UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações,
aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica

Raquel Marcolongo

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Sílvia Storpirtis

São Paulo
2003

Raquel Marcolongo

Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos
regulatórios e perspectivas na área farmacêutica

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a. Dr^a. Sílvia Storpirtis
orientador/presidente

Prof^a. Dr^a. Valentina Porta
1^o. examinador

Prof. Dr. José Jesus Ribeiro Gomes de Pinho
2^o. examinador

São Paulo, _____ de _____.

“Para um apóstolo moderno, uma hora de estudo é uma hora de oração.”

Josemaría Escrivã

“A maravilhosa disposição e harmonia do universo só pode ter tido origem segundo o plano de um Ser que tudo sabe e tudo pode. Isto fica sendo a minha última e mais elevada descoberta.”

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

A elaboração desse trabalho envolveu a colaboração de várias pessoas sem as quais a sua realização teria sido prejudicada. Entre elas, quero agradecer especialmente:

À minha chefe, orientadora, professora, mentora e amiga, Prof^a. Dr^a. Sílvia Storpirtis, pela oportunidade, ensinamentos e excelente convívio ao longo dos anos;

Ao meu marido, Marcos Rogério, pelo apoio e incentivo constantes, pela ajuda com o xerox e o scanner e, principalmente, por entender o sacrifício do nosso convívio em tantos finais de semana e feriados;

Aos meus colegas da ANVISA, que sempre respeitaram e entenderam a minha ausência devido aos compromissos com esse trabalho e acreditaram na importância do mesmo;

Ao Dr. Geraldo Fenerich, pela amizade e ensinamentos transmitidos;

Às bibliotecárias Maria Luiza e Leila, pela elaboração da ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas;

Aos meus pais e irmãos, por acreditarem na minha capacidade para realização desse e de outros trabalhos;

Aos secretários, Bete, Jorge, Elaine e Benê pela atenção dispensada.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	v
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vii
Resumo	viii
Abstract	ix
I. Introdução	1
II. Objetivos	3
III. Histórico	4
IV. Fundamentos da dissolução	
1. Teoria da dissolução – formas farmacêuticas sólidas	8
2. Fatores que influenciam a dissolução.....	14
V. Ensaio de dissolução	
1. Aparatos previstos em compêndios oficiais	23
2. Dissolução de outras formas farmacêuticas	33
3. Desenvolvimento de um ensaio/teste de dissolução	38
4. Validação do método	46
VI. Comparação de perfis de dissolução	50
VII. Dissolução e biodisponibilidade	55
VIII. Aspectos regulatórios relativos à dissolução de medicamentos	67
IX. Perspectivas da dissolução de medicamentos na área farmacêutica ...	73
X. Referências bibliográficas	76
XI. Anexos	91

I. LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: análise de variância

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC: área sob a curva

BP: Farmacopéia Britânica

CEME: Central de Medicamentos

CIVIV: correlação *in vitro-in vivo*

C_{max}: concentração máxima

EMA: Agência europeia de avaliação de medicamentos

EHL: equilíbrio hidrofílico-lipofílico

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Agência norte-americana que regulamenta medicamentos, alimentos e cosméticos

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RE: Resolução específica

RENAME: Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais

SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

TGI: trato gastrointestinal

T_{max}: tempo em que ocorre a concentração máxima

TMD: tempo médio de dissolução

TRM: tempo de residência médio

USP: Farmacopéia dos Estados Unidos da América

UV: ultra-violeta

WHO: Organização Mundial da Saúde

II. LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Taxa de dissolução de ácidos fracos e seus sais sódicos	15
Tabela 2- Redução aparente na constante de dissolução (k) de comprimidos de prednisona contendo umidade variada em diferentes temperaturas	22
Tabela 3- Razões possíveis para o não estabelecimento de uma CIVIV	60
Tabela 4- Solubilidade das substâncias	64
Tabela 5- Principais atos normativos na área de medicamentos no Brasil na década de 90	69

III. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aparato da cesta	27
Figura 2. Aparato da pá	28
Figura 3. Aparato de cilindros recíprocos	29
Figura 4. Aparato de fluxo contínuo	30
Figura 5. Tipos e dimensões dos suportes para as formas farmacêuticas	30
Figura 6. Aparato da pá sobre disco	31
Figura 7. Aparato do cilindro rotatório	32
Figura 8. Eficiência da dissolução (ED)	54

RESUMO

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** São Paulo, 2003. 117p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de produtos quanto no controle de qualidade de rotina. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas, nos últimos anos o teste de dissolução vem sendo aplicado também a formas não sólidas, como suspensões, adesivos transdérmicos, supositórios e outras. Recentemente, com a discussão em torno dos medicamentos genéricos outros empregos do ensaio de dissolução tornaram-se importantes. A comparação de perfis de dissolução, por exemplo, é fundamental para evitar que todas as dosagens de um mesmo produto sejam submetidas a estudos de bioequivalência. Para efetuar a comparação de perfis de dissolução a legislação brasileira prevê o uso dos fatores f_1 e f_2 , equações matemáticas que visam o estabelecimento ou não da semelhança entre dois perfis. Um outro aspecto importante atualmente relacionado à dissolução é a Classificação Biofarmacêutica. Ela divide os fármacos em quatro categorias segundo sua solubilidade e permeabilidade. Para os fármacos classificados como classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade), acredita-se que possam ser isentos de estudos de bioequivalência, desde que os produtos apresentem também dissolução rápida. A legislação brasileira, seguindo uma tendência regulatória internacional, incorporou aspectos relativos à qualidade, que inclui dissolução, a sua regulamentação técnica atual, sendo que hoje a comprovação da qualidade é essencial para a obtenção de um registro de medicamento.

Palavras-chave: dissolução, desenvolvimento farmacotécnico, controle de qualidade, bioequivalência.

ABSTRACT

MARCOLONGO, R. **Drug products dissolution: principles, applications, regulatory aspects and perspectives in the pharmaceutical area.** São Paulo, 2003. 117p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

Dissolution testing is a very important tool in the pharmaceutical industry, so much in development as in routine quality control. Although it was first developed for solid dosage forms, in the last years it has been used for non-solid forms as suspensions, transdermal patches, suppositories and others. Recently, with the discussion concerning generics drug products, other uses for the dissolution test have become important. Dissolution profiles comparison, for instance, is essential to avoid performing bioequivalence studies in all strengths of a product. Brazilian regulation states that the dissolution profile comparison should be done using f_1 and f_2 factors, mathematical equations to establish the similarity or non-similarity between two profiles. Another important aspect concerning dissolution is the Biopharmaceutical Classification System. It divides the drugs in four categories based on solubility and permeability. It is said that class I drugs (high solubility and high permeability) could be waived from the bioequivalence study if the product shows also rapid dissolution. Brazilian regulation, following an international regulatory approach, has incorporated in the actual regulation quality aspects, including dissolution, and now quality proof is absolutely necessary for a drug product authorization.

Key words: dissolution, product development, quality control, bioequivalence.

I. INTRODUÇÃO

Dissolução pode ser definida de forma simplificada como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução nada mais é que um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste (Chowdary, 1987), no caso de cápsulas e comprimidos.

Formas farmacêuticas sólidas e sólidos dispersos/suspensos em líquidos devem passar por um processo de dissolução nos líquidos biológicos, notadamente do trato gastrointestinal, para que o fármaco possa ser absorvido e passe para a circulação sistêmica. Durante muitos anos o teste realizado para verificar a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica foi o de desintegração, o primeiro teste *in vitro* utilizado amplamente pela indústria farmacêutica, devido a seu baixo custo, rapidez e facilidade de execução (Khan, 1996). Com o passar do tempo, entretanto, ficou claro que apenas esse teste não era completamente adequado, uma vez que um comprimido pode ser rapidamente fragmentado em partículas menores que, por sua vez, podem não liberar o fármaco totalmente ou na velocidade adequada para estar disponível e exercer seu efeito (Poole, 1969). O teste de dissolução mostrou ser mais importante na indicação da efetividade clínica da formulação que o teste de desintegração (Potter, 1972), embora se acreditasse inicialmente que o tempo de desintegração estivesse diretamente relacionado com a disponibilidade biológica do fármaco (Wood, 1966).

Testes de dissolução *in vitro* são uma importante ferramenta de controle de qualidade em diferentes estágios de ciclo de vida de um

medicamento. Nos primeiros estágios do desenvolvimento farmacotécnico são úteis para identificar variáveis críticas na produção, escolher entre diferentes formulações, otimizá-las e fazer avaliações de risco, como no caso de formas de liberação controlada. Durante a fase de produção são importantes para liberação dos lotes e testes de estabilidade, uma vez que, dentro de certos limites, as características de dissolução de um produto devem manter-se constantes durante todo o período de validade do mesmo. Também são muito úteis para avaliar o impacto que certas mudanças, como equipamento ou local de fabricação, podem ter sobre o produto (FIP, 1996; Abuzarur-Aloul, 1997; Murthy, 1993; Brasil, 2003b, Manadas, 2002).

Outra aplicação dos estudos de dissolução muito utilizada atualmente é a isenção de estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência para algumas dosagens de um mesmo produto. Os estudos de bioequivalência são necessários, principalmente, para o registro de medicamentos genéricos. Quando se comprova que todas as dosagens de determinado produto apresentam perfis de dissolução semelhantes, e existe um estudo de bioequivalência que a comprova em relação a um produto de referência para uma das dosagens, geralmente a mais alta, as demais podem ser registradas também sem que haja a realização de novos estudo *in vivo* (Gibaldi, 1991; Brasil, 2003e).

Com os avanços da tecnologia e das pesquisas envolvendo liberação de fármacos, modernização dos testes e mais ênfase na previsibilidade de efeitos terapêuticos por meio dos testes *in vitro*, os testes de dissolução têm ganho cada vez mais popularidade. Apesar de terem sido introduzidos inicialmente como uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, atualmente os testes de dissolução fazem parte das monografias de quase todas as formas farmacêuticas sólidas (Khan, 1996).

No Brasil os ensaios de dissolução passaram a ser exigidos para o registro de medicamentos a partir de 1999, com a introdução dos medicamentos genéricos. Nesse sentido, torna-se interessante revisar e discutir os aspectos técnico-científicos e regulatórios relativos a esses

ensaios como forma de avaliar o “estado da arte” de tão importante ensaio *in vitro* na área das Ciências Farmacêuticas.

II. OBJETIVOS

Os objetivos da presente dissertação foram:

1. Realizar revisão bibliográfica visando compilar dados de forma clara e concisa sobre os fundamentos teóricos e as aplicações da dissolução de fármacos a partir de várias formas farmacêuticas;
2. Discutir os aspectos regulatórios relativos à dissolução de medicamentos, bem como a situação atual dos requerimentos de dissolução no Brasil;
3. Avaliar as perspectivas do emprego dos ensaios de dissolução na área farmacêutica.

III. HISTÓRICO

Um dos mais antigos artigos científicos sobre dissolução foi publicado em 1897 e é intitulado “A taxa de solubilização de substâncias sólidas em suas próprias soluções”. Os autores perceberam a importância do assunto e fizeram experimentos que os levaram a concluir que a velocidade de solubilização, de acordo com a lei da difusão, seria proporcional à concentração do filme de solução saturada que se forma ao redor da partícula sólida (camada de difusão) e à concentração do restante da solução (Noyes, 1897). A partir dessas observações, os autores foram capazes de sugerir uma equação que descrevesse o processo. Essa mesma equação ainda é base dos tratamentos matemáticos envolvidos na dissolução.

Nos anos de 1900 a 1903, Brunner e Tolloczko mostraram que a constante de proporcionalidade na equação de Noyes-Whitney depende da área e da estrutura da superfície exposta do sólido, da intensidade de agitação ou fluxo, da temperatura e do aparato experimental (Wagner, 1971). Em 1904, Nerst e Brunner utilizaram a lei de difusão de Fick para estabelecer uma nova relação entre a constante de proporcionalidade e o coeficiente de difusão do soluto, permitindo a estimativa da espessura da camada de difusão. Baseados nesse fato eles avançaram na idéia que todas as reações heterogêneas dependem da taxa de difusão do equilíbrio soluto/solução do filme que se forma imediatamente na interface (Abdou, 1989; Banakar, 1992; Wagner, 1971).

Em 1931, Hixson e Crowell desenvolveram um modelo matemático para descrever o processo de dissolução, a chamada “lei da raiz cúbica”, na qual a velocidade de dissolução de um sólido em um líquido é expressa

como função da área de superfície e da concentração. Ela está baseada nos seguinte princípios:

1. a dissolução acontece normalmente na superfície do sólido;
2. o mesmo efeito da agitação pode ser percebido em toda a superfície;
3. não há estagnação do líquido em qualquer parte;
4. a partícula sólida permanece intacta durante o processo de dissolução.

Entretanto, essa lei só se aplica a sistemas nos quais existe agitação (Hixson, 1931).

Klein foi o primeiro pesquisador a determinar a taxa de dissolução de um comprimido em 1932. Um ano depois, Elliott, utilizando o aparelho de Klein, publicou gráficos nos quais mostrava a quantidade de fármaco dissolvido em função do tempo a partir de comprimidos contendo cinco fármacos diferentes (Wager, 1971).

A Farmacopéia Helvética (Suíça), em 1934, foi o primeiro compêndio oficial a introduzir o teste de desintegração para comprimidos, que se tornou oficial na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia – USP) em 1950. *

Até o início da década de 50, os experimentos envolvendo dissolução estavam focados nas características físico-químicas dos fármacos, não incluindo, necessariamente, as formas farmacêuticas que os continham. A partir de então o foco de experimentação mudou para a avaliação dos efeitos da dissolução na atividade biológica dos produtos (ver capítulo XIV).

Em 1958, Higuchi e colaboradores examinaram os problemas da taxa de dissolução de sólidos em soluções reagentes, utilizando o método de reações químicas simultâneas e difusão (SCRD). Esse foi um estudo teórico e experimental sobre a influência das bases e tampões na dissolução de sólidos acídicos. O método empregado utilizava o modelo de Nerst e Brunner e assumia a existência de gradientes de concentração não lineares em uma única camada de difusão. Eles mostraram, então, que a complexa equação a que chegaram poderia ser reduzida a uma forma bem mais

* MARQUES, M.R.C. (Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia). **Comunicação pessoal**, 2002.

simples, sob certas circunstâncias, que poderia ser determinada considerando as constantes de dissociação dos ácidos e bases envolvidos em um sistema (Wagner, 1971).

Na década de 60 foram descritos os primeiros aparelhos, automáticos ou não, para a realização dos ensaios de dissolução. Nessa mesma época foram publicados vários artigos sobre diversos aspectos relacionados com a dissolução, como novas equações, formas anidras e solvatos, polimorfos, tamanho de partículas, utilização de matrizes e polímeros, entre outros (Wagner, 1971).

