

RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI)

1. Introdução

O objetivo desta recomendação é fornecer orientações gerais para desenvolvimento de ensaios de dissolução.

2. Bases técnico-científicas

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo*. Com base nestas considerações gerais, os ensaios de dissolução *in vitro* para FFSOLI, tais como comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento depois de determinadas alterações.

O conhecimento relacionado à solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética deve ser considerado para a definição de especificações de dissolução, visando à aprovação do registro do medicamento.

3. Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos, o seguinte SCB é recomendado na literatura:

3.1. caso I: alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP);

3.2. caso II: baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP);

3.3. caso III: alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP);

3.4. caso IV: baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP).

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

4. Especificações de dissolução

As especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir consistência de qualidade lote a lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade. Para medicamentos novos, as especificações de dissolução devem ser baseadas nos dados obtidos a partir do lote utilizado para a realização do ensaio de biodisponibilidade (biolote). Para medicamentos genéricos, as especificações de dissolução são geralmente as mesmas do medicamento de referência. Estas especificações são confirmadas testando o desempenho de dissolução do biolote.

Caso a dissolução do genérico ou similar seja substancialmente diferente da dissolução do medicamento de referência, e o estudo *in vivo* tenha comprovado a bioequivalência entre ambos, uma especificação de dissolução diferente para o genérico/similar pode ser estabelecida, desde que justificada com base em um dossiê de desenvolvimento analítico que comprove que o método proposto é mais adequado para o produto. Neste caso, esta especificação deve ser cumprida durante o tempo de permanência do medicamento genérico/similar no mercado.

Dois tipos de especificações de dissolução para medicamentos de liberação imediata podem ser descritas:

4.1. Especificações de um único ponto:

Corresponde a um teste de controle de qualidade de rotina (para medicamento contendo fármacos altamente solúveis).

4.2. Especificações de dois pontos:

a) para caracterizar a qualidade do medicamento;

b) como um teste de controle de qualidade de rotina para certos tipos de medicamentos, por exemplo, fármacos pouco solúveis em água que se dissolvem lentamente como a carbamazepina.

4.3. Estabelecimento das Especificações de Dissolução

As especificações devem ser baseadas nas características de dissolução do biolote. Caso a formulação desenvolvida para comercialização difira significativamente daquela do biolote, são recomendados a comparação de perfis de dissolução e o estudo de bioequivalência entre estas duas formulações.

Os ensaios de dissolução devem ser realizados em condições tais como: método da cesta a 50/100 rpm ou pá 50/75/100 rpm. Para gerar um perfil de dissolução, deve-se obter, no mínimo, cinco pontos de amostragem dos quais, no mínimo três correspondam a valores de porcentagem de fármaco dissolvido menores que 65% (quando for possível) e o último ponto seja relativo a um tempo de coleta igual a, pelo menos, o dobro do tempo anterior. Para medicamentos de dissolução rápida podem ser necessárias amostragens em intervalos menores (5 ou 10 minutos). Para medicamentos com fármacos altamente solúveis que apresentam dissolução rápida (casos I e III do SCB), um teste de dissolução de um único ponto (60 minutos ou menos) que demonstre dissolução de, no mínimo, 85%

é suficiente para controle da uniformidade lote a lote. Para medicamentos contendo fármacos pouco solúveis em água, que se dissolvem lentamente (caso II do SCB), recomenda-se um ensaio de dissolução de dois pontos, ou seja, um a 15 minutos e outro a 30, 45 ou 60 minutos, para assegurar 85% de dissolução.

4.4. Especificações de Dissolução para Medicamentos Genéricos e Similares

As especificações de dissolução para medicamentos genéricos e similares são classificadas em três categorias:

4.4.1. Especificações farmacopéicas disponíveis

Nestes casos, o teste de dissolução para controle de qualidade é aquele descrito na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência deste, em outros códigos autorizados pela legislação vigente. Recomenda-se, também, estabelecer o perfil de dissolução com intervalos de coleta de 15 minutos ou menos, empregando o método farmacopéico, quando houver, para os medicamentos teste e referência, utilizando 12 (doze) unidades de cada. Quando justificado cientificamente, dados adicionais de dissolução podem ser apresentados.

4.4.2. Especificações farmacopéicas não-disponíveis; ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador disponível (publicação).

