

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**



**GUIA SOBRE REQUISITOS DE QUALIDADE PARA O  
REGISTRO DE PRODUTOS TÓPICOS E  
TRANSDÉRMICOS**

**VIGENTE A PARTIR DE 29/05/2019**

**Início do período de contribuições: 30/05/2019**

**Fim do período de contribuições: 29/05/2020**



## GUIA SOBRE REQUISITOS DE QUALIDADE PARA O REGISTRO DE PRODUTOS TÓPICOS E TRANSDÉRMICOS

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/21?newtest=Y&lang=pt-BR>.

As contribuições\* recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão. Independente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

\*A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser pensadas em campo específico no formulário eletrônico.



## SUMÁRIO

<b>1. ESCOPO</b> .....	5
<b>2. INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>3. BASE LEGAL</b> .....	6
<b>4. REQUISITOS DE QUALIDADE</b> .....	7
<b>4.1. COMPOSIÇÃO</b> .....	7
<b>4.2. PROCESSO PRODUTIVO</b> .....	9
<b>4.3. ENSAIOS PARA ANÁLISE DA QUALIDADE</b> .....	10
<b>4.3.1. ENSAIOS UNIVERSAIS</b> .....	10
a) Descrição/Aparência .....	10
b) Identificação .....	11
c) Teor.....	11
d) Impurezas .....	11
<b>4.3.2. ENSAIOS ESPECÍFICOS</b> .....	11
a) Uniformidade de dose unitária .....	11
b) Conteúdo de água .....	12
c) Limite microbiano .....	12
d) Conteúdo de antioxidantes .....	12
e) Conteúdo de conservantes.....	12
f) Eficácia do sistema conservante.....	13
g) Esterilidade .....	13
h) pH .....	13



i) Caracterização da partícula/gotícula .....	13
j) Formação de cristais .....	14
k) Polimorfismo.....	14
l) Propriedades reológicas.....	14
m) Uniformidade em recipiente .....	15
n) Extraíveis e lixiviáveis .....	15
<b>4.3.3. ENSAIOS ESPECÍFICOS PARA ADESIVOS TRANSDÉRMICOS .....</b>	<b>16</b>
a) Remoção da película de proteção .....	16
b) Adesão à superfície .....	16
c) Adesão imediata .....	17
d) Resistência ao fluxo.....	17
e) Migração adesiva .....	17
f) Teste de vazamento .....	17
<b>4.4. ANÁLISE DE DESEMPENHO <i>IN VITRO</i> .....</b>	<b>18</b>
<b>5. GLOSSÁRIO .....</b>	<b>20</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>21</b>



## **1. ESCOPO**

Este guia tem como objetivo fornecer orientações e recomendações ao setor farmacêutico sobre requisitos de qualidade para o registro de medicamentos tópicos e transdérmicos novos, genéricos e similares.

## **2. INTRODUÇÃO**

O processo de registro de medicamentos, um importante instrumento de regulação e vigilância sanitária, visa a disponibilização de medicamentos com segurança, eficácia e qualidade, diminuindo e prevenindo, desse modo, riscos à saúde da população. Para tanto, um dos pilares da análise de registro de medicamentos pela Anvisa é a avaliação da tecnologia farmacêutica dos medicamentos sujeitos a registro no Brasil.

Atualmente, o arcabouço regulatório da Agência estabelece requisitos mínimos de qualidade para a concessão de registro de medicamentos. Entretanto, não há regulamentação que disponha de forma detalhada os critérios de qualidade aplicáveis ao registro de medicamentos tópicos e transdérmicos, os quais possuem certas particularidades. Ademais, compêndios internacionais reconhecidos pela Anvisa e guias de outras agências regulatórias tratam do assunto. Assim, fez-se necessário que a Agência elaborasse um documento que expusesse seu posicionamento em relação aos ensaios e informações que considera importantes para compor a documentação de tecnologia farmacêutica em dossiês de registro de medicamentos tópicos e transdérmicos, contribuindo com a previsibilidade e a transparência regulatória da Agência e possibilitando a harmonização das práticas regulatórias da Anvisa com as práticas internacionais.

