

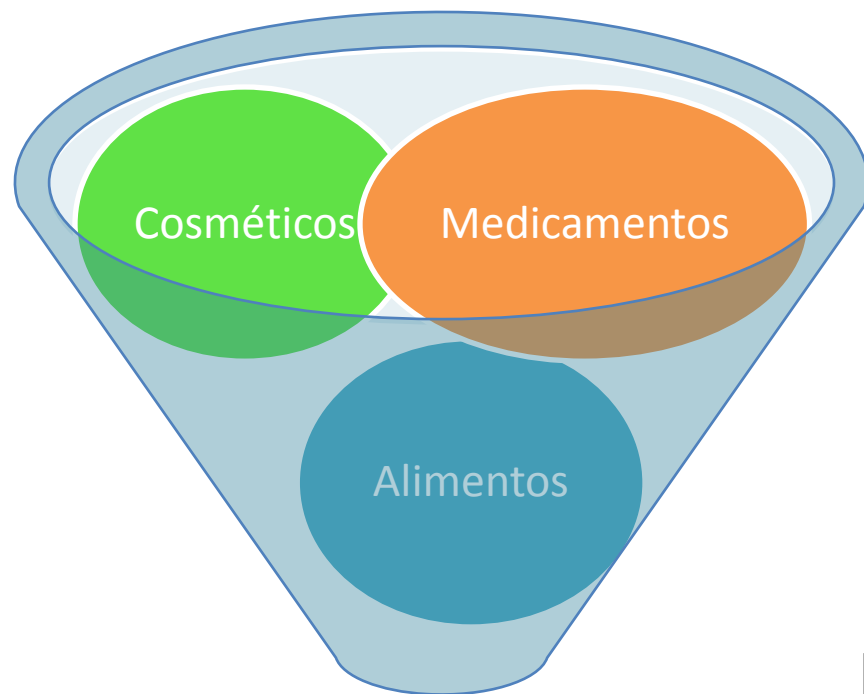
Seminário de Dissolução USP4 2012



AVALIAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E FORMA FARMACÊUTICA DO EFAVIRENZ

Dr. Danilo C. G. Bedor

Campo de Atividade:



FARMACÊUTICA

Laboratório de Inovação em
Desenvolvimento e Análises
de Produtos Farmacêuticos



Desenvolvimento de métodos
analíticos e bioanalíticos e
desenvolvimento de produtos



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

*Início / Medicamentos / Assunto de Interesse /
Bioequivalência e Biodisponibilidade / Centros / Centros
Nacionais Certificados / Pernambuco*

voltar

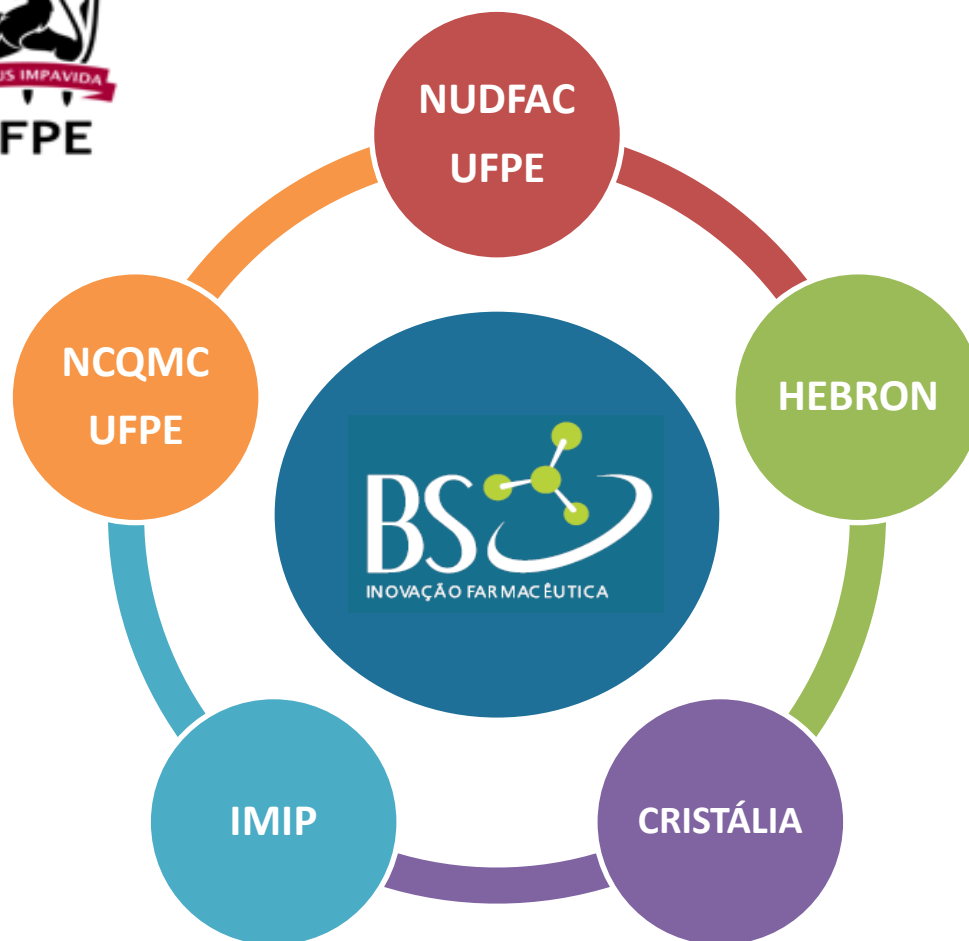
B&S - Inovação em Desenvolvimento e Análise de Produtos Farmacêuticos

**B&S – Inovação em Desenvolvimento e Análise de Produtos
Farmacêuticos**

CERTIFICAÇÃO: RE nº 2017, de 10 de maio de 2012

Validade da Certificação: 14/05/2013

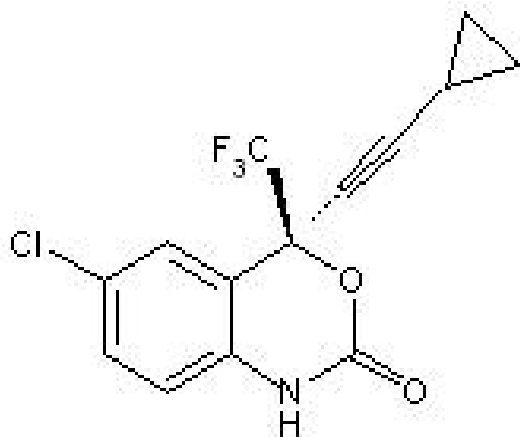
CERTIFICATION: RE # 2.017, 10th May, 2012



AVALIAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E FORMA FARMACÊUTICA DO EFAVIRENZ

Dr. Danilo C. G. Bedor

S-(-)-6-Cloro-4-(ciclopropiletinil)-4-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona



Pó cristalino branco (DE CLERQ, 1998)

Peso molecular: **315,68 g/mol** (DE CLERQ, 1998)

pKa: **10.2** (ROWE, 1999)

LogD_{octanol/água}: **5.4** (ROWE, 1999)

SCBCClass II

Solubilidade em água: **4.0 µg/mL** (CHIAPPETTA, 2010)

Papp: **8.92 x 10⁻⁵ cm/s** (TAKANO, 2006)

5 formas cristalinas: (RADESCA, 1999)

Form 1: Faixa de fusão: 138° - 140°C

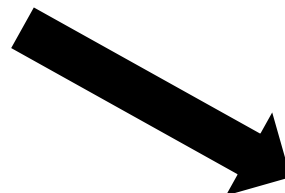
Form 2: Faixa de fusão: 116° - 119°C

Form 3: Faixa de fusão: 108° - 110°C

Form 4: Faixa de fusão: 95° - 100°C

Form 5: Faixa de fusão: 108° - 110°C

"Nas mãos das Multis - o Brasil ainda é refém do setor farmacêutico, mas tem a chance de quebrar uma patente pela primeira vez"



Licenciamento compulsório
(Decreto 6.107, de 4 de maio de 2007)

05/2007

13.515.000,00

(Comp. EFV 600 mg)



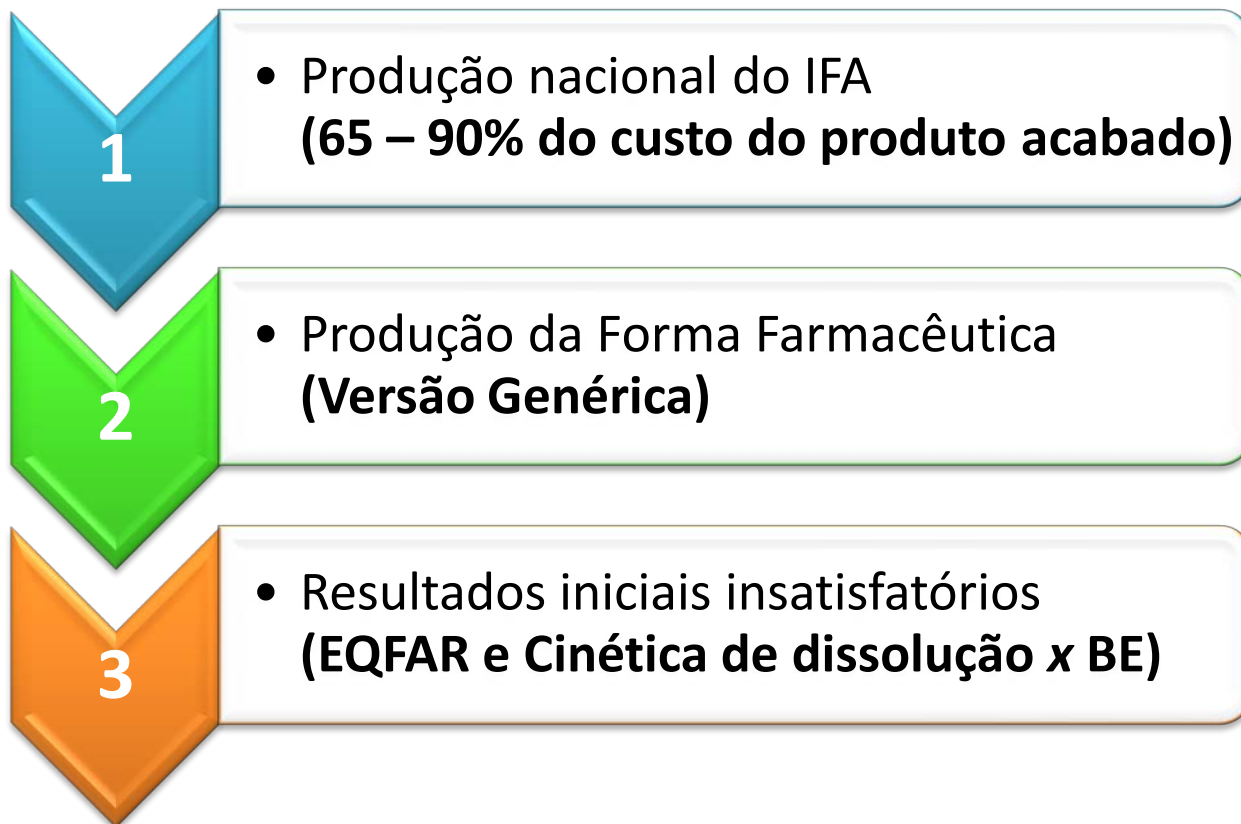
Ranbaxy Laboratories Limited

2012

Previsão para expirar a patente
no Brasil



Produtos brasileiros





Meio de dissolução

- Lauril Sulfato de Sódio 0,5%
- 900 mL



Aparato

- Pá
- 50 rpm



Coleta de amostras

- 2 mL
- 5, 10, 15, 20, 45 e 90 min



Quantificação por HPLC

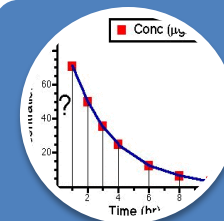
**Voluntários do sexo masculino
sadios em jejum**



