



**DETERMINAÇÃO DE SOLUBILIDADE DE
FÁRMACOS NA OBTENÇÃO DE REGISTROS DE
MEDICAMENTO GENÉRICO**

Julia Iaucci - 8566736

Karoliny Araujo – 8566250

INTRODUÇÃO

- **Medicamento genérico:** contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável.
- **Intercambialidade:** segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico. Assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*, através dos estudos de equivalência farmacêutica e *in vivo*, com os estudos de bioequivalência.
- **Bioisenção:** não exigência de um estudo de bioequivalência *in vivo* para registro de um medicamento.



SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB)



FIGURA 1 - Sistema de classificação biofarmacêutico (Adaptado de Barreto *et al.*, 2002).

- Agências Regulatórias
- Menor custo
- Maios acessibilidade
- Voluntários sadios

SOLUBILIDADE

- Dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em:
 - 250 mL de uma solução tampão
 - pH entre 1,0 e 7,5
 - 37°C
- Um fármaco é considerado altamente solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor ou igual a 250 mL.



ESPECIFICAÇÕES DE DISSOLUÇÃO

- Consistência; Qualidade e Indicativo de biodisponibilidade.
- Igual do medicamento de referência
- São classificadas em três categorias:
 - Especificações farmacopéicas disponíveis
 - Especificações farmacopéicas não-disponíveis; ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador disponível
 - Especificações farmacopéicas não-disponíveis; ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador não disponível



MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DE SOLUBILIDADE

- 250 mL; pH entre 1,0 – 7,5; 37°C
- Os pH usados devem ser:
 - solução com $\text{pH} = \text{pKa}$ do fármaco
 - solução com $\text{pH} = \text{pKa} + 1$ do fármaco
 - solução com $\text{pH} = \text{pKa} - 1$ do fármaco
 - solução com $\text{pH} = 1,0$
 - Solução com $\text{pH} = 7,5$
- Para cada valor de pH, são indicadas 3 repetições, no mínimo



MÉTODOS DO EQUILÍBRIO (TÉCNICA SHAKE-FLASH):

- Mais indicado pelo FDA
- Adicionar uma quantidade conhecida de fármaco até atingir a saturação
- Agitação longa e constante
- Centrifugar a mistura
- Diluir adequadamente
- Resultado: razão entre a maior dose disponível e a solubilidade da substância ativa (razão dose:solubilidade).
- Caso obtenha razão menor que 250mL, o medicamento é altamente solúvel.



MÉTODO DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA

- Utilizada principalmente para fármacos pouco solúveis
- Determinação de relação entre taxa de dissolução e forma cristalina de substâncias, efeitos surfactantes, pH na solubilização e taxa de dissolução intrínseca (TDI = taxa de dissolução de um fármaco puro)
- Aparato de Wood: melhor correlação com a dissolução *in vivo* → depende da dose para a classificação do fármaco.
- $TDI = \text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$
- Medicamento considerado altamente solúvel → TDI maior que $0,1 \text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$.



MÉTODOS POTENCIOMÉTRICOS

- Técnica menos utilizada
- Medida do potencial de uma célula eletroquímica na ausência de corrente
- Solubilidade será determinada através da medida de valores de pH e pKa



CONTEXTO INTERNACIONAL

- FDA: primeira agência regulatória a adotar o SBC para bioisenção de medicamentos novos e genéricos, em 2000
- Indústrias farmacêuticas ainda são muito relutantes nas solicitações de bioisenção
 - risco de ser recusada
 - necessidade de conduzir estudos de bioequivalência e atrasando todo o cronograma
 - Poucos fármacos de Classe I
 - resposta de bioisenção é muito demorada.



BRASIL E AMÉRICA LATINA

- Problema:
 - falta de harmonização das boas práticas de fabricação
 - qualidade dos produtos
 - alto custo e metodologia ainda não completamente validada
- **RDC N° 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011:**
 - bioisenção, baseada no sistema de classificação biofarmacêutica
 - aplicável a medicamentos genéricos, similares e novos
 - orais de liberação imediata que contenham fármacos formulados com excipientes que não apresentem impacto sobre a biodisponibilidade
 - que apresentem rápida dissolução *in vitro*.



CONCLUSÃO

- Vantagens:
 - solubilidade é primordial
 - parâmetro SCB
 - diminuição de execução de testes de bioequivalência
 - redução dos custos dos medicamentos genéricos,
 - Aumento do acesso à saúde para a população
 - diminui a exposição de voluntários sadios a ensaios clínicos



- Desvantagens:
 - mudanças propostas pela comunidade científica
 - faixa de pH de 1,0 - 7,5 para 1,0 - 6,8
 - influência dos sais da bile
 - volume de 250mL
- Revisão da OMS
 - intervalo de pH proposto é de 1,2 a 6,8.
 - fármacos de Classe III passariam para Classe I,
 - novos fármacos elegíveis para bioisenção

