

A QUALIDADE BIOFARMACÊUTICA DE PRODUTOS DERMATOLÓGICOS TÓPICOS VISANDO O REGISTRO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

Coordenador: NADIA MARIA VOLPATO

Autor: RONAN VIVIAN CARVALHO

O LCQFar - Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) é constituído pelo Centro de Equivalência Farmacêutica, Laboratório Analítico e Laboratório de Ensino e Pesquisa em Controle de Qualidade. Uma das atividades desenvolvidas é a avaliação da qualidade de medicamentos semissólidos de diferentes formas farmacêuticas (creme, gel, pomada, loção), com a finalidade de registro novo ou renovação junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O presente trabalho objetiva comparar duas formulações semissólidas de um fármaco anti-histamínico de uso tópico, no que se refere à taxa de retenção e eventual permeação cutânea do fármaco, empregando pele suína *in vitro*. O estudo visa obter dados biofarmacêuticos que podem ser relacionados à eficácia das formulações, sem necessidade de realização de estudos clínicos, promovendo e assegurando o controle de qualidade dos produtos. Para avaliar a eficácia e a eventual toxicidade de produtos dermatológicos tópicos, podem ser realizados testes de penetração e permeação cutânea. A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme, sendo que a epiderme pode ser subdividida em camadas, sendo a mais superficial o estrato córneo. A penetração cutânea envolve a transferência do fármaco da superfície da pele para o interior desse estrato. Na sequência, o fármaco pode difundir pela epiderme, alcançar a derme e ser absorvido pelos vasos sanguíneos dessa camada, sendo esse processo conhecido como absorção percutânea. Dependendo da ação terapêutica desejada, pode-se almejar apenas penetração cutânea sem que ocorra apreciável absorção do fármaco através da pele. Métodos para o estudo da liberação cutânea de fármacos incluem diversas técnicas em diferentes estágios do desenvolvimento e produção de formulações tópicas e transdérmicas. Estas técnicas podem ser divididas em procedimentos *in vivo* e *in vitro*. Os métodos *in vitro* constituem técnicas valiosas para a triagem e a medida dos fluxos, coeficientes de partição e coeficientes de difusão do fármaco da formulação. Estudos em laboratório *in vitro* deveriam reproduzir a condição *in vivo* e a pele humana seria a mais apropriada, mas devido a questões éticas e legais, variações quanto ao sexo, idade e região anatômica modelos animais são utilizados, sendo a pele suína a

mais relevante em substituição a humana devido a semelhanças histológicas e bioquímicas. Os testes de penetração e permeação cutânea nos permitem estimar a quantidade de fármaco na pele e a ocorrência de absorção percutânea. A determinação da concentração de fármacos na pele por extração direta do tecido requer remoção do excesso de formulação seguida de extração do ativo com solvente adequado. Um método analítico adequado, sensível e seletivo deve ser empregado para quantificação do fármaco extraído. Separação de epiderme e derme pode ser feita anteriormente à extração, a fim de quantificar o fármaco presente nas diferentes camadas da pele. Os testes preliminares focaram a validação do método de análise do fármaco anti-histamínico nas matrizes epiderme e derme, sendo empregada a cromatografia líquida de alta eficiência para esta finalidade. Obteve-se adequadas seletividade, precisão e exatidão para o método bioanalítico empregado. Os dados nos permitem dar continuidade aos testes visando à verificação da permeação e penetração cutânea do fármaco das formulações creme e gel em estudo. A importância da avaliação de fármacos na pele, para controle e desenvolvimento de formulações transdérmicas e dermatológicas é cada vez mais reconhecida. É notado um interesse da comunidade científica para estabelecimento de metodologias validadas e confiáveis que permitam entendimento do comportamento dos fármacos na pele, para otimização dessa via de administração, que pode oferecer algumas vantagens em relação a outras vias, e para comparação do desempenho biofarmacêutico de produtos tópicos dermatológicos. Além disso, com a recente publicação da RDC nº48 pela ANVISA, novas normas foram estabelecidas para os procedimentos de alteração pós-registro de medicamentos genéricos, novos e similares. No que se refere à alteração de excipientes em produtos semissólidos, a Resolução estabelece que as empresas devem apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição que apresenta alteração, além de incluir discussão relativa ao impacto dessas mudanças na taxa de permeação cutânea. Os testes de penetração e permeação cutânea não são muito comuns no segmento produtor de medicamento, assim a disponibilização destes estudos à sociedade proporciona desenvolvimento tecnológico e benefícios na promoção da qualidade e segurança de produtos farmacêuticos.