



# **Aparato IV – Aplicação na indústria farmacêutica**

**Dra. Carina Pimentel Itapema Alves**



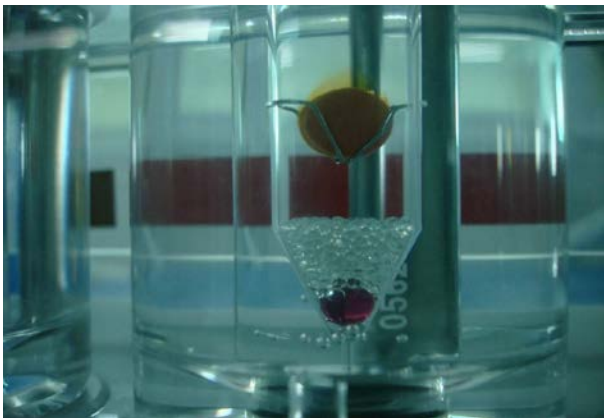
**ICF**  
SOLUÇÕES EM PESQUISAS

## Aparato IV - Histórico

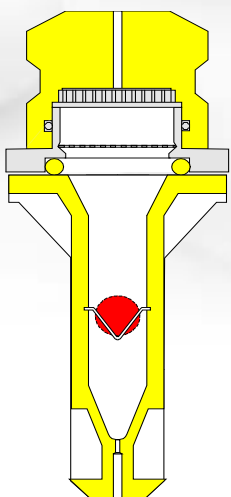
- 1957: Desenvolvimento do método de fluxo contínuo por laboratórios do FDA;
- 1981: método de fluxo contínuo como alternativa para os métodos 1 e 2 da USP para fármacos de liberação prolongada e de baixa solubilidade;
- Início dos anos 90 o método de fluxo contínuo foi aceito pela USP.

# Aparato IV – Princípios do método

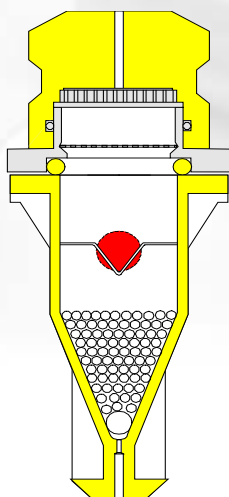
- Dissolução contínua: quantidade de solvente indefinida;
- A amostra é colocada em uma célula de pequeno volume, pela qual o meio de dissolução (eluente) passa a 37 °C;
- A amostra é filtrada na saída da célula;
- Fluxo típico de 4, 8 e 16mL/min.



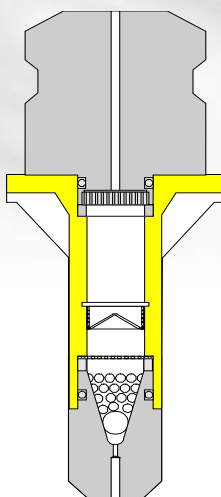
# Aparato IV – Tipos de células



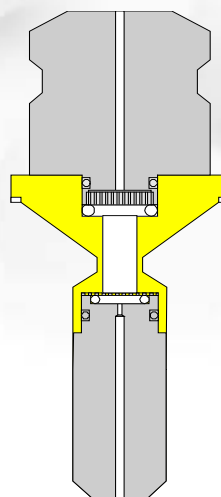
Comprimidos  
12mm



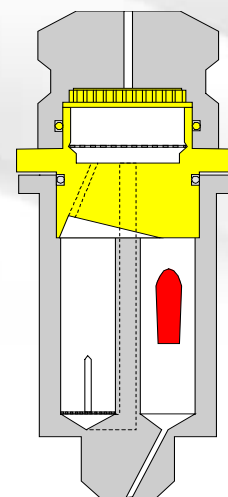
Comprimidos  
22,6mm



Pós e granulados



Implantes



Supositórios e  
cáps de gelatina mole

# Aparato IV – Vantagens

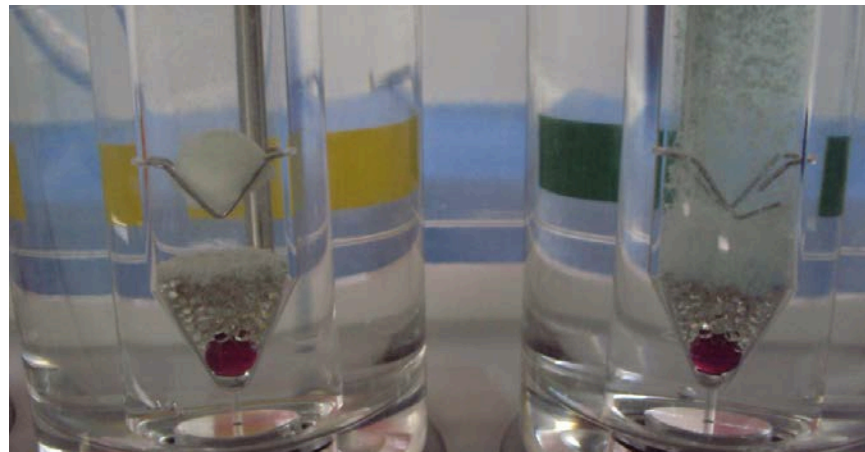
- Método aplicado para ingredientes ativos e produtos acabados;
- Liberação modificada;
- Fármacos pouco solúveis;
- Manutenção da condição sink.





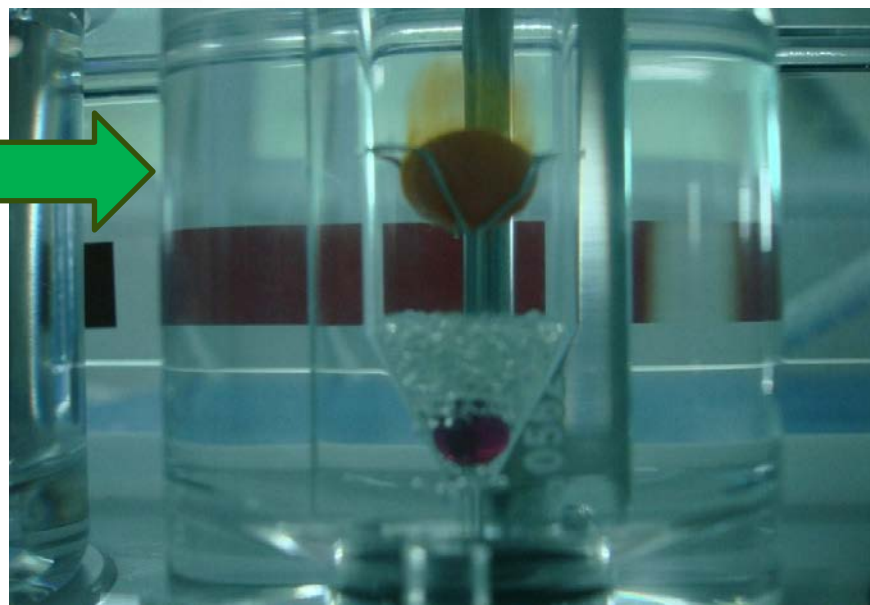
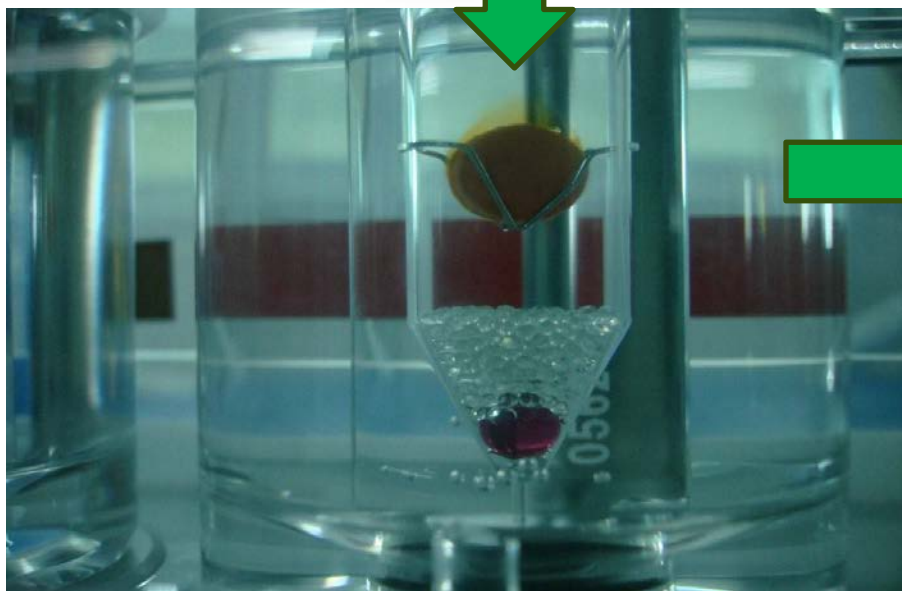
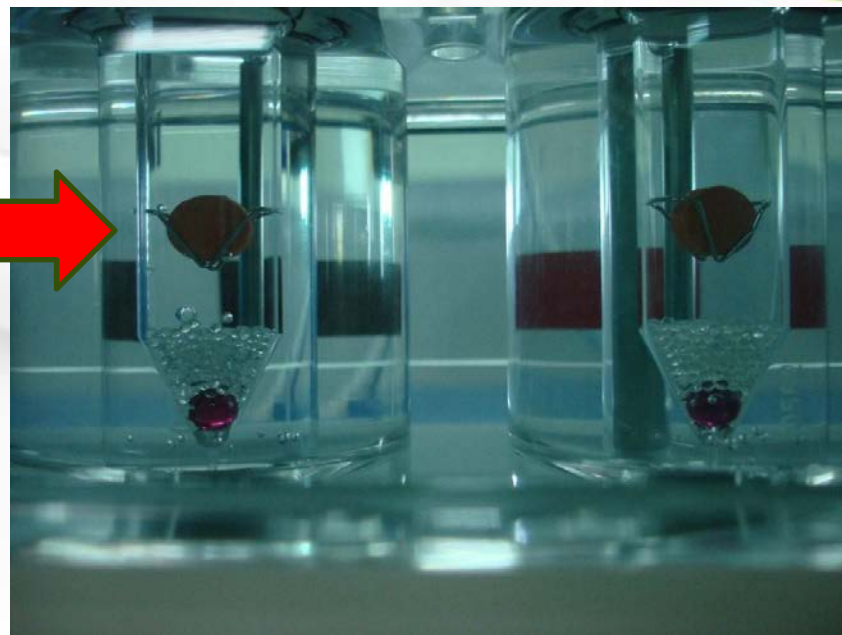
# Aparato IV – Vantagens