Com o intuito de atender à necessidade de criação desse instrumento regulatório, servidores desta Agência foram capacitados em curso sobre a tecnologia farmacêutica de produtos tópicos e transdérmicos. Além disso, os servidores revisaram literatura científica sobre o tema; pesquisaram ensaios praticados pelas indústrias farmacêuticas, nacionais e



internacionais, para esses tipos de produtos; e avaliaram as práticas regulatórias aplicadas internacionalmente para medicamentos tópicos e transdérmicos. Na sequência, o guia foi elaborado.

O guia apresenta os requisitos mínimos de tecnologia farmacêutica necessários ao registro de medicamentos tópicos e transdérmicos, expondo o posicionamento da Agência sobre os ensaios que podem ser aplicados no desenvolvimento, controle de qualidade, estudo de estabilidade e equivalência farmacêutica desses produtos.

O conteúdo do guia se dedica às formas farmacêuticas semissólidas destinadas à aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas e à forma farmacêutica adesivo transdérmico, conforme definições dispostas no vocabulário controlado, na Farmacopeia Brasileira e em normas específicas. A depender do caso, o conteúdo abordado no presente guia pode ser aplicável a outras formas farmacêuticas e vias de administração.

### **3. BASE LEGAL**

A Lei 6.360, de 1976, a qual dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, em seu artigo 75, estabelece que o Ministério da Saúde publicará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção. Já em seu artigo 76, o ato normativo define que nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semielaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde. De acordo com o artigo 7º da Lei 9.782, de 1999, a regulamentação dessas ações de vigilância sanitária é competência da Anvisa.



Portanto, este guia vem trazer os instrumentos para auxiliar a verificação da qualidade de medicamentos tópicos e transdérmicos.

#### 4. REQUISITOS DE QUALIDADE

As propriedades físico-químicas intrínsecas à substância ativa e à formulação (como o tamanho das partículas dispersas, o coeficiente de partição e as propriedades reológicas) e os fatores inerentes ao tecido (como grau de hidratação e integridade do estrato córneo) podem influenciar a liberação do fármaco do produto acabado, a permeação do IFA na pele e, conseqüentemente, a qualidade e a eficácia do produto.

Frente ao exposto, é considerada importante a apresentação das seguintes informações sobre o produto acabado no dossiê de registro de produtos tópicos e transdérmicos:

- Composição
- Processo produtivo
- Ensaio de qualidade
- Desempenho *in vitro*.

##### 4.1. COMPOSIÇÃO

O desenvolvimento das formulações tópicas e transdérmicas necessita ser direcionado para atender à finalidade a que o produto se destina, por exemplo, para favorecer a liberação e a permeação eficiente do fármaco na pele.

Assim, sobre a formulação é importante que sejam apresentadas as seguintes informações e justificativas no relatório de desenvolvimento do produto, levando em consideração a via de administração e o uso:

- seleção dos insumos;
- interação entre os componentes da formulação e entre esses e o material de embalagem;
- concentração de cada insumo;



- função de cada componente na formulação;
- no caso de adesivos transdérmicos, descrição do sistema de liberação empregado, da estrutura do produto, da composição e da função de cada camada.

Outro ponto a ser destacado é que o medicamento eleito como referência correlaciona a composição qualitativa, quantitativa e microestrutural de sua formulação com a eficácia clínica do produto. Assim, com relação aos medicamentos genéricos e similares, é desejável que os insumos selecionados para compor a formulação reflitam proximidade qualitativa, quantitativa e microestrutural com aqueles elencados para o medicamento de referência. Tal racional pode auxiliar as estratégias a serem adotadas pelo setor farmacêutico no desenho do produto cópia e auxiliar na comprovação da intercambialidade entre os medicamentos teste e de referência.

Desse modo, é importante que no dossiê de registro de medicamentos tópicos e transdérmicos genéricos e similares conste avaliação comparativa dos excipientes das formulações do medicamento cópia e de referência em relação às funções, às quantidades de cada insumo, aos arranjos estruturais formados e ao desempenho na formulação.

Para adesivos transdérmicos, além dessa avaliação, é importante que sejam apresentadas as seguintes informações comparativas do medicamento cópia perante o medicamento de referência:

- concentração do fármaco no adesivo;
- taxa de liberação ou concentração *in vivo* por área do adesivo;
- quantidade da substância ativa total absorvida por administração e residual de fármaco (substância ativa restante no produto após a conclusão da administração).



## 4.2. PROCESSO PRODUTIVO

As operações unitárias que compõem o processo produtivo podem influenciar as características do produto acabado e, conseqüentemente, sua segurança, eficácia, qualidade e estabilidade.