Após séries de decisões comparando vários métodos, as especificações do método do cesto rotativo foram oficialmente aceitas. Em 1970, a USP (edição XVIII) publica o primeiro teste de dissolução e, em 1975 (edição XIX), recomenda dois aparelhos: aparato 1 (cesta) e aparato 2 (pá).*

Seguiu-se uma década de estudos em crescimento exponencial. No entanto, com a elaboração e análise de relatórios de diferentes fontes, verificou-se a existência de dois grandes problemas (Manadas, 2002):

1. diferentes laboratórios apresentavam resultados distintos em relação a ensaios de dissolução efetuados sobre a mesma forma farmacêutica;
2. o cesto rotativo era inadequado aos ensaios de dissolução de várias formas farmacêuticas.

As variáveis independentes envolvidas nos métodos de dissolução foram, então, estudadas e classificadas por diversos investigadores. Estas variáveis indesejadas incluíam: vibração, alinhamento, geometria do sistema, agitação, local de amostragem e muitas outras (Manadas, 2002).

Inicialmente, a USP optou pela adoção de valores unitários para tomada de decisões sobre a dissolução, como ocorre até hoje na Farmacopéia Britânica (British Pharmacopoeia – BP). Mais tarde, em 1977,

* MARQUES, M.R.C. (Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia). **Comunicação pessoal**, 2002.

decidiu-se mudar para valores médios, adotando-se, então, o conceito de lote (Grady, 1996).

Em meados dos anos oitenta, as variáveis mais importantes estavam já exaustivamente estudadas e compreendidas e era corrente a obtenção de resultados coerentes de laboratório para laboratório, o que foi também fruto do esforço dos fabricantes de equipamentos (Manadas, 2002).

A medida que novos fármacos eram estudados vários outros problemas surgiram, nomeadamente a saturação dos 900 mL de meio, indicados oficialmente para os fármacos com solubilidade muito baixa. Este fato levou ao desenvolvimento do método de fluxo contínuo (Manadas, 2002).

Em 1990, a USP (edição XXII) incorpora três aparelhos para a dissolução de formas transdérmicas e em 1995 (edição XXIII) mais dois aparelhos, para formas de liberação prolongada.*

Durante os anos 90 foram elaborados diversos guias pela FDA, FIP e EMEA abrangendo a maioria dos aspectos dos ensaios de dissolução (Manadas, 2002).

Na edição de 1970 a USP apresentava testes de dissolução em apenas 12 monografias. Esse número aumentou para 60 em 1980, 462 em 1990 e 630 em 2002.*

* MARQUES, M.R.C. (Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia). **Comunicação pessoal**, 2002.

VI. FUNDAMENTOS DA DISSOLUÇÃO

1. TEORIA DA DISSOLUÇÃO – FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

A taxa de dissolução de um fármaco a partir do estado sólido é definida como a quantidade de fármaco que passa para solução, por unidade de tempo, sob interface líquido/sólido, temperatura e composição do solvente padronizados. Em Biofarmacotécnica, taxa de dissolução normalmente se refere à taxa pela qual um fármaco se dissolve a partir de uma forma farmacêutica intacta ou seus fragmentos e partículas formados durante o teste. Os termos solubilização ou taxa de dissolução podem ser usados com o mesmo significado, embora a maioria dos autores prefira o último (Banakar, 1992).

Existem relatadas na literatura (Abdou, 1989, Banakar, 1992) muitas outras teorias que explicam os processos de dissolução em diversas situações. Optou-se, entretanto, por exemplificar-se apenas uma, mais amplamente aceita (Abdou, 1989, Banakar, 1992).

Dissolução intrínseca e modelo da camada de difusão

A taxa de dissolução intrínseca é determinada em substâncias puras, ou de alto teor de pureza, normalmente sob condições *sink* (isto é, em meio de dissolução com concentração do fármaco equivalente a até 10% da concentração de saturação), utilizando um procedimento padrão, no qual a geometria do sistema é fixa e mantida constante, e empregando um disco ou *pellet* de área de superfície constante. Frequentemente é utilizado o aparato do disco rotatório (*rotating disk*) (Kuu, 1989). Usualmente, sob essas condições, a relação obtida quando se plotam os dados de quantidade

dissolvida x tempo é linear e a inclinação da reta (*slope*) é igual a taxa de dissolução nas unidades de peso por unidade de tempo. Considerando-se que a área de superfície exposta é conhecida, a taxa de dissolução intrínseca pode ser expressa como massa dissolvida por área por tempo (por exemplo: mg/cm²/h). Para reduzir as dificuldades oriundas de irregularidades na superfície tem-se utilizado apenas uma superfície de um disco achatado preparado comprimindo-se a substância em alta pressão (Wagner, 1971; Chowdary, 1987).

A taxa de dissolução de uma substância em um líquido é governada por parâmetros físicos como área de superfície, forma da partícula e solubilidade da substância no líquido. A dissolução pode ser considerada uma reação que resulta na transferência de massa e pode ser descrita matematicamente pela lei de Noyes-Whitney e expressa como:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C_t) \quad \text{Equação 1}$$

em que:

$$\frac{dC}{dt} = \text{taxa de dissolução}$$

k = constante com dimensão 1/tempo. É a constante de proporcionalidade ou constante de dissolução e obedece a cinética de primeira ordem

C_s = solubilidade da substância no solvente (ou concentração de saturação)

C_t = concentração do soluto no tempo t .

Incorporando a área de superfície à equação 1 tem-se:

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S (C_s - C_t) \quad \text{Equação 2}$$

em que S é a área de superfície do sólido.

Considerando-se a espessura da camada de difusão h formada ao redor da partícula sólida, incorporando-se a primeira lei da difusão de Fick e expandindo-se a equação 2 para incluir o coeficiente de difusão D e o volume do meio v tem-se:

$$\frac{dC}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (C_s - C_t) \quad \text{Equação 3}$$

em que h é a espessura da camada de difusão.

A equação 3 descreve a cinética de dissolução de primeira ordem, o que significa que se os valores logarítmicos de concentração forem plotados *versus* o tempo, será obtida uma linha reta, cuja inclinação será a constante de dissolução. Isso acontece em condições não *sink*, uma vez que a taxa de dissolução é influenciada pelo gradiente de concentração ($C_s - C_t$).

Na equação 3, caso o volume seja consideravelmente grande, de tal forma que $C_t \ll C_s$ (tipicamente menos que 10%), considera-se que a condição *sink* está mantida. Nesse caso, o gradiente de concentração estaria reduzido a C_s , que é constante, e a equação resultante é:

$$\frac{dC}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} C_s \quad \text{Equação 4}$$

Caso o volume e a área de superfície sejam mantidos constantes então:

$$\frac{dC}{dt} = K \quad \text{Equação 5}$$

em que K incorpora todas as constantes da equação 4.

A equação 5 prevê, consequentemente, a constante da taxa de dissolução em condições *sink* e representa um processo cinético de ordem zero.

Hixson e Crowell modificaram a equação 2 para permitir as mudanças na área de superfície que, normalmente, ocorrem durante o processo de dissolução, representando a taxa de aparecimento do soluto na solução; multiplicando-se cada lado por v e considerando $K_3 = k_1 \cdot v$, tem-se:

$$\frac{dm}{dt} = K_3 S (C_s - C) \quad \text{Equação 6}$$

Assumindo-se que m é a massa da partícula não dissolvida em um tempo t , m_s é a massa de sólido necessária para saturar o volume V de um solvente a uma dada temperatura, e que m_0 é a massa inicial da partícula, a equação torna-se:

$$V \frac{dm}{dt} = -K_3 S (m_s - m_0 + m) \quad \text{Equação 7}$$

Hixson e Crowell incorporaram, então, a primeira lei da difusão de Fick na equação 7. Eles também admitiram que a área de superfície poderia alterar-se com o tempo e assumiram que $s=km^{2/3}$, em que k é uma constante que contém um fator de forma e densidade da partícula. Então por integração sob a condição de que m é igual a m_0 no tempo zero, tem-se:

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = \left(\frac{4\pi\rho\eta}{3} \right)^{1/3} \frac{DC_s}{h\rho} t \quad \text{Equação 8}$$

em que:

m_0 = massa inicial da partícula

m = massa da partícula num tempo t

ρ = densidade da partícula

η = viscosidade

D = coeficiente de difusão

C_s = solubilidade

h = espessura da camada de difusão

Incorporando todas as constantes da equação 8 na constante K , tem-se:

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = Kt \quad \text{Equação 9}$$

Essa é a “lei da raiz cúbica” de Hixson e Crowell para dissolução.

Cabe ressaltar que a aplicabilidade da equação 9 se limita a casos em que a partícula é esférica e o meio de dissolução submetido à agitação para manutenção da homogeneidade (Storpirtis, 1999a).

Originalmente, a lei da raiz cúbica foi desenvolvida para uma única partícula. Entretanto, seu uso tem sido estendido para sistemas multiparticulados, assumindo-se um sistema de N partículas, de mesmo tamanho com raio r e área de superfície total A , e considerando número constante de partículas:

$$A = NS = K_1 N m^{2/3} = K_2 m^{2/3} \quad \text{Equação 10}$$

Substituindo-se a equação 10 na equação 7 e assumindo-se que a quantidade de amostra utilizada é igual à quantidade necessária para saturar a solução, então:

$$V \frac{dm}{dt} = k_3 m^{5/3} \quad \text{Equação 11}$$

e integrando-se com a condição que $m=m_0$ no tempo zero:

$$m^{-2/3} - m_0^{-2/3} = k_4 t \quad \text{Equação 12}$$

em que $k_4=k_3V$.

A equação 12 é a lei da raiz cúbica para sistemas multiparticulados sob condições não *sink*.

Quando se assume a existência de condições *sink*, onde $C \ll C_s$ ou $m \ll m_s$, então:

$$\frac{dm}{dt} = -k_5 m^{2/3} \quad \text{Equação 13}$$

em que k_5 contém v e m_s .

Quando a equação 13 é integrada, assumindo-se $m=m_0$ no tempo zero, tem-se:

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_6 t \quad \text{Equação 14}$$

em que $k_6=k_5$ e incorpora a constante da taxa de dissolução intrínseca, solubilidade, densidade e fatores de forma para o fármaco sendo testado.

Consequentemente, sob condições *sink*, em que a concentração de um fármaco pouco solúvel no meio de dissolução é essencialmente constante, a plotagem de $m^{1/3}$ versus t deverá fornecer uma linha reta com inclinação da reta k_6 .

Fármacos com diferentes tamanhos de partículas, ou seja, áreas de superfície variadas, diferirão quanto ao perfil de dissolução para uma mesma massa. Essa diferença evidentemente irá afetar a constante k_6 e, portanto, a diferença poderá ser utilizada como um índice de características de dissolução para os fármacos durante os primeiros estágios de desenvolvimento de um produto (Abdou, 1989).

Apesar de sua popularidade, o modelo da camada de difusão recebe muitas críticas. Alguns pesquisadores questionam, inclusive, os valores geralmente obtidos para a espessura da camada de difusão (20 a 50 μ), considerados fisicamente improváveis. O modelo também assume que a difusão é o único processo de transporte de moléculas e que o filme ao redor das partículas mantém-se constante, entretanto alguns estudos já mostraram que existe turbulência e movimento nesse filme (Abdou, 1989).

Condições *sink*

A definição de condições *sink* pode variar de acordo com a fonte bibliográfica. O *Pharmacopeial Forum* de 1981 as definia como 3 vezes o volume de saturação dentro de uma faixa de 500-1000 mL. Entretanto, atualmente, aceita-se que um volume de 5 a 10 vezes o necessário para saturação seja suficiente para manter as condições *sink* (Abdou, 1989).

Devido às condições *sink in vivo*, os estudos para determinar as taxas de dissolução *in vitro* devem ser conduzidos em condições *sink*. Isso normalmente é obtido com a utilização de grande volume de meio de dissolução (Abdou, 1989). Existem relatos na literatura de mecanismos para manter as condições *sink* durante todo o teste de dissolução. Esses

mecanismos partem do princípio que o fármaco dissolvido deve ser removido do meio a fim de evitar acúmulo, de forma análoga ao que acontece no organismo. Isso pode ser obtido com a utilização de uma fase orgânica, que atua como um reservatório para o fármaco, ou por meio da adição de tensoativos (Gibaldi, 1967).

Embora muita ênfase seja dada às condições *sink*, há quem acredite que sua importância está relacionada ao estabelecimento de constantes físicas, como a taxa de dissolução intrínseca, mas que testes de dissolução poderiam ser conduzidos em meios com concentração igual até 80% da concentração de saturação, o que deixaria o teste mais lento cerca de 5 a 10 minutos (Grady, 1996).

2. FATORES QUE INFLUENCIAM A DISSOLUÇÃO E OS RESULTADOS DO TESTE

Inúmeras são as variáveis que podem modificar os resultados de um ensaio de dissolução. Todas devem ser consideradas, mas algumas devem ser rigorosamente monitoradas para obtenção de resultados confiáveis. Vários dos fatores mencionados a seguir são interdependentes, o que faz com que sua análise seja bastante complexa.

Relacionados com o fármaco e formulação

- ***Solubilidade***: é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto. É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (Abdou, 1989; Storpirtis, 1999a). Pode ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, seguido de agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido (Manadas, 2002).
- ***Tamanho de partícula***: um fármaco dissolverá mais rápido quanto maior for a sua área de superfície, ou seja, quanto menor for o tamanho de

suas partículas. Por essa razão, muitos fármacos se encontram micronizados, de forma a facilitar a sua dissolução e, conseqüentemente, sua absorção. Entretanto, existem alguns casos em que a diminuição do tamanho das partículas não apresenta vantagens para a absorção. Nos casos em que há degradação do fármaco nos líquidos gástricos, a redução do tamanho das partículas é contra-indicada (Levy, 1963). Outros fatores que também exercem influência na área de superfície são a forma da partícula e sua densidade (Abdou, 1989).

- **Natureza química:** estado amorfo, cristalino e a existência de polimorfos (cristais com arranjos espaciais diferenciados que apresentam diferentes propriedades físicas) são alguns dos fatores a se considerar. Geralmente, substâncias amorfas são mais solúveis que as cristalinas, assim com substâncias anidras são mais solúveis que as hidratadas do mesmo fármaco (Gibaldi, 1991; Yates, 1992). A formação de sais (principalmente sódicos e potássicos) é um recurso muito utilizado para aumentar a solubilidade de um ácido fraco, como pode ser observado pelos dados da tabela 1. O mesmo acontece com sais ácidos de bases fracas, mas também é possível a formação de um sal pouco solúvel (Gibaldi, 1991). A formação de ésteres geralmente leva a uma redução na dissolução (Yates, 1992). Outro fator a ser considerado é a presença de impurezas (Storpiertis, 1999a).
- **Forma farmacêutica:** cápsulas de gelatina, de modo geral, rompem-se rapidamente expondo seu conteúdo aos líquidos do TGI, mas a tecnologia de fabricação e os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado. A dissolução de comprimidos depende, primariamente, da desintegração do comprimidos e dos grânulos (para aqueles comprimidos que desintegram). Comprimidos revestidos, sejam eles de revestimento entérico ou não, devem ter o revestimento rompido antes

que possam sofrer desintegração e posterior dissolução (GIBALDI, 1991).