- Novo método na busca de uma correlação IVIV: facilidade de mudança automática de pH;
- Solução para alguns desafios USP 2: flutuação, amostragem;
- Fácil visualização da forma de dosagem;
- Mudança de fluxo: diminuir ou acelerar o ensaio de dissolução;



- Diclofenaco de Sódio comprimidos (HCl 0,1N)

- Diclofenaco de Sódio comprimidos (Tampão pH 6,8)



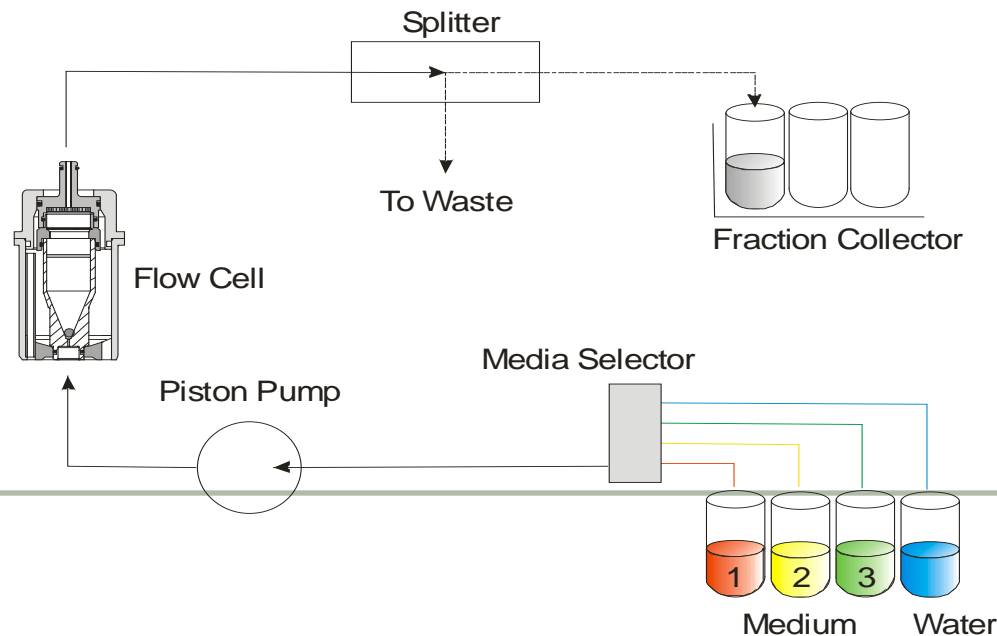
# Desvantagens

- Sistema aberto – grandes volumes de meio;
- Reposição de meio de dissolução;
- Limpeza – células, tubulações, pérolas;
- Espaço e infraestrutura.



# Aparato IV

- método de dissolução pode ser realizado:
- Fluxo contínuo (quantidade indefinida de solvente) = Sistema aberto;

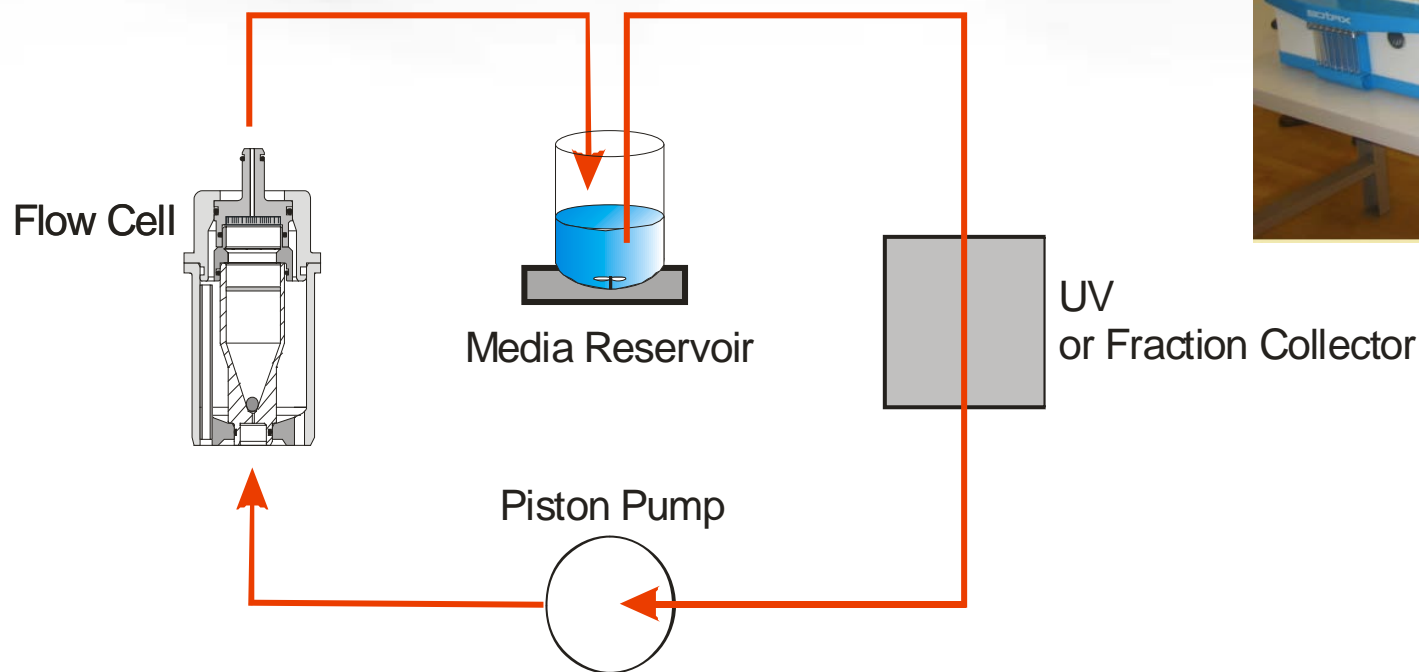


# Aparato IV – Sistema aberto

- Baixa solubilidade da substância ativa e necessidade de manter a condição sink.
- Facilidade de mudança de pH para produtos sensíveis ao pH.
- Estudos IVIVC que requer mudanças de pH.
- Qualquer método que requer mudança automática de meio.
- Amostragem automática e análise automática para testes de dissolução demorados.

# Aparato IV

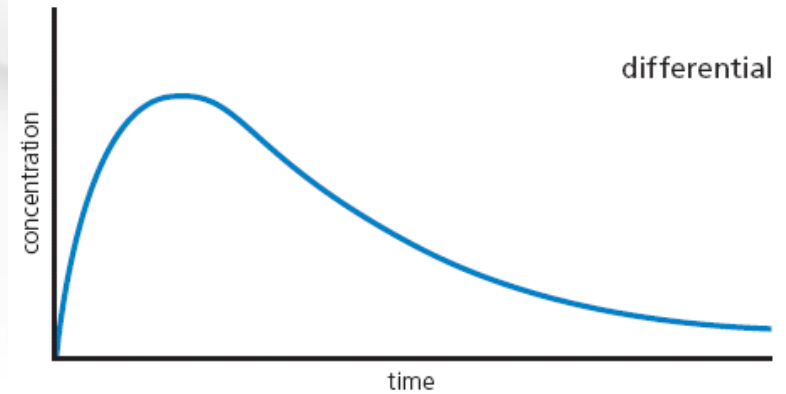
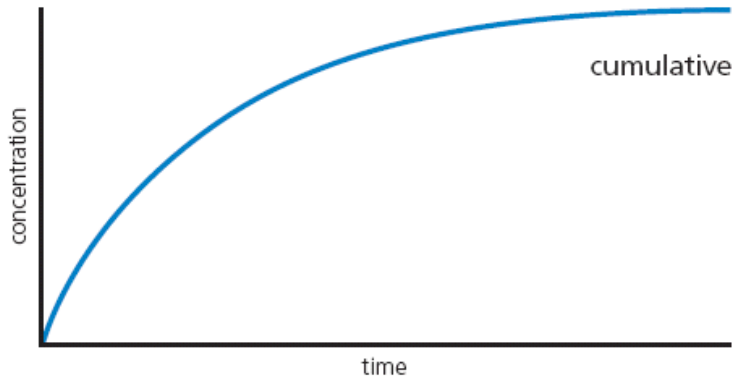
- O método de dissolução pode ser realizado:
  - Volume estático como USP 1 e 2 (volume definido de solvente) = Sistema fechado



## Aparato IV – Sistema fechado

- Necessidade de trabalhar com volumes menores que 400ml ou maiores que 1000ml de meio.
- Pequena quantidade de amostra para quantificação.
- Dissolução de formas farmacêuticas como: pós, pellets, suspensão, supositório, cápsulas de gelatina mole, implantes, microsferas, geis e cremes.
- Solução para alguns problemas como flutuação, problema de amostragem utilizando o método da pá.