30 Vlt.
21 pontos
Washout
21 dias



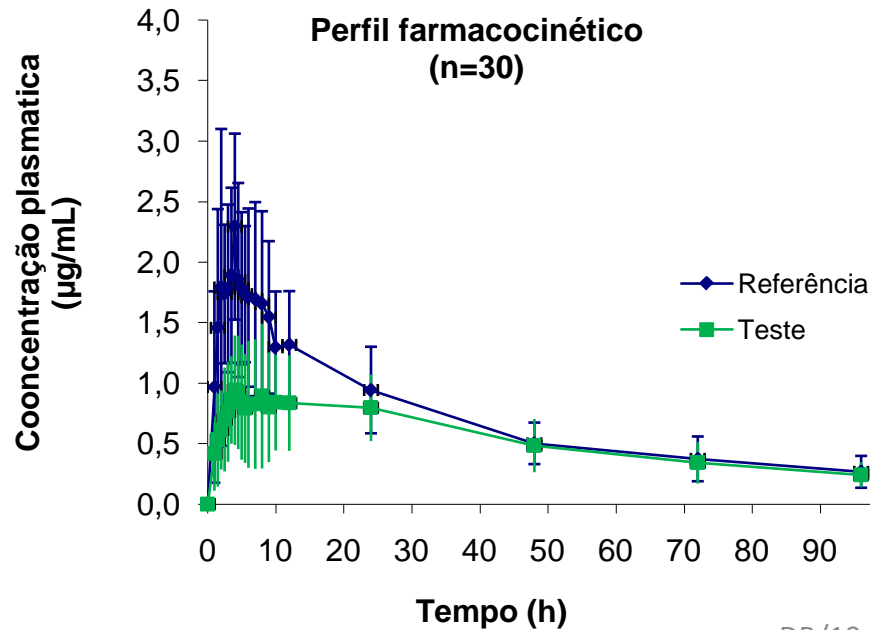
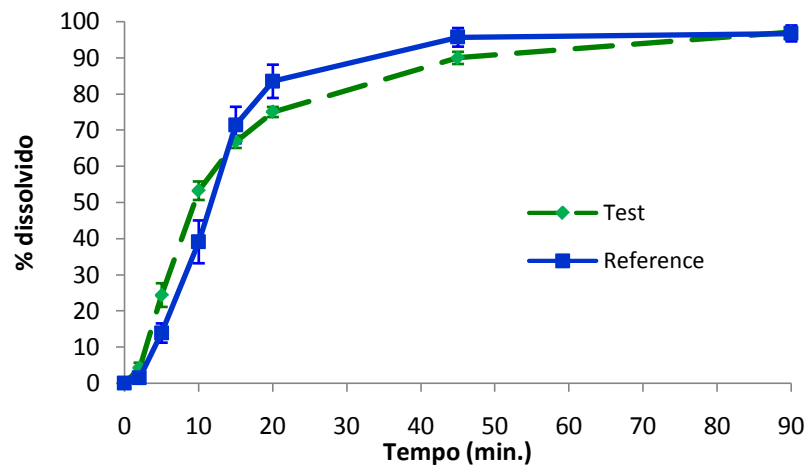
Extração
Líquido-
Líquido
LC-MS/MS



Aberto,
Aleatório,
Cruzado 2x2



Perfil de dissolução - aparato 2



Porque a avaliação *in vitro* foi tão diferente da avaliação *in vivo*?



**Insumo
Farmacêutico
Ativo**



**Forma
Farmacêutica**



**Métodos
analíticos**



Etapas do desenvolvimento do estudo:

- ✓ **Caracterização do estado sólido de três diferentes fornecedores de efavirenz**
(análises em níveis molecular, de partículas e aglomerados);
- ✓ **Avaliação da solubilidade em meios de dissolução biorrelevantes e clássicos, dissolução intrínseca dos três diferentes fornecedores de matéria-prima;**
- ✓ **Avaliação da dissolução aparente dos três diferentes fornecedores em células de fluxo com diferentes meios de dissolução (biorrelevantes e clássicos);**

Três diferentes fornecedores de IFA (Nacionais)

EFV-A

EFV-B

EFV-C

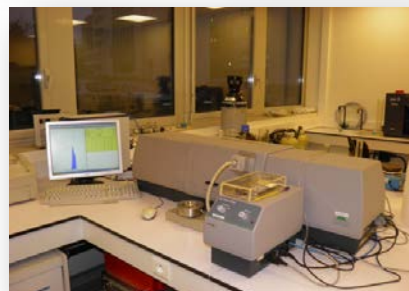
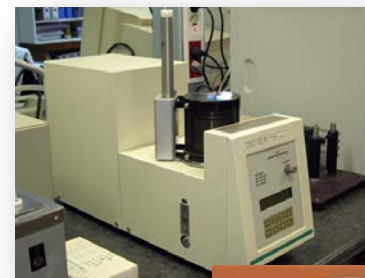
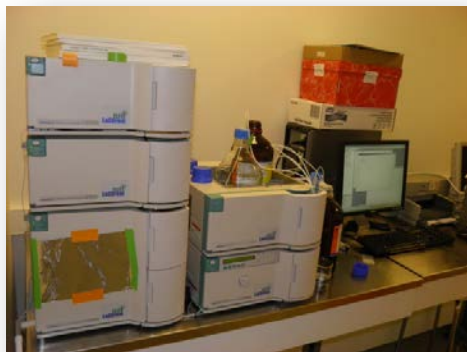
**Potência
(Teor e impurezas)**

