

COMPARAÇÃO DE PERFIS DE DISSOLUÇÃO



Profa. Associada *Sílvia Storpirtis*

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo (USP)

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

- **ABSORÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE FFSOLI DEPENDE DE:**
 - Liberação
 - Dissolução do Fármaco nos Líquidos do TGI
 - Permeabilidade
- **ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO:**
 - Garantir a Qualidade
 - Orientar o Desenvolvimento Farmacotécnico
 - Assegurar a Manutenção da Bioequivalência quando Alterações Pós-Registro são necessárias - Evitar realização de novo ensaio *in vivo*

- **PARA A DEFINIÇÃO DAS ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO DEVE-SE CONSIDERAR:**
 - SOLUBILIDADE
 - PERMEABILIDADE
 - PROCESSO / CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO
 - FARMACOCINÉTICA
- **PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS INOVADORES:**
 - DISSOLUÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E CORRELAÇÃO IVV (BIOLOTE)
- **PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS MULTIFONTES (GENÉRICOS E SIMILARES):**
 - ESTABELECEER AS ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO CONSIDERANDO OS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DO LOTE UTILIZADO NO ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA

APLICAÇÕES IMPORTANTES

• SUBSTITUIÇÃO DA BIOEQUIVALÊNCIA

- Menores concentrações (FFS) quando a Bioequivalência foi demonstrada com a maior concentração

• BIOISENÇÕES

- Considerando-se o Sistema de Classificação Biofarmacêutica

COMPARAÇÃO DE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

MÉTODO MODELO INDEPENDENTE

FATOR DE
DIFERENÇA
 f_1

0 a 15

FATOR DE
SEMELHANÇA
 f_2

50 a 100

FATOR DE DIFERENÇA - f_1

Porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados - cada tempo corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] \div \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

n = nº de tempos

R_t = % dissolvida - tempo t (formulação referência)

T_t = % dissolvida - tempo t (formulação teste)

FATOR DE SEMELHANÇA - f_2

Medida da semelhança - % dissolvida - entre os perfis

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

n = nº de tempos

R_i = % dissolvida - tempo t (formulação referência)

T_i = % dissolvida - tempo t (formulação teste)

PROCEDIMENTO GERAL E CRITÉRIO

1. **Determinar o perfil de dissolução:**
Teste e Referência com 12 unidades de cada em condições idênticas
2. **Tempos: mínimo 05**
3. **Incluir somente 01 (um) ponto após 85%**
4. **Para permitir o uso de valores médios os CV para os primeiros pontos não devem ser maiores do que 20% (para os demais, máximo 10%)**

Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil

Mabile, F.¹; Geofre, F.¹; Adriano, J.²; Felipe, M.¹; Viet, N.³; Carli, R.B.G.^{1,2}; Rosa, T.¹; Costa, A.G.¹; Lucinda-Silva, R.M.^{1*}

¹Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Investigações Químico-Farmacológicas, NIOFAR, Universidade do Vale do Rio Negro, UNIVALE, Foz de Iguaçu, SC, Brasil

²Curso de Farmácia, Unidade de Ensino do Subsete do Paraná, UNSEPP, Ponta Grossa, PR, Brasil

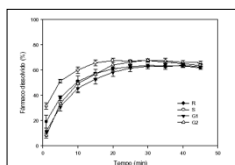


Figura 1. Perfil de dissolução das formulações contendo hidroclorotiazida. R (referência); S (similar); genéricas (G1 e G2).

Tabela 3 - Fatores de diferença (f_1) e de similaridade (f_2) dos comprimidos de hidroclorotiazida similar (S) e genéricos (G1 e G2), em relação ao referência (R).

Grupos	f_1	f_2
R x S	11,94	55,79
R x G1	5,75	68,52
R x G2	0,70	65,62

ASPECTOS RELEVANTES
• Quando o método não está na Farmacopéia - Desenvolvimento e validação do método - Recomendado: 3 meios distintos em pH fisiológico • Quando a dissolução é muito rápida - Não se aplica o cálculo de f2 • Pontos Críticos - Utilizar tensoativo e velocidade de agitação de 100 rpm (aparato 2) sem justificativa adequada - Alteração de condições descritas na Farmacopéia sem justificativa adequada - Utilizar meio com pH que não é fisiológico - Critério para seleção do meio

BIBLIOGRAFIA
MARQUES, M.R.C. - Dissolução de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al. - Biofarmacotécnica - Coleção Ciências Farmacéuticas. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, cap. 7, p. 96 – 108, 2.009. NOORY C, TRAN N, OUDERKIRK L, SHAH V. - Steps for development of a dissolution test for sparingly water-soluble drug products. Dissol Tech 2.000, 7(1): 16 – 21. BROWN CK, CHOKSHI HP, NICKERSON B, REED RA, ROHRS BR, SHAH PJ. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. Pharm . Technol. Feb 2.004, 56 – 65. PARK SH, CHOI HK. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. Int J Pharm 2.006, 321: 35 – 41.