# Aparato IV



- USP aparato 1, 2 e 4 (fechado)

- USP aparato 4 (aberto)



# Cálculos de dissolução não acumulada

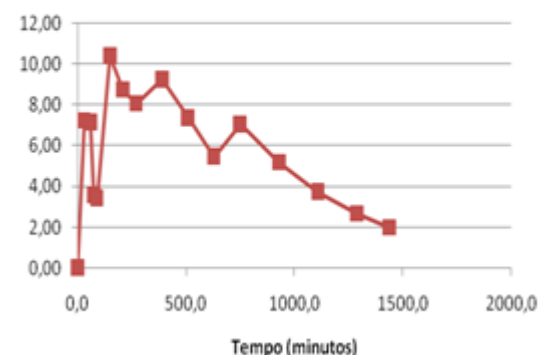
Título	Teste														
Massa µg na CD	20.000,00														
Diluições para dosamento	1,00														
Fluxo	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Intervalo de Tempo	30,00	30,00	15,00	15,00	60,00	60,00	60,00	120,00	120,00	120,00	120,00	180,00	180,00	180,00	150,00
Volume final	240,00	240,00	120,00	120,00	480,00	480,00	480,00	360,00	360,00	360,00	360,00	1.440,00	1.440,00	1.440,00	1.200,00
conc teórica	83,33	83,33	166,67	166,67	41,67	41,67	41,67	20,83	20,83	20,83	20,83	13,89	13,89	13,89	16,67

		Concentrações medidas (µg/mL)						
	Tempo h	A	B	C	D	E	F	
	-							
30 min em HCl 0,1N	30min	5,350	6,320	6,060	6,13	5,84	5,83	
30 min em HCl 0,1N	60min	5,370	6,100	6,000	5,85	5,94	5,94	
15min em Tp 4,5	75min	6,260	6,370	5,370	6,38	4,73	6,12	
15min em Tp 4,5	90min	5,880	5,830	5,130	5,73	5,63	5,90	
60min em Tp 6,8	150min	4,710	4,670	4,430	2,63	4,61	4,32	
60min em Tp 6,8	210min	5,430	3,170	5,560	2,28	3,14	2,25	
60min em Tp 6,8	270min	4,730	2,440	2,770	2,46	4,89	2,80	
120min em Tp 6,8	330min	1,350	1,300	1,350	1,30	1,34	1,33	
120min em Tp 6,8	510min	1,510	1,180	1,510	1,18	2,37	1,44	
120min em Tp 6,8	630min	1,330	1,140	0,360	1,30	1,13	0,37	
120min em Tp 6,8	750min	1,510	1,390	0,320	1,51	1,39	0,30	
180min em Tp 6,8	930min	0,800	0,330	0,440	0,80	0,32	0,43	
180min em Tp 6,8	1110min	0,540	0,660	0,350	0,55	0,66	0,35	
180min em Tp 6,8	1230min	0,410	0,500	0,260	0,37	0,44	0,24	
150min em Tp 6,8	1440min	0,340	0,360	0,250	0,37	0,40	0,27	

Dados do HPLC

	Dissolução não acumulada %								
	Tempo h	A	B	C	D	E	F	Média	Desvio (%)
Início	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
30 min em HCl 0,1N	30,0	7,14	7,58	7,27	7,36	7,01	7,00	7,23	3,13%
30 min em HCl 0,1N	60,0	7,16	7,32	7,20	7,02	7,13	7,13	7,16	1,38%
15min em Tp 4,5	75,0	3,76	3,82	3,58	3,83	2,87	3,67	3,53	10,10%
15min em Tp 4,5	90,0	3,53	3,50	3,08	3,44	3,41	3,54	3,42	5,06%
60min em Tp 6,8	150,0	11,30	11,21	10,63	6,46	11,06	11,81	10,41	18,37%
60min em Tp 6,8	210,0	13,18	7,61	13,34	5,47	7,54	5,40	8,76	41,32%
60min em Tp 6,8	270,0	11,50	5,86	6,65	5,90	11,74	6,72	8,06	34,48%
120min em Tp 6,8	330,0	3,36	3,12	3,36	3,12	3,31	3,26	3,26	1,20%
120min em Tp 6,8	510,0	7,25	5,66	7,25	5,66	11,38	6,31	7,35	28,60%
120min em Tp 6,8	630,0	6,38	5,47	4,61	6,24	5,42	4,66	5,46	13,78%
120min em Tp 6,8	750,0	7,25	3,55	4,42	7,25	3,55	4,32	7,06	32,33%
180min em Tp 6,8	930,0	5,76	6,70	3,17	5,76	6,62	3,10	5,18	31,63%
180min em Tp 6,8	1110,0	3,83	4,75	2,52	3,86	4,75	2,52	3,73	27,05%
180min em Tp 6,8	1230,0	2,95	3,60	1,87	2,66	3,17	1,73	2,66	27,67%
150min em Tp 6,8	1440,0	2,04	2,16	1,50	2,22	2,40	1,62	1,99	17,83%

Dissolução não Acumulada %



# Cálculos de dissolução acumulada

Título	Teste													
Massa µg na CD	20.000,00													
Diluições para dosamento	1,00													
Fluxo	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Intervalo de Tempo	30,00	30,00	15,00	15,00	60,00	60,00	60,00	120,00	120,00	120,00	120,00	180,00	180,00	180,00
Volume final	240,00	240,00	120,00	120,00	480,00	480,00	480,00	960,00	960,00	960,00	960,00	1.440,00	1.440,00	1.440,00
conc teórica	83,33	83,33	166,67	166,67	41,67	41,67	41,67	20,83	20,83	20,83	20,83	13,89	13,89	13,89

Concentrações medidas (µg/mL)

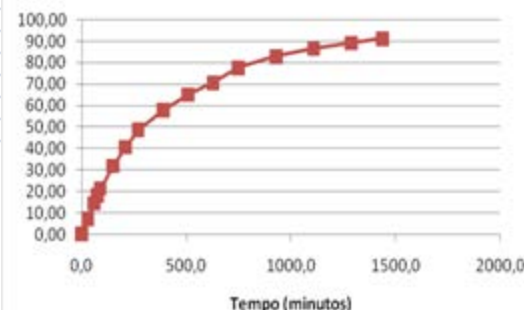
Tempo h	A	B	C	D	E	F
30 min em HCl 0,1N	5,350	6,320	6,060	6,13	5,84	5,83
30 min em HCl 0,1N	5,370	6,100	6,000	5,85	5,34	5,34
15min em Tp 4,5	6,260	6,370	5,370	6,38	4,79	6,12
15min em Tp 4,5	5,880	5,830	5,130	5,73	5,69	5,30
60min em Tp 6,8	4,710	4,670	4,430	2,69	4,61	4,32
60min em Tp 6,8	5,490	3,170	5,560	2,28	3,14	2,25
60min em Tp 6,8	4,790	2,440	2,770	2,46	4,89	2,80
120min em Tp 6,8	1,950	1,900	1,950	1,90	1,94	1,93
120min em Tp 6,8	1,510	1,180	1,510	1,18	2,37	1,44
120min em Tp 6,8	1,330	1,140	0,960	1,30	1,13	0,97
120min em Tp 6,8	1,510	1,390	0,920	1,51	1,39	0,90
180min em Tp 6,8	0,800	0,930	0,440	0,80	0,92	0,43
180min em Tp 6,8	0,540	0,660	0,350	0,55	0,66	0,35
180min em Tp 6,8	0,410	0,500	0,260	0,37	0,44	0,24
150min em Tp 6,8	0,340	0,360	0,250	0,37	0,40	0,27