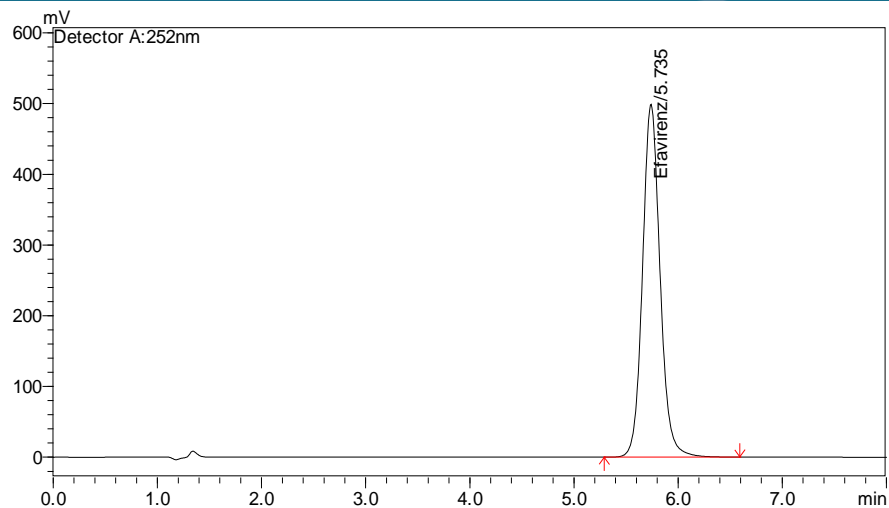
**Nível molecular
(IV)**

**Solubilidade
Dissolução Intrínseca e aparente**

**Nível de Aglomerados
(Karl Fischer; Densidade)**

**Nível de Partículas
(DRX; DSC; TG; MO; MEV;
Tamanho de partículas)**

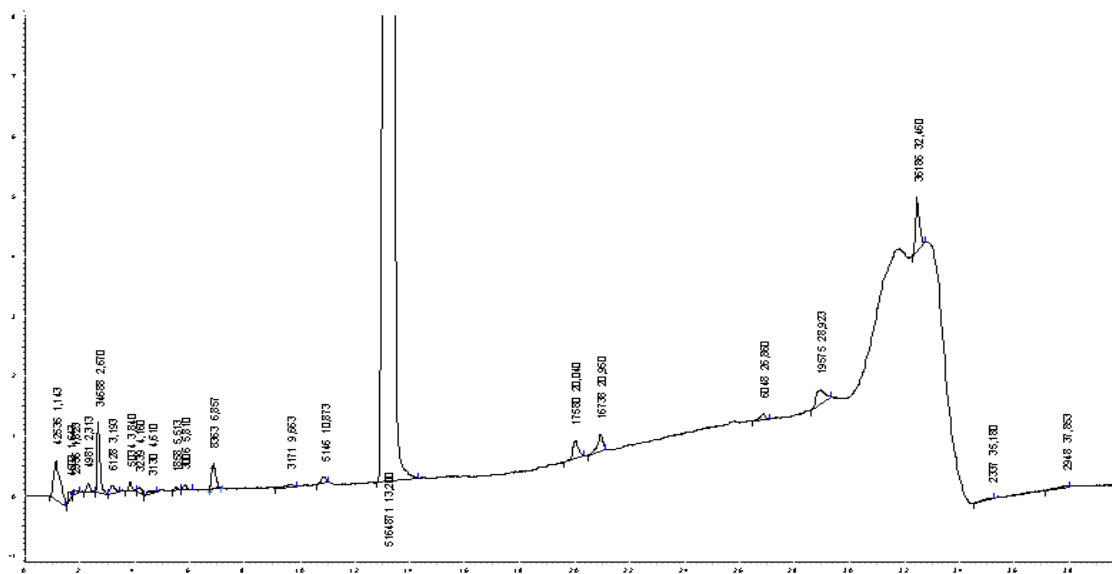




EFV-A – 97,84%

EFV-B – 100,64%

EFV-C – 97,73%

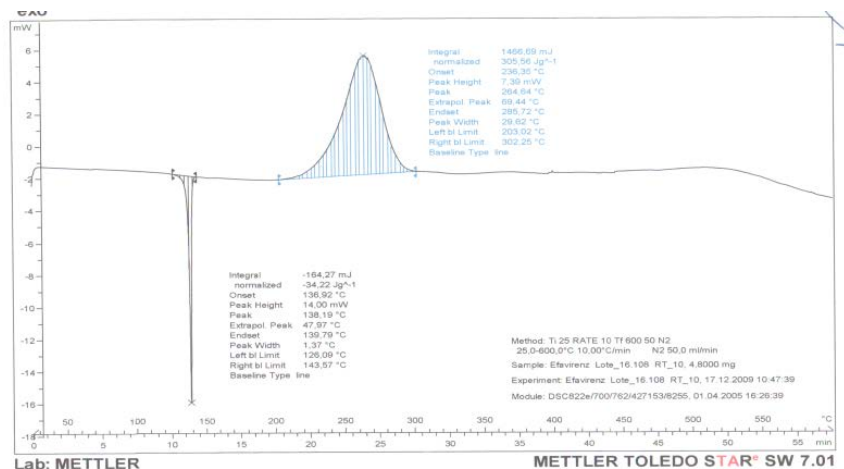


SQR – 0,21%

EFV-A – 1,10%

EFV-B – 1,13%

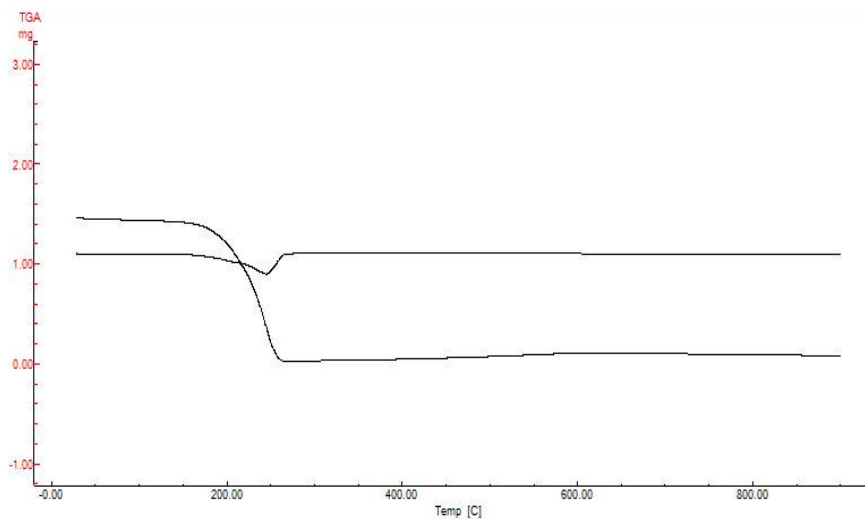
EFV-C – 1,33%



EFV-A: 136,92 – 139,79°C

EFV-B: 138,36 – 141,38°C

EFV-C: 137,86 – 141,17°C



Umidade:

EFV-A: 1,91 %

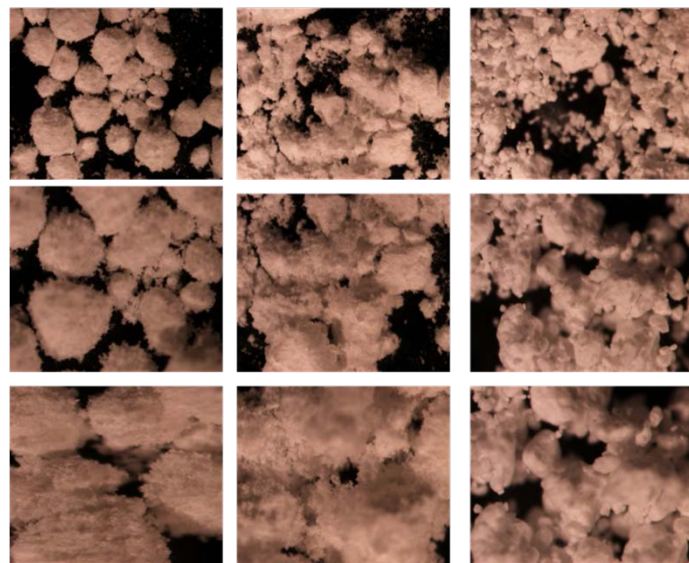
EFV-B: 1,91 %

EFV-C: 2,13 %

EFV-A

EFV-B

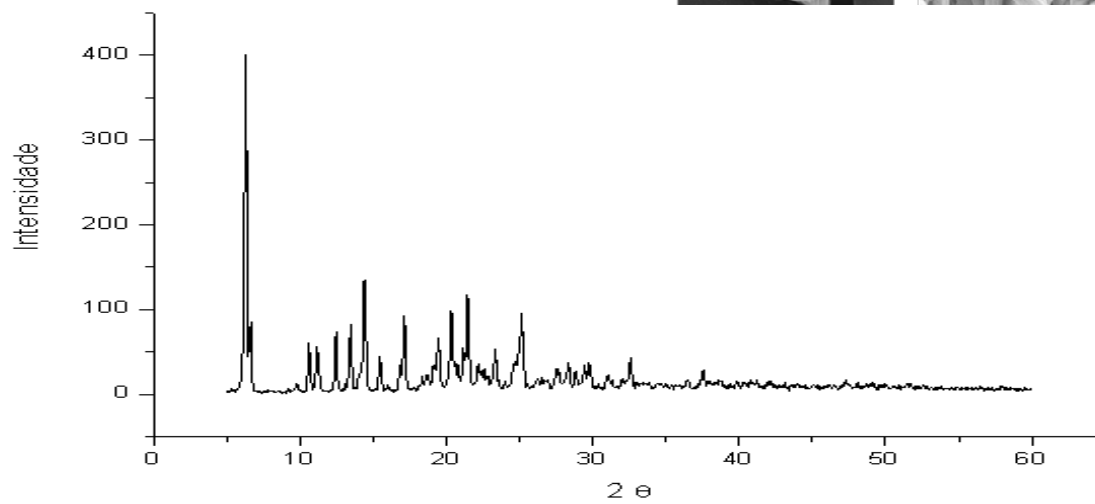
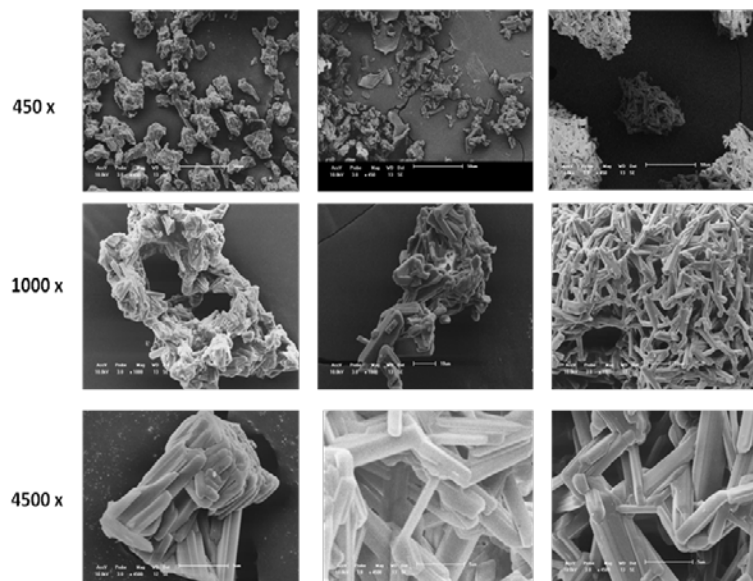
EFV-C



EFV-A

EFV-B

EFV-C



Lotes EFV	d(v,0.1) (μm)	d(v,0.5) (μm)	d(v,0.9) (μm)	d[4,3] (μm)	d[3,2] (μm)
EFV-A	99,47	197,83	444,57	232,78	137,22
EFV-B	115,78	223,87	481,11	258,20	147,76
EFV-C	128,30	240,82	497,25	274,00	118,41

Compactações	16.108 Média (±DP)	16.117 Média (±DP)	16.237 Média (±DP)
0	0,238 (±0,008)	0,272 (±0,006)	0,132 (±0,003)
10	0,249 (±0,004)	0,330 (±0,016)	0,146 (±0,018)
500	0,370 (±0,007)	0,501 (±0,022)	0,175 (±0,001)
1250	0,370 (±0,007)	0,501 (±0,022)	0,176 (±0,002)

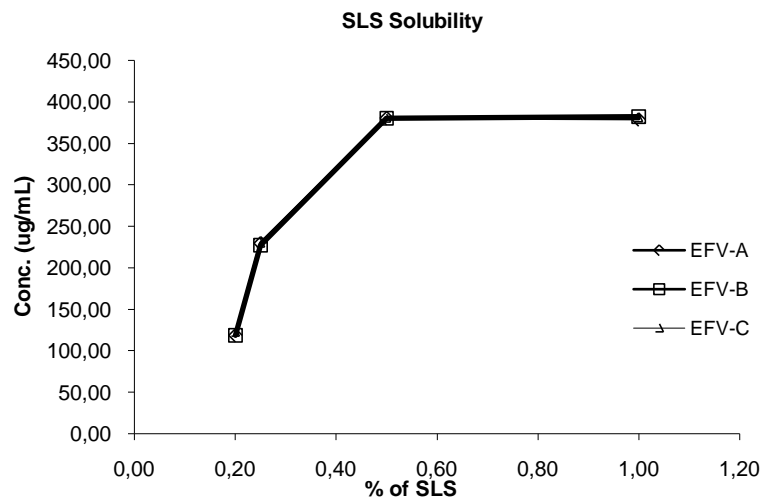
Solubilidade



Amostra: 100 mg
250 mL de meio
LSS 0,2; 0,25; 0,5 e 1,0%
FaSSIF e FeSSIF
37°C
Coleta de amostra 24 h

Solubilidade

	EFV 16.108 Média ($\mu\text{g mL}^{-1}$) (DPR%)	EFV 16.117 Média ($\mu\text{g mL}^{-1}$) (DPR%)	EFV 16.237 Média ($\mu\text{g mL}^{-1}$) (DPR%)
FaSSIF	137,50 (1,75)	153,19 (1,75)	138,03 (2,50)
FeSSIF	377,17 (1,68)	384,07 (0,97)	376,64 (1,84)
LSS 0,2%	118,60 (1,53)	118,23 (1,57)	122,68 (2,57)
LSS 0,25%	229,52 (0,03)	226,95 (0,38)	229,84 (0,64)
LSS 0,5%	380,20 (1,47)	380,51 (0,16)	380,26 (0,73)
LSS 1,0%	378,66 (2,12)	382,24 (0,06)	380,65 (0,40)



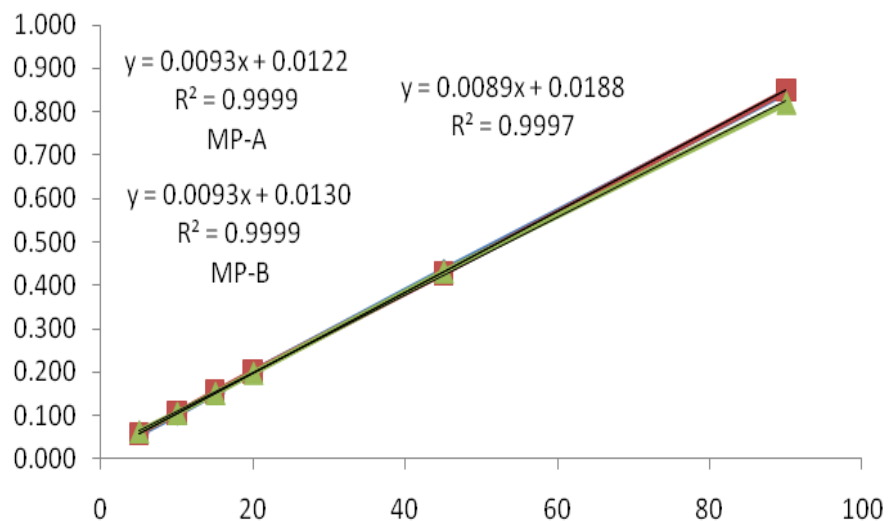
Dissolução Intrínseca



Amostra – 150 mg
900 mL - LSS 0,5%
Área do Disco – 4,02 cm²
50 rpm
5; 10; 15; 20; 45 e 90 min
Pressão: 0,5 e 1 ton