Tabela 1- Taxa de dissolução de ácidos fracos e seus sais sódicos

Composto	pKa	Taxa de dissolução (mg/100min/cm ²)		
		HCl 0,1N	Fosfato 0,1 M	Borato 0,1 M
		pH 1,5	PH 6,8	PH 9,0
Ácido Benzoico	4,2	2,1	14	28
Sal sódico		980	1770	1600
Fenobarbital	7,4	0,24	1,2	22
Sal sódico		~ 200	820	1430
Ácido salicílico	3,0	1,7	27	53
Sal sódico		1870	2500	2420
Sulfatiazol	7,3	< 0,1	~ 0,5	8,5
Sal sódico		550	810	1300

Ref: GIBALDI, 1991.

- **Excipientes:** praticamente todos os excipientes envolvidos na formulação exercem alguma influência na dissolução, seja ela negativa ou positiva. Lubrificantes insolúveis, por exemplo, retardam o processo de dissolução, assim como a utilização de goma na granulação úmida (conforme aumenta a concentração utilizada, diminui a dissolução). Já o aumento da concentração de amido que atua como diluente e desintegrante, tende a facilitar a dissolução (Wood, 1966; Abdou, 1989). Os diluentes, na realidade, podem aumentar ou diminuir a taxa de absorção conforme suas próprias características físico-químicas. A utilização de polímeros hidrossolúveis e gelatina como ligantes tem mostrado um aumento nas taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis (Gibaldi, 1991, Banakar, 1992). Um outro fator a ser considerado é a adsorção do fármaco a componentes da formulação (Banakar, 1992).
- **Tecnologia de fabricação:** o tipo de granulação utilizada, via seca ou via úmida tem impacto significativo na dissolução. Há relatos, por exemplo,

em que foi possível aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis utilizando a técnica de *spray-drying* para aplicar uma solução diluída de solvente ao fármaco contendo desintegrantes adequados (Takeuchi, 1987). De modo geral, a granulação úmida favorece a dissolução de fármaco pouco solúveis por conferir a eles características mais hidrofílicas (Abdou, 1989). A força de compressão é uma variável complexa que pode afetar a dissolução de diferentes formas. Uma das possíveis respostas para essa questão foi apresentada por Smith, que afirma que quando as partículas tendem a se ligar durante o processo de compressão, a dissolução pode diminuir. Por outro lado, quando as partículas não se ligam, a taxa de dissolução pode aumentar. Em outras palavras, significa que a taxa de dissolução depende das mudanças no tamanho de partícula ou de área de superfície durante o processo de compressão (Smith, 1971). O comportamento da dissolução frente a comprimidos produzidos utilizando diferentes forças de compressão varia conforme a formulação e as características de seus componentes (Khan, 1972).

Relacionados com o equipamento

- ***Aparato utilizado:*** é reconhecido que os aparatos oferecem condições de trabalho diferentes dependendo do seu mecanismo. Consequentemente, parâmetros como velocidade de agitação e meio de dissolução diferem significativamente de aparato para aparato (Banakar, 1992).
- ***Geometria do sistema:*** o eixo do elemento de rotação (cesta ou pá) deve coincidir em todos os pontos com o eixo central da cuba, sendo permitido no máximo um desvio de ± 2 mm, desde que isso não afete a velocidade de agitação (Pezoa, 1990). O ideal é que as hastes rodem sem excentricidade (sem se desviar desse eixo) perceptível (ou

significativa). De modo geral, desvios superiores aos citados causam um aumento na taxa de dissolução (Banakar, 1992).

- **Vibração do sistema:** o ideal é que não haja nenhum tipo de vibração no sistema, uma vez que ela pode alterar o fluxo laminar e introduzir energia dinâmica indesejável, o que, eventualmente, pode causar mudanças significativas na cinética de dissolução de alguns produtos (Pezoa, 1990). Por isso, os aparelhos devem ser posicionados em bancadas niveladas e livres de vibração oriunda de outros equipamentos (Vankel, 1999).
- **Velocidade de agitação:** a taxa de dissolução é diretamente afetada pela velocidade de agitação, uma vez que a espessura da camada de difusão é inversamente proporcional à velocidade de agitação (Banakar, 1992). Velocidades de agitação baixa e alta podem ser utilizadas para notar diferenças dependendo da formulação a ser testada (Wood, 1966), já que vários fatores e as características de cada formulação podem influenciar a extensão em que a velocidade de agitação afeta a dissolução (Abdou, 1989). Uma variação de 4-5% nas velocidades é permitida pelas farmacopéias americana e britânica.
- **Posição da haste:** devem ser observadas as especificações farmacopéicas para posicionamento da haste dentro da cuba, obedecendo-se os limites estabelecidos, já que o mau alinhamento pode causar distúrbios tão significativos no fluxo, que a taxa de dissolução pode variar $\pm 25\%$ de teste para teste (Banakar, 1992).
- **Posição e método de amostragem:** a posição de amostragem pode interferir em maior ou menor grau nos resultados da dissolução dependendo do tamanho das partículas de desintegração do produto e da diferença de densidade entre as partículas e o meio de dissolução. As farmacopéias trazem a indicação de qual é o local mais apropriado para retirar alíquotas do meio de dissolução (Pezoa, 1990). A introdução de

coletores de amostra também pode causar modificações na hidrodinâmica do sistema (Banakar, 1992).

- ***Dispositivo para formas farmacêuticas que flutuam:*** é permitido o uso de um dispositivo para auxiliar que formas farmacêuticas que tendem a flutuar (principalmente cápsulas) permaneçam no fundo da cuba de dissolução. Normalmente essas peças são de aço inoxidável. Embora a hélice seja a forma mais utilizada, existem outras que podem ser aplicadas sem que haja nenhum prejuízo ao processo de dissolução (Soltero, 1989).

Relacionados ao meio de dissolução

- ***Volume:*** o volume apropriado do meio de dissolução depende principalmente da solubilidade do fármaco. De forma a minimizar os efeitos do gradiente de concentração e manter as condições *sink*, a concentração do fármaco não deve exceder 10-15% da sua solubilidade máxima no meio selecionado. Para a maioria dos fármacos, com exceção daqueles pouco solúveis, cerca de 1 litro de meio é suficiente (Abdou, 1989).
- ***Presença de ar/gases:*** a presença de gases dissolvidos no meio de dissolução pode gerar vários problemas. Eles podem afetar o pH e impedir o fluxo adequado do meio de dissolução, provocar mudanças no movimento das partículas e diminuir o contato entre o líquido e o sólido formando pequenas bolhas na superfície da forma farmacêutica, uma vez que os gases podem formar bolhas durante mudanças de temperatura (Vankel, 1999; Pezoa, 1990). A solubilidade de gases no meio de dissolução também depende da temperatura. O meio pode ser devidamente desaerado/ desgasificado por aquecimento a 45°C seguido por filtração a vácuo, por sonificação a 37°C, por ebulição seguida de

esfriamento da água, ou por borbulhamento de gás hélio no meio (Pezoa, 1990; Qureshi, 1995).

- **Presença de bolhas de ar:** as bolhas de ar não têm relação com a presença de gases no meio de dissolução e podem aparecer em duas situações quando se utiliza o aparato da cesta, ao descer a cesta no meio pode-se formar uma bolha no fundo da mesma ou ao redor da forma farmacêutica prejudicando a dissolução (Vankel, 1999).
- **pH:** o pH no trato gastrointestinal (TGI) varia entre 1,0 a 7,8. Dessa forma, a escolha do pH do meio deve considerar, principalmente, o tipo de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (imediata ou não) e o sítio de absorção do mesmo. Nem sempre o pH que favorece a absorção é aquele em que o fármaco melhor se dissolve (Storpiertis, 1999a). Permite-se uma variação de 0,05 unidades em relação ao especificado no teste de dissolução de cada monografia. Apesar de combatida por alguns, a utilização de água como meio de dissolução se justifica principalmente porque ela não exerce nenhuma ação corrosiva no equipamento e apresenta freqüentemente resultados comparáveis àqueles obtidos quando se utiliza um meio ácido (Abdou, 1989).
- **Evaporação do meio:** pode ser minimizada aquecendo-se o meio a 37°C antes de introduzi-lo na cuba de dissolução.
- **Temperatura:** normalmente temperaturas elevadas favorecem a dissolução e a solubilidade do fármaco, dessa forma, recomenda-se que a temperatura do teste seja monitorada para não permitir grandes variações, no máximo meio grau, da temperatura considerada adequada (geralmente 37°C).
- **Viscosidade:** de modo geral, quanto maior for a viscosidade do meio, mais lenta será a dissolução, uma vez que as moléculas dissolvidas têm

seu trânsito dificultado pela viscosidade, principalmente nos processos controlados por difusão (Banakar, 1992).

- **Força iônica/pressão osmótica:** essas duas variáveis estão intimamente relacionadas. Geralmente um aumento nos valores de força iônica ou pressão osmótica favorecem a dissolução (Abuzarur-Aloul, 1997; Khan, 1996).
- **Tensoativo:** os tensoativos orgânicos (sais biliares) normalmente são aniônicos ou não iônicos, com valores de EHL (equilíbrio hidrofílico-lipofílico) entre 16 e 20 (Abuzarur-Aloul, 1997). Dessa forma, a opção pelo uso de tensoativos pode levar esses fatores em consideração, quando se deseja aproximar o teste *in vitro* da situação *in vivo*. Os tensoativos diminuem a tensão superficial entre o sólido e o meio de dissolução favorecendo a dissolução, e podem ser utilizados mesmo abaixo da concentração micelar crítica (Abdou, 1989).

Relacionados com o meio ambiente

- **Condições de estocagem:** durante a estocagem o produto pode passar por mudanças nas suas características físico-químicas que podem, de alguma forma, afetar o seu desempenho *in vitro* e *in vivo* (Rodrigues, 1999). Por isso é importante que o produto seja mantido nas condições indicadas pelo fabricante. Um outro aspecto muito importante em relação à estocagem é a embalagem, que deve proteger o produto da melhor forma possível (Murthy, 1993). O grau em que os produtos podem ser afetados pela estocagem depende dos componentes da formulação. Um dos principais fatores que afetam a dissolução de produtos estocados é a umidade presente antes da compactação e a sensibilidade dos excipientes a ela (Abdou, 1989). Na tabela 2 encontram-se exemplos do impacto da umidade na dissolução de comprimidos.

Tabela 2- Redução aparente na constante de dissolução (k) de comprimidos de prednisona contendo umidade variada em diferentes temperaturas

Temperatura (°C)	Umidade (%)	K
25	5,60	0,0091
25	4,77	0,0049
40	5,41	0,0165
40	4,64	0,0092
40	4,12	0,0055
40	3,54	0,0037
50	3,10	0,0038

Ref: ABDON, 1989.

Relacionados com o método analítico

- ***Método de filtração:*** os filtros utilizados não devem absorver o fármaco, nem liberar partículas de material para a solução (Pezoa, 1990).
- ***Método analítico:*** deve estar validado para o procedimento. A grande maioria das monografias especifica que pode ser utilizado método espectrofotométrico, embora tenha aumentado o número de métodos cromatográficos, principalmente CLAE.

V. ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

1. APARATOS PREVISTOS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS

Grande número de aparatos de dissolução encontram-se descritos na literatura (Marshall, 1969; Tingstad, 1970; Lin, 1970; Beyer, 1971; Khalil, 1971; Johnson, 1974; Needham, 1974; Bathe, 1975; Groves, 1975; Carstensen, 1986), entretanto apenas alguns passaram por exames críticos para atestar sua validade.

O primeiro aparato automático de dissolução foi descrito em 1962 por Schroeter e Wagner (Wagner, 1971).

O primeiro aparato de dissolução adotado oficialmente foi o da cesta (*rotating basket*) pela USP em 1970. E em 1975, dois aparelhos se tornam oficiais, aparatos 1-cesta e 2-pá, que são até hoje os equipamentos mais utilizados. Entretanto, os dois métodos apresentam algumas limitações. Por exemplo, no aparato 1 pode ocorrer bloqueio parcial das aberturas da cesta durante o teste de dissolução devido à deposição de filme de revestimento ou outros materiais, podendo levar a resultados incorretos.

O aparato da cesta (figura 1) está previsto em todas as farmacopéias consultadas (brasileira, britânica, européia, japonesa e americana), apresentando pequenas variações quanto às especificações (dimensões, capacidade, etc). O aparato consiste de:

1. uma cuba cilíndrica de vidro (boro-silício) com fundo arredondado ou de algum outro material transparente, não reagente e que não interfira no teste de nenhuma maneira, com uma cobertura que evite a evaporação do meio de dissolução, mas permita a coleta de amostras e a passagem da haste e do termômetro ;
2. um motor ligado a um dispositivo regulador de velocidade;

3. uma haste rotatória de aço inoxidável ou coberta por algum material não reativo;
4. uma cesta cilíndrica de aço inoxidável ou outro material não reagente (por exemplo ouro);
5. um banho de água quente mantido a temperatura constante.

O aparato da cesta é também denominado aparato 1 (I) nas farmacopéias americana, britânica e japonesa.

A especificação da cesta pode ser em *mesh*, que refere-se ao número de aberturas por polegada de tela, ou em *micron*, que se refere ao tamanho da maior partícula que a tela permite passar. Números altos de *mesh* significam aberturas menores ou menor número de *micra*. Entretanto, como a tela pode ser fabricada com materiais de diferentes diâmetros, o mesmo número de *mesh* não reflete, necessariamente, a mesma *micra* (Vankel, 1999).

Esse aparato tem a vantagem de confinar a forma farmacêutica a uma área limitada, enquanto a mantém imersa no meio. Isso é essencial para conseguir uma melhor reprodutibilidade do método. Também é vantajoso para cápsulas que tendem a flutuar e podem ter a superfície em contato com o meio reduzida (Abdou, 1989). A principal desvantagem, já citada, é a deposição de material na tela.

O aparato da pá (figura 2) também está previsto em várias farmacopéias e é composto basicamente pelos mesmos elementos que o da cesta, exceto que a cesta é substituída por uma pá, composta de uma haste e duas lâminas formando um ângulo de 180 graus. É denominado aparato 2 (II) nas farmacopéias americana, britânica e japonesa.