Dados do HPLC

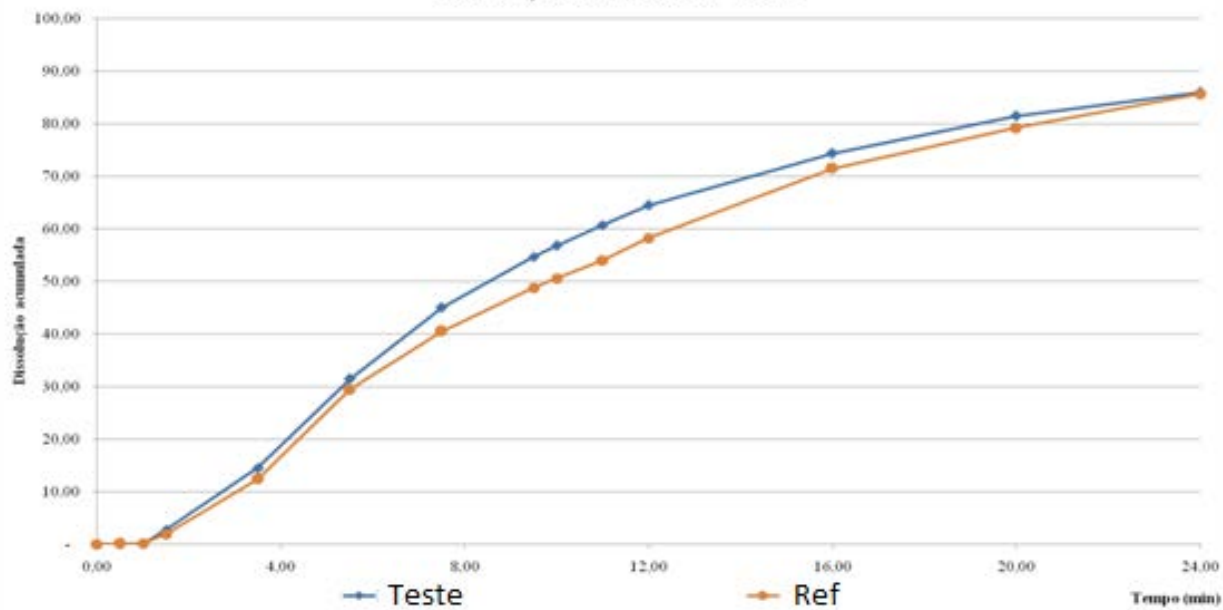
Dissolução acumulada %

Tempo h	A	B	C	D	E	F	Média	Desvio (%)
Início	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
30 min em HCl 0,1N	30,0	7,14	7,58	7,27	7,36	7,01	7,23	3,13%
30 min em HCl 0,1N	60,0	14,30	14,30	14,47	14,38	14,14	14,12	2,00%
15min em Tp 4,5	75,0	18,06	18,73	18,05	18,20	17,01	17,80	3,14%
15min em Tp 4,5	90,0	21,59	22,22	21,13	21,64	20,42	21,34	2,81%
60min em Tp 6,8	150,0	32,83	33,43	31,76	28,10	31,49	31,80	6,20%
60min em Tp 6,8	210,0	46,07	41,04	45,11	33,57	39,02	38,54	11,38%
60min em Tp 6,8	270,0	57,56	46,90	51,76	33,47	50,76	45,26	12,76%
120min em Tp 6,8	330,0	66,92	56,02	61,12	48,53	60,07	54,53	10,87%
120min em Tp 6,8	510,0	74,17	61,68	68,36	54,26	71,45	61,44	11,39%
120min em Tp 6,8	630,0	80,56	67,15	72,97	60,50	76,87	66,10	10,55%
120min em Tp 6,8	750,0	87,80	76,70	77,39	67,75	86,42	70,42	10,47%
180min em Tp 6,8	930,0	93,56	83,40	80,56	73,51	93,05	73,51	10,77%
180min em Tp 6,8	1110,0	97,45	88,15	83,08	77,47	97,80	76,03	10,98%
180min em Tp 6,8	1290,0	100,40	91,75	84,35	80,13	100,97	77,76	11,21%
150min em Tp 6,8	1440,0	102,44	93,31	86,45	82,35	103,37	79,38	11,19%

Dissolução Acumulada %

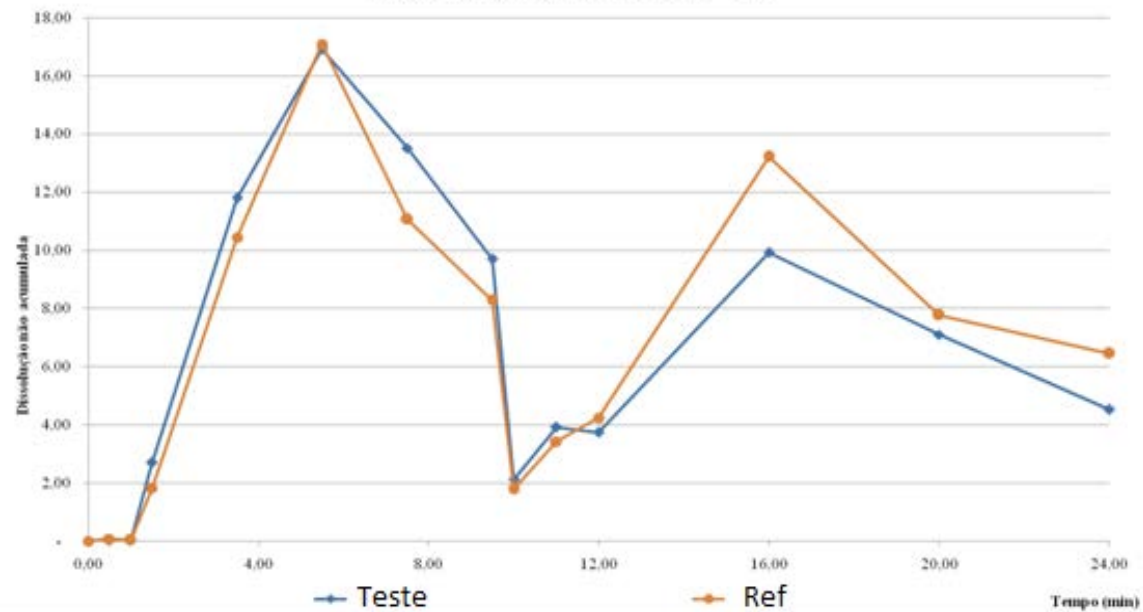


Dissolução Acumulada - TGI



- Célula 12,0mm
- 30 minutos HCl 0,1N
- 30 minutos Tampão pH 4,5
- 23 horas Tampão pH 6,8

Dissolução não Acumulada - TGI





## **Aparato IV – Desafios da indústria farmacêutica**



**ICF**  
SOLUÇÕES EM PESQUISAS

# Aparato IV – Desafios da indústria farmacêutica

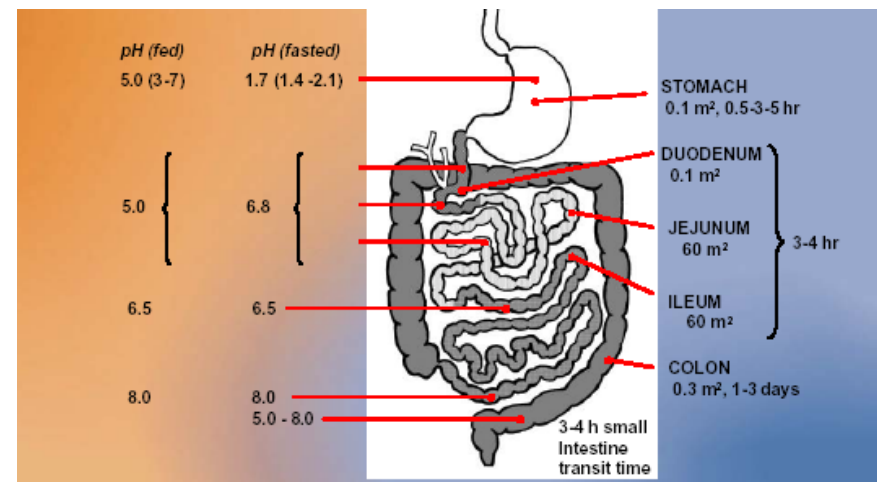
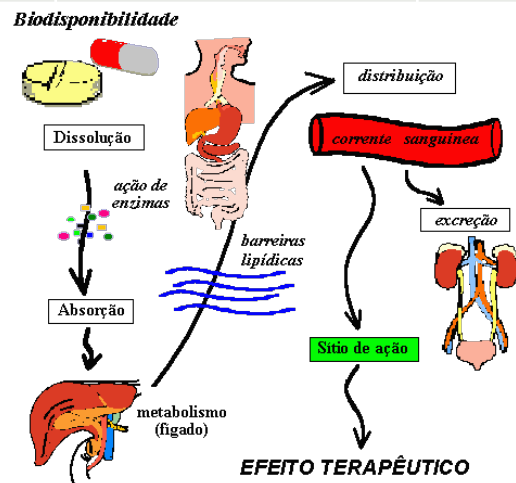
- Produção de medicamentos intercambiáveis;
- Técnicas que auxiliam o desenvolvimento farmacotécnico;
- Técnicas que permitam discriminar as formulações, buscando correlação IVIV.