Em geral, as seguintes não conformidades de tecnologia farmacêutica podem estar associadas ao processo de manufatura de formas farmacêuticas tópica e transdérmica:

- instabilidade química e física do fármaco e dos demais componentes;
- ausência de homogeneidade do produto;
- propriedades reológicas não desejáveis;
- tamanho de partículas/gotículas em desacordo com a especificação;
- desempenho *in vitro* insatisfatório;
- contaminação microbiológica.

A aplicação adequada dos princípios de avaliação de risco ao processo de manufatura auxilia a priorização e o direcionamento do desenvolvimento farmacêutico para o alcance dos atributos de qualidade desejáveis e minimização dos riscos.

Frente ao exposto, salienta-se a importância da apresentação, no dossiê de registro de medicamentos tópicos e transdérmicos, das seguintes informações:

- a descrição do processo produtivo acompanhada de esclarecimentos sobre a escolha de cada operação unitária e respectivos parâmetros de processo;
- os pontos críticos do processo produtivo e sua relação com os atributos de qualidade do produto;
- os controles em processo realizados sua relação com os atributos de qualidade do produto e com os pontos críticos do processo produtivo;
- os parâmetros críticos de processo a serem considerados no escalonamento dos lotes produtivos.



### 4.3. ENSAIOS PARA ANÁLISE DA QUALIDADE

Os testes de qualidade atestam aos produtos qualidade lote a lote e reprodutibilidade, além da manutenção da integridade física, química e microbiológica durante o prazo de validade.

Abaixo são arrolados alguns testes que podem ser aplicados na análise da qualidade de produtos tópicos e transdérmicos. Entretanto, trata-se de uma lista exemplificativa, cabendo à empresa definir quais são os ensaios aplicáveis ao seu produto. É importante que a presença ou a ausência de determinado ensaio seja correlacionada com os atributos de qualidade do produto. Ademais, outros ensaios não arrolados nesse guia podem ser necessários para a demonstração da qualidade dos produtos em tela.

Cabe ao setor farmacêutico determinar, mediante racional técnico robusto, em qual momento da vida útil do medicamento um parâmetro específico de qualidade será avaliado: desenvolvimento, controle de qualidade, estudo de estabilidade (acelerado, longa duração e em uso) e equivalência farmacêutica.

#### 4.3.1. ENSAIOS UNIVERSAIS

Os ensaios universais são aplicáveis a todos os produtos tópicos e transdérmicos.

##### a) Descrição/Aparência

O ensaio deve ser capaz de discriminar alterações visuais no produto acabado, tais como mudanças na cor, migração adesiva (*cold flow*) no caso de adesivos transdérmicos, separação de fases, sinérese (extrusão de água do gel) e cristalização.



### b) Identificação

O teste busca identificar os insumos farmacêuticos ativos presentes na formulação, discriminando-os de compostos com estruturas relativamente próximas.

Dentre as técnicas instrumentais para identificação do fármaco estão a espectroscopia de infravermelho e de ultravioleta, a reação química, a difração de raio-X, a separação cromatográfica.

### c) Teor

A quantificação do insumo farmacêutico ativo é imprescindível para o medicamento. Ademais, no caso da mensuração de teor no estudo de estabilidade do produto acabado, é preciso que seja aplicado método específico e indicativo de estabilidade.

### d) Impurezas

As impurezas orgânicas e inorgânicas presentes na formulação, tais como produtos de degradação, solventes residuais, impurezas elementares e impurezas relacionadas ao adesivo (por exemplo, monômeros residuais), necessitam ser avaliadas, controladas. Além disso, é importante que seja apresentada a justificativa para os limites empregados, podendo ser necessária a avaliação da toxicidade, mutagenicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade das impurezas.

## 4.3.2. ENSAIOS ESPECÍFICOS

Os ensaios arrolados a seguir podem ser aplicáveis tanto aos semissólidos quanto aos adesivos transdérmicos.