Quando cápsulas são testadas pelo método da pá elas tendem a flutuar, gerando resultados não reprodutíveis. Para contornar esse problema as farmacopéias recomendam a utilização de uma pequena peça helicoidal de material não reativo que faz com que a cápsula afunde (Murthy, 1993). Existem, entretanto, algumas desvantagens ou dificuldades associadas a essas hélices (Vankel, 1999):

- hélices de vidro são difíceis de se produzir e as hélices metálicas podem apresentar algum grau de reação com o meio de dissolução;
- excipientes derivados de gomas podem aderir-se à hélice dificultando o processo de dissolução;
- a falta de uma definição precisa sobre a peça leva a diferenças significativas nas dimensões de cada forma farmacêutica quando presa à hélice;
- há variações aleatórias em relação à posição e movimentação da forma farmacêutica presa à hélice.

A USP estabelece, ainda, testes de adequação a serem conduzidos nos aparatos com comprimidos calibradores de prednisona (desintegrantes) e ácido salicílico (não desintegrantes), sendo que eles são considerados adequados se os resultados obtidos estiverem dentro dos limites especificados para cada calibrador. O uso generalizado dos padrões de calibração tem servido para a qualificação universal, pelo menos para os métodos da cesta e pá (Qureshi, 1995; Manadas, 2002).

O aparato 3 da USP, cilindros recíprocos (figura 3), é baseado no aparelho de desintegração no qual a forma farmacêutica fica suspensa em um tubo que se move através do meio. Em determinados intervalos de tempo o meio é trocado. O aparato consiste em:

1. uma série de cilindros de vidro e telas feitas de material não reagente e não absorvente colocadas nas partes superior e inferior dos cilindros;
2. uma cuba ou cubas horizontalmente ligadas;
3. um motor;
4. um banho de água quente.

O aparato de célula de fluxo (figuras 4 e 5), previsto nas farmacopéias americana (aparato 4 na USP, onde constam dois modelos de diferentes tamanhos), britânica (aparato III), européia e japonesa, consiste em um sistema no qual o meio de dissolução é impulsionado para cima passando pela forma farmacêutica presa na célula, e é composto pelos seguintes elementos:

1. reservatório para o meio de dissolução;

2. uma bomba para impulsionar o meio através da célula;
3. uma célula de fluxo de material transparente e inerte, montada verticalmente com um sistema de filtro para evitar a passagem de partículas não dissolvidas;
4. um banho de água quente.

Existem algumas vantagens e desvantagens associadas ao aparato de célula de fluxo. As principais vantagens são: condições de saturação (*sink*) infinitas para fármacos de baixa solubilidade; facilidade para mudanças de pH durante o teste; tempo mínimo de permanência, evitando assim problemas de produtos de degradação durante a dissolução; é um sistema aberto adaptável a níveis controlados como sistema fechado; facilidade na coleta de amostras e automação do teste; adaptável aos calibradores USP. Por outro lado, algumas das desvantagens são: a necessidade de grandes volumes de meio, a validação do fluxo é complicada, podem surgir dificuldades com filtros entupidos e a falta de um protocolo de calibração (Vankel, 1999).

Normalmente o fluxo empregado varia de 8 a 50 mL/min (Manadas, 2002).

O aparato da pá sobre disco (figura 6), previsto nas farmacopéias americana (aparato 5), britânica e europeia, é destinado às formas transdérmicas de liberação de fármacos (adesivos transdérmicos). Ele funciona como o aparato da pá e contém um disco de aço inoxidável para fixação do sistema transdérmico no fundo da cuba. O disco deve manter o sistema transdérmico esticado paralelamente à pá, com a superfície de liberação do fármaco voltada para cima. Outros dispositivos, como a célula de extração prevista nas farmacopéias europeia e britânica, podem ser utilizados desde que não interfiram no teste. Ao contrário dos outros aparatos cuja temperatura deve ser mantida em $37 \pm 0,5$ °C, nesse caso a temperatura indicada é $32 \pm 0,5$ °C.

Um outro aparato indicado para testes de dissolução em sistemas transdérmicos é o cilindro rotatório (figura 7), aparato 6 da USP, também previsto pelas farmacopéias europeia e britânica, no qual a haste com a pá é

substituída por um cilindro rotatório onde é colocado, na sua parte externa, o sistema transdérmico. A temperatura deve ser mantida em $32 \pm 0,5$ °C.

Existe ainda mais um aparato previsto na USP denominado suportes recíprocos (aparato 7), que utiliza um sistema similar ao dos cilindros recíprocos com modificações para colocação do sistema transdérmico.

Figura 1. Aparato da cesta (reproduzido da Farmacopéia Brasileira, quarta edição).

Figura 2. Aparato da pá (reproduzido da Farmacopéia Brasileira, quarta edição).

Figura 3. Aparato de cilindros recíprocos (todas as medidas em mm, reproduzido da USP XXIV).

Figura 4. Aparato de fluxo contínuo, modelo grande (todas as medidas em mm, reproduzido da USP XXIV).

Figura 5. Tipos e dimensões (em mm) dos suportes para as formas farmacêuticas (reproduzido da USPXXIV).

Figura 6. Aparato da pá sobre disco (todas as medidas em mm, reproduzido da USP XXIV).

Figura 7. Aparato do cilindro rotatório (todas as medidas em cm, reproduzido da USP XXIV).

2. DISSOLUÇÃO DE OUTRAS FORMAS FARMACÊUTICAS

Muito embora o teste de dissolução tenha sido inicialmente desenvolvido e seja reconhecidamente importante para as formas farmacêuticas sólidas, ultimamente a aplicação desses testes atinge uma grande variedade de formas farmacêuticas. Para as formas não orais como supositórios, óvulos vaginais e adesivos transdérmicos é comum se referir ao teste como teste de liberação do fármaco ou teste de liberação *in vitro*. Os princípios gerais relativos aos testes de dissolução referentes às formas farmacêuticas sólidas também se aplicam para as outras formas farmacêuticas. O objetivo principal dos testes é análogo ao das formas sólidas, ou seja, utilizar o teste para a caracterização biofarmacêutica do produto e como forma de assegurar a qualidade lote a lote dentro de especificações estabelecidas (Siewert, 2003).

Devido às características dessas formas farmacêuticas e seus locais e formas de aplicação, é essencial que a seleção do aparato, composição do meio, agitação e temperatura sejam levados em consideração durante o delineamento do método. De modo geral, os aparatos previstos nos compêndios oficiais devem ser utilizados como primeira escolha durante o desenvolvimento do produto. Para evitar a proliferação desnecessária de equipamentos e métodos, só se deve considerar modificações nos aparatos oficiais ou a utilização de equipamentos alternativos quando for comprovado que os aparatos oficiais não fornecem dados significativos sobre determinada forma farmacêutica. De qualquer modo, deve-se demonstrar que o novo método apresenta exatidão, precisão e reprodutibilidade (Siewert, 2003).

Suspensões

Suspensões podem ser comparadas às formas desintegradas de cápsulas e comprimidos, então não é surpreendente que a dissolução também seja importante para essas formas farmacêuticas (Abdou, 1989).

A taxa de dissolução de uma suspensão depende dos excipientes presentes na formulação. A presença e a natureza dos agentes espessantes, tensoativos e ácidos graxos da formulação determinam como será a dissolução e conseqüente absorção do fármaco a partir de uma suspensão. É possível, por exemplo, incorporar o fármaco a matrizes lipofílicas e alterar a sua dissolução, com a finalidade de prolongar a ação do produto (Pinho, 1997). Além das suspensões de uso oral, existem também preparações de suspensões injetáveis, principalmente para aplicação intramuscular, para as quais a dissolução também é um fator importante a ser determinado (Zuidema, 1988).

Assume-se que a dissolução de pós finos seja um fenômeno controlado pela difusão, podendo ser descrita pela equação de Noyes-Whitney. A aplicação dessa equação a sistemas multiparticulados requer o conhecimento da área de superfície das partículas em todos os tempos, o que por sua vez pode ser relacionado ao peso ou volume dos sólidos suspensos (Simões, 1996). Às vezes pode ser difícil determinar a área de superfície interfacial entre a partícula sólida e o meio de dissolução. Algumas suspensões possuem materiais que tendem a aglomerar, o que faz com que a área de superfície seja significativamente menor que aquela medida nas partículas primárias (Bisrat, 1988). De qualquer forma, o tamanho da partícula tem uma importância fundamental também na dissolução de suspensões (Bates, 1969; Mauger, 1983; Bisrat, 1988). Já foi demonstrado experimentalmente que partículas muito pequenas (micronizadas) apresentam, além de uma área de superfície maior, uma camada de difusão menos espessa, o que resulta num transporte mais rápido de moléculas dissolvidas a partir da superfície para o meio de dissolução (Bisrat, 1988). Uma das formas de se determinar o tamanho das partículas é a utilização de um aparelho de contagem como o Coulter, que permite também a determinação do número de partículas em suspensão (Bisrat, 1988; Simões, 1996).

Alguns fatores que afetam a taxa de dissolução das suspensões são (Abdou, 1989):

- distribuição do tamanho de partículas
- viscosidade
- agentes suspensores

Para a obtenção de amostras representativas a preparação do produto deve seguir procedimento padronizado (agitação ou mistura). A amostra deve ser igual a uma dose típica do produto, considerando-se seu peso ou volume (Siewert, 2003).

Muitos autores têm utilizado o aparato da pá para realização de testes de dissolução em suspensões. O teste é similar ao realizado para comprimidos com velocidade entre 25 e 50 rpm. O aspecto mais crítico nesse método é como e em que posição a amostra deve ser introduzida *. Esses parâmetros de agitação e introdução da amostra devem ser estabelecidos com base na viscosidade e composição da suspensão (Siewert, 2003). Além dele, também é possível utilizar métodos de microdiálise (Barzegar-Jalali, 1979; Abdou, 1989).

Adesivos transdérmicos

A absorção a partir de formas farmacêuticas transdérmicas é caracterizada por várias barreiras farmacocinéticas, cada uma delas apresentando várias características individuais de transferência (Vankel, 1999). O fármaco deve passar inicialmente por um processo de dissolução no veículo da formulação e em seguida por um processo de difusão na pele. Uma vez no extrato córneo ele será absorvido por uma das duas vias: transepidérmica, difundindo-se através da matriz proteolipídica do extrato córneo, ou transfolicular, difundindo-se através dos lipídeos das glândulas sebáceas. Em seguida devem ocorrer consecutivas difusões através das camadas viáveis da pele e capilares sangüíneos, até o fármaco atingir a circulação sistêmica (Aiache, 1992).

* MARQUES, M.R.C. (Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia). **Comunicação pessoal**, 2003.

Os aparatos mais indicados para serem aplicados nos testes de dissolução dessas formas farmacêuticas, daqueles previstos em compêndios oficiais, são a pá sobre disco, o cilindro rotatório e aparato 7 da USP. O pH do meio de dissolução deve ser de 5,0 a 6,0 para refletir as condições da pele, a mesma razão para utilização de temperatura de $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. A agitação considerada adequada é 100 rpm (Siewert, 2003).

Comprimidos sublinguais

A via sublingual corresponde à administração dos fármacos na mucosa situada abaixo da língua. É uma via interessante porque a mucosa é muito permeável, o que favorece que os fármacos passem diretamente para a circulação sangüínea sem passar pelo TGI, o que evita sua degradação (Aiache, 1992).

A liberação do fármaco acontece após a umectação da forma farmacêutica pela saliva, por difusão do fármaco em solução dentro e através da forma farmacêutica. Os aparatos propostos para avaliar a liberação do fármaco devem levar em conta esse imperativo. Existem alguns aparatos propostos na literatura, mas nenhum se tornou oficial até o momento (Aiache, 1992).

Supositórios

A via retal também se apresenta como uma via de administração muito interessante por evitar que os fármacos sofram metabolismo hepático pré-sistêmico.

Os ensaios de liberação *in vitro* permitem avaliar a afinidade do fármaco pelos excipientes e pelo meio de dissolução. Existem numerosos modelos experimentais de aparatos para ensaios de dissolução de supositórios que podem ser divididos em métodos sem membrana (métodos sem agitação, métodos com agitação, nos quais a forma farmacêutica pode ficar em contato com o meio de dissolução ou não, e métodos de fluxo

contínuo) e métodos com membrana nos quais a forma farmacêutica é separada do meio de dissolução por uma membrana (também podem ser métodos sem agitação, com agitação do meio de dissolução ou de fluxo contínuo, sendo que os primeiros não são significativos e os outros dois podem ser conduzidos com a utilização de uma célula ou de uma bolsa de diálise) (Aiache, 1992). O uso de membranas no teste é a princípio atrativo, um vez que se obtém uma solução filtrada pronta para quantificação. Entretanto, ela introduz um processo de transporte artificial e não é, geralmente, recomendada (Siewert, 2003).

Para supositórios hidrofilicos que liberam o fármaco após dissolução nos líquidos retais, pode-se utilizar os aparatos da cesta, pá ou célula de fluxo. No caso de supositórios lipofílicos pode-se utilizar o método da cesta modificado, método da pá com uma tela e um dispositivo para afundar a forma farmacêutica ou o método da célula de fluxo com uma câmara específica (Siewert, 2003).

Após a fusão deve haver a partição do fármaco entre a base (lipofílica) e o líquido receptor. Isso pode levar a um equilíbrio de distribuição entre as duas fases no lugar de dissolução completa. Por essa razão, é indicado que o teste seja conduzido em condições *sink*, de forma a simular as condições *in vivo* onde a absorção pela membrana retal reduz continuamente a concentração do fármaco nos líquidos retais (Siewert, 2003).

Os principais fatores que influenciam a dissolução dos supositórios são (Abdou, 1989):

- solubilidade e surfactantes
- viscosidade
- aditivos
- tamanho de partícula do fármaco

Os mesmos princípios são válidos para óvulos vaginais.

Formas tópicas semi-sólidas (cremes, géis e pomadas)

Pouca importância tem se dado à dissolução das formas farmacêuticas tópicas tradicionais. Estes estudos, entretanto, fornecem informações valiosas sobre os parâmetros físico-químicos envolvidos na absorção percutânea, como a solubilidade do fármaco no veículo utilizado e seu coeficiente de difusão (Abdou, 1989).

Assim como acontece com os adesivos transdérmicos, os testes de dissolução para essas formas farmacêuticas apenas demonstram o perfil de liberação do fármaco a partir do veículo, uma vez que o outro aspecto crítico nesse casos, a absorção, só pode ser demonstrada com precisão com a utilização de epiderme verdadeira (com todas as camadas e vascularização) (Aiache, 1992).