# Aparato IV – Aplicação

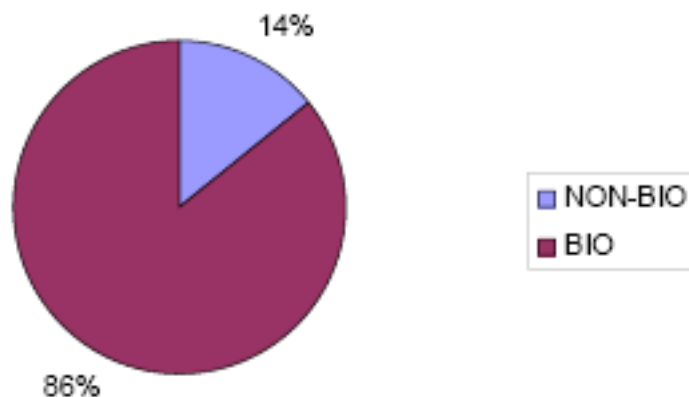
- Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Passo limitante da absorção
I	Alta	Alta	Tempo de esvaziamento gástrico
II	Baixa	Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Permeabilidade
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> e permeabilidade

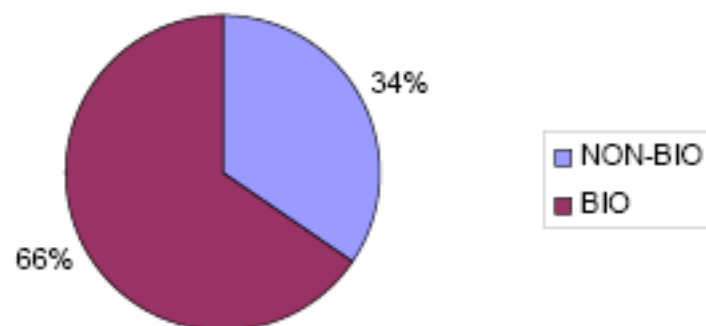


# RETROSPECTIVA DE 1000 ESTUDOS DE BD/BE ANVISA

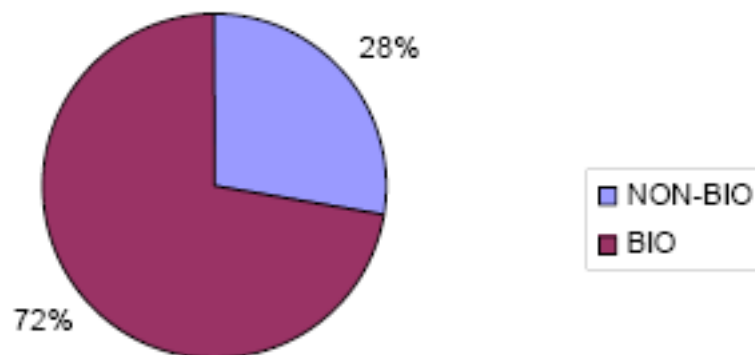
BCS 1 - BIO X NBIO



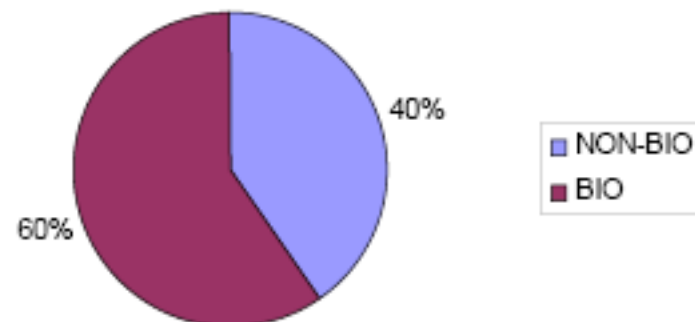
BCS 2 - BIO X NBIO



BCS 3 - BIO X NBIO



BCS 4 - BIO X NBIO



# Aparato IV

## ➤ **Desenvolvimento parâmetros da Dissolução**

- Meio: de acordo com a solubilidade e farmacocinética do ativo:
- ❖ meio TGI: Meio HCl 0,1N / tampão pH 4,5 / tampão pH 6,8
- ❖ meio discriminativo
  - Célula de Fluxo
  - Fluxo do meio
  - Programação do tempo de cada meio
  - Programação de coletas

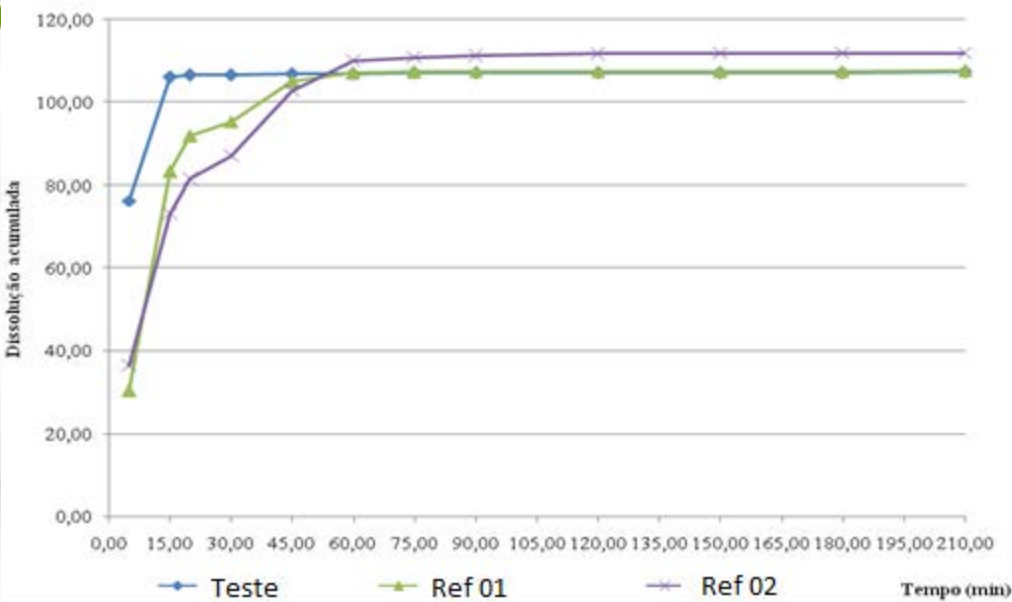


## Aparato IV – Estudos de caso



**ICF**  
SOLUÇÕES EM PESQUISAS

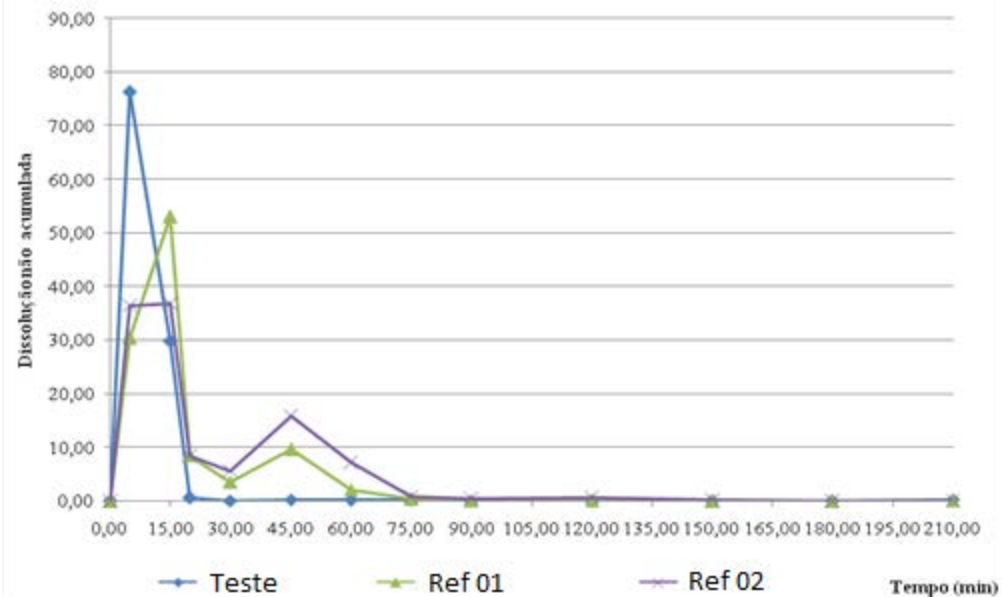
**Dissolução Acumulada**



## Exemplo 01

- Comprimidos revestidos
- HCL 0,1N: 0-15 min
- Tampão pH 4,5: 15-30 min
- Tampão pH 6,8: 30-210 min
- Fluxo: 8mL/min;
- Célula: 22,6mm

