**RESOLUÇÃO – RE Nº 483, DE 19 DE MARÇO DE 2002**

**(Publicada em DOU nº 54, de 20 de março de 2002)**

**(Revogada pela Resolução – RE nº 901, de 29 de maio de 2003)**

~~O~~ **~~Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº 724, do Diretor-Presidente, de 10 de outubro de 2000,~~

~~considerando o § 3º do art.111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,~~

~~considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 13 de março de 2002, resolve:~~

~~Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para Ensaios de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI)", em anexo.~~

~~Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.~~

~~GONZALO VECINA NETO~~

**~~ANEXO~~**

**~~GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) - 1/2002~~**

~~1. INTRODUÇÃO~~

~~objetivo deste guia é fornecer:~~

~~1.1. recomendações gerais para ensaios de dissolução;~~

~~1.2. especificações relacionadas às características biofarmacêuticas de fármacos;~~

~~1.3. métodos estatísticos para a comparação de perfis 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 gastrintestinal. 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 após 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 e também pode fornecer as bases para prever quando a correlação in vitro-in vivo (CIVIV) pode ser obtida com sucesso. 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 gastrintestinal ou quando este parâmetro é determinado experimentalmente. O SCB sugere que, para fármaco de AS e AP (caso I) e para alguns fármacos de AS e BP (caso III), a obtenção de 85% de dissolução em HCl 0,1M, em até 15 minutos, pode garantir que a biodisponibilidade do fármaco não é limitada pela dissolução. Nestes casos, o passo limitante da velocidade de absorção do fármaco é o esvaziamento gástrico.~~

~~Para fármacos de BS e AP (caso II), a dissolução pode ser o passo limitante da velocidade de absorção e uma correlação in vitroin vivo pode ser esperada. Perfis de dissolução obtidos em meios de dissolução diferentes são recomendados para medicamentos que contém fármacos desta categoria. Para fármacos de AS e BP (caso III), a permeabilidade é o passo limitante da velocidade de absorção, podendo-se esperar, no máximo, uma CIVIV limitada, dependente das velocidades relativas de dissolução e do trânsito intestinal. Os fármacos que se enquadram no caso IV (BS e BP), geralmente apresentam problemas significativos para liberação a partir de FFSOLI.~~

~~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 especifica- ções 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 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 pode ser estabelecida, desde que baseada em uma CIVIV validada. Neste caso, esta especificação deve ser cumprida durante o tempo de permanência do medicamento genérico no mercado.~~

~~Três categorias 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. Comparação de perfis de dissolução~~

~~Para evitar a exigência de estudos de bioequivalência das formas farmacêuticas de liberação imediata de menor dosagem, quando existirem várias apresentações com a mesma formulação, deve-se comparar os perfis de dissolução, devendo ser idênticos entre todas as dosagens.~~

~~4.4. 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% 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 pode ser necessário 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-alote. 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.~~

~~4.5. Especificações de Dissolução para Medicamentos Genéricos~~

~~As especificações de dissolução para medicamentos gené- ricos são classificadas em três categorias:~~

~~4.5.1. 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, nas condições referidas no item 4.4 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.~~

~~4.5.2. Especificações Farmacopéicas Não-Disponíveis; Ensaio de dissolução desenvolvido para o medicamento inovador disponível (publicação)~~

~~Nestes casos, recomenda-se estabelecer os perfis de dissolução nas condições referidas no item 4.4, para os medicamentos teste e referência (doze unidades de cada). Dados adicionais de dissolução podem ser solicitados por ocasião do registro, quando cientificamente justificado.~~

~~4.5.3. 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. Em todos os casos, os perfis devem ser estabelecidos como recomendado no item 4.5.1. As especificações de dissolução são baseadas em dados disponíveis de bioequivalência.~~

~~4.6. Casos Especiais~~

~~4.6.1. 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 dissolu- ção.~~

~~4.6.2. Ensaio de Dissolução em Dois Meios~~

~~Para refletir mais adequadamente as condições fisiológicas do trato gastrintestinal, 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.~~

~~4.7. 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:~~

~~4.7.1. preparar duas ou mais formulações que envolvam VCF e estudar suas características de dissolução;~~