Alguns dos fatores que afetam a dissolução das formas farmacêuticas tópicas são (Abdou, 1989):

- propriedades reológicas da formulação
- local de aplicação (pele intacta, mucosa)
- veículo

Não existe até o momento nenhum método previsto nos compêndios oficiais para realizar testes de dissolução em formas semi-sólidas. Também não existe consenso sobre qual dos muitos métodos descritos na literatura seria adequado.

Estão descritos métodos com e sem membranas (artificiais ou biológicas) e diversos tipos de células (Aiache, 1992), das quais a célula de Franz tem sido a mais empregada nos testes para avaliar as formas transdérmicas e também das formas semi-sólidas de aplicação tópica.

3. DESENVOLVIMENTO DE UM TESTE

A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos (Manadas, 2002).

O primeiro passo para o desenvolvimento de um teste de dissolução é a compilação dos dados referentes às principais propriedades físicas e químicas do princípio ativo do produto em questão. Entre elas inclui-se o pK_a , a solubilidade e a estabilidade da substância em solução. O conhecimento do pK_a é bastante útil porque indica a carga da substância em determinado pH (Skoug, 1997). É esperado que o grau de ionização de um fármaco tenha um profundo efeito na sua absorção (Das, 1988), já que a solubilidade de um ácido ou base fraca pode mudar consideravelmente em função do pH. Ácidos fracos têm a taxa de dissolução aumentada com o aumento do pH, enquanto bases fracas têm a taxa de dissolução diminuída com o aumento do pH (Gibaldi, 1991).

A estabilidade da substância em solução deve ser considerada desde os primeiros passos do desenvolvimento, uma vez que essa propriedade limita a faixa de pH na qual o teste pode ser otimizado. Esta determinação deve ser realizada a 37°C durante 2 horas para formulações de liberação rápida e o dobro do intervalo entre dosagens para formulações de liberação modificada. A estabilidade da solução conservada a 25°C deve ser medida após 24 horas, visando determinar se as amostras podem ser deixadas armazenadas durante a noite antes da análise. O critério de aceitação freqüentemente utilizado nessa análise corresponde a um máximo de 2% de degradação no decorrer do experimento. Entretanto, como esse limite foi estabelecido arbitrariamente pode não ser apropriado para todos os casos (Skoug, 1997).

Em seguida deve ser escolhido o método analítico para fazer a quantificação do fármaco em solução. O método deve ser suficientemente sensível para determinar com exatidão a quantidade da substância na amostra. Devido à facilidade de automação e rapidez no tempo de análise os métodos espectrofotométricos (UV-visível) são os mais utilizados nos testes de rotina (Skoug, 1997).

A escolha do aparato deve ser baseada na sua capacidade de manter condições *sink*, apresentar resultados consistentes e admitir algum grau de automação. Aparatos que possam fornecer resultados relacionados com o

comportamento *in vivo* são recomendáveis, mas esse não é um critério de escolha primário, uma vez que uma das principais aplicações do teste de dissolução é como ferramenta no controle de qualidade (Abdou, 1989).

O aparato da cesta é geralmente usado para formas não desintegrantes com uma velocidade de agitação de 50 a 100 rpm, enquanto que o da pá pode ser utilizado tanto para formas desintegrantes quanto para as não desintegrantes a 50 ou 75 rpm (FDA, 1997). O aparelho de cilindros recíprocos apresenta a facilidade de realizar mudanças de pH em função do tempo, sendo mais utilizado com formas farmacêuticas não desintegrantes ou de liberação lenta. Em relação ao aparelho de célula de fluxo são citadas como vantagens a possibilidade de realizar os testes em substâncias pouco solúveis em meio aquoso e efetuar a mudança de pH durante o teste, se necessário, embora esse aparelho apresente algumas dificuldades operacionais (Skoug, 1997). De modo geral, recomenda-se a utilização da cesta ou da pá, que são aparelhos simples, robustos, adequadamente definidos e padronizados (Manadas, 2002), considerados suficientemente flexíveis para testar uma grande variedade de produtos. Os outros aparatos citados ou outras alternativas devem ser consideradas com base na sua superioridade comprovada para determinado produto (FDA, 1997).

Para formas de liberação imediata deve-se fazer coletas com intervalos de 5 a 10 minutos de modo a visualizar o perfil de dissolução (FDA, 1997), podendo esse intervalo ser inferior em casos de amostragem automática (Skoug, 1997).

Foram publicados guias propondo composições dos meios a serem utilizados no processo de desenvolvimento de produtos. Os meios de dissolução visam mimetizar as condições fisiológicas do TGI. Primeiramente são considerados fatores como pH, agitação e temperatura, mas também pode-se considerar a utilização de alguns aditivos como enzimas ou tensoativos. Entretanto, a complexidade do ambiente gastrintestinal é alta e as propriedades físico-químicas são complexas para permitir que seja feita uma modelagem *in vitro* perfeita. Ainda assim é possível identificar e simular algumas das variáveis às quais a forma farmacêutica é exposta. Além das

variáveis de natureza físico-química existem outras como idade, dieta, estado de saúde e fatores genéticos que podem exercer alguma influência no processo de dissolução (Abuzarur-Aloul, 1997).

Os meios de dissolução preferíveis são água (embora algumas condições como pH e tensão superficial possam variar conforme a procedência da mesma), HCl 0,1 N e soluções tampão de pH 1,2 a 6,8 (podendo chegar a 8,0 nos casos em que se justifique tal pH) (FDA, 1997). Enzimas não são indicadas por conveniência analítica. Condições *sink* são desejáveis, mas não obrigatórias (FDA, 1997). Um outro fator a ser considerado na escolha do meio de dissolução é a classificação biofarmacêutica do fármaco. Fármacos da classe I (ver sistema de classificação biofarmacêutica, capítulo X) dissolverão bem em qualquer meio aquoso, desde que não haja qualquer problema de desintegração. Já para os fármacos da classe II é preciso haver cuidado na escolha do meio, que dependerá, também, do grau de ionização do fármaco. Alguns meios propostos são claramente não fisiológicos, o que pode ser aceitável para controle de qualidade, mas não quando se deseja fazer alguma inferência sobre o comportamento *in vivo* da formulação (Galia, 1998). Para produtos que contenham fármacos insolúveis ou pouco solúveis em água recomenda-se o uso de um surfactante como lauril sulfato de sódio (FDA, 1997).

As especificações para quantidade de fármaco dissolvido envolvem uma quantidade mínima dissolvida em determinado intervalo de tempo. O objetivo de estabelecer especificações de dissolução é garantir a consistência dos resultados entre lotes, dentro de uma amplitude que garanta desempenho biofarmacêutico *in vivo* aceitável. As especificações incluem a definição de tempos limite de dissolução e fração dissolvida, do número de unidades a incluir em cada ensaio e do respectivo critério de aceitação (Manadas, 2002).

Muitas monografias estabelecem que não menos de 75% do fármaco deve estar dissolvido em 45 minutos (variação típica de 30 a 60 minutos). Essa especificação está baseada na premissa que não existem problemas significativos de bioinequivalência entre vários lotes de um mesmo produto

quando 75% do fármaco está dissolvido em água a 37°C em 45 minutos, utilizando tanto o aparato de cesta a 100 rpm ou da pá a 50 rpm (Murthy, 1993). Além das especificações de cada monografia, as farmacopéias trazem também especificações em diferentes níveis pelos quais as amostras podem passar e os respectivos critérios de aceitação para cada nível.

Para fármacos altamente solúveis em formas farmacêuticas de dissolução rápida, uma especificação de único ponto, como 85% dissolvidos em 60 minutos ou menos, é suficiente como teste de controle de qualidade lote a lote (FDA, 1997). Entretanto, quando se trata de garantir a biodisponibilidade, Amidon propôs para formas de dissolução muito rápida e contendo fármaco de alta solubilidade uma especificação de 85% dissolvidos em 15 minutos (Amidon, 1995). Para fármacos pouco solúveis e formas farmacêuticas de dissolução lenta, uma especificação de dois pontos, uma em 25 minutos e outra a 30, 45 ou 60 minutos de modo a garantir 85% de dissolução, é recomendada para assegurar a qualidade do produto (FDA, 1997).

Formas farmacêuticas de liberação modificada (retardada ou prolongada)

Os testes de dissolução têm sido empregados com sucesso para formas de liberação imediata e os métodos gerais descritos nas farmacopéias normalmente são suficientes para avaliar uma nova formulação. Infelizmente, essa facilidade não é observada com formas de liberação modificada (Khan, 1996). Formas farmacêuticas de liberação modificada são aquelas em que a formulação propicia uma modificação na taxa ou local onde o fármaco é liberado (Manadas, 2002). Vários são os fatores que devem ser levados em consideração no desenvolvimento de um teste de dissolução para essas formas: mecanismo de liberação do fármaco, propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, variabilidades nas condições *in vivo* como presença de alimentos no TGI e horário de administração (Khan, 1996).

Os protocolos de dissolução para estas formulações requerem mais do que simples determinações de pontos únicos, sendo necessários perfis de dissolução de múltiplos pontos para sua caracterização. Isso contribui para o desenvolvimento de sistemas de dissolução automatizados (Manadas, 2002).

No caso desse tipo de forma farmacêutica, há dois fatores fundamentais a serem considerados:

1. Escolha do meio de dissolução: em termos ideais, a formulação deveria ser testada em toda faixa de pH fisiológico, ou seja, de 1,0 até 7,8, de forma a simular as condições *in vivo*. A grande dificuldade é determinar por quanto tempo a formulação está exposta *in vivo* a cada pH. Há relatos de que até mesmo o tipo de tampão utilizado no meio de dissolução influencia o perfil de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica. As características físico-químicas e fisiológicas dos líquidos do TGI, onde ocorre a liberação do fármaco, são influenciadas por vários fatores, tais como a presença ou não de alimentos, o tipo de alimento e presença de muco, e os excipientes da formulação, além da administração concomitante com outros medicamentos (Khan, 1996). Sabe-se que a formulação pode atingir o intestino mais rapidamente se administrada com o estômago vazio (cerca de duas horas) ou mais lentamente se administrada após uma refeição (há relatos de formas não desintegrantes que chegam a permanecer 12 horas no estômago), dependendo do tipo de refeição. Além de afetar o esvaziamento gástrico, a alimentação também pode alterar a liberação do fármaco, sua solubilização e transporte através da parede intestinal (Crison, 1999).

Outro fator a ser levado em consideração na escolha do meio é a força iônica. Assim como acontece com formas de liberação imediata, a seleção do meio de dissolução apropriado para formas de liberação modificada contendo fármacos pouco solúveis é complicada devido às dificuldades de se alcançar condições *sink*. Nesses casos, uma das alternativas é lançar mão de um solubilizante para aumentar a solubilidade do fármaco (Khan, 1996). Formulações contendo um fármaco com

dissolução pH-independente podem ser testadas facilmente, utilizando o aparato 1 ou 2 da USP, tampão fosfato padrão (pH 6,8), com força iônica variada, e diferentes velocidades de agitação (Murthy, 1993). A agência norte-americana de controle de medicamentos e alimentos (FDA) recomenda os aparatos 1, 2, 3 ou 4 da USP, entretanto alguns mecanismos de liberação de fármacos podem requerer que os aparatos sejam modificados ou até mesmo substituídos (Crison, 1999).

2. As diretrizes da Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP) sugerem que formas de liberação retardada devem ser encaradas como formas de liberação imediata para definição das especificações para o segundo período de dissolução, que ocorre após a fase acídica (Manadas, 2002), enquanto que para as formas de liberação prolongada as especificações de dissolução devem ser estabelecidas baseando-se no intervalo de dose (D) proposto. Quando há mais de um intervalo (por exemplo: 8 e 12 horas) deve-se considerar o menor. Os critérios normais de aceitação são os seguintes: em 0,25 D, entre 20 e 50% do fármaco devem estar dissolvidos (para determinar se existe *dose dumping*), em 0,5 D entre 45 e 75% devem estar dissolvidos (para caracterizar o perfil de liberação do fármaco e mostrar a extensão da liberação) e em 1,0 D não menos que 75% do fármaco devem estar dissolvidos (para mostrar que pelo menos grande parte do total de fármaco disponível foi liberado) (Murthy, 1993).

Outros fatores que merecem um planejamento cuidadoso são agitação, troca do meio de dissolução e a maneira como a forma farmacêutica ficará suspensa no meio (Crison, 1999).

De qualquer forma, durante a fase de desenvolvimento de um produto pode ser interessante testá-lo em mais de um aparato e em diferentes valores de pH, para, se possível, determinar quais as melhores condições de dissolução quando os resultados são comparados com dados obtidos *in vivo* (Tandt, 1994).

Automação

O teste de dissolução pode ocorrer de forma totalmente automatizada, bem como ter apenas algumas ou nenhuma etapa automatizada. Para isso existem no mercado alguns *softwares* que controlam o sistema.

A automação do teste apresenta algumas vantagens (Vankel, 1999):

- exatidão: métodos automatizados tendem a fornecer resultados mais reprodutíveis quando comparados aos métodos manuais;
- o tempo de coleta das amostras é melhor cronometrado;
- redução do tempo que o técnico gasta na execução do teste;
- versatilidade: quando há uma mudança de protocolo, o sistema automatizado permite que a mesma seja implementada mais facilmente;
- validação: o procedimento automatizado é facilmente validado.

Por outro lado, a automação também apresenta algumas limitações, citadas a seguir (Vankel, 1999):

- pessoal: aumenta o gasto com pessoal de apoio, que necessita ser mais especializado;
- sincronização dos eventos durante o teste, que pode levar ao armazenamento de amostras aguardando análise, evaporação do meio, entre outros;
- limpeza e preparação (*setup*).

O primeiro passo para especificar um sistema automatizado é considerar cada operação (preparação, dissolução, amostragem e análise/relatório) e cada aparato cuidadosamente (Vankel, 1999; Rolli, 2000). A automação de um único teste pode necessitar de um sistema semi automático, enquanto a automação de uma série de testes necessita de um sistema totalmente automatizado (Rolli, 2000).

Os seguintes critérios devem ser considerados no caso de automatizar testes de dissolução (Rolli, 2000):

- quantidade de testes;
- tipo de aparato;
- duração dos testes;

- mudanças de pH e de meio durante o teste;
- número e tipo de amostras;
- monitoramento.

4. VALIDAÇÃO DO MÉTODO

Nenhum dos objetivos dos ensaios de dissolução será devidamente alcançado se o teste não for confiável e apresentar, no mínimo, precisão, exatidão e repetibilidade dos resultados. O conhecimento dos fatores que afetam a dissolução e seu controle favorece a obtenção de resultados reprodutíveis.

O objetivo da validação do método é demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida. Para a garantia da qualidade analítica dos resultados, todos os equipamentos utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados (Brasil, 2003d).

