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 IVIV (BIOLOTE)***

- ***PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS MULTIFONTES (GENÉRICOS E SIMILARES):***
  - ***ESTABELECER 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	FATOR DE SEMELHANÇA f_2
0 a 15	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

$$f_2 = 50 \times \log\left\{\left[1 + (1/n)\sum_{t=1}^{n}(R_t - T_t)^2\right]^{-0,5} \times 100\right\}$$

n = nº de tempos
R_t = % dissolvida - tempo t (formulação referência)
T_t = % 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%)***

Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 28, n.3, p. 265 - 271, 2007
ISSN 1808-4532

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

Mahle, F.[1]; Goelzer, F.[1]; Adriano, J.[1]; Felippe, M.[1]; Vier, N.[1]; Carli, R.B.G.[1,2]; Rosa, T.[1]; Couto, A.G.[1]; Lucinda-Silva, R.M.[1]*

[1]*Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas, NIQFAR, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC, Brasil*
[2]*Curso de Farmácia, União de Ensino do Sudoeste do Paraná, UNISEP, Dois Vizinhos, PR, Brasil*

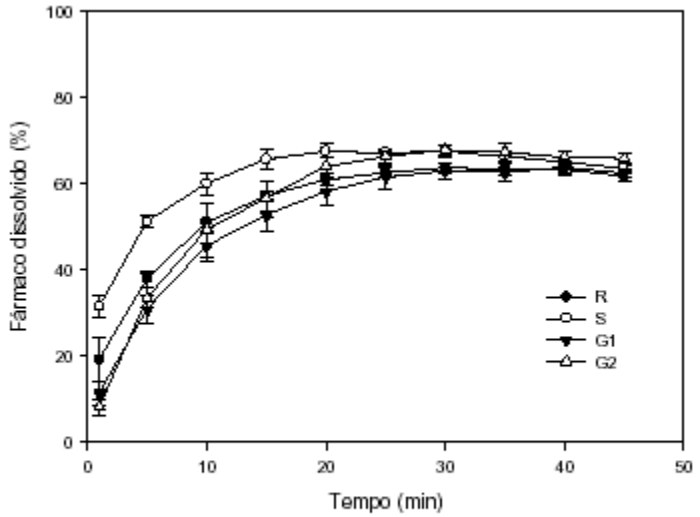

Figura 1. Perfil de dissolução das formulações contendo hidroclorotiazida. R (referência); S (similar); genéricos (G1 e G2).

Tabela 3 - Fatores de diferença ($f1$) e de similaridade ($f2$) dos comprimidos de hidroclorotiazida similar (S) e genéricos (G1 e G2), em relação ao referência (R).

Grupos	$f1$	$f2$
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 Farmacêuticas. 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.