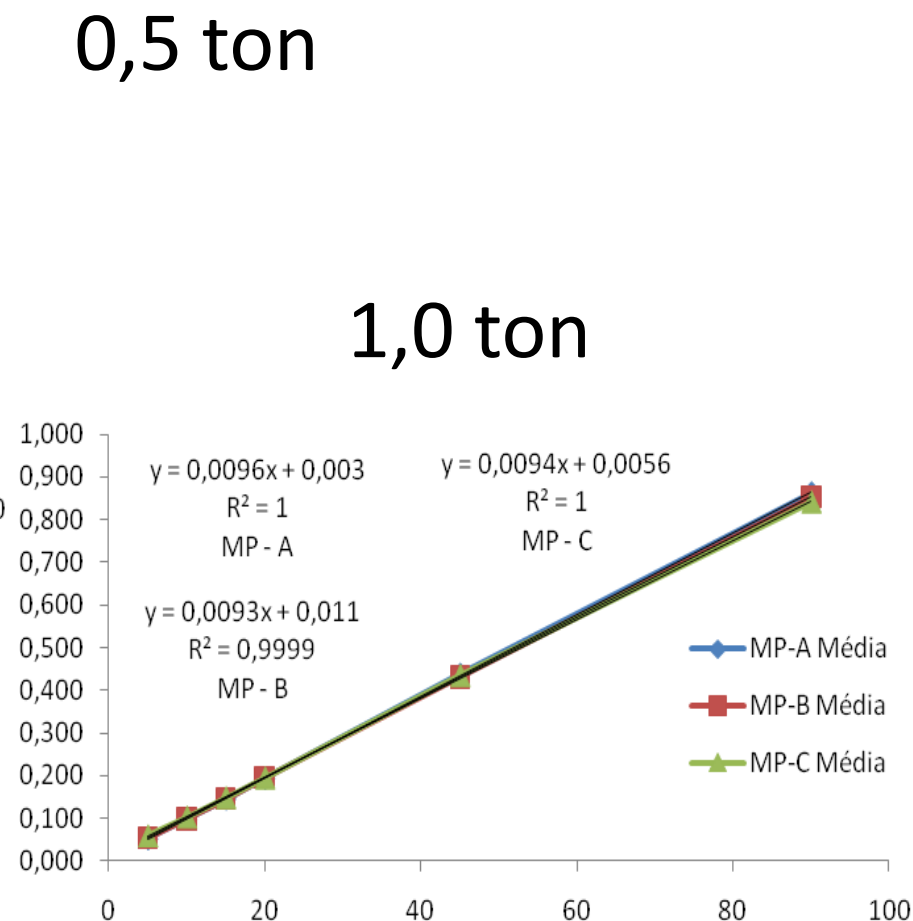
Dissolução Intrínseca



Todas < 0,1 mg/min /cm²

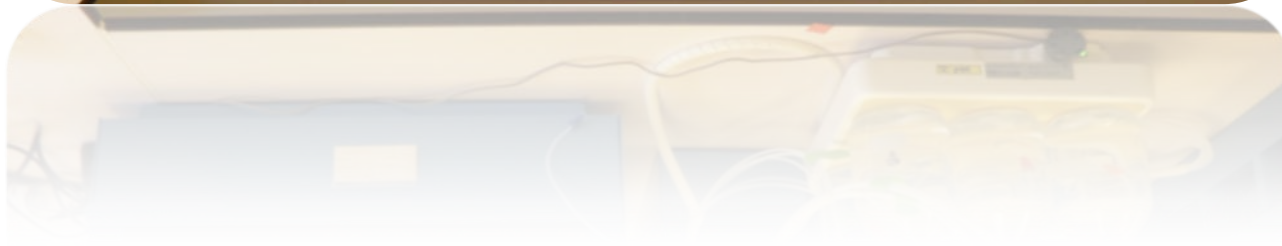
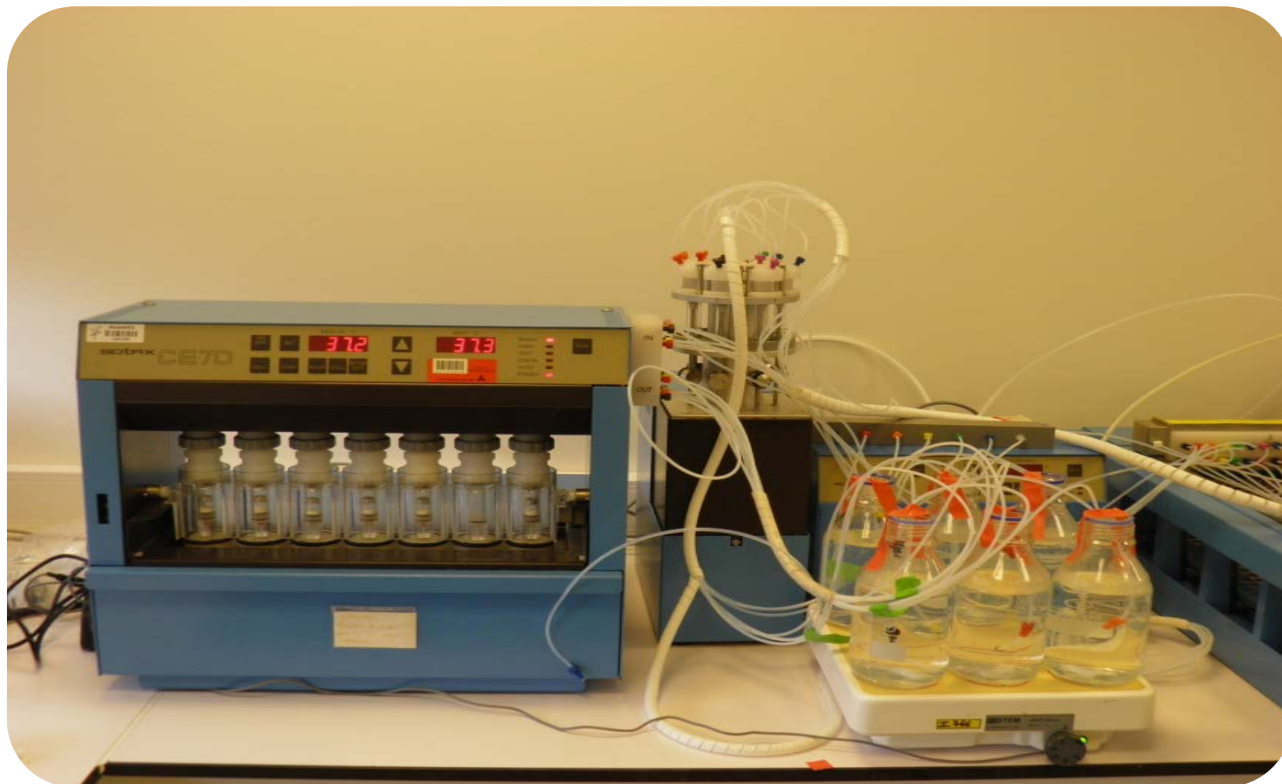
Dissolução etapa
limitante para a absorção

YU, 2004



DB/22

Dissolução aparente – CE70 e MS70 (Sotax)



Dissolução aparente – CE70 e MS70 (Sotax)

- ✓ **Amostra 60 mg**
- ✓ **500 mL de meio**
- ✓ **LSS 0,5 e 1,0%**
- ✓ **FaSSIF e FeSSIF**
- ✓ **USP4 (sistema fechado)**
- ✓ **Célula 12 mm**
- ✓ **37°C**
- ✓ **Fluxo: 20 mL/min**
- ✓ **5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min.**

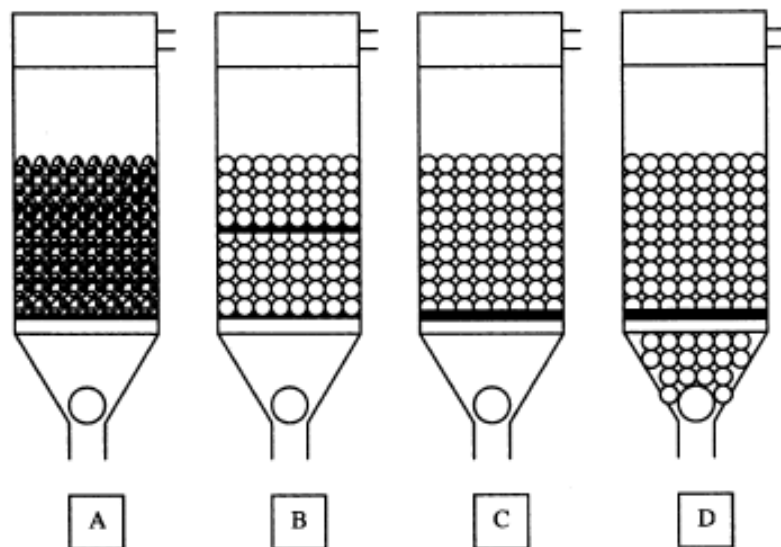


Fig. 3. Schematic diagrams showing the position of drug in the flow-through cell.

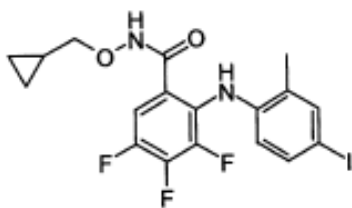


Fig. 1. Structure of PD198306.

Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus

Shobha N. Bhattachar *, James A. Wesley, Ann Fioritto, Peter J. Martin, Suresh R. Babu

Pfizer Global R&D, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, USA

Received 24 August 2001; received in revised form 20 December 2001; accepted 14 January 2002

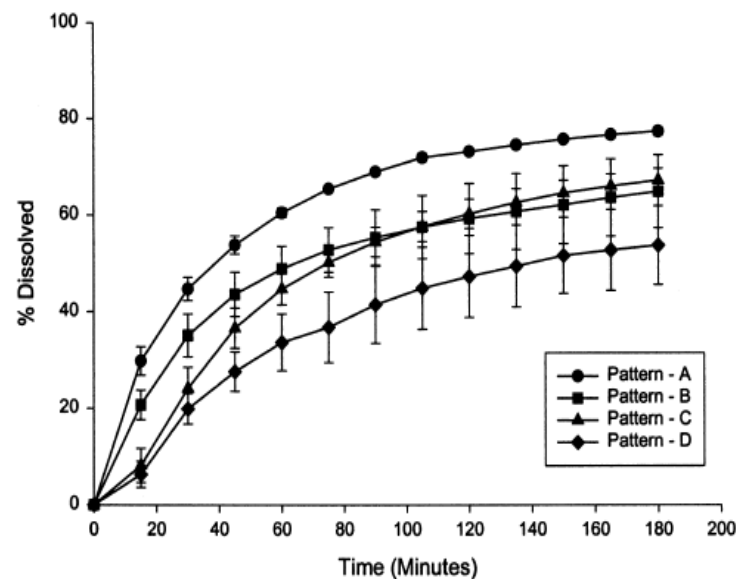


Fig. 4. Dissolution profiles obtained from unmiconized powder loaded into the flow-through dissolution cell according to patterns A-D, ($n = 3$).