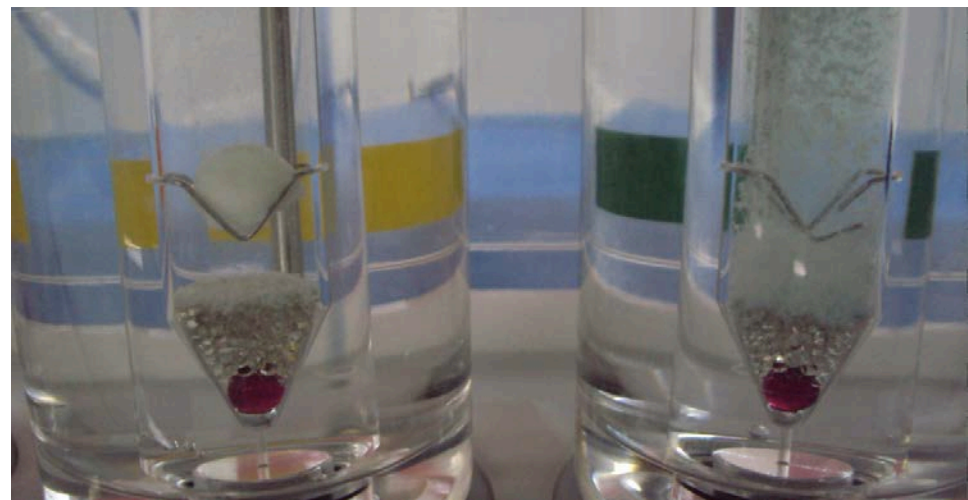
**Dissolução não Acumulada**



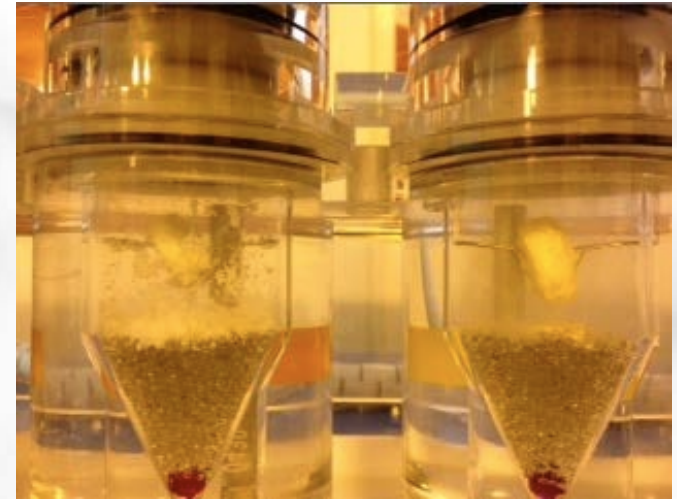
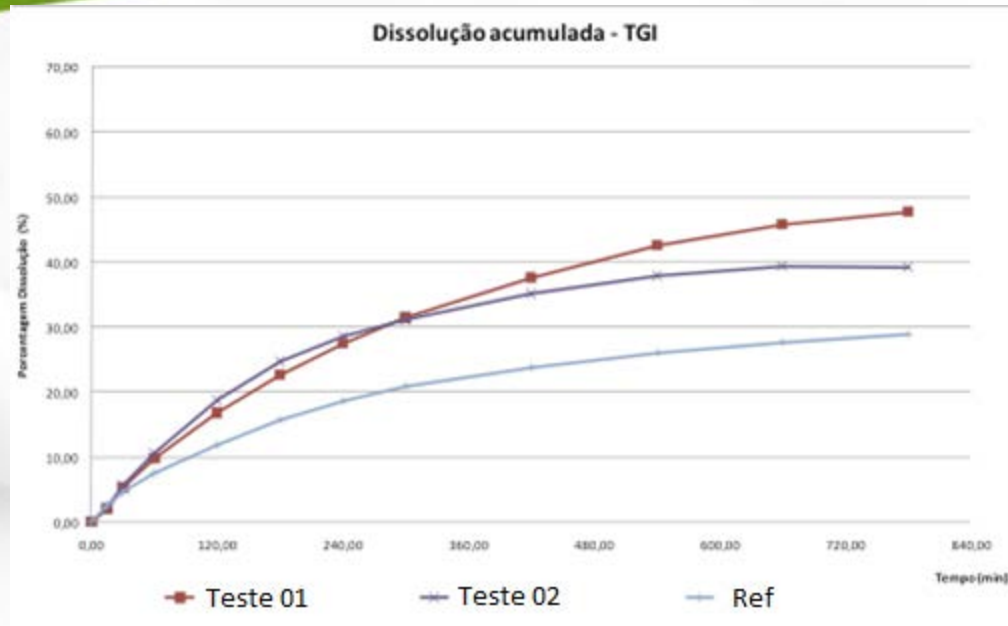


## Aparato IV - Avaliação

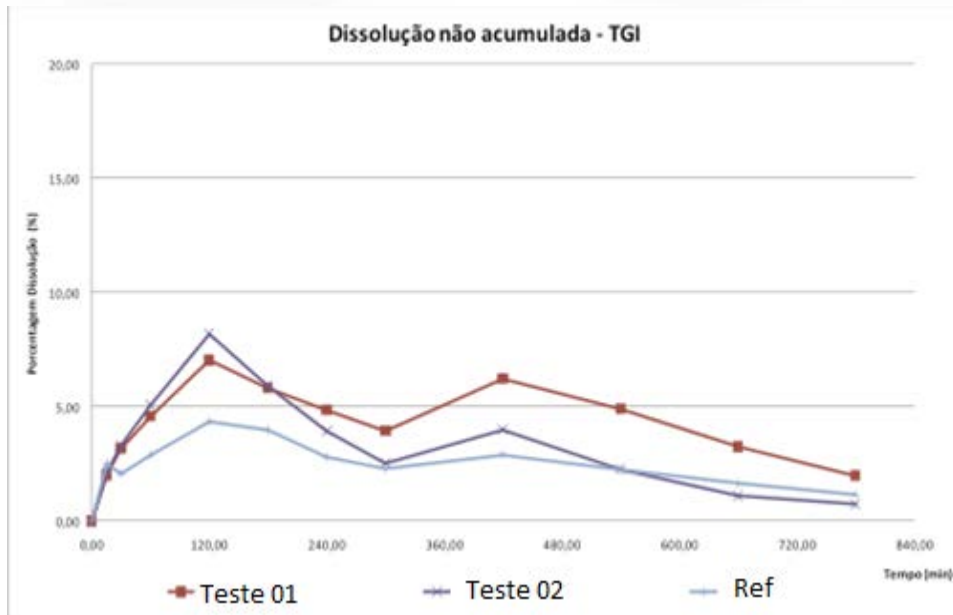
- HCl 0,1N
  - Teste – desintegrou totalmente
  - Referência – manteve forma rígida
- Tampão acetato de sódio pH 4,5
  - Teste – desintegrado e disperso
  - Referência – ocorreu a desintegração e a dispersão
- Tampão fosfato de potássio pH 6,8
  - Teste – deposição de partículas
  - Referência – desintegração completa e deposição de partículas



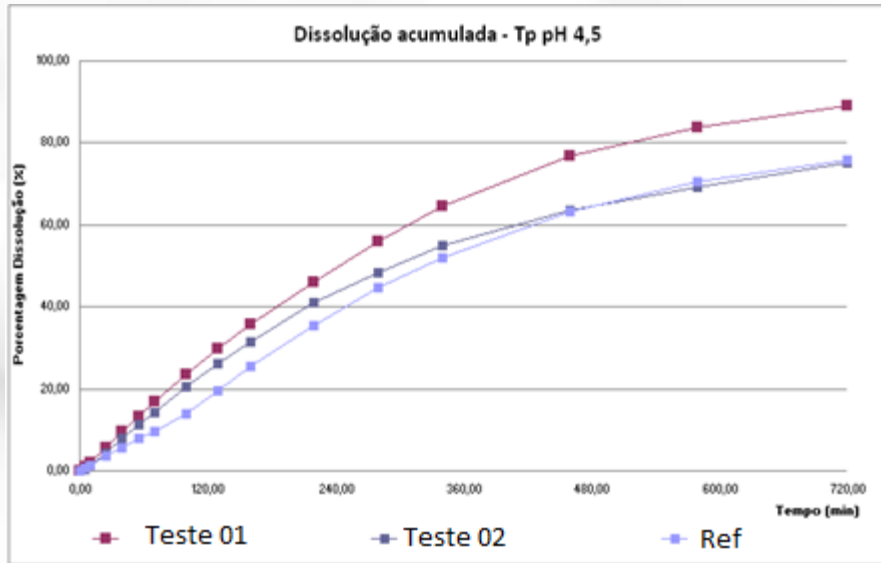
## Exemplo 02



- Comprimidos
- HCl 0,1N: 0-15 min
- Tampão acetato pH 4,5: 15-30min;
- Tampão fosfato pH 6,8: 30-780min;
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 22,6 mm;