~~4.7.2. testar a formulação que apresenta a dissolução mais rápida e aquela de dissolução mais lenta em um grupo de voluntários sadios (por exemplo, n³ 12), comparando-as com o medicamento de referência ou com aquela formulação a ser comercializada;~~

~~4.7.3. determinar a biodisponibilidade desses medicamentos e estudar as correlações in vitro-in vivo.~~

~~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 correlações in vitro-in vivo e/ou relações entre esses dados.~~

~~4.8. Correlações in vitro-in vivo (CIVIV)~~

~~Para fármacos altamente solúveis em água (casos I e III do SCB), presentes em medicamentos de liberação imediata que apresentam excipientes e técnicas de fabricação consideradas convencionais, nem sempre é possível obter uma CIVIV. Entretanto, é provável encontrar uma CIVIV para fármacos pouco solúveis em água (caso II do SCB).~~

~~O valor da dissolução como ensaio de controle de qualidade preditivo do desempenho in vivo de um medicamento aumenta significativamente quando uma relação entre dados in vitro e in vivo é estabelecida (correlação ou associação). O ensaio in vitro constitui-se em uma "ferramenta" para distinguir entre medicamentos aceitáveis (bioequivalentes) e inaceitáveis (bioinequivalentes).~~

~~Para obter uma CIVIV, deve-se elaborar, no mínimo, três lotes que difiram in vivo e in vitro. Quando esses lotes apresentam distintos comportamentos in vivo, as condições in vitro podem ser alteradas para que correspondam com os dados in vivo e, deste modo, obtenha-se uma CIVIV. Caso não existam diferenças in vivo entre esses lotes e o desempenho in vitro é diferente, é possível modificar as condições desse ensaio para encontrar o mesmo desempenho da dissolução dos lotes estudados in vivo. Freqüentemente, verifica-se que o ensaio in vitro é mais sensível no sentido de diferenciar formulações em relação ao ensaio in vivo. Sob o ponto de vista da garantia de qualidade, um ensaio mais discriminativo é preferido, uma vez que poderá indicar possíveis alterações na qualidade do medicamento antes que o desempenho in vivo seja modificado.~~

~~4.9. 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 as 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.~~

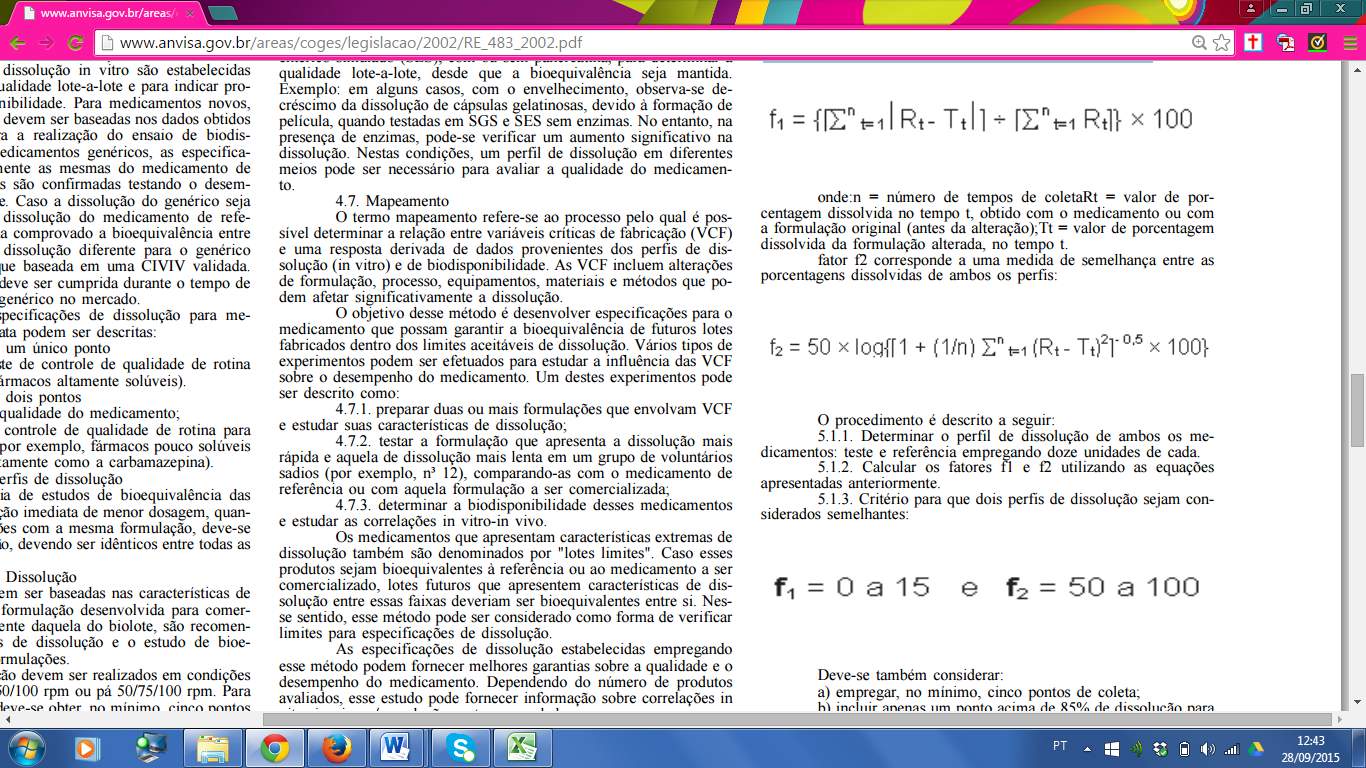
~~5. COMPARAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO~~