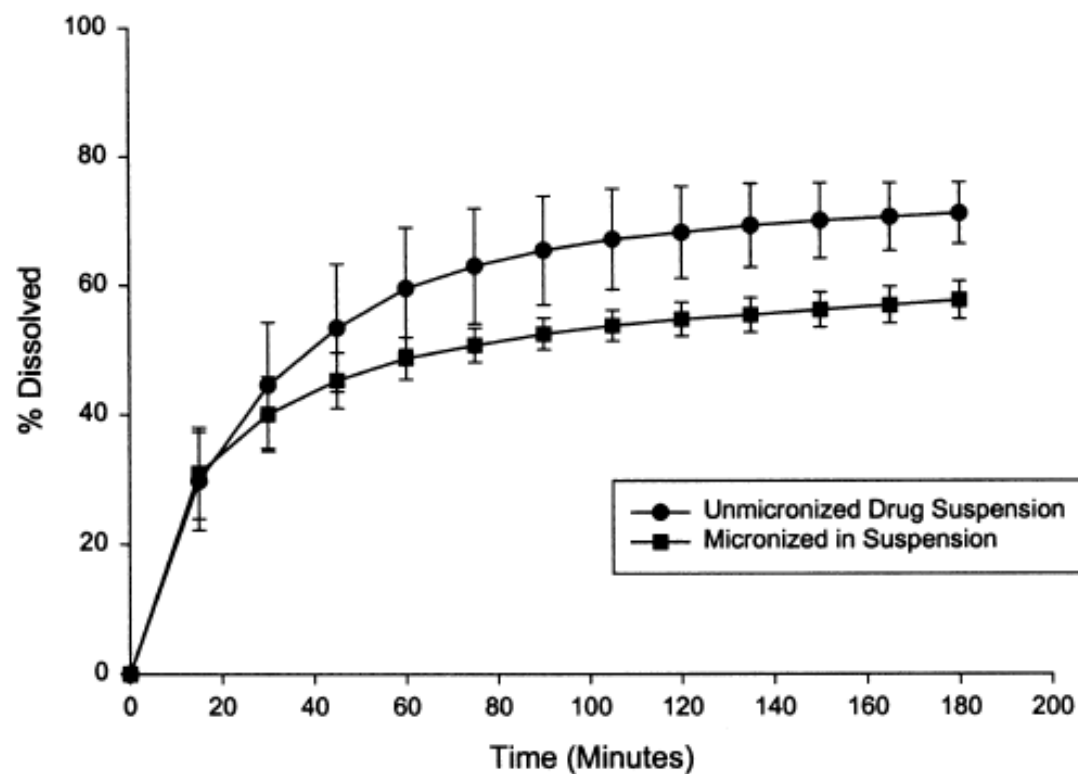
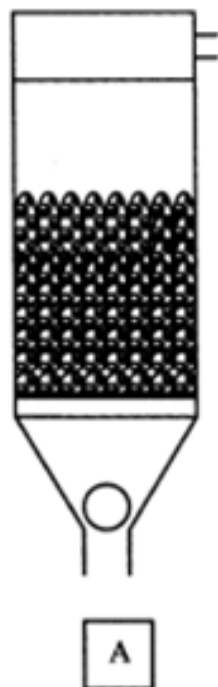
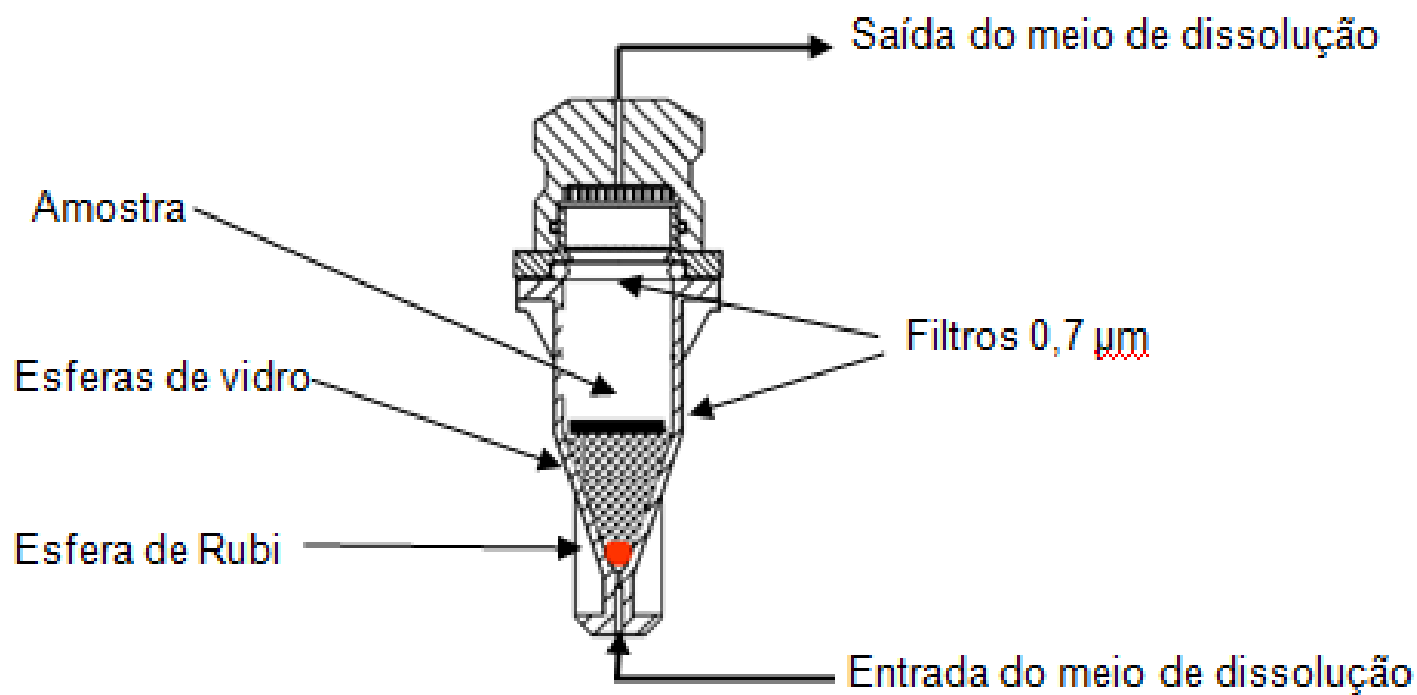
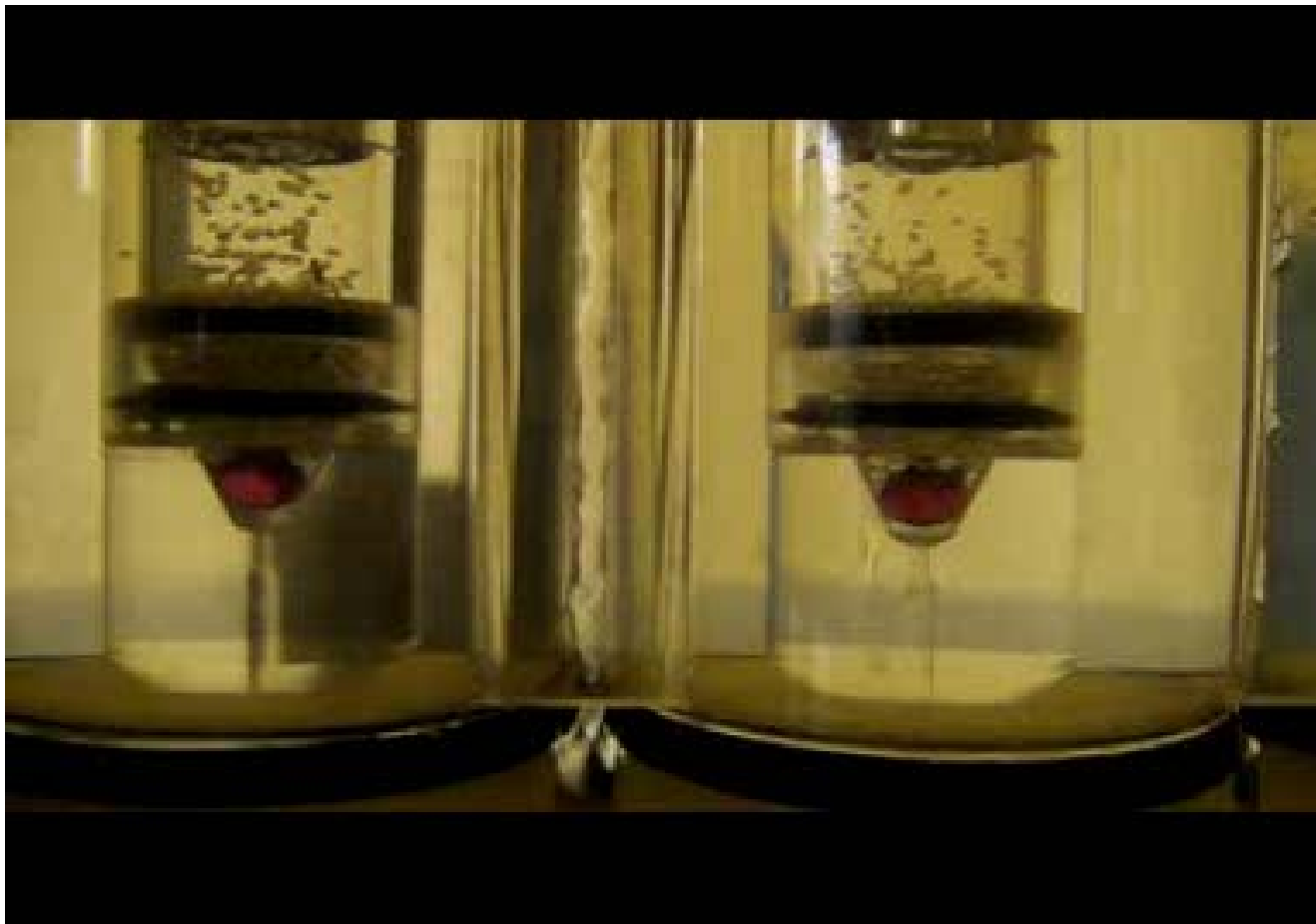


Fig. 6. Dissolution profiles of micronized and unmicronized drug in suspension ($n = 3$).