### a) Uniformidade de dose unitária

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento necessita conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades



individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme entre unidades testadas. É aplicável às formas farmacêuticas tópicas de dose única e aos adesivos transdérmicos.

b) Conteúdo de água

Certas formulações semissólidas que contêm pequenas quantidades de água podem necessitar de monitoramento do conteúdo de água se esse parâmetro for avaliado como crítico em relação à estabilidade microbiológica, física e química do produto.

c) Limite microbiano

A contaminação microbiana de um produto pode acarretar alterações em suas propriedades físicas e químicas e ainda caracterizar risco de infecção para o usuário. Assim, é importante que produtos farmacêuticos tópicos e transdérmicos que não sejam estéreis tenham a contaminação microbiana monitorada.

d) Conteúdo de antioxidantes

Antioxidantes podem ser adicionados às formulações em questão para prevenir a degradação oxidativa. O critério de aceitação para o conteúdo de antioxidantes deve ser baseado no nível de antioxidante necessário para manter a estabilidade do produto.

e) Conteúdo de conservantes

Conservantes antimicrobianos podem ser empregados para inibir o crescimento de bactérias e fungos em formulações com potencial para contaminação por microrganismos.

Devido a potencial toxicidade, pode haver preocupação em relação ao emprego de alguns conservantes. Com isso, é importante que o critério de aceitação para o conteúdo de conservantes antimicrobianos seja baseado nos níveis mínimos necessários para manter a qualidade microbiológica do produto ao longo da sua vida útil sem prejudicar a saúde do paciente.



f) Eficácia do sistema conservante

A avaliação do conteúdo do conservante antimicrobiano isoladamente não é capaz de comprovar que o produto possui resistência à contaminação microbiológica. Dessa forma, é necessário desafiar o agente conservante na formulação, o que pode ser feito com o ensaio de eficácia do sistema conservante realizado durante o desenvolvimento do produto.

Devido ao fato de o conservante ser consumido ao longo do tempo de vida do produto, é necessário apresentar comprovações de que tal decaimento não resulta em perda da qualidade do produto.

g) Esterilidade

Os testes de esterilidade aplicam-se a medicamentos que devem ser estéreis, sendo adequados para revelar a presença de bactérias e fungos. No caso de produtos estéreis, a exemplo de produtos que serão aplicados em feridas abertas ou em áreas queimadas, a esterilidade pode ser demonstrada conforme orientações farmacopeicas para outras preparações não-injetáveis.

h) pH

O pH pode afetar as propriedades físico-químicas e a estabilidade do fármaco e dos produtos semissólidos, podendo influenciar a ionização do fármaco, a eficácia dos conservantes, a estabilidade da emulsão e o comportamento reológico. Em tais casos, é importante que os limites de pH sejam restringidos e monitorados para minimizar a degradação do IFA e manter a qualidade do produto.

i) Caracterização da partícula/gotícula

Para os produtos contemplados neste guia, o fármaco pode se encontrar na forma dispersa ou solubilizado dentro de gotículas (como em sistemas micelares).

Tais produtos necessitam ser examinados quanto a alterações da partícula/gotícula em relação ao tamanho, a aparência, a forma, o hábito



ou a agregação. Essas alterações podem ocorrer durante a produção do medicamento e ao longo da sua vida útil, resultando potencialmente em perda da integridade da formulação, o que pode culminar em prejuízos de eficácia e segurança do produto. Assim, torna-se importante que sejam apresentadas as informações quanto às caracterizações realizadas na partícula e na gotícula e as justificativas para as especificações propostas.

j) Formação de cristais

A depender da formulação e das condições de armazenamento, pode haver a formação de cristais do fármaco previamente dissolvido no produto acabado. Desse modo, torna-se importante o produto ser avaliado microscopicamente à procura de evidência de formação de cristais, inclusive considerando-se o prazo de validade do produto acabado.

k) Polimorfismo

Para os medicamentos tópicos e transdérmicos em que o estado sólido do fármaco seja um atributo crítico para a qualidade e eficácia do produto acabado, a avaliação do polimorfismo pode se tornar necessária, incluindo a possibilidade de alteração polimórfica ao longo da vida útil do produto.

l) Propriedades reológicas

As propriedades reológicas dos produtos são formulação dependente e podem sofrer influência das forças exercidas no processo produtivo. Assim, é importante que a empresa requerente demonstre que a formulação e o processo produtivo foram desenhados de forma adequada ao seu produto e que os ensaios reológicos empregados evidenciam a qualidade do produto.