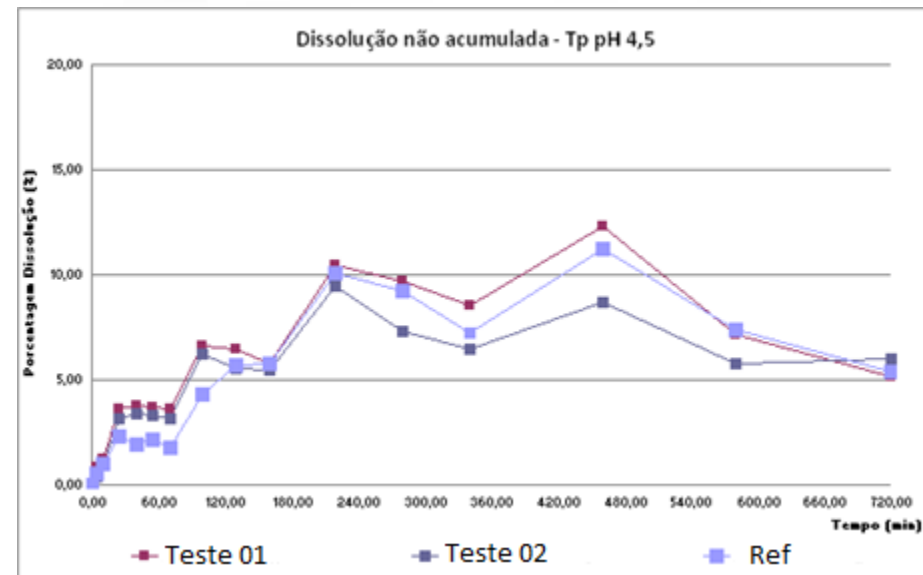
## Exemplo 03



Teste 01

Teste 02

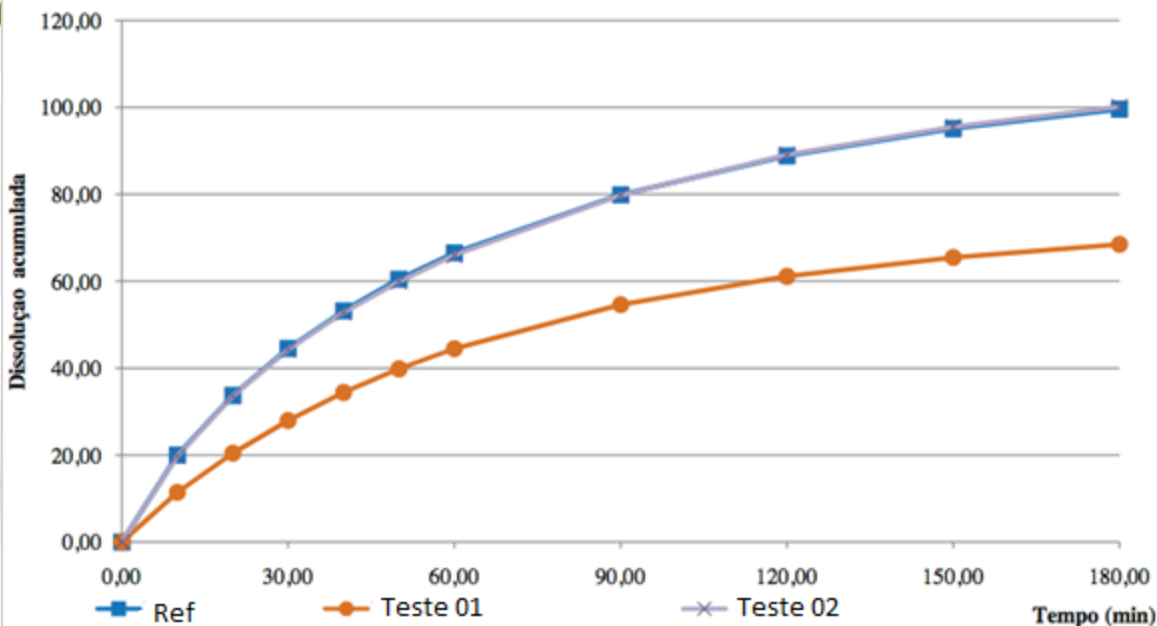
Ref



- Comprimidos e comprimidos revestidos
- Tampão acetato pH 4,5: 0-720min;
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 22,6 mm;

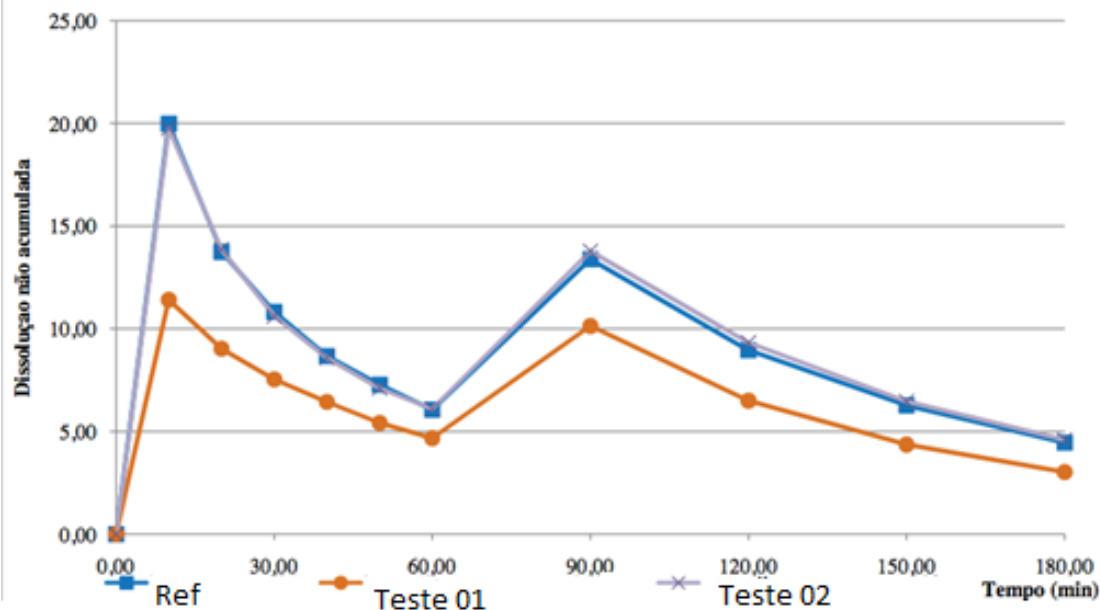
## Exemplo 04

**Dissolução Acumulada - Tp 4.5**



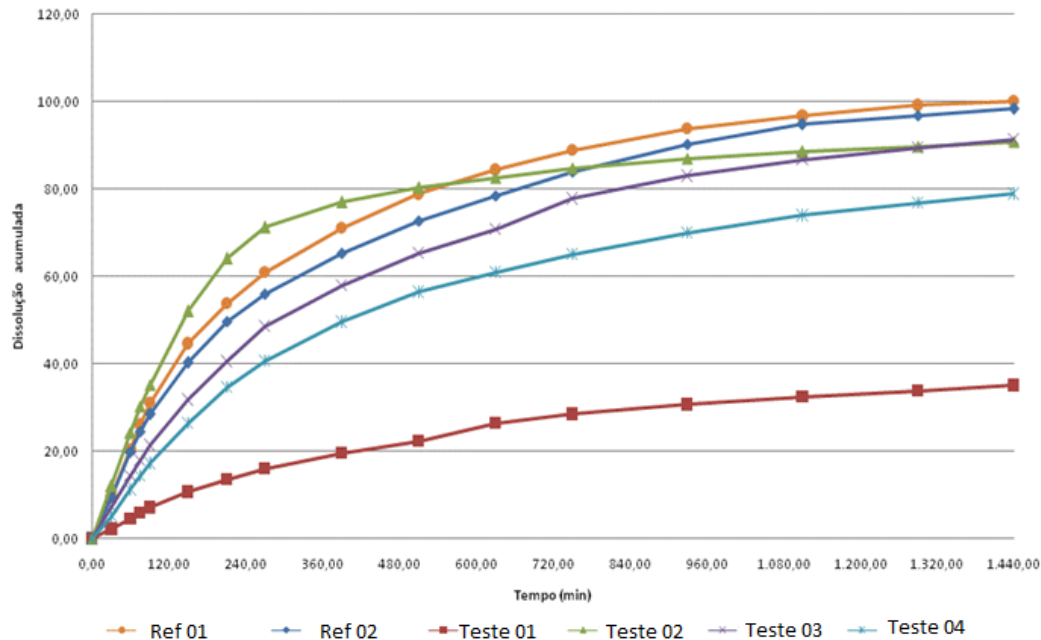
- Comprimido revestido
- Tampão acetato pH 4,5:  
0-180min;
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 22,6 mm.

**Dissolução não Acumulada - Tp 4.5**



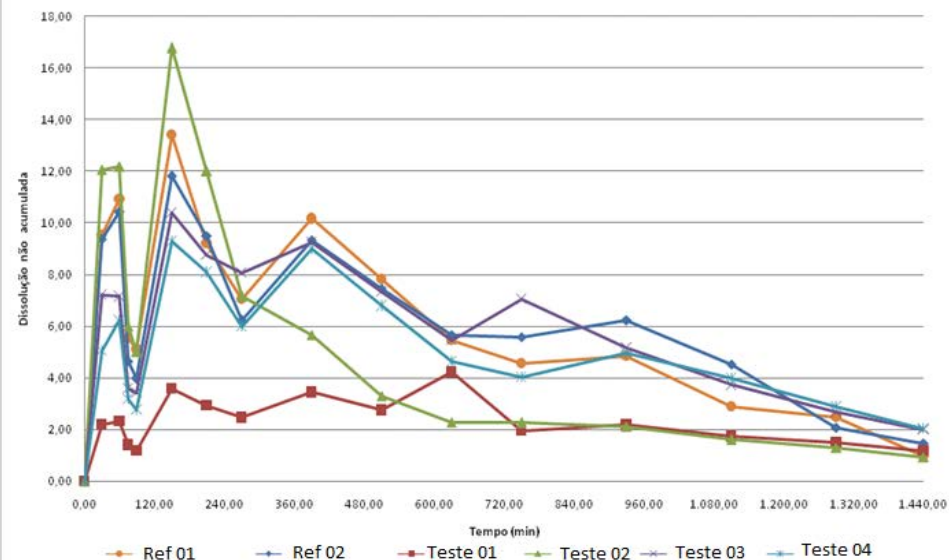
## Exemplo 05

Dissolução acumulada - TGI



- Comprimidos revestidos
- HCl 0,1N: 0-60min:
- Tampão acetato pH 4,5: 60-90min;
- Tampão fosfato pH 6,8: 90-1440min
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 12,0 mm.