Dissolução aparente – CE70 e MS70 (Sotax)

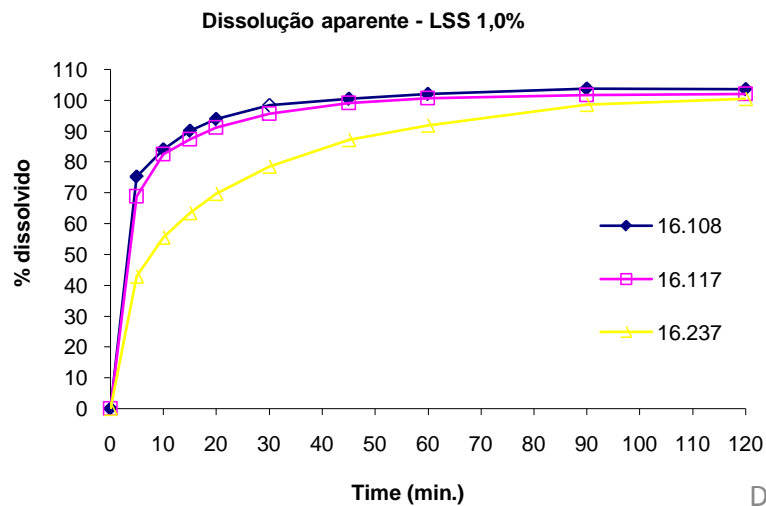
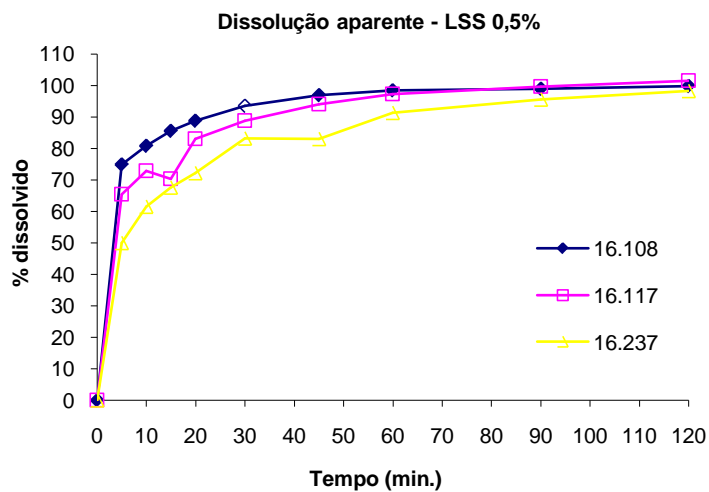
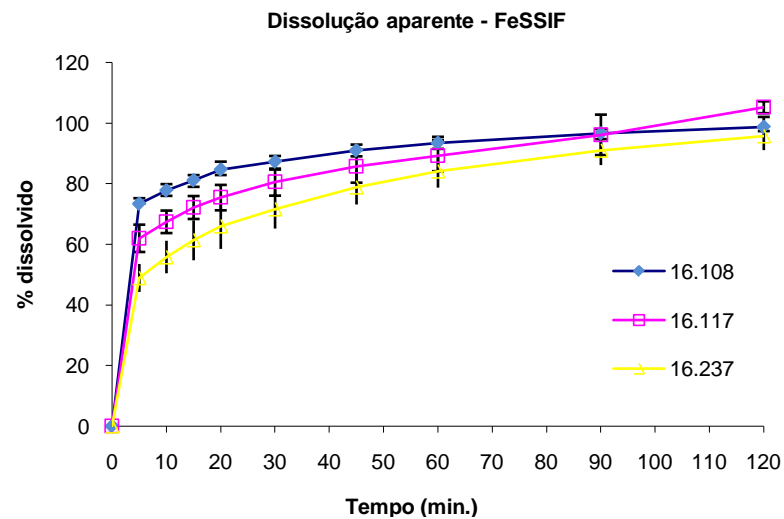
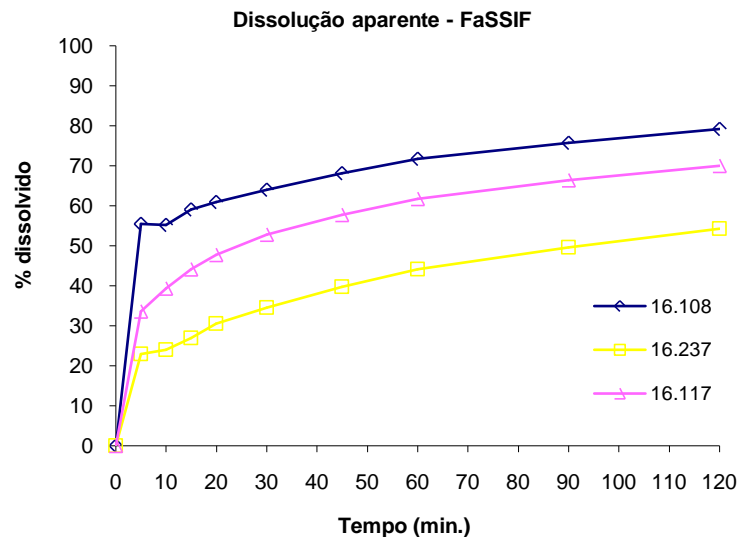


Dissolução aparente – CE70 e MS70 (Sotax)

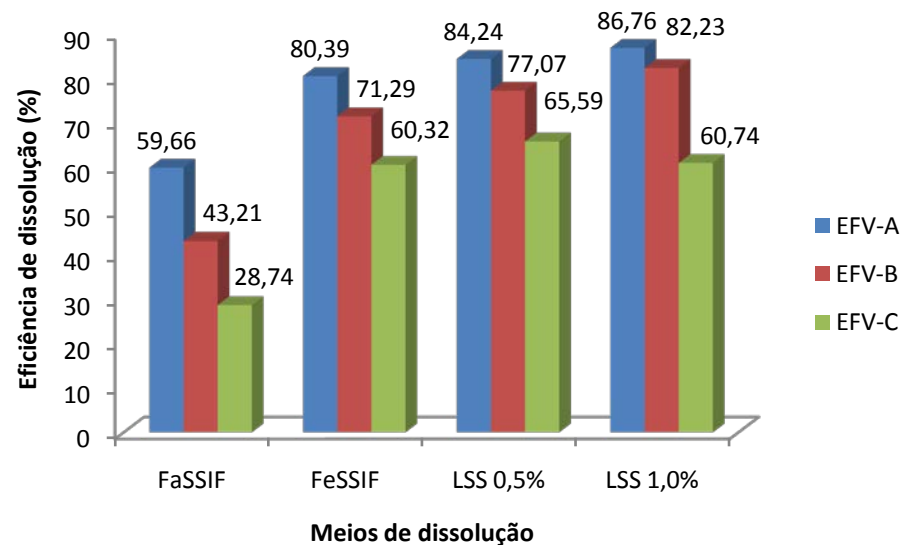
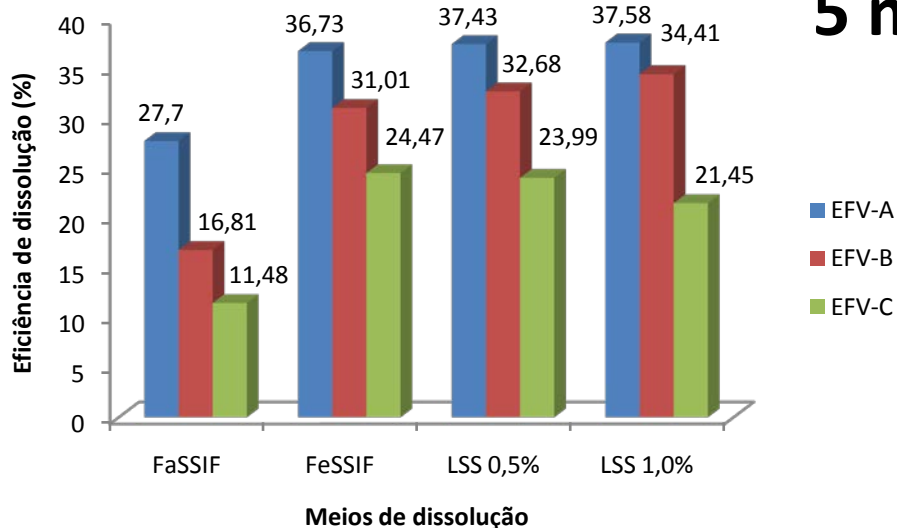


Meios biorrelevantes

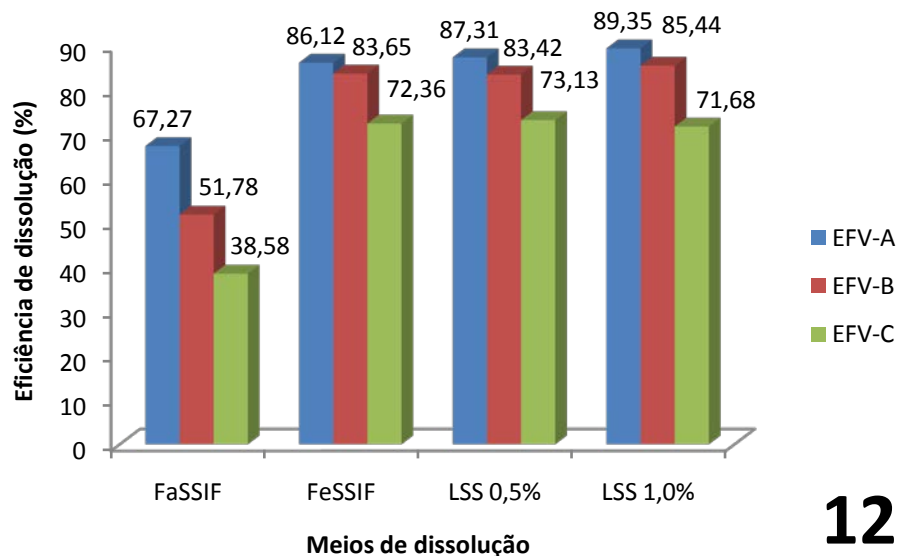
FaSSIF Fasted State Simulated Intestinal Fluid		FeSSIF Fed State Simulated Intestinal Fluid	
Composto	Quantidade	Composto	Quantidade
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	1,977 g	Ácido acético	8,65 g
Lecitina	0,75 mM	Lecitina	3,75 mM
Taurocolato sódico	3,0 mM	Taurocolato sódico	15 mM
NaOH	0,174 g	NaOH	4,04 g
NaCl	3,093 g	NaCl	11,874 g
H ₂ O desmineralizada	q.s.p. 1000 mL	H ₂ O desmineralizada	q.s.p. 1000 mL
pH = 6,5		pH = 5,0	
Osmolaridade ≈ 270 mOsmol/kg		Osmolaridade ≈ 670 mOsmol/kg	



5 min



30 min



120 min

Conclusão

- ✓ Mesmo as matérias-primas tendo a mesma morfologia cristalina, estas apresentaram características físicas a nível de aglomerado de partículas diferentes;
- ✓ A dissolução aparente em células de fluxo contínuo com meios biorrelevantes, mostrou-se uma ferramenta capaz de diferenciar os diferentes tipos de matéria-prima.
- ✓ Os meios de dissolução com maior quantidade de surfactante apresentaram resultados com velocidade e quantidade dissolvida maiores que o FaSSIF, porém com menor poder de diferenciação entre as diferentes fontes do IFA estudado.

Avaliação biofarmacêutica de duas formulações do antiretroviral efavirenz: dissolução em meios biorrelevantes.