O ensaio pontual da viscosidade pode não permitir uma avaliação adequada do comportamento fluido dos produtos. Já a análise da curva de viscosidade em função da taxa de cisalhamento confere uma avaliação e caracterização mais completa. Ademais, outras avaliações, como a curva de fluxo, penetrometria e os testes de tixotropia, dentre outras técnicas,



também podem ser utilizados para a caracterização e controle reológico dos produtos.

Para os produtos não newtonianos, pode ser adequada a apresentação de especificações apropriadas para cada condição produtiva, como na condição de granel e envasado, e para cada faixa de operação, como diferentes velocidades e temperaturas. Além disso, para esses produtos pode ser importante avaliar o comportamento reológico tanto em repouso quanto durante sua aplicação.

m) Uniformidade em recipiente

Os produtos cobertos nesse guia possuem força de coesão menores do que as encontradas, por exemplo, em um comprimido. Dessa forma, os fenômenos de separação de fase, cristalização, alteração do tamanho de partícula/gotícula, polimerização, dentre outros, são mais frequentes. Ademais, esses fenômenos podem resultar na perda da uniformidade do produto e, por conseguinte, na perda da segurança e da eficácia terapêutica. Nesse sentido, a avaliação da uniformidade em estado embalado, com amostragem representativa, constitui uma importante ferramenta no controle de qualidade e acompanhamento da vida útil do produto.

n) Extraíveis e lixiviáveis

O contato do produto acabado com o material de embalagem pode promover a interação entre os componentes da formulação e as substâncias orgânicas e inorgânicas presentes no material de embalagem. Considerando que essas substâncias ou o resultado da sua interação com o produto embalado podem representar problemas de segurança ao paciente ou de incompatibilidade para o produto, torna-se importante o conhecimento das substâncias presentes, da magnitude em que se acumulam no produto durante o seu prazo de validade e do estabelecimento do nível de exposição e risco para o paciente, além da questão da incompatibilidade. Assim, a depender do caso, torna-se importante a análise de substâncias extraíveis (liberadas do sistema de



embalagem sob condições laboratoriais de extração com solventes) e lixiviáveis (liberadas do sistema de embalagem para o produto sob condições normais de armazenamento ou durante estudo de estabilidade acelerada) do material de embalagem.

#### 4.3.3. ENSAIOS ESPECÍFICOS PARA ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Uma vez que a liberação do IFA da formulação e a permeação da dose adequada do fármaco na pele dependem do apropriado contato da camada adesiva com a pele, é esperado que, por toda a vida útil do adesivo transdérmico, a película protetora seja facilmente removida da camada adesiva; o adesivo venha a aderir adequadamente à pele durante o uso; e o produto seja removido sem deixar resíduos ou causar danos à pele. Para avaliar essas características, torna-se importante a mensuração das propriedades de adesão (necessária para colar o adesivo à pele) e coesão (necessária para manter o adesivo colado sobre a pele) dos adesivos transdérmicos por meio de ensaios *in vitro*, os quais não substituem a necessidade de realização dos estudos de adesão *in vivo*.

Assim, aos adesivos transdérmicos, além dos ensaios enumerados nos tópicos anteriores, podem ser aplicados outros ensaios, como os elencados a seguir.

##### a) Remoção da película de proteção

O teste de remoção da película (*release liner peel test, release strength test*) de proteção mensura a força requerida para separar a película de proteção da camada adesiva, sob condições controladas e definidas.

##### b) Adesão à superfície

No teste de adesão (*peel adhesion test, adhesive strength test*) à superfície é mensurada a força requerida para remover o adesivo transdérmico de uma superfície, sob condições controladas e definidas.





c) Adesão imediata

O teste de adesão imediata (*tack test*) avalia a adesão inicial, rápida, a qual possibilita ao adesivo aderir à superfície por meio da aplicação de baixa pressão de contato. O ensaio mensura a força necessária para a adesão do produto a uma superfície, sob condições controladas e definidas.

d) Resistência ao fluxo

O teste de resistência ao fluxo (*shear test*) avalia a propriedade coesiva do adesivo, a qual se faz necessária para que o produto permaneça colado sobre a pele. O excesso de fluidez da matriz adesiva pode promover migração adesiva; problemas de retenção do produto sobre a pele; alteração da área superficial e da taxa de liberação do fármaco; e baixa aceitabilidade do paciente ao tratamento. Por isso se torna importante a análise da resistência ao fluxo, a qual pode ser realizada sob condições estáticas ou dinâmicas.

