



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Nota Técnica n.º 003/2013/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA

Ementa: Dispõe sobre a avaliação da solubilidade de fármacos e o desenvolvimento de métodos de dissolução para estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, e dá outras providências.

1. A Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR) após monitoramento do desenvolvimento de métodos de dissolução e de avaliação da solubilidade dos fármacos, conduzidos pelos Centros conforme preconizado na Resolução-RDC n° 31/2010, e dos problemas encontrados resolve recomendar **o shake-flask como método de escolha e a incubadora com plataforma de agitação orbital com temperatura controlada como equipamento obrigatório** para a determinação da solubilidade em equilíbrio e apresentar diretrizes detalhadas para a realização desse ensaio bem como para o desenvolvimento do método de dissolução.
2. A Resolução-RDC n° 31/2010 não preconiza nenhuma técnica para a avaliação da solubilidade dos fármacos apenas cita como exemplo o método de diagrama de fases por estar previsto na FB 5. Contudo, o método de solubilidade em equilíbrio mais utilizado e aceito internacionalmente para fins científicos e regulatórios é o *shake flask*.
3. Após estudo detalhado, a técnica de diagrama de fases da FB 5 não é recomendada pela Anvisa para a avaliação da solubilidade de fármacos para fins de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo. A CEFAR considerou ainda para a tomada dessa decisão a análise de todos os documentos relativos ao Relatório de Desenvolvimento de Método de Dissolução apresentados pelos Centros em atendimento à solicitação dessa coordenação. Foi

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília/ DF
Fax 3462-5540



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

verificado que nenhum Centro adotou até o presente momento a técnica do diagrama de fases na íntegra, inclusive com a aquisição da vidraria específica preconizada.

4. Essa Nota Técnica **não se aplica** aos estudos de avaliação da solubilidade do fármaco e aos estudos de perfil de dissolução comparativo para fins de bioequivalência com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) que devem atender aos critérios da Resolução-RDC nº 37/2011.

I – Avaliação da solubilidade do fármaco

1. A solubilidade do fármaco em equilíbrio a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ deve ser determinada experimentalmente para cada um dos fabricantes de fármaco selecionados em, no mínimo, três meios diferentes dentro da faixa de **pH fisiológico (entre 1,2 a 6,8)**. A adoção de pH's fora dessa faixa deve ser justificada e comprovada tecnicamente através de análise experimental e de literatura científica.

2. A escolha dos meios deve levar em consideração a natureza química do fármaco, suas constantes de dissociação (pK_a 's), farmacocinética e a via de administração do medicamento.

3. Deve-se adicionar quantidades crescentes de fármaco ao meio selecionado para a obtenção de uma solução saturada que deve ser mantida sob agitação (geralmente por 24-48 horas) em velocidade e temperatura ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) controladas, utilizando-se uma incubadora com plataforma de agitação orbital, até que a solubilidade de equilíbrio seja atingida.

4. Para fármacos de alta solubilidade (quantidade correspondente a sua maior dose posológica disponível no mercado nacional é solúvel em 250 mL) não é necessária à obtenção da solução saturada bastando a sua comprovação experimental nos três meios selecionados. Calcular a massa inicial de fármaco e o volume de meio que será utilizado através da fórmula



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(massa inicial de fármaco = maior dose x volume de meio / 250). Agitar por 1 hora, se estiver límpida, quantificar para a determinação experimental da concentração da solução.

5. O ensaio não deve ser realizado em cuba de dissolução, agitador magnético ou outros equipamentos que não permitem a agitação adequada do volume utilizado assim como a manutenção da temperatura durante o tempo de realização do ensaio.

6. Para o adequado desenvolvimento do método de solubilidade vários aspectos técnicos devem ser observados:

- a) Para cada meio testado, realizar o ensaio de solubilidade em triplicata, calculando a média, desvio padrão e coeficiente de variação entre os resultados obtidos;
- b) Comprovar a estabilidade do fármaco nos pH's de escolha e nas condições do ensaio de solubilidade;
- c) Utilizar um método analítico validado e indicativo de estabilidade que permita quantificar o fármaco solubilizado, no sobrenadante filtrado ou centrifugado, na presença de seus possíveis produtos de degradação;
- d) Avaliar filtros de diferentes materiais e porosidades. A não utilização de filtros no ensaio deve ser justificada e comprovada tecnicamente;
- e) Avaliar a necessidade ou não do método de centrifugação;
- f) Para medicamentos fotossensíveis usar vidrarias âmbar ou realizar o ensaio em ambiente com iluminação especial como a da lâmpada de sódio;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

- g) Para fármacos pouco solúveis, justificar a escolha e a concentração do tensoativo por meio de ensaios experimentais. Utilizar quantidades crescentes de tensoativo e demonstrar que a concentração pretendida é a mais baixa possível;
- h) Registrar o fabricante e o lote do fármaco testado;
- i) Registrar o pH inicial e final da solução saturada do fármaco;
- j) Arquivar todos os dados brutos do ensaio realizado, como cromatogramas, espectogramas, tabelas, fotografias, dados manuscritos, demais registros impressos e dados eletrônicos;
- k) Embasar todos os dados técnicos em pesquisas e referências bibliográficas.