Dois diferentes fabricantes de comprimidos de EFV

**EFV-A
IFA**

**0810LPSo62
Teste**

**A003352
Referência**

Objetivo:

Avaliar as diferenças na velocidade de dissolução IFA x Produto

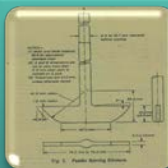
Avaliar as diferenças na velocidade de dissolução Teste x Referência

Avaliar a EQFAR



Meio de dissolução

- Lauril Sulfato de Sódio 0,5%
- 900 mL



Aparato

- Pá
- 50 rpm



Coleta de amostras

- 2 mL
- 5, 10, 15, 20, 45 e 90 min

0810LPSo62
Teste

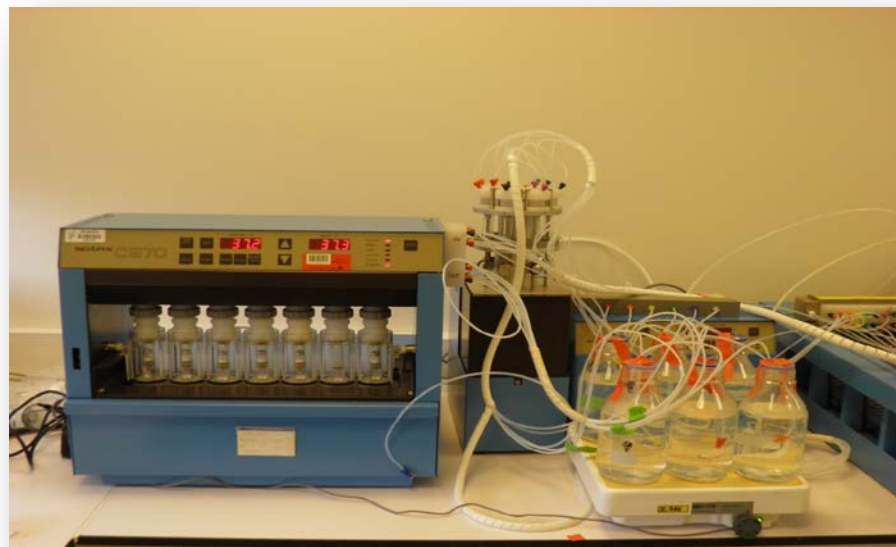
A003352
Referência



Quantificação por HPLC

**EFV-A
IFA**

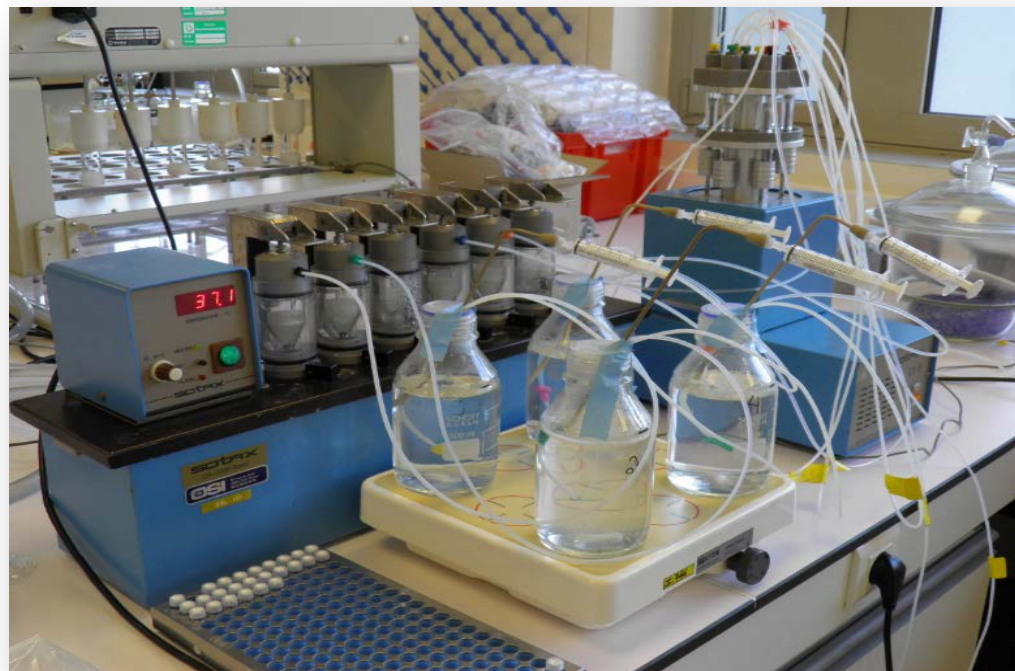
- ✓ Amostra 60 mg
- ✓ 500 mL de meio
- ✓ LSS 0,5 e 1,0%
- ✓ FaSSIF e FeSSIF
- ✓ USP4 (sistema fechado)
- ✓ Célula 12 mm
- ✓ 37°C
- ✓ Fluxo: 20 mL/min
- ✓ 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min.

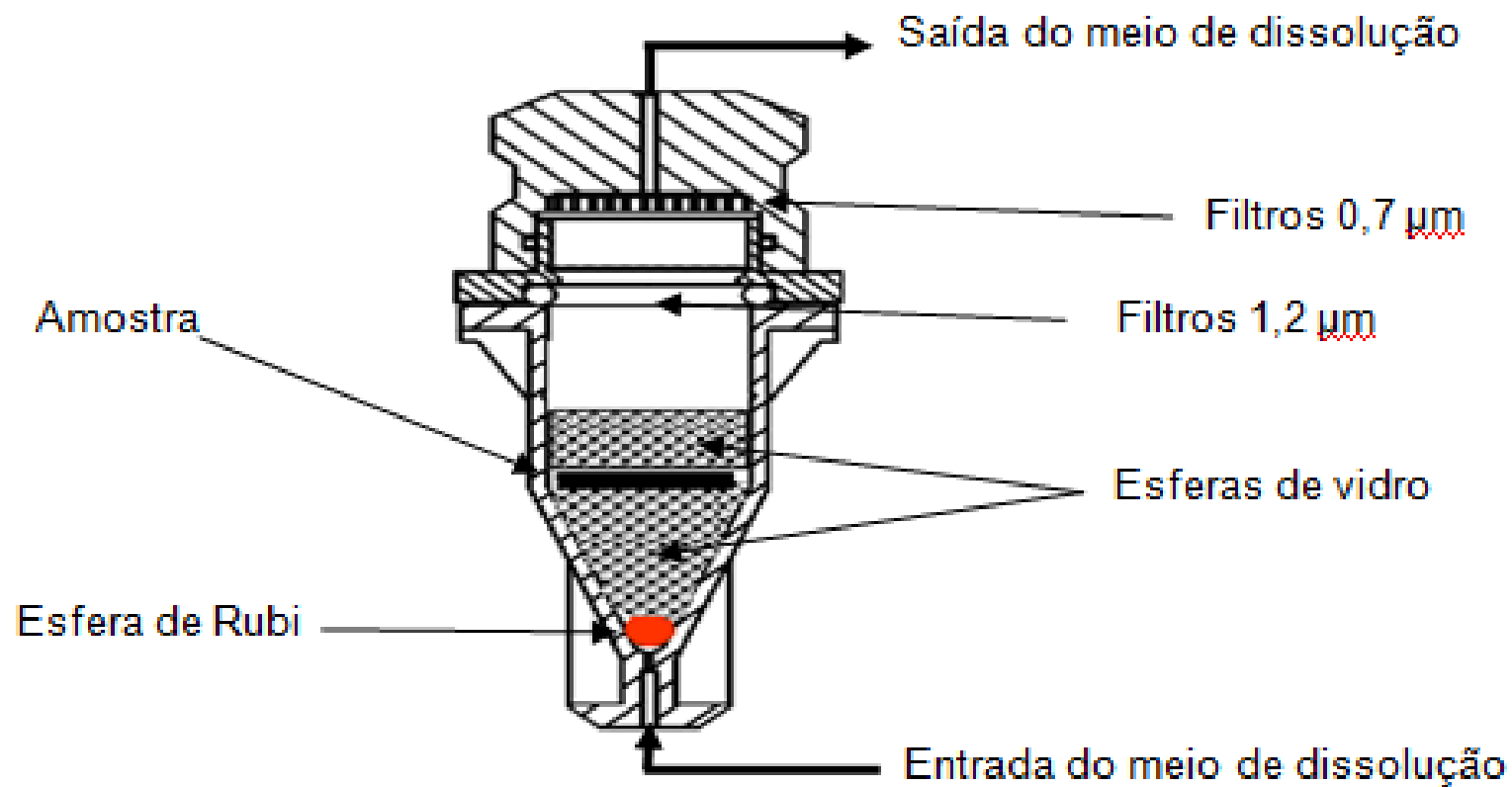


Comprimidos macerados



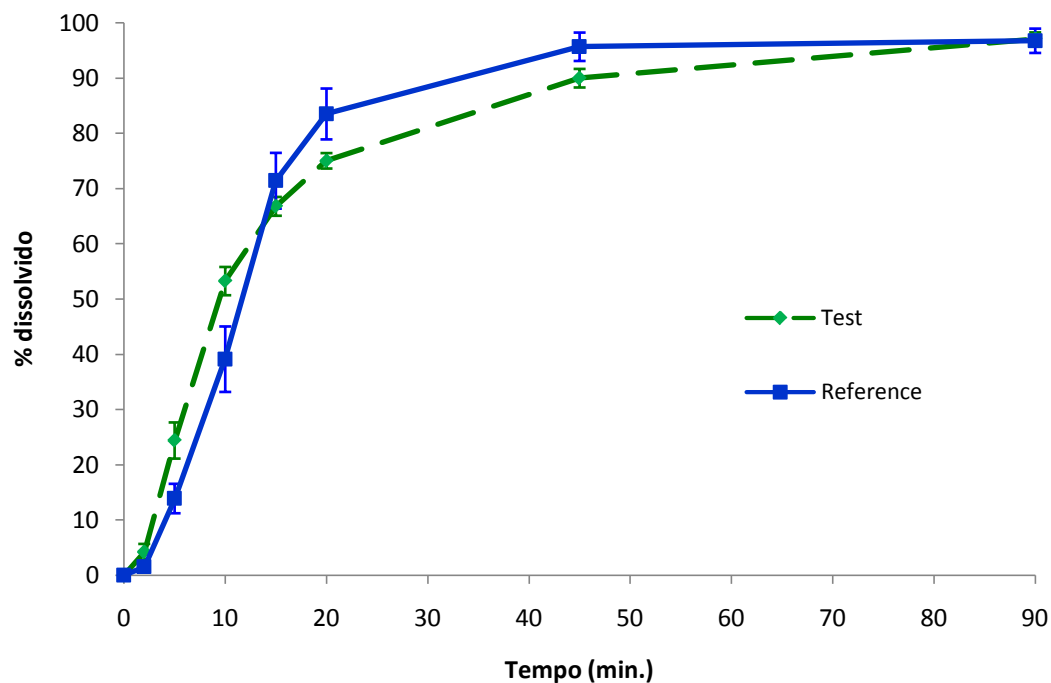
**Amostra 60 mg,
500 mL de meio
LSS 0,2; 0,25; 0,5 e 1,0%
FaSSIF e FeSSIF
USP IV (sistema fechado),
Célula 22,6 mm,
37°C
Fluxo: 20 mL/min
5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min.**