~~Até recentemente, testes de dissolução de um único ponto e especificações têm sido empregados para avaliar aumento de escala de fabricação e alterações pós-registro. Quando são efetuadas alterações consideradas menores, o teste de dissolução de um único ponto pode ser adequado para garantir a manutenção da qualidade e desempenho do medicamento.~~

~~Para alterações consideradas maiores, recomenda-se comparação dos perfis de dissolução, obtidos em condições idênticas, entre a formulação alterada e a original. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo, além de cada ponto de coleta do meio de dissolução, empregando-se métodos modelo independentes e modelo dependentes.~~

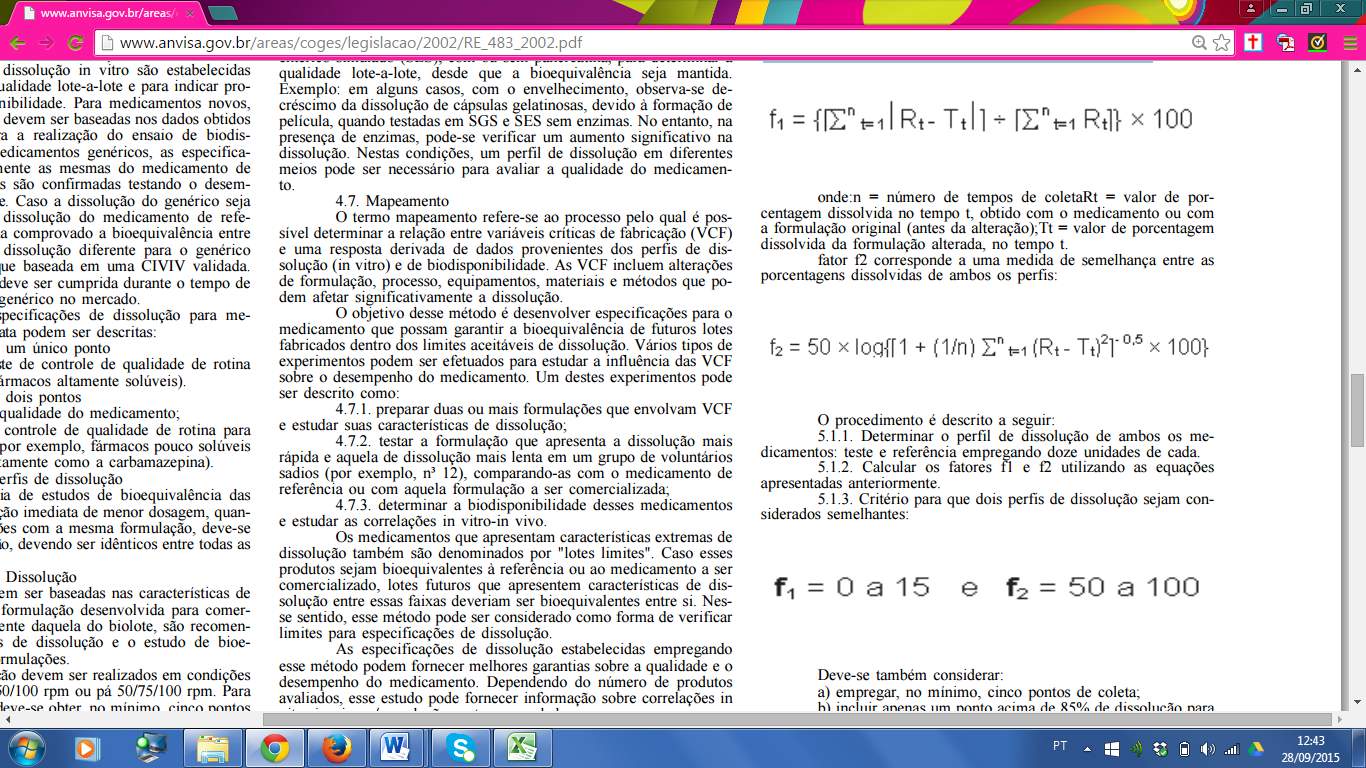
~~5.1. Método Modelo Independente que emprega o Fator de Semelhança~~