II – Desenvolvimento do método de dissolução

1. Demonstrar que o meio de dissolução é o mais adequado à substância ativa na forma farmacêutica em estudo, levando em consideração os meios investigados no ensaio de avaliação da solubilidade do fármaco, a formulação do medicamento e o sistema de liberação do fármaco, a via de administração e a farmacocinética. A demonstração requer a investigação de curvas de dissolução em, no mínimo, três meios dentro da faixa de pH's fisiológicos (1,2 a 6,8). Caso seja necessária a utilização de outra faixa de pH essa deve ser justificada e comprovada tecnicamente, com base em artigos científicos, publicações, guias internacionais, e outras literaturas referenciadas.

2. Comprovar a necessidade de uso de tensoativos, quando aplicável, bem como da quantidade empregada justificando tecnicamente, através de dados experimentais, que é a mais baixa possível;



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

3. Demonstrar que o aparato e a rotação utilizados no procedimento de coleta de amostras são os mais adequados à substância ativa e à forma farmacêutica em estudo. A demonstração de que a rotação é a mais adequada requer a investigação, partindo de rotações mais baixas até as mais altas.
4. Justificar a necessidade da utilização de âncoras, quando aplicável;
5. Devem ser avaliados e testados filtros de diferentes materiais e porosidades. A não utilização de filtros no ensaio deve ser justificada e comprovada tecnicamente.
6. Demonstrar e justificar a escolha do valor de Q (quantidade de substância ativa dissolvida Expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária) com base em dados experimentais, literatura científica e guias internacionais;

III - Registros relacionados ao desenvolvimento do método de dissolução

1. O Estudo de Desenvolvimento do Método de Dissolução deve ter um Protocolo que descreva o planejamento do estudo e um Relatório que descreva os resultados obtidos bem como reúna os registros analíticos do estudo.
2. Esses documentos devem estar de acordo com Nota Técnica n.º 004/2010/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA “Rastreabilidade dos Estudos de Equivalência Farmacêutica – Protocolo e Relatório de Estudo de Equivalência Farmacêutica e/ou Perfil de Dissolução Comparativo”.
3. Caso o Protocolo e Relatório do Desenvolvimento do Método de Dissolução sejam elaborados pelo Patrocinador, uma cópia desses documentos deve estar disponível no Centro responsável pela realização do Estudo de Equivalência Farmacêutica e/ou Perfil de Dissolução Comparativo obedecendo aos critérios da Nota Técnica n.º

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília/ DF
Fax 3462-5540



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

004/2010/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA. O Centro deve fazer análise crítica da documentação recebida.

4. As amostras utilizadas no Estudo de Desenvolvimento do Método de Dissolução e as Substâncias Químicas de Referência (SQR) utilizadas devem ser contabilizadas na Cadeia de Custódia, conforme Nota Técnica n.º 003/2009/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA “Cadeia de custódia de Medicamentos, Substância Química de Referência e Substância Química de Trabalho”.

É o entendimento que submeto ao Gerente de Tecnologia Farmacêutica.

12/04/2013

Raquel Lima e Silva

RAQUEL LIMA E SILVA

Coordenadora de Equivalência Farmacêutica

CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA

De acordo. Submeto ao Gerente Geral de Medicamentos.

15/04/2013

Ricardo Borges

RICARDO FERREIRA BORGES

Gerente de Tecnologia Farmacêutica

GTFAR/GGMED/ANVISA-MS

De acordo. Aprovo a Nota Técnica e solicito o encaminhamento à CEFAR/GTFAR/GGMED para demais providências, no que couber.

16/04/13

Antonio Cesar Silva Mallet

ANTONIO CESAR SILVA MALLET

Gerência Geral de Medicamentos

GGMED/ANVISA

Coordenação de Equivalência Farmacêutica (CEFAR)
Gerência de Tecnologia Farmacêutica (GTFAR)
Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)
S.I.A. , Trecho 5, Área Especial 57, bloco B, 1º andar, sala 7.
CEP: 71205-050. Brasília, DF
Fax 3462-5540