e) Migração adesiva

O fenômeno da migração adesiva (*cold flow*) é causado pela migração viscoelástica da camada adesiva, ultrapassando os limites da borda do adesivo e interagindo com a película de proteção. Como consequência, o fenômeno pode resultar em retenção da camada adesiva na película protetora, extrapolação da camada adesiva em relação às bordas do produto, surgimento de um anel escuro ao redor do adesivo durante o uso e problemas de adesão do produto sobre a pele, além de questões relacionadas à segurança e eficácia do medicamento. A extensão da migração adesiva está relacionada com a formulação, prazo de validade e condições de armazenamento do produto. A análise da migração adesiva pode ser realizada de maneira qualitativa ou quantitativa.

f) Teste de vazamento

O teste de vazamento (*leak test*) é aplicável aos adesivos transdérmicos do tipo reservatório. Nesse tipo de dispositivo, o fármaco está depositado no compartimento reservatório e, com isso, perfurações,



cortes e problemas de selagem do compartimento podem promover vazamento do fármaco e perda do controle de sua liberação, com potencial para liberação inesperada e exacerbada do fármaco. Por isso, a tolerância para o vazamento em adesivos transdérmicos do tipo reservatório é zero. Preconiza-se a realização do teste de vazamento como controle em processo durante a produção desse tipo de adesivo.

#### **4.4. ANÁLISE DE DESEMPENHO *IN VITRO***

A análise de desempenho *in vitro* de produtos destinados à aplicação tópica e transdérmica pode ser realizada por meio de estudo de liberação ou de estudo de permeação, a depender do tipo de produto, via de administração e local de ação.

Quando um produto tópico ou transdérmico é aplicado sobre a pele, a atividade termodinâmica do fármaco deve ser suficiente para que ele seja liberado da formulação para o estrato córneo, o que pode ser mensurado pelo estudo *in vitro* de liberação. Tal estudo pode ser executado empregando-se ou o ensaio de liberação ou a análise de perfil de liberação, a depender do caso.

É importante que a liberação *in vitro* do fármaco seja analisada durante o desenvolvimento da formulação, incluindo, no caso de registro de medicamento cópia, a comparação de desempenho *in vitro* frente ao medicamento de referência. Ademais, a análise da liberação do fármaco pode ser uma ferramenta aplicável à avaliação da reprodutibilidade lote a lote do produto acabado, do controle de mudanças durante o ciclo de vida do medicamento e do estudo de estabilidade. É importante que a ausência de análise de desempenho *in vitro* nessas situações seja justificada e que tal justificativa seja correlacionada, principalmente, aos requisitos de qualidade e aos parâmetros de processo avaliados.

Na análise da liberação do fármaco, normalmente, a membrana empregada é inerte (não influencia a cinética de liberação do fármaco) e sintética (à base de, por exemplo, silicone, policarbonato e celulose). A



análise da liberação pode ser realizada em aparatos semelhantes aos empregados na análise de dissolução de medicamentos sólidos de uso oral, conforme descritos em farmacopeias oficialmente reconhecidas pela Anvisa, ou pode ser realizada em câmaras de difusão.

A liberação torna o fármaco disponível para a absorção. Nesse contexto, a atividade termodinâmica do fármaco deve ser tal que possibilite sua penetração no estrato córneo e sua permeação pelas demais camadas da epiderme e pela derme, a depender do tipo de ação premeditada para o fármaco. Esse comportamento pode ser estimado pelo ensaio de permeação *in vitro*. O estabelecimento do perfil de permeação *in vitro* do produto acabado é preconizado para ser avaliado durante o desenvolvimento da formulação. Ainda no desenvolvimento, no caso de medicamentos genéricos e similares, é aplicável também o emprego desse estudo para comparar o medicamento cópia com o medicamento de referência. Além disso, o estudo de permeação *in vitro* pode ser aplicado no controle de mudanças do produto durante o ciclo de vida do medicamento.

Para a análise da permeação *in vitro* pode ser empregada membrana proveniente de pele humana ou de pele de outros mamíferos. Em certos casos, membranas provenientes de outros tipos de animais ou membranas sintéticas que mimetizem a barreira oferecida pela pele também podem ser utilizadas. Sabe-se que o emprego de tecido animal na execução do método propicia certa variabilidade aos resultados. No entanto, se não houver falhas de desenvolvimento do método e de execução deste, espera-se a obtenção de variabilidade baixa o suficiente para que a interpretação e confiabilidade dos resultados não sejam prejudicadas. Geralmente, o estudo de permeação *in vitro* é realizado em câmaras de difusão.