~~Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2) para comparar perfis de dissolução. O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:~~

~~~~

~~onde:n = número de tempos de coletaRt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento ou com a formulação original (antes da alteração);Tt = valor de porcentagem dissolvida da formulação alterada, no tempo t.~~

~~fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:~~

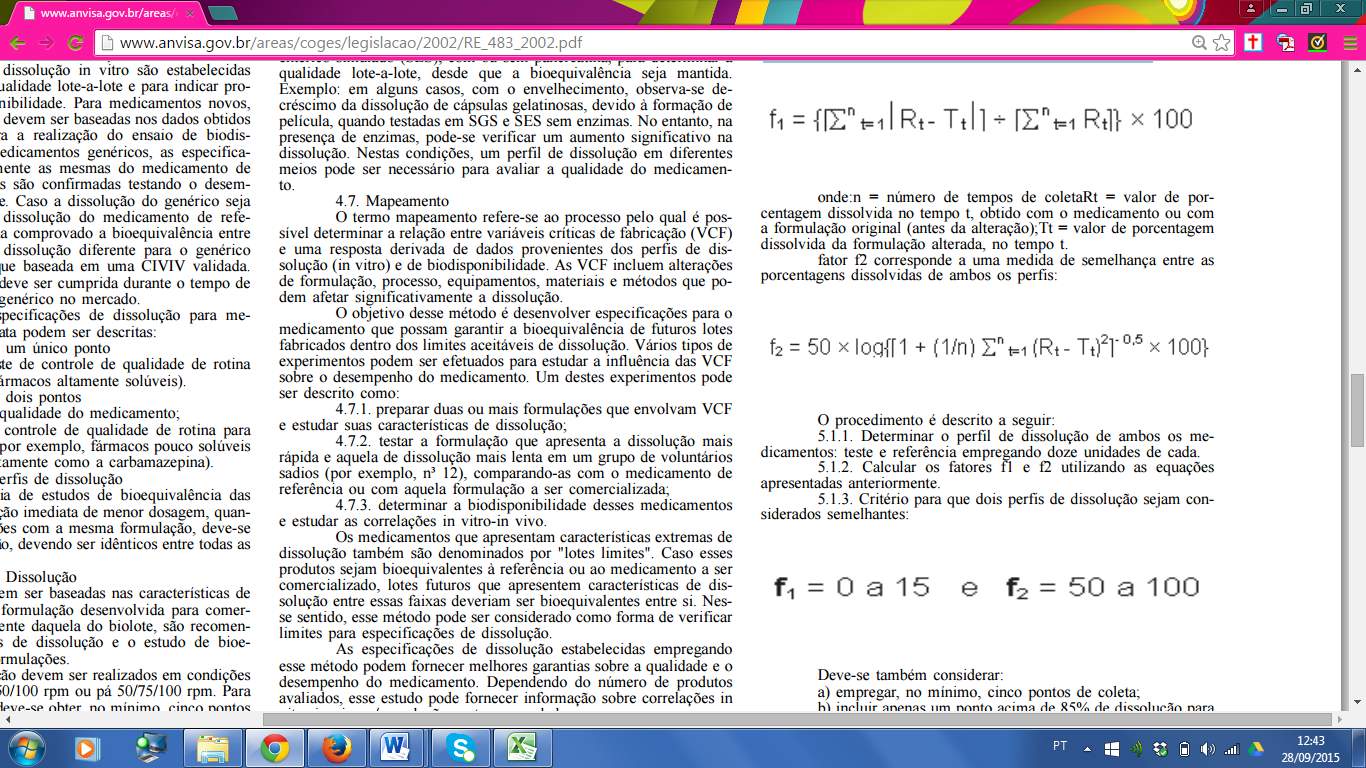
~~~~