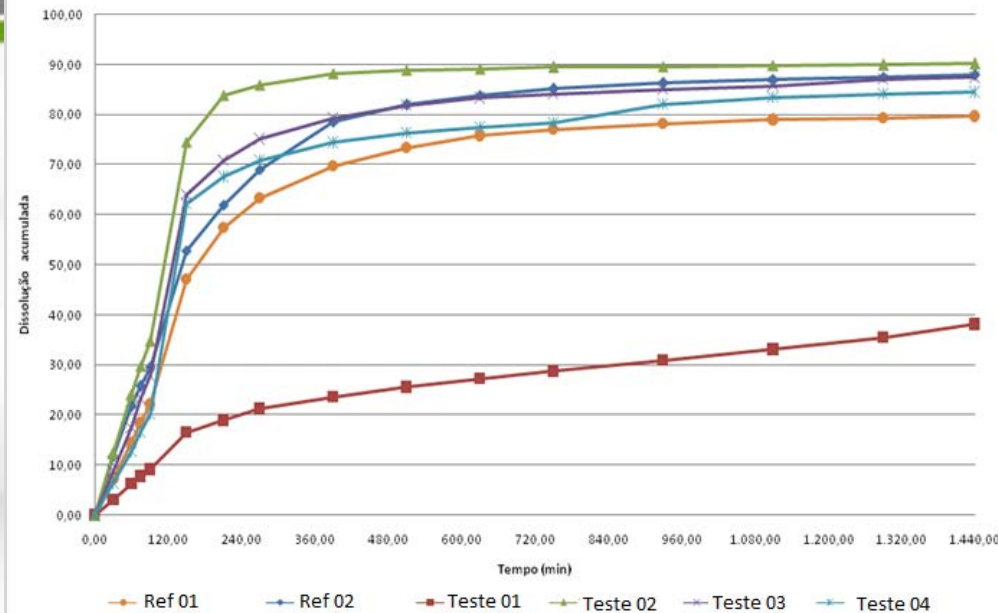
Dissolução não Acumulada - TGI





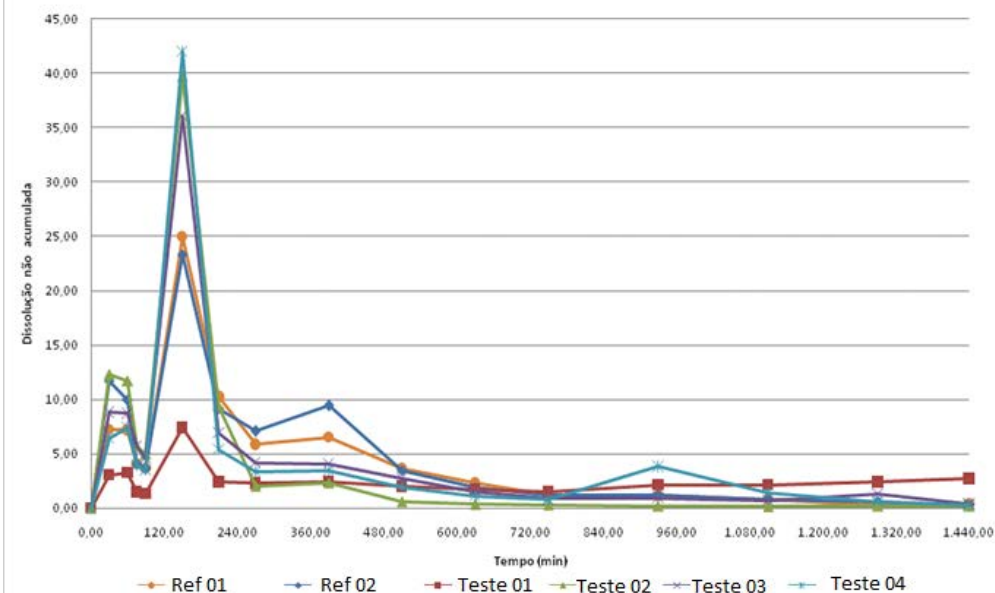
## Exemplo 06

Dissolução acumulada - TGI+tween

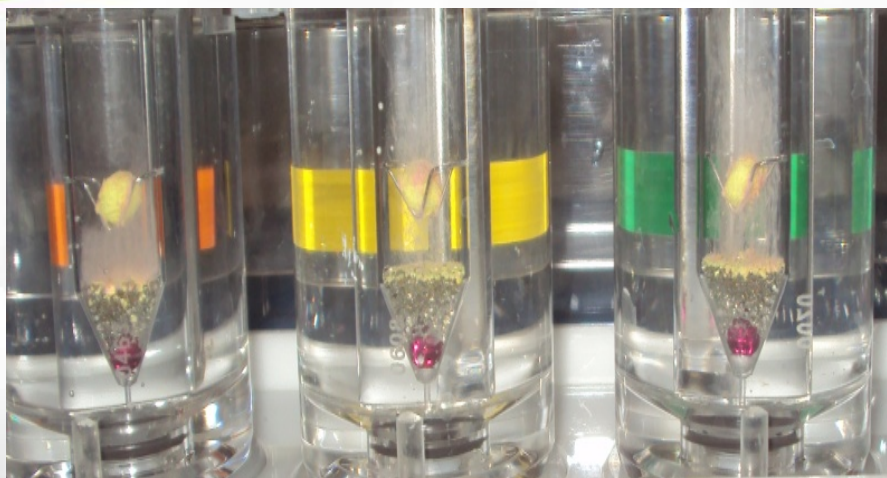


- HCl 0,1N: 0-60min:
- Tampão acetato pH 4,5: 60-90min;
- Tampão fosfato pH 6,8 + 1,0% tween 80: 90-1440min
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 12,0 mm.

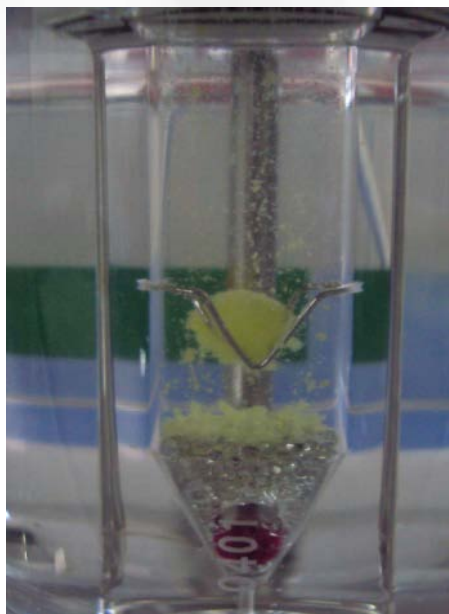
Dissolução não Acumulada - TGI+tween



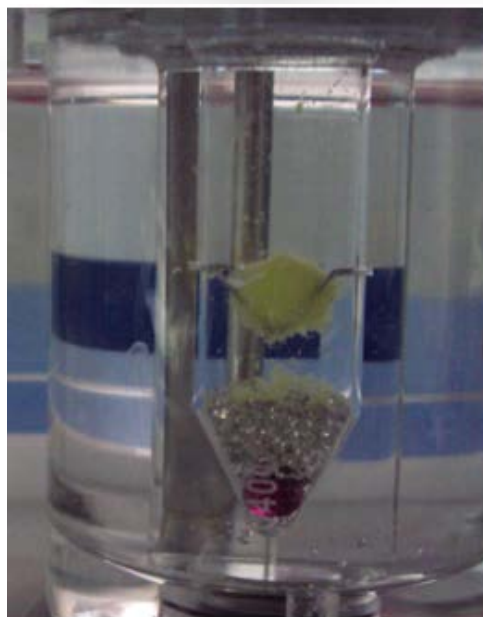




Referência



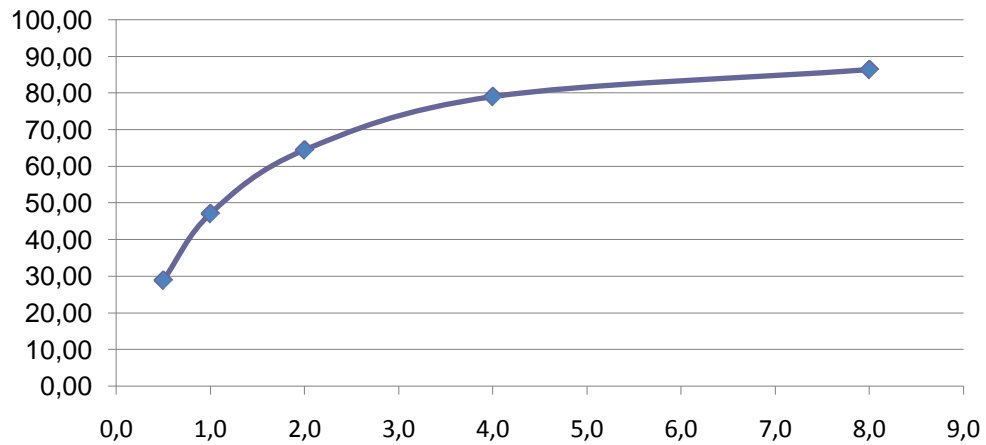
Testes 01,02 e 03



Teste 04

Os dois medicamentos referência e os testes 01, 02 e 03 desintegraram rapidamente com a entrada do meio HCl 0,1N. Ao final do ensaio restou pouca quantidade sedimentos dentro das células (Ref um pouco mais que os testes 01,02 e 03). O teste 04 não se desintegrou totalmente, permanecendo intacto até o final do ensaio.

Aparato IV



## Exemplo 07

- Cápsulas
- Tampão fosfato pH 6,8: 08 hrs
- Fluxo: 8 mL/min;
- Célula: 22,6 mm.



# Obrigada!!!

[carina.alves@icf.com.br](mailto:carina.alves@icf.com.br)



**ICF**  
SOLUÇÕES EM PESQUISAS