Nestes casos, recomenda-se estabelecer os perfis de dissolução para os medicamentos teste e referência (doze unidades de cada). Dados adicionais de dissolução podem ser solicitados por ocasião do registro, quando cientificamente justificado.

4.4.3. Especificações farmacopéicas não-disponíveis; ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador não disponível.

Nestes casos, recomenda-se estabelecer perfis de dissolução comparativos empregando os medicamentos teste e referência, realizados sob várias condições, que podem incluir, no mínimo, três meios de dissolução diferentes (pH 1,0 a 6,8), adição de tensoativos e uso de pá ou cesta, variando-se as velocidades de agitação. As especificações de dissolução são baseadas em dados disponíveis de bioequivalência.

4.5. Casos Especiais:

4.5.1. Ensaio de Dissolução de Dois Pontos:

Para fármacos pouco solúveis em água (por exemplo, carbamazepina), recomenda-se estabelecer ensaio de dissolução com mais de um ponto de coleta de amostra para o controle de qualidade de rotina. Alternativamente, pode-se utilizar um perfil de dissolução.

4.5.2. Ensaio de Dissolução em Dois Meios:

Para refletir mais adequadamente as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, pode-se empregar ensaio de dissolução utilizando suco gástrico simulado (SGS), com ou sem pepsina, ou suco entérico simulado (SES), com ou sem pancreatina, para determinar a

qualidade lote-a-lote, desde que a bioequivalência seja mantida. Exemplo: em alguns casos, com o envelhecimento, observa-se decréscimo da dissolução de cápsulas gelatinosas, devido à formação de película, quando testadas em SGS e SES sem enzimas. No entanto, na presença de enzimas, pode-se verificar um aumento significativo na dissolução. Nestas condições, um perfil de dissolução em diferentes meios pode ser necessário para avaliar a qualidade do medicamento.

4.6. Mapeamento

O termo mapeamento refere-se ao processo pelo qual é possível determinar a relação entre variáveis críticas de fabricação (VCF) e uma resposta derivada de dados provenientes dos perfis de dissolução (*in vitro*) e de biodisponibilidade. As VCF incluem alterações de formulação, processo, equipamentos, materiais e métodos que podem afetar significativamente a dissolução.

O objetivo desse método é desenvolver especificações para o medicamento que possam garantir a bioequivalência de futuros lotes fabricados dentro dos limites aceitáveis de dissolução. Vários tipos de experimentos podem ser efetuados para estudar a influência das VCF sobre o desempenho do medicamento. Um destes experimentos pode ser descrito como:

4.6.1. preparar duas ou mais formulações que envolvam VCF e estudar suas características de dissolução;

4.6.2. testar a formulação que apresenta a dissolução mais rápida e aquela de dissolução mais lenta em um grupo de voluntários sadios (por exemplo, n^o 12), comparando-as com o medicamento de referência ou com aquela formulação a ser comercializada;

4.6.3. determinar a biodisponibilidade desses medicamentos e estudar a correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV).

Os medicamentos que apresentam características extremas de dissolução também são denominados por "lotes limites". Caso esses produtos sejam bioequivalentes à referência ou ao medicamento a ser comercializado, lotes futuros que apresentem características de dissolução entre essas faixas deveriam ser bioequivalentes entre si. Nesse sentido, esse método pode ser considerado como forma de verificar limites para especificações de dissolução.

As especificações de dissolução estabelecidas empregando esse método podem fornecer melhores garantias sobre a qualidade e o desempenho do medicamento. Dependendo do número de produtos avaliados, esse estudo pode fornecer informação sobre CIVIV e/ou relações entre esses dados.

4.7. Validação e Verificação das Especificações

Pode ser necessário efetuar ensaios *in vivo* para validar as especificações obtidas *in vitro*. Neste caso, a mesma formulação deve ser empregada, mas outros fatores relacionados às VCF devem ser alterados. Dois lotes com diferentes perfis *in vitro* devem ser preparados (mapeamento). Estes produtos devem, então, ser testados *in vivo* e, caso demonstrem diferenças, o sistema pode ser considerado validado. Por outro lado, caso

não sejam constatadas diferenças *in vivo*, os resultados podem ser interpretados como uma verificação dos limites de dissolução, como discutido anteriormente. Neste caso, novas especificações de dissolução devem ser desenvolvidas, até que resultados *in vivo* possam refletir as diferenças *in vitro*.