Antes de prosseguir com a validação do método de dissolução deve-se ter certeza de que o aparato a ser utilizado está calibrado. A USP comercializa comprimidos calibradores de prednisona, que desintegram, e de ácido salicílico, que não desintegram, a serem testados utilizando água ou tampão fosfato (pH 7,4), respectivamente. Os instrumentos são considerados adequados caso a porcentagem de fármaco dissolvido em 30 minutos esteja dentro de uma faixa pré-estabelecida determinada em estudos colaborativos organizados pela USP (Qureshi, 1995).

A filtração do meio de dissolução antes da quantificação mostra-se necessária para a remoção tanto de partículas não dissolvidas da substância quanto de excipientes insolúveis que podem mascarar o resultado ou obstruir a coluna, no caso de serem utilizados métodos cromatográficos. Normalmente são empregados filtros descartáveis com porosidade entre 0,2 e 10 μm , compatíveis com o meio de dissolução e que não causam alterações significativas na concentração do fármaco em solução (Skoug, 1997).

A avaliação das características dos filtros é necessária para a determinação de quais tipos são aplicáveis ao teste de dissolução. Para essa avaliação são preparadas soluções no meio de dissolução, nas concentrações mais baixa e mais alta estimadas. Estas soluções são filtradas e duas a quatro alíquotas de 5 mL do filtrado são retiradas para análise. Para estimar o volume de filtrado a ser descartado antes da análise, a concentração da substância na solução deve ser determinada antes e após a filtração. Para que o filtro seja considerado aceitável, os resultados obtidos em ambas as soluções devem ser os mais próximos possíveis. As amostras das substâncias ionizáveis devem ser preparadas em meios de dissolução de pH nos extremos da faixa de pH fisiológico (Skoug, 1997).

Deve ser realizado um estudo preliminar de validação para determinar a adequação do método de quantificação, da seguinte forma (Skoug, 1997):

1. devem ser cuidadosamente preparadas soluções de concentrações apropriadas (por exemplo: concentração de 10 a 110% do valor declarado de um comprimido) da substância em água e divididas em 3 partes. Na primeira parte deve ser feita a dosagem da solução tal qual, a segunda deve ser filtrada antes da quantificação, enquanto a terceira deve ser incorporado um placebo (em quantidade equivalente ou superior ao peso do comprimido teste), sendo que a solução obtida, após suave agitação a 37°C, deve ser filtrada e quantificada.
2. a linearidade é a capacidade de um método analítico de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (Brasil, 2003d). Deve ser determinada graficamente através da plotagem das respostas da solução não filtrada x concentração preparada. A regressão linear deve gerar intervalos de confiança (normalmente 95%) de inclinação e pontos de intersecção que incluem a unidade e o zero, respectivamente. Qualquer desvio significativo em relação a este modelo ideal deve ser considerado e investigado.
3. a concentração da substância nas soluções é determinada comparativamente a uma solução padrão, preparada em concentração

idêntica àquela usada na dosagem das amostras dissolvidas, normalmente 100% do declarado. O resultado é calculado como a relação entre a concentração em estudo e a preparada. O percentual de retenção do filtro corresponde à diferença entre os valores obtidos com a solução filtrada e a não filtrada; o resultado combinado entre filtro e placebo corresponde à diferença entre os valores obtidos com o filtrado (contendo o placebo) e a amostra não filtrada. Em geral, os valores obtidos entre o filtrado combinado e o placebo devem apresentar uma variação de até 5% acima dos limites de concentração testados.

4. a especificidade é demonstrada graficamente pela sobreposição dos cromatogramas representativos ou espectros UV do branco (somente o meio de dissolução), da solução placebo filtrada, do padrão, da solução de dissolução filtrada ou da amostra recuperada (substância na presença de placebo). A ausência de um pico de interferência no cromatograma ou a falta de absorvância pelo placebo no comprimento de onda estabelecido demonstra a especificidade do método.

Em geral, a abordagem da validação para o método de dissolução é similar a dos outros métodos e os seguintes aspectos devem ser determinados (Skoug, 1997):

- **Especificidade:** é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto na presença de outros componentes (Brasil, 2003d). Não é necessária a determinação de especificidade para impurezas de processo ou produtos de decomposição;
- **Exatidão:** é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade e da especificidade (Brasil, 2003d). É expressa pela relação entre a concentração média determinada e a concentração teórica correspondente;

- **Precisão:** demonstra a concordância dos resultados das análises efetuadas ao longo de um dia, com diferentes analistas, aparelhos e laboratórios (também chamada repetibilidade ou reprodutibilidade). Pode ser verificada em pelo menos 2 lotes de 6 comprimidos a cada dois dias. A média de cada determinação assim como o desvio padrão devem ser calculados. A precisão é normalmente expressa como desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas (Brasil, 2003d);
- **Amostragem automática:** deve-se garantir a não adsorção da substância nos tubos do aparelho. Os perfis de dissolução obtidos através da amostragem automática e manual devem ser comparados, visando garantir a não ocorrência de irregularidades no processo automático;
- **Efeito de gases dissolvidos:** é feito um comparativo entre os perfis de dissolução obtidos em um meio desaerado e outro não desaerado;
- **Estabilidade:** deve ser determinada em temperatura ambiente, da solução estoque do fármaco e das diluições de trabalho.

A validação inclui também uma análise estatística dos resultados obtidos. Os métodos estatísticos utilizados devem ser determinados antes do início da validação (FDA, 2000b).

VI. COMPARAÇÃO DE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

A avaliação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações realizadas em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade lote a lote e, também, para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência. O grande problema em relação a essa comparação é como quantificar o grau em que duas curvas são ou não semelhantes (Adams, 2001; Moore, 1996).

Na maioria dos casos há a comparação de um lote de referência com um lote teste. No teste de dissolução, a porcentagem de fármaco dissolvido é medida em determinados tempos de coleta. Entretanto, a avaliação de vários pontos, ou seja, do perfil de dissolução completo, é mais conclusiva em relação à dissolução em um único ponto (Adams, 2001).

Os vários métodos propostos para a realização da comparação de perfis de dissolução podem ser classificados em duas categorias: modelo independente e modelo dependente. Os primeiros podem ainda ser divididos em procedimentos baseados na ANOVA (análise de variância), testes de razão (razão de porcentagem dissolvida, área sob a curva ou tempo de dissolução médio) ou testes combinados (fatores f_1 e f_2 e índices de Rescigno - ξ_1 e ξ_2). Alguns métodos modelo dependentes aplicáveis à comparação de perfis de dissolução são ordem zero, primeira ordem, Hixson-Crowell, Higushi, quadrático, Weibull, Gompertz, Baker-Lonsdale, Korsmeyer-Peppas e modelos de logística, a partir dos quais pode-se construir um intervalo de confiança (Polli, 1996; Costa, 2001).

Os modelos baseados na ANOVA utilizam os dados de dissolução na sua forma original ou como uma transformação simples e sua análise é capaz de mostrar diferenças estatísticas de nível (tamanho) e formato (paralelismo). Os demais métodos modelo independentes também utilizam os dados na sua forma original. Já os métodos modelo dependentes são baseados em funções matemáticas diferentes, sendo que, após a seleção de uma função adequada, os perfis de dissolução são avaliados dependendo dos parâmetros derivados do modelo (Yuksel, 2000; Adams, 2001).

De modo geral, acredita-se que os métodos estatísticos baseados na ANOVA, apesar de terem aplicação mais complexa, fornecem os melhores resultados (Sathe, 1996; Yuksel, 2000; Adams, 2001).

Fatores f_1 e f_2

Existem vários métodos propostos na literatura para a realização da comparação de perfis de dissolução. Julga-se que, entre todos eles, os fatores de semelhança, f_1 , e diferença, f_2 , são os de mais fácil aplicação e interpretação, razões que levaram vários órgãos regulatórios, como FDA, ANVISA e EMEA a adotá-los (especialmente f_2) como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução. Esses fatores foram propostos em 1996 por Moore e Flanner e são, na realidade, duas equações que avaliam a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo entre um produto teste e outro de referência (Moore, 1996).

O fator de diferença f_1 é definido pela seguinte equação:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100$$

em que:

R_t = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência em um tempo t

T_t = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste em um tempo t
 n = o número de coletas.

Essa equação pode ser considerada uma perturbação na fórmula de erro relativo. Ela aproxima o erro percentual das duas curvas. O erro é zero quando os perfis do teste e referência são idênticos e aumenta proporcionalmente com a diferença entre os perfis (Moore, 1996). Valores de f_1 entre 0 e 15 indicam semelhança entre os perfis.

O fator de semelhança f_2 é definido pela seguinte equação:

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

em que:

R_t = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência em um tempo t

T_t = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste em um tempo t

n = o número de coletas

w_t = fator de peso opcional

Essa equação é uma transformação logarítmica da soma do quadrado do erro. O resultado é 100 quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar a 0, conforme a diferença entre os perfis aumenta (Moore, 1996). Empiricamente, a experiência com dados de dissolução leva a crer que uma diferença média de não mais que 10% em cada coleta é aceitável. Substituindo-se esse valor na fórmula anterior chega-se a um valor de 49,89 que pode ser arredondado para 50. Dois perfis serão, então, considerados semelhantes caso o valor de f_2 obtido não for inferior a 50. Quando se altera a porcentagem aceita para a diferença entre os perfis, esse valor também se altera. Para uma diferença de por exemplo 2% o valor mínimo de f_2 é 83, enquanto que para uma diferença de 20%, o mínimo é 36 (Shah, 1998).

O fator de peso pode ser utilizado quando se deseja ressaltar algum valor ou valores considerados mais importantes que outros. Quando todos

os valores são tratados da mesma forma, esse fator é igual a 1 (Moore, 1996).

Outro aspecto relacionado ao cálculo do fator f_2 é a necessidade de limitar o número de amostras a serem consideradas para cálculo a apenas uma após a dissolução de 85% do fármaco. Isso ocorre porque a utilização de muitos pontos após a dissolução de 85% do fármaco causa um aumento nos valores de f_2 , o que leva a um viés na determinação da semelhança dos perfis (Shah, 1998). Também é indicado o número de 12 unidades para a realização do teste, sendo que para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%, enquanto para os demais pontos considera-se o máximo de 10% (Brasil, 2003e).

Os fatores apresentados anteriormente apenas demonstram a diferença entre duas curvas. Eles apresentam o mesmo resultado para uma curva teste que está afastada da curva referência, independente de estar acima ou abaixo desta. Também não dão qualquer tipo de informação sobre possível cruzamento entre as curvas, ou seja, eles são insensíveis ao formato da curva (Moore, 1996).

Apesar de muito fácil de aplicar, esse método (principalmente f_2) está muito sujeito a críticas, especialmente por parte de estatísticos que julgam que os critérios de aceitação são muito amplos, o que faz com que o método seja muito liberal em concluir pela semelhança de perfis e pouco discriminativo. O método também é considerado conveniente, mas sem embasamento científico, uma vez que o número de formas farmacêuticas empregadas é muito pequeno comparado com o universo de milhões de unidades presentes em um lote, levando a um possível erro de amostragem (Liu, 1997).

Eficiência de dissolução

Outra forma útil para fazer comparações é utilizar o parâmetro eficiência de dissolução, termo primeiramente empregado por Khan e

Rhodes em 1972 (Khan, 1972). A eficiência de dissolução pode ser definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo t , expressa como porcentagem da área do retângulo que corresponderia a 100% de dissolução no mesmo tempo, como mostrado na figura 8. Normalmente é feita uma comparação entre o tempo necessário para que determinadas proporções do fármaco estejam liberadas na solução (Khan, 1975).

Figura 8. Eficiência da dissolução (ED) (referência: Khan, 1975).

A eficiência de dissolução pode apresentar uma gama de valores dependendo dos intervalos de tempo escolhidos. De qualquer forma, para realizar comparações, é necessário estabelecer previamente o intervalo e aplicá-lo a todas as formulações testadas. É necessário garantir que todo o conteúdo de fármaco da formulação esteja disponível para solubilização e não haja qualquer tipo de interação ou adsorção do fármaco por excipientes (Khan, 1975).

O conceito de eficiência de dissolução apresenta, segundo seu criador, algumas vantagens. A primeira é que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações. A segunda é que esses dados podem estar, teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. Isso caso se assuma que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI (Ofoefule, 2001). Parece razoável que, uma vez que a disponibilidade *in vivo* é estimada por integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas, os resultados da dissolução

in vitro sejam expressos da mesma forma (Khan, 1975). Entretanto, já foi possível demonstrar que a associação entre os dados de eficiência de dissolução e disponibilidade biológica não é tão simples como se imaginava (Vaughan, 1976).

VI. DISSOLUÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Sabe-se atualmente que para um fármaco atingir seu local de ação, ligar-se a seus receptores e apresentar o efeito terapêutico, há necessidade do mesmo superar várias barreiras. A absorção intestinal de fármacos administrados em uma forma farmacêutica sólida oral é, de forma geral, determinada por quatro fatores: área de superfície disponível, trânsito intestinal, permeabilidade da membrana e perfil de concentração de fármaco por tempo no lúmen. A concentração de fármaco livre disponível para transporte através da mucosa intestinal é determinada pela solubilidade, taxa de dissolução, degradação, metabolismo e ligação do fármaco (Bonlokke, 1997). O fármaco dissolvido no conteúdo gastrintestinal deve difundir dos líquidos aquosos para a barreira celular e, então, ser transportado para a circulação (Chowdary, 1987).

Alguns estudos foram realizados para tentar comprovar a correlação entre dados de desintegração *in vitro* e biodisponibilidade, embora tenha-se concluído que isso poderia não ser verdadeiro em todos os casos (Wagner, 1971; Wood, 1966). Marshall, Cutting e Emerson foram os primeiros a indicar uma associação entre solubilidade do fármaco e biodisponibilidade, mostrando claramente que as concentrações sangüíneas de sulfanilamida e acetilsulfanilamida em cães eram dependentes da dose administrada. Eles foram capazes de mostrar que aumentando dez vezes a dose de sulfanilamida administrada se observava um aumento de aproximadamente dez vezes nas concentrações sangüíneas, mas o mesmo não acontecia com a acetilsulfanilamida, um composto bem menos solúvel (Abdou, 1989; Wagner, 1971).

Olser, Melnick e Hochberg fizeram um experimento em 1945 no qual empregaram dados de excreção urinária para propor um conceito de

disponibilidade biológica de vitaminas a partir de formas farmacêuticas. Eles demonstraram que, dentro de certos limites, há uma relação direta entre a excreção de vitaminas hidrossolúveis e a quantidade ingerida (Wagner, 1971).