~~O procedimento é descrito a seguir:~~

~~5.1.1. Determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada.~~

~~5.1.2. Calcular os fatores f1 e f2 utilizando as equações apresentadas anteriormente.~~

~~5.1.3. Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:~~

~~~~

~~Deve-se também considerar:~~

~~a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;~~

~~b) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;~~

~~c) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%;~~

~~d) os valores médios de Rt podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração.~~

~~5.2. Método Modelo Independente Multivariado~~

~~Nos casos em que o coeficiente de variação dentro do lote é maior que 15%, é mais adequado aplicar um método modelo independente multivariado para comparação dos perfis de dissolução. As seguintes etapas são recomendadas:~~

~~5.2.1. Determinar os limites de semelhança em termos da distância estatística multivariada (DEM) baseada nas diferenças de dissolução interlotes, a partir dos lotes de referência aprovados.~~

~~5.2.2. Estimar DEM entre as médias de dissolução entre o teste e a referência.~~

~~5.2.3. Estimar um intervalo de confiança 90% (IC 90%) em relação a DEM real entre o teste e a referência.~~

~~5.2.4. Comparar o limite superior do IC 90% com o limite de semelhança. O lote teste é considerado semelhante ao de referência se o limite superior do IC 90% é menor ou igual ao limite de semelhança.~~

~~5.3. Métodos Modelo Dependentes~~

~~Vários modelos matemáticos têm sido descritos na literatura para interpretar perfis de dissolução. Para sua aplicação, as seguintes etapas são sugeridas:~~

~~a) selecionar o modelo mais adequado para os perfis de dissolução para a referência (lotes sem alteração, aprovados). Um modelo com não mais que três parâmetros (por exemplo, linear, quadrático, logístico, probitos ou Weibull) é recomendado;~~

~~b) empregar os perfis de dissolução gerados para cada unidade analisada, determinando o modelo mais adequado;~~

~~c) uma região de semelhança é determinada baseando-se na variação dos parâmetros para cada unidade testada a partir do lote de referência aprovado;~~

~~d) calcular a DEM em relação aos parâmetros do modelo, entre os lotes teste e referência;~~

~~e) estimar a região de confiança 90% em relação à diferença real entre ambos os lotes;~~

~~f) comparar os limites da região de confiança com a região de semelhança. Caso a região de confiança esteja contida na região de semelhança, o perfil de dissolução do lote teste é considerado semelhante ao perfil de dissolução do lote de referência.~~

~~6. ISENÇÃO DE ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA~~

~~Além de serem empregados na rotina do controle de qualidade, os ensaios de dissolução têm sido utilizados para evitar a exigência da realização de estudos de bioequivalência para dosagens menores de uma determinada forma farmacêutica. Para tanto, um perfil de dissolução deve ser efetuado e avaliado empregando um dos métodos descritos no item 5 (Comparação entre Perfis de Dissolução), seguindo-se, também o critério: para múltiplas dosagens de um medicamento de liberação imediata, que apresenta farmacocinética linear, pode-se realizar o estudo de bioequivalência com a forma de maior dosagem, não sendo necessário realizá-lo com as de menor dosagem desde que a sua dissolução seja adequada e que a composição seja a mesma. Em todos os casos, a aprovação das dosagens menores está baseada na comparação de seus perfis de dissolução e semelhança (fator f2) com aquele perfil proveniente do lote que foi submetido ao estudo de bioequivalência.~~