Nos dossiês de registro, tanto para o estudo de liberação quanto para o de permeação *in vitro*, é necessária a apresentação do desenvolvimento do método e da justificativa para os parâmetros empregados. Dentre os parâmetros a serem justificados estão:

- a membrana selecionada, incluindo o teste de integridade;



- o meio receptor e a sua temperatura;
- a quantidade da amostra;
- o número réplicas;
- a necessidade de oclusão;
- o tempo de coleta;
- o equipamento e a velocidade de agitação;
- a solubilidade do fármaco;
- a estabilidade do IFA no meio receptor durante o período do estudo;
- o poder discriminativo do método;
- o modelo estatístico adotado para tratar os resultados.

O meio receptor, usualmente, corresponde a soluções aquosas tamponadas na faixa de pH fisiológico, sendo importante a justificativa do emprego de agentes solubilizantes, como surfactantes, solventes orgânicos e proteínas.

Em relação à amostra, para produtos semissólidos, cabe à empresa a definição da quantidade do produto a ser empregada. Para os adesivos transdérmicos, a não ser que a partição esteja prevista em bula, recomenda-se o emprego do adesivo íntegro nos estudos de desempenho *in vitro*. Por isso, é importante que a justificativa técnica para a utilização do adesivo seccionado seja apresentada, uma vez que pode alterar o desempenho *in vitro* do produto. Ainda em relação à amostra, é importante que a necessidade de oclusão durante o ensaio seja avaliada.

## 5. GLOSSÁRIO

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Creme, emplasto, gel, pomada, pasta, adesivo transdérmico: vide definições no Vocabulário Controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos.

EMA: European Medicines Agency.

FDA: U.S Food & Drug Administration.



IFA: insumo farmacêutico ativo.

Medicamentos tópicos semissólidos: produtos na forma farmacêutica semissólida destinados ao uso externo para aplicação sobre a pele e sobre membranas mucosas sem promover ação sistêmica.

Medicamentos transdérmicos: produtos em que o fármaco, administrado sobre a pele, atinge a circulação sistêmica.

## 6. REFERÊNCIAS

Brasil. **Lei 6.360, de 23 de setembro de 1.976**. Publicada no Diário Oficial da União em 24 de setembro de 1976.

Brasil. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1.999**. Publicada o Diário Oficial da União em 27 de janeiro de 1999.

Capacitação sobre a tecnologia farmacêutica de produtos para aplicação tópica e transdérmica – Partes I e II. **Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC) da Universidade de Brasília**. 2016.

European commission. Health & consumer protection directorate-general. **Guidance Document on Dermal Absorption**. Sanco/222/2000 rev. 7. 19-Mar-2004.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on quality of transdermal patches**. EMA/CHMP/QWP/608924/2014.

Farmacopeia Americana 40ª ed. **Capítulo <3> Topical and Transdermal Drug Products— Product Performance Tests**.

Farmacopeia Americana 40ª ed. **Capítulo <724> Drug release**.

Farmacopeia Americana 40ª ed. **Capítulo <1724> Semisolid drug products— performance tests**.

Farmacopeia Brasileira 5ª ed. **Capítulo 5.1.6 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIA**.

Farmacopeia Brasileira 5ª ed. **Capítulo 5.5.3 ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS**.

Farmacopeia Brasileira 5ª ed. **Capítulo 5.5.3.2 ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS PARA PRODUTOS ESTÉREIS**.

Farmacopeia Brasileira 5ª ed. **Capítulo 5.5.3.4 TESTE DE EFICÁCIA ANTIMICROBIANA**.

Farmacopeia Europeia 9.3. **Capítulo 0132. Semi-solid Preparations for Cutaneous Application**.

Farmacopeia Europeia 9.3. **Capítulo 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches**.

Farmacopeia Europeia 9.3. **Monografia 1011 Transdermal Patches**.



FDA. Guidance for Industry. **Nonsterile Semisolid Dosage Forms - Scale-Up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation.** SUPAC-SS, CMC 7. Maio-1997.

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). **Guidance document for the conduct of skin absorption studies.** ENV/JM/MONO(2004)2, OECD Series on testing and assessment, Number 28, 05-Mar-2004.