Em 1951, Edwards previu que para aspirina, na forma de comprimidos, a etapa controladora do processo no que diz respeito à atividade analgésica é a dissolução no estômago e intestino. Essa predição estava baseada na taxa de dissolução *in vitro* da aspirina em função do pH, na taxa de difusão da aspirina em soluções aquosas e cálculos teóricos. Entretanto, ele não fez qualquer experimentação *in vivo*. Mais tarde, em 1961, Levy confirmou essa hipótese fazendo uma relação entre as taxas de dissolução e de absorção de diferentes comprimidos disponíveis comercialmente (Wagner, 1971).

Os laboratórios Smith, Kline and French lançaram, em 1953, seu primeiro produto de liberação sustentada. Subseqüentemente, grande número de produtos apresentando ação prolongada ou liberação sustentada entrou em comercialização. Os resultados alcançados com esses produtos estão diretamente relacionados à absorção mais lenta dos fármacos em relação às formas farmacêuticas tradicionais. Indiretamente, a absorção mais lenta pode ser atribuída à dissolução mais lenta que esses produtos apresentam no TGI humano (Wagner, 1971).

Em 1957, Nelson testou diferentes sais de teofilina, observando notável diferença nos valores de pico e duração das concentrações plasmáticas, o que levou à confirmação de que a taxa de dissolução intrínseca desses sais era fator determinante para as concentrações sangüíneas alcançadas (Nelson, 1957). Essa conclusão foi sustentada por outros estudos realizados com diferentes fármacos (por ex.: Nelson, 1959 e Wagner, 1971).

Shenoy, Chapman e Campbell publicaram em 1959 dados de taxa de excreção urinária e disponibilidade fisiológica obtidos em estudo com homens e dados de taxa de liberação *in vitro* de seis produtos diferentes contendo anfetamina, rotulados como liberação sustentada. Apenas duas

das formulações testadas mostraram excreção urinária constante, o que demonstrava que poder-se-ia esperar diferenças no efeito clínico de tais produtos de liberação sustentada. No mesmo ano, vários artigos foram publicados mostrando que vários conjuntos de dados de porcentagem liberada e tempo poderiam ser adequadamente descritos por cinética de primeira ordem aparente (Wagner, 1971).

Em 1960, Levy e Hayes discutiram as bases físico-químicas do ácido acetilsalicílico tamponado. Eles concluíram que a incidência de irritação local e a taxa de absorção do ácido acetilsalicílico são funções da taxa de dissolução em cada formulação específica. Eles descreveram um aparelho para dissolução que mais tarde ficou conhecido como o método de vaso (ou béquer), que produzia uma pequena agitação para a determinação da taxa de dissolução (Wagner, 1971; Wood, 1966).

Levy, Leonards e Procknall desenvolveram um método, publicado em 1965, de correlacionar dados estimados a partir da excreção urinária de salicilato após administração oral de aspirina com a taxa de dissolução *in vitro* obtida a partir do mesmo produto (Wagner, 1971).

A literatura está repleta de relatos de casos em que se observaram respostas clínicas variadas a produtos contendo a mesma concentração de determinados fármacos, especialmente aqueles pouco solúveis (Wood, 1966). Em 1969, Brice e Hammer publicaram os resultados obtidos em estudos com oxitetraciclina. Um único lote de cápsulas de oxitetraciclina Pfizer foi comparado com 16 lotes de outros 13 fabricantes diferentes do mesmo produto. Ao todo, foram 16 estudos cruzados envolvendo 20 indivíduos em cada um. Em todos eles o produto da Pfizer produziu níveis sangüíneos do fármaco superiores aos demais, que, em alguns casos, não atingiram nem mesmo a concentração mínima eficaz. Tentando encontrar uma explicação para as diferenças observadas, também foram realizados testes de desintegração e dissolução. Observou-se, então, que em geral os lotes que produziram níveis sangüíneos baixos também apresentaram taxas de dissolução *in vitro* mais lentas (Wagner, 1971).

Há evidências que demonstram que a velocidade com a qual um fármaco se dissolve a partir de sua forma farmacêutica no TGI controla a velocidade pela qual ele aparece na circulação sangüínea (Chowdary, 1987; Banakar, 1992). Portanto, todos os fatores que podem influenciar a dissolução de uma forma farmacêutica também podem afetar a biodisponibilidade do fármaco. Todas as propriedades de uma forma farmacêutica que modificam a taxa de dissolução necessariamente influenciam os níveis sangüíneos do fármaco e podem agir como fatores de controle na determinação da magnitude da resposta farmacológica obtida (Poole, 1969).

Não existe ainda qualquer teste *in vitro* capaz de determinar, com segurança, o comportamento do produto no organismo. Dessa forma, os testes de dissolução não podem ser considerados estudos de biodisponibilidade *per se*, mas podem servir como métodos preditivos da biodisponibilidade se previamente forem estabelecidas correlações diretas com os resultados obtidos *in vivo* (Pezoa, 1990). Recentemente, Ginski e Polli publicaram um relato de experimentos realizados associando o sistema Caco-2 (linha celular humana do carcinoma de cólon) à dissolução, nos quais obtiveram bons resultados na predição de relações entre dissolução e absorção para as formulações testadas (Ginski, 1998).

Até o momento, os testes de dissolução *in vitro* são os métodos preditivos mais sensíveis e confiáveis da disponibilidade do fármaco *in vivo*. Considera-se que a dissolução do produto no organismo é normalmente o fator limitante para a disponibilidade fisiológica do fármaco (para fármacos que tem a velocidade de dissolução inferior à velocidade de absorção), medidas da taxa de dissolução ou um parâmetro relacionado oferecem indicação significativa da disponibilidade fisiológica. Caso exista uma correlação entre dissolução e algum parâmetro de biodisponibilidade, o simples procedimento de monitorar os perfis de dissolução deve permitir a predição da disponibilidade *in vivo* (Banakar, 1992).

Existe a necessidade real de desenvolver ensaios de dissolução que possam prever de forma mais eficaz o comportamento *in vivo* das formas

farmacêuticas, devendo levar não só à redução de custos e trabalho necessários para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também do número e tamanho dos estudos clínicos requeridos e a controle de qualidade mais confiável (Manadas, 2002).

Correlações in vitro - in vivo

Em 1976, quando Vaughan e Leach publicaram um artigo propondo um método para utilizar os dados de dissolução na predição de valores *in vivo* (Vaughan, 1976), ainda era grande a discussão em torno de métodos para prever o desempenho *in vivo* de medicamentos. Desde de 1977, quando a regulamentação sobre biodisponibilidade foi implementada pela FDA, tem-se dado especial atenção à possibilidade de se determinar uma correlação dos dados de dissolução com a biodisponibilidade dos fármacos (Mandal, 1995).

Os dados de biodisponibilidade normalmente envolvem um único estudo, e, a menos que se correlacione esses dados com os procedimentos de controle de qualidade empregados para monitorar os lotes subsequentes do produto, os dados de biodisponibilidade sozinhos não são suficientes para garantir a bioequivalência entre os lotes (Banakar, 1992).

A correlação *in vitro - in vivo* (CIVIV) refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas (Brasil, 2002c). Entretanto, nem sempre é possível estabelecer uma CIVIV adequada. Algumas das razões para isso estão citadas na tabela 3.

A lógica e o interesse relacionados a CIVIV envolvem dois aspectos (Banakar, 1992):

1. a utilização de valores obtidos *in vitro* para avaliar diferentes lotes de um mesmo produto como controle de qualidade também pode garantir o desempenho fisiológico desejado se existir essa correlação (Abuzarur-

Aloul, 1997), evitando assim a necessidade de realização de novos estudos *in vivo* (Ginski, 1998);

2. como ferramenta no desenvolvimento de várias formas farmacêuticas para alcançar o desempenho fisiológico desejado.

Tabela 3- Razões possíveis para o não estabelecimento de uma CIVIV

Fundamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Dissolução <i>in vitro</i> não é o fator limitante da absorção • Não há método <i>in vitro</i> como modelo da dissolução <i>in vivo</i>
Desenho	<ul style="list-style-type: none"> • Condições do teste <i>in vitro</i> não apropriadas • Condições do teste <i>in vivo</i> não apropriadas
Forma farmacêutica	<ul style="list-style-type: none"> • Liberação do fármaco não é controlada pela forma farmacêutica • Liberação do fármaco muito afetada pela cinética de transporte intestinal
Fármaco	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinética não-linear (por exemplo, metabolismo pré-sistêmico saturável), janela de absorção, degradação no TGI • Absorção de partículas não dissolvidas • Grande variabilidade intraindividual

Ref: FIP, 1996

Muitas são as variáveis derivadas de dados *in vivo* que podem ser relacionadas com dados *in vitro*: concentração plasmática, concentração de pico (C_{max}), área sobre a curva (ASC) em determinados intervalos de tempo, quantidade de fármaco excretada na urina em determinado tempo, etc. Também muitas podem ser as variáveis dos dados obtidos *in vitro*: tempo de desintegração, porcentagem de fármaco dissolvido em determinado tempo, tempo necessário para dissolução de determinada porcentagem de fármaco, etc. (Wagner, 1971).

Há relatos demonstrando que, para alguns fármacos, diferentes aparatos/métodos utilizados nos ensaios de dissolução geram valores que podem ser melhor ou pior relacionados com aqueles obtidos *in vivo* (Ammar, 1993; Razdan, 1990). Para fármacos da classe II (ver classificação biofarmacêutica, a seguir), por exemplo, pode ser necessário estabelecer

meios de dissolução diferentes dos previstos nos compêndios oficiais a fim de simular as condições fisiológicas e poder estabelecer uma CIVIV (Galia, 1998).

A USP e a legislação brasileira estabelecem três níveis possíveis de CIVIV: A, B e C, em ordem decrescente de importância e aplicabilidade.

A correlação de nível A é o nível de correlação mais alto que pode ser obtido. Representa uma relação ponto a ponto entre os dados de dissolução *in vitro* e dados *in vivo* de absorção (ou dissolução) do fármaco a partir da forma farmacêutica (Brasil, 2002c). O perfil de absorção *in vivo* é calculado a partir das curvas de concentração plasmática x tempo obtidas em estudos de biodisponibilidade ou bioequivalência utilizando o método de deconvolução numérica (Polli, 2000). Neste nível de correlação, as curvas de dissolução *in vitro* e *in vivo* são diretamente sobreponíveis, ou podem ser sobrepostas utilizando-se uma constante (fator de escala). A descrição matemática de ambas é a mesma (Brasil, 2002c).

A fração de fármaco absorvido pode ser obtida por deconvolução da curva plasmática, ou por métodos de equilíbrio de massa modelo dependentes, tais como o método de Wagner-Nelson ou de Loo-Riegelman (Brasil, 2002c). A deconvolução é basicamente um cálculo para responder a seguinte questão: qual deve ter sido o perfil de absorção do fármaco dado seu perfil plasmático? (Polli, 2000).

O método de convolução/deconvolução, baseado em análises de sistemas lineares, reconhece a resposta a uma dose (*input*) como característica do sistema (TGI) e a usa como função para relacionar qualquer resposta do sistema ao fármaco administrado oralmente. A função, *input* (cinética de dissolução) e resposta (níveis sanguíneos) são relacionados na seguinte equação:

$$I_{(t)} = \frac{R_{(t)}}{W_{(t)}}$$

em que, $I_{(t)}$, $R_{(t)}$ e $W_{(t)}$ são *input*, resposta e função respectivamente em um tempo t (Khan, 1996).

Essa equação permite o cálculo da quantidade liberada/absorvida, $I_{(t)}$, a qualquer tempo, quando os outros dois parâmetros são conhecidos. A integração dos valores de $I_{(t)}$ fornece o perfil de dissolução/absorção do fármaco (Khan, 1996).

Esse tipo de correlação tem sido estabelecida com sucesso para formulações de liberação modificada, mas não para formas de liberação imediata, o que tem gerado alguns questionamentos sobre se é ou não apropriado submeter formas de liberação imediata a esse tipo de estudo (Polli, 2000).

As vantagens da correlação de nível A são (Brasil, 2002c):

- a. diferentemente dos outros níveis, é desenvolvida uma correlação ponto a ponto que reflete inteiramente a curva de níveis plasmáticos. Como resultado, o perfil de dissolução *in vitro* pode servir como um substituto ao desempenho *in vivo*. Desse modo, diferentes modificações ocorridas no produto podem ser avaliadas sem a necessidade de estudos adicionais em seres humanos;
- b. definição de um procedimento de controle de qualidade preditivo do comportamento do medicamento *in vivo*;
- c. os limites extremos do padrão de controle de qualidade podem ser obtidos por métodos de convolução/deconvolução.

A correlação de nível B compara apenas a média da dissolução *in vitro* com o tempo de residência médio (TRM) no organismo, parâmetro farmacocinético obtido a partir de uma análise não compartimental dos dados obtidos, ou com o tempo médio de dissolução (TMD) *in vivo*. O método utiliza análise estatística de momentos para calcular tanto o TRM (ou TDM) no organismo quanto o tempo médio da dissolução *in vitro*. Da mesma forma que a correlação de nível A, essa também utiliza todos os dados *in vitro* e *in vivo*, mas não é considerada uma correlação ponto a ponto, porque não reflete inteiramente a curva plasmática, uma vez que várias curvas *in vivo* podem gerar valores semelhantes de TRM. Por essa razão, não se pode considerar apenas uma correlação de nível B para avaliar modificações no produto (Brasil, 2002c). Embora apenas um único parâmetro seja

comparado nesse nível de correlação, o método é considerado útil para formas de liberação modificada, uma vez que o tempo de residência no organismo é importante para a eficácia da formulação (Khan, 1996).

A correlação de nível C também é estabelecida fazendo-se a comparação de um único parâmetro *in vivo* e *in vitro*. A média da dissolução (ou $t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc) é comparada com um parâmetro farmacocinético (ASC , C_{max} ou T_{max}), que pode não ser relacionado com o parâmetro *in vivo*, o que faz com que esse método não seja muito aplicável (Khan, 1996). Considerando-se que esse tipo de correlação não permite prever o real desempenho do produto *in vivo*, sua utilidade se restringe à orientação no desenvolvimento de formulações ou como método de controle de qualidade na rotina de produção (Brasil, 2002c).

Classificação Biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica, proposto por Gordon Amidon e colaboradores (Amidon, 1995), assume que tanto a solubilidade quanto a permeabilidade são parâmetros chaves que controlam a absorção dos fármacos. Os fármacos são então subdivididos em quatro categorias:

- classe I: fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade
- classe II: fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade
- classe III: fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade
- classe IV: fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Utilizando essa classificação pode-se determinar as expectativas em relação as CIVIV com mais clareza (Amidon, 1995), ou seja, é possível identificar formulações cuja biodisponibilidade seja insensível a mudanças na formulação (Ginski, 1998).

