., TERAQ, T. Estimation of agitation intensity in the GI tract in humans and dogs based on *in vitro/in vivo* correlation. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, p. 237-243, 1995.
- KATZHENDLER, I., HOFFMAN, A., GOLDBERGER, A., FRIEDMAN, M. Modeling of drug release from erodible tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, n. 1, p. 110-115, 1997.
- KHAN, K. A. Concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 27, p. 48-49, 1975.
- KIM, H., FASSIHI, R. Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. Part 1. Characterization of release mechanism. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, p. 316-322, 1997a.
- KIM, H., FASSIHI, R. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, n. 3, p. 323-328, 1997b.
- KITAZAWA, S., JOHNO, I., MINOUCHI, T., OKADA, J. Interpretation of dissolution rate data from *in vitro* testing of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 29, n. 8, p. 453-459, 1977.
- KOBAYASHI, M., SADA, N., SUGAWARA, M., ISEKI, K., MIYAZAKI, K. Development of a new system for prediction of drug absorption that takes into account drug dissolution and pH change in the gastro-intestinal tract. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 221, n. 1-2, p. 87-94, 2001.
- KORSMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 15, p. 25-35, 1983.
- LANGENBUCHER, F. *In vitro* assessment of dissolution kinetics: description and evaluation of a column-type method. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 58, n. 10, p. 1265-1272, 1969.
- LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 24, p. 979-981, 1972.
- LIN, S. Y., YANG, J. C. *In-vitro* dissolution behavior of some sustained-release theophylline dosage forms. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 64, n. 8, p. 236-240, 1989.
- MACHERAS, P., KOUPPARIS, M., APOSTOLELLI, E. Dissolution of 4 controlled release theophylline formulations in milk. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 36, n. 4, p. 73-79, 1987.
- MACHERAS, P., REPPAS, C., DRESSMAN, J. B. Biopharmaceutics of orally administered dosage forms. Chicester: Taylor & Francis, 1995. p.75-91.
- MITHANI, S. D., BAKATSELOU, V., TENHOOR, C. N., DRESSMAN, J. B. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharm. Res.*, New York, v. 13, p. 163-167, 1996.
- MOLLER, H., SIEWERT, M. FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Pharm. Ind.*, Aulendorf, v. 57, n. 5, p. 362-369, 1995.
- MOORE, J. W., FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, New York, v. 20, p. 64-74, 1996.
- MULYE, N. V., TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 21, n. 8, p. 943-953, 1995.
- OFOEFULE, S. I., OKOLI, S. E., CHUKWU, A. Mechanisms behind sustained release matrix tablets prepared with poly(acrylic) acid polymers. *Acta Pharm.*, v. 50, n. 3, p. 229-238, 2000.
- O'HARA, T., DUNNE, A., BUTLER, J., DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Technol. Today*, New York, v. 1, p. 214-223, 1998.
- PAGLIARA, A., REIST, M., GEINOZ, S., CARRUPT, P. A., TESTA, B. Evaluation and prediction of drug permeation. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 51, n. 12, p. 1339-1357, 1999.
- PEPPAS, N. A. Relation between the structure of polymers and the controlled release of active ingredients. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 58, p. 2-8, 1983.
- PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 60, n. 110-1, p. 1985.

- PILLAY, V., FASSIHI, R. In vitro release modulation from cross-linked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. Part 1. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v. 59, 20, p. 229-242, 1999.
- POLLI, J. E., REKHI, G. S., AUGSBURGER, L. L., SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, n. Jun, p. 690-700, 1997.
- POLLI, J. E., REKHI, G. S., SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles. *Drug Inf. J.*, East Hanover, v. 30, n. 4, p. 1113-1120, 1996.
- PREECHAGOON, D., UDOMPRATEEP, A., MANWIWATTANAGUL, G. Improved dissolution rate of poorly soluble drug by incorporation of buffers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 26, n. 8, p. 891-894, 2000.
- PRISTA, L. N., ALVES, A. C., MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. p. 2171-2191.
- QURESHI, S. A., MCGILVERAY, I. J. Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDA calibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 249-258, 1999.
- QURESHI, S. A., SHABNAM, J. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 271-276, 2001.
- ROY, D., DUCHER, F., LAUMAIN, A., LEGENDRE, J. Y. Determination of the aqueous solubility of drugs using a convenient 96 well plate based assay. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n. 1, p. 107-109, 2001.
- SALOMON, J. L., DOELKER, E. Formulation of prolonged release tablets. Part 1. Inert matrices. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 55, n. 6, p. 174-182, 1980.
- SANGALLI, M. E., GIUNCHEDI, P., MAGGI, L., CONTE, U., GAZZANIGA, A. Inert monolithic device with a central hole for constant drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v. 40, p. 370-373, 1994.
- SHUKLA, A. J., PRICE, J. C. Effect of drug (core) particle size on the dissolution of theophylline from microspheres made from low molecular weight cellulose acetate propionate. *Pharm. Res.*, New York, v. 6, n. 5, p. 418-421, 1989.
- SIEVERT, B., SIEWERT, M. Dissolution tests for ER products. *Dissol. Technol.*, Liberty, v. 5, n. 4, p. 5-11, 1998.
- TONGWEN, X., BINGLIN, H. Mechanism of drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super saturation loading in the core. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 197, n. p. 23-34, 2000.
- UNITED STATES PHARMACOPEA. Rockville, Webcom Limited, 2002. p. 2011-2022.
- VAN VOOREN, L., KRIKILION, G., ROSIER, J., DE SPIEGELEER, B. A novel bending point criterion for dissolution profile interpretation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n. 8, p. 885-892, 2001.
- VARELAS, C. G., DIXON, D. G., STEINER, C. A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v. 34, p. 185-192, 1995.
- VEIGA, F. Medicamentos orais de liberação controlada. Comprimidos matriciais hidrófilos. *Bol. Fac. Farm. Coimbra*, Coimbra, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.
- WAGNER, J. G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 58, p. 1253-1257, 1969.
- YUKSEL, N., KANIK, A. E., BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 209, p. 57-67, 2000.
- ZHANG, Y. E., SCHWARTZ, J. B. Effect of diluents on tablet integrity and controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 26, n. 7, p. 761-765, 2000.
- ZULEGER, S., LIPPOLD, B. C. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 217, n. 1-2, p. 139-152, 2001.