Perfil de dissolução - aparato 2

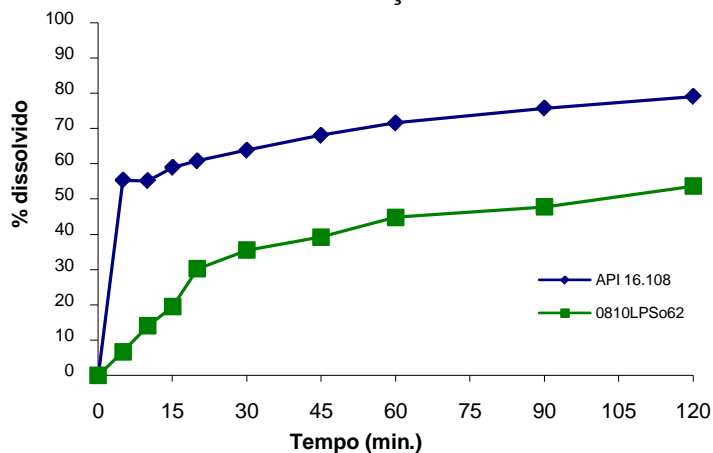


$f1 = 10,79$ ($f1 < 15$)

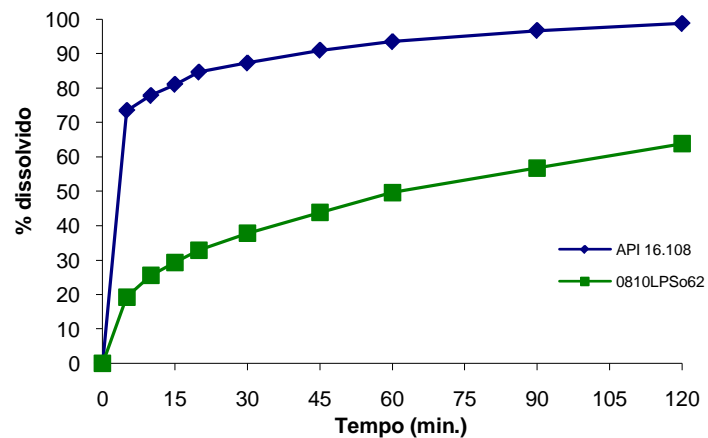
$f2 = 51,41$ ($f1 > 50$)

IFA vs. Produto teste

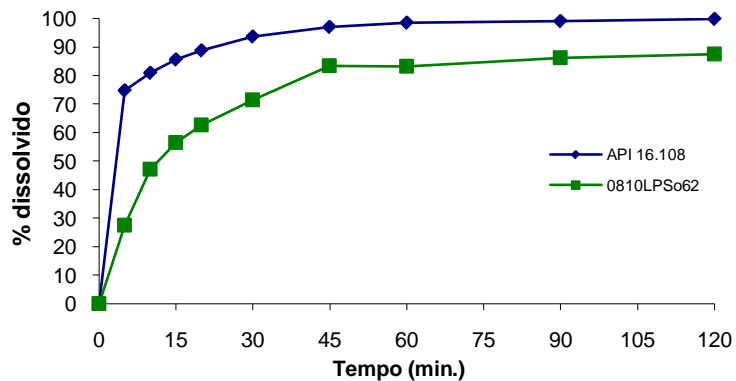
Perfil de dissolução - FaSSIF



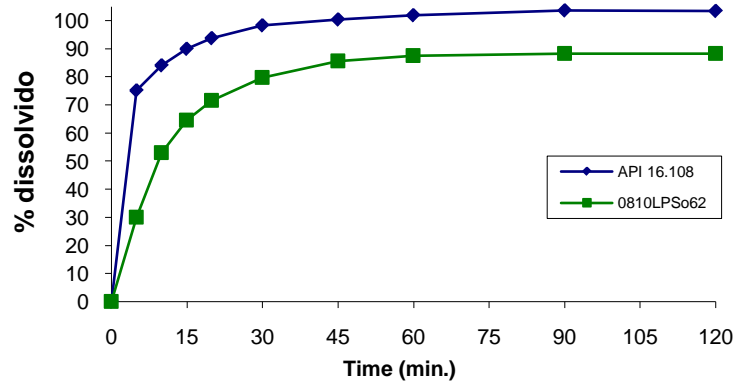
Perfil de dissolução- FeSSIF



Perfil de dissolução - LSS 0,5%



Perfil de dissolução - LSS 1,0%



(Gao, 2007)

Investigation of Human Pharmacoscintigraphic Behavior of Two Tablets and a Capsule Formulation of a High Dose, Poorly Water Soluble/Highly Permeable Drug (Efavirenz)

**J. ZH. GAO,¹ M.A. HUSSAIN,¹ R. MOTHERAM,² D.A.B. GRAY,¹ I.H. BENEDEK,³ W.D. FISKE,³ W.J. DOLL,⁴
E. SANDEFER,⁴ R.C. PAGE,⁴ G.A. DIGENIS⁵**

¹Bristol-Myers Squibb Company, Biopharmaceutics R&D, New Brunswick, New Jersey 08903-0191

²The Medicines Company, Parsippany, NJ 07054

³Endo Pharmaceuticals, Chadds Ford, Pennsylvania 19317

⁴Scintipharma, Inc, Lexington, Kentucky 40503

⁵College of Pharmacy, University of Kentucky, Lexington, Kentucky 40536-0082

IFA da Bristol-Myers Squibb

Solubilidade em água: < **10.0 µg/mL** (pH 8.3 at 25°C)

Forma cristalina: < **Broken and Fused needles**

Tamanho de partícula: ~ **3 µm (D₅₀)**

Densidade: ~ **0.1 g/cm³**

Solubilidade em FaSSIF: ~ **60 µg/mL**

Estudo com
2 comprimidos 300 mg
1 cápsula 200 mg

Table 1. Ingredients Used in Tablet Formulations A and B^a

	Ingredients	
	Tablet Formulation A	Tablet Formulation B
Diluent	Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose	Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose
Binder	Microcrystalline cellulose	Hydroxypropyl cellulose
Superdisintegrant	Sodium starch glycolate (intra-granular phase), croscarmellose sodium (extra-granular phase)	Croscarmellose sodium (intra-granular phase)
Surfactant	Sodium lauryl sulfate	Sodium lauryl sulfate
Lubricant	Magnesium stearate	Magnesium stearate
Film coat	HPMC-based	HPMC-based

^aEach unit dose contained 3 mg samarium oxide.

(Gao, 2007)

***In Vitro* Dissolution**

The drug release from the capsule and tablets was measured in 1000 mL of 1% SLS at 37°C. USP Apparatus 2 (paddles) at 50 rpm was used with the dosage form placed in a sinker made of coiled stainless steel wire. The 1% SLS was used to maintain “sink” conditions. The drug release was measured spectrophotometrically by UV absorbance at the maximum nearest 247 ± 2 nm versus a standard.

Dose Administration

Six healthy, adult, male subjects were enrolled into the study approved by an Institutional Review Board (Chesapeake Research Review, Inc., Columbia, MO). The study was a randomized, single dose, complete crossover design involving three dosing periods that administered different formulations with each period separated by 2 weeks.

capsule. All treatments were conducted in the state, and drug doses were taken with 240 mL of water.

0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 48, 72, 120, 168, and 240 h postdose. After drawing

(Gao, 2007)

IFA da Bristol-Myers Squibb

Solubilidade em água: < 10.0 µg/mL (pH 8.3 at 25°C)

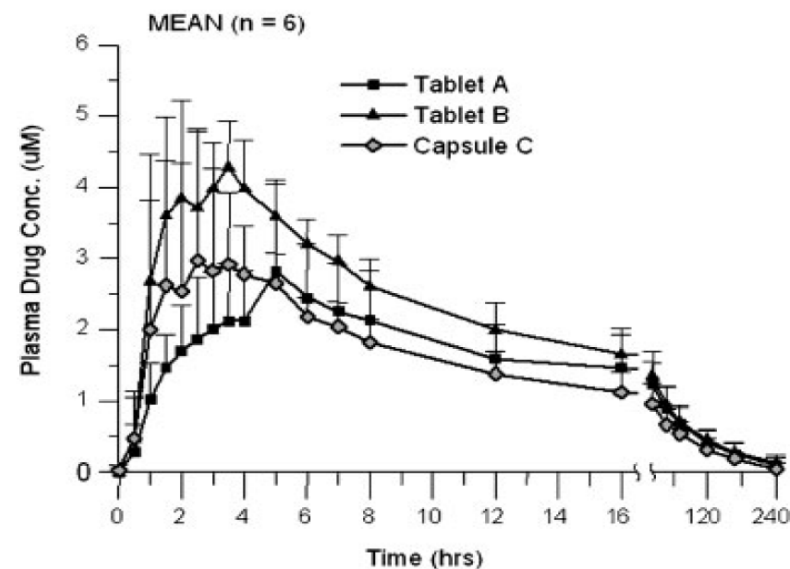
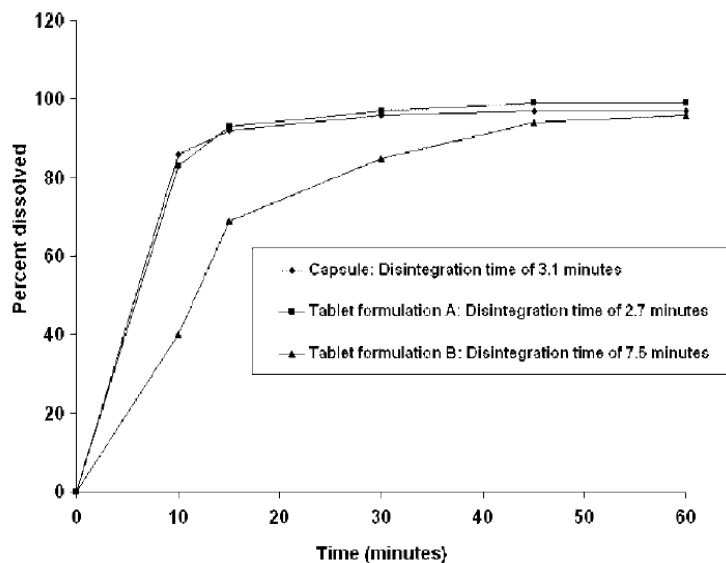
Forma cristalina: < Broken and Fused needles

Tamanho de partícula: ~ 3 µm (D₅₀)

Densidade: ~ 0.1 g/cm³

Solubilidade em FaSSIF: ~ 60 µg/mL

Estudo com
2 comprimidos 300 mg
1 cápsula 200 mg



Conclusão

- ✓ O presente estudo traz indícios que meios de dissolução que respeitam as condições sink não são discriminantes para as formulações
- ✓ A formulação teste apresenta em sua composição um agente desintegrante (crospovidona) a mais que a formulação de referência, que pode ter levado à uma formação de uma camada gel *in vivo*.
- ✓ O mecanismo de absorção do efavirenz deve ser melhor estudado para avaliação da influência no tempo de esvaziamento gástrico e formação de micelas com os sais biliares que podem prolongar a absorção.

 **OBRIGADO!!!**

Fone:

+55(81)34541207

+55(81)97824140

E-mails:

contato@besinovacao.com

danilo.bedor@besinovacao.com