Considera-se que um fármaco tem alta solubilidade quando sua maior dose é solúvel em volume igual ou menor a 250 mL de meio aquoso em uma faixa de pH de 1,0 a 7,5. Esse volume de 250 mL é oriundo dos protocolos tradicionais de estudos de bioequivalência que descrevem a administração do medicamento aos voluntários em jejum com um copo de água (FDA,

2002a). A tabela 4 apresenta alguns termos comuns para descrever a solubilidade e seus significados práticos.

Tabela 4- Solubilidade das substâncias

Termos descritos	Quantidade aproximada de solvente, em mL, para um grama da substância
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1000
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000
Praticamente insolúvel	Mais de 10000

Ref.: MANADAS, 2002.

A permeabilidade é baseada indiretamente na extensão da absorção (fração da dose absorvida, não biodisponibilidade sistêmica) ou diretamente por medidas da taxa de transferência através da membrana intestinal humana. Alternativamente, sistemas não-humanos capazes de prever a extensão da absorção podem ser utilizados, como por exemplo, métodos *in vitro* de cultura de células epiteliais. Na falta de evidências de instabilidade no TGI, considera-se que um fármaco tem alta permeabilidade quando a extensão da absorção em humanos é igual ou superior a 90% da dose administrada, baseado em balanço de massa ou na comparação com uma dose intravenosa (FDA, 2000a).

Os fármacos da classe I são absorvidos rapidamente, então o fator limitante da absorção é a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica ou o esvaziamento gástrico. Para formas de liberação imediata que dissolvem muito rápido, a taxa de absorção será controlada pelo esvaziamento gástrico e não se espera nenhuma correlação com a taxa de dissolução. Sugere-se que a especificação de dissolução de 85% de fármaco dissolvido em menos de 15 minutos garanta a bioequivalência para essas formas farmacêuticas (Amidon, 1995).

Os fármacos da classe II são aqueles para os quais os perfis de dissolução devem ser melhor definidos e reprodutíveis. Nesse caso, a dissolução *in vivo* é o fator limitante da absorção, que é normalmente inferior a obtida com fármacos da classe I. Considerando-se que o conteúdo luminal e a membrana intestinal mudam ao longo do intestino, a dissolução determina a concentração de fármaco ao longo do intestino por um período bem maior (em comparação com fármacos da classe I) e a absorção ocorrerá por um período mais longo. Consequentemente, o perfil de dissolução deve ser determinado por, pelo menos, 4 a 6 pontos e 85% de fármaco dissolvido em vários valores de pH. As condições do meio de dissolução devem refletir a situação *in vivo* e considerar, por exemplo, a adição de surfactantes. Os fármacos dessa classe podem sofrer absorção variável devido aos fatores associados à formulação e às condições *in vivo* que podem afetar a dissolução. Para a obtenção de boas CIVIVs, meios de dissolução e métodos que reflitam os processos *in vivo* são muito importantes (Amidon, 1995).

No caso de fármacos da classe III é a permeabilidade que controla o processo de absorção. No caso de formas farmacêuticas de liberação imediata, pode-se aplicar a mesma simplificação de dissolução utilizada para fármacos da classe I, na qual a passagem do fármaco para o intestino é controlada pelo esvaziamento gástrico. Tanto a taxa de dissolução quanto a de absorção podem ser muito variáveis para fármacos dessa classe, mas se a dissolução é rápida, ou seja 85% em 15 minutos, as variações encontradas serão devido ao trânsito intestinal, conteúdo luminal e permeabilidade da membrana, e não a fatores relacionados à formulação (Amidon, 1995).

Fármacos da classe IV apresentam sérios problemas para administração oral e, muitas vezes, não são considerados.

Para fármacos das classes II e IV, que apresentam baixa solubilidade, a taxa de dissolução nos líquidos luminiais será provavelmente o fator limitante no processo de absorção (Bonlokke, 1997).

Enquanto os dados de solubilidade são de fácil obtenção, o mesmo não acontece com os dados de permeabilidade. Poucos são os artigos publicados nessa área e ainda não há qualquer banco de dados estabelecido para auxiliar na obtenção dessas informações.

Os modelos existentes para a determinação da permeabilidade intestinal são dispendiosos e de difícil validação. Uma das formas bastante utilizada para se demonstrar a absorção intestinal dos fármacos é o modelo *in vitro* de cultura celular monocamada Caco-2, que é considerado adequado para fármacos absorvidos por transporte passivo. Outras formas são: estudos *in vivo* de perfusão intestinal em humanos, estudos *in vivo* ou *in situ* de perfusão intestinal utilizando modelos animais, e estudos de permeação *in vitro* utilizando tecidos animais ou humanos (FDA, 2000a).

Outra forma de determinar a permeabilidade de fármacos é por meio de estudos farmacocinéticos em humanos. Podem ser realizados estudos de balanço de massa utilizando fármacos marcados, que não são muito recomendáveis, ou estudos de biodisponibilidade absoluta, utilizando uma administração intravenosa como referência (FDA, 2000a).

VIII. ASPECTOS REGULATÓRIOS DA DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

No Brasil, a primeira iniciativa governamental referente à exigência do teste de dissolução para medicamentos coube à Central de Medicamentos (CEME), órgão responsável pela aquisição e distribuição de medicamentos essenciais na rede pública de saúde entre as décadas de 70 e 90. Conforme seu estatuto, a CEME foi criada com o objetivo de incentivar a síntese de fármacos e a produção nacional de medicamentos, visando atuar como elemento regulador de mercado.

Desse modo, foram criados os laboratórios oficiais de produção: Fundação para o Remédio Popular (FURP) em São Paulo; Instituto Vital Brasil (IVB), Farmanguinhos e os Laboratórios Farmacêuticos da Marinha (LQFM), Exército (LQFE) e Aeronáutica (LQFA) no Rio de Janeiro, BahiaFarma em Salvador, entre outros. Tais laboratórios seguiam o preconizado no Manual de Produção de Medicamentos, elaborado pela CEME para estabelecer especificações.

Anualmente, por meio de processo licitatório, os medicamentos constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) eram adquiridos de laboratórios nacionais (oficiais ou privados) ou multinacionais que deveriam adotar o manual citado anteriormente e possuir laboratório próprio de controle de qualidade.

O conceito de garantia de qualidade dos medicamentos distribuídos pela CEME era aplicado pelos laboratórios oficiais de controle de qualidade de medicamentos, geralmente situados nas faculdades públicas de Farmácia, em vários estados brasileiros. Esses laboratórios analisavam amostras dos medicamentos a serem distribuídos, coletadas nas distribuidoras de acordo com método de amostragem pré-determinado,

seguindo as recomendações do Manual de Controle de Qualidade de Medicamentos, também elaborado pela CEME, tendo como base compêndios oficiais.

Cabe ressaltar que o estabelecimento de especificações e a exigência da realização dos testes de dissolução para medicamentos no Brasil executados pela CEME, no início dos anos 80, ocorreram pela brilhante atuação do Dr. Geraldo Fenerich, farmacêutico com vasta experiência na área industrial que ocupou posição de destaque nesse órgão governamental durante vários anos.

Nas décadas de 80 e 90 houve a difusão do uso do teste de dissolução no Brasil, sendo que os laboratórios oficiais de controle de qualidade foram os primeiros a sistematizar o emprego desses testes na rotina do controle de qualidade de medicamentos. As primeiras publicações científicas brasileiras envolvendo o teste de dissolução de medicamentos datam do início dos anos 90 e apontam para a necessidade de regulamentação técnica nessa área (Santoro, 1991).

Outras publicações nesse campo, ainda nos anos 90, ressaltaram a influência de fatores de formulação e técnica de fabricação sobre a dissolução de medicamentos fabricados no Brasil e o desempenho dos mesmos no organismo, discutindo aspectos relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos utilizados no País de forma intercambiável na época, sem a comprovação dessa intercambialidade por meio de ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* (Ferraz, 1998; Pinho, 1999, Storpirtis, 1998).

Porém, a área regulatória no Brasil, em relação a medicamentos, passou por grandes transformações no final da década de 90, originando mudanças profundas em sua regulamentação técnica (tabela 5).

A criação da ANVISA, a Lei de Genéricos e sua regulamentação técnica podem ser consideradas marcos na área farmacêutica no Brasil, uma vez que se relacionam a mudanças estratégicas na forma pela qual os medicamentos são registrados no País. O aspecto cartorial do registro de

medicamentos dá lugar ao registro segundo normas adotadas e recomendadas internacionalmente (WHO, 1999).

Tabela 5- Principais atos normativos na área de medicamentos no Brasil na década de 90.

ATO	CONSIDERAÇÕES PRINCIPAIS
Decreto 793/93	Nome genérico (DCB) em destaque na embalagem
Lei 9.279/96	Proteção patentária para medicamentos inovadores
Portaria 3.916/98 (Política Nacional de Medicamentos)	Garantir medicamentos eficazes, seguros e de qualidade Promoção do Uso Racional de Medicamentos Acesso da população aos medicamentos considerados essenciais Reorientação da assistência farmacêutica Estímulo à produção de medicamentos Regulamentação sanitária
Lei 9782/99 (criação da ANVISA)	Cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como autarquia e estabelece suas competências
Lei 9.787/99 (Lei de genéricos)	Estabelece as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País Apresenta conceitos de genérico, similar, referência, bioequivalência e biodisponibilidade
RDC 391/99	Regulamento Técnico para Medicamento Genérico, com exigência de testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica para concessão do registro Foi revogada pela RDC nº 10, de 02.01.01 e posteriormente pela RDC nº 84, de 19.03.02, e pela RDC 135 de 29.05.03, atualmente em vigor

Pela primeira vez no Brasil, a dissolução de medicamentos insere-se no contexto legal, assumindo papel fundamental na comprovação da equivalência farmacêutica entre o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência indicado pela ANVISA, no caso de formas farmacêuticas sólidas (Brasil, 1999c). Em um processo contínuo de atualização e revisão da regulamentação técnica para medicamentos

genéricos, a fim de manter a mesma em concordância com os requisitos internacionais para essa classe de medicamentos e assimilar as inovações científicas, a Resolução 391 sofreu até o momento três revisões, publicadas como RDC 10/01, RDC 84/02 e RDC 135/03, em vigor. Todas trouxeram contribuições na aplicação dos testes de dissolução no País.

A RDC 10/01 apresentou um acréscimo no anexo de isenção de estudos de bioequivalência, referente aos casos em que esses estudos podem ser substituídos pela equivalência farmacêutica, com ênfase no ensaio de dissolução e na comparação de perfis. Enquadram-se nesse caso os produtos de liberação imediata que possuem várias dosagens. O estudo de bioequivalência pode ser realizado apenas com a maior dosagem, ficando as de menor dosagem isentas da realização do estudo, uma vez que apresentem, em relação à dosagem utilizada no estudo de bioequivalência, perfil de dissolução semelhante. O perfil de dissolução também foi indicado como forma de isenção de estudo de bioequivalência para os fármacos: ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona e ibuprofeno (Brasil, 2001).

Adicionalmente, a RDC 10/01 apresentou ainda mais dois anexos relativos à dissolução. O guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) foi a primeira publicação oficial a tratar do estabelecimento das especificações de dissolução, além de trazer algumas noções sobre o SCB e estabelecer as formas para se realizar a comparação de perfis de dissolução (Brasil, 2003e). O guia para estudos de correlação *in vitro* – *in vivo* apresenta esclarecimentos sobre essas correlações, sua importância, os tipos de correlação possíveis e como obtê-las (Brasil, 2002c).

Na RDC 84/02, segunda revisão efetuada na regulamentação técnica de medicamentos genéricos, que revogou a RDC 10, a maioria dos anexos da versão anterior foi transformada em guias separados, publicados em resoluções específicas (RE). Junto com a mesma foi publicado um guia novo: guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos. Esse guia também dá grande destaque para os testes de dissolução, empregados para comprovar que um produto após sofrer

alterações permanece comparável à sua versão anterior, ou seja, sem alterações, e ao seu medicamento de referência. Essa comparação pode ser efetuada tanto através da equivalência farmacêutica, empregando as especificações farmacopéicas de único ponto ou por meio da comparação de perfis de dissolução (Brasil, 2002b).

A RDC 135, publicada em 02 de junho de 2003 (Brasil, 2003a), juntamente com vários guias que também sofreram revisão, também trouxe algumas mudanças em relação aos testes de dissolução. A isenção dos estudos de bioequivalência para as menores dosagens de um produto passou a ser extensiva a cápsulas e comprimidos de liberação modificada, utilizando a comparação de perfis de dissolução entre as dosagens como ferramenta para a isenção e alguns requisitos específicos para comprimidos (Brasil, 2003c). O guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos passou a conter exigências de dissolução para alguns casos em que o guia anterior previa a realização de um novo estudo de bioequivalência (Brasil, 2003b). O guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, seguindo tendência mundial, estabeleceu que para formas farmacêuticas que apresentarem quantidade de fármaco dissolvida igual ou superior a 85% em 15 minutos não é necessário realizar os cálculos de comparação de perfil (Brasil, 2003e). Isso é decorrente da definição de produtos de dissolução rápida adotada pelo SCB.

Todos os critérios contidos nesses guias que servem como suporte para a regulamentação técnica de medicamentos genéricos passaram, a partir de junho de 2003, a fazer parte também das exigências para registro de medicamentos similares. Isso pode ser considerado uma grande vitória, uma vez que essa classe de medicamentos era registrada, até então, sem praticamente nenhuma comprovação laboratorial de sua qualidade. Ainda que o prazo de adequação dos medicamentos similares que se encontram em comercialização seja considerado bastante amplo, podendo chegar a 10 anos em alguns casos, um grande passo foi dado no sentido de sanear o mercado de medicamentos no Brasil de forma a apenas disponibilizar para a

população brasileira produtos que tiveram sua qualidade comprovada no momento do registro, e/ou de sua renovação.

Foi criado pela ANVISA em parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) um programa de monitoramento da qualidade dos medicamentos genéricos registrados. Esse programa prevê que amostras dos genéricos registrados e seus respectivos produtos de referência sejam recolhidas nos pontos de venda ou distribuidoras e enviadas para análise pelo INCQS ou por algum Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN), na qual é verificada a manutenção da equivalência farmacêutica entre os produtos. Embora a iniciativa seja válida e essas análises periódicas sejam necessárias, os laboratórios que as realizam não estão devidamente equipados e não contam com recursos humanos para que o monitoramento ocorra de forma sistemática. É necessário que haja um investimento por parte do governo nos laboratórios e em pessoal para que esse programa se torne efetivo e possa ser estendido para outros produtos presentes no mercado.

Sem dúvida alguma, todo o avanço regulatório ocorrido nos últimos anos foi favorecido pelo conhecimento dos critérios adotados em outros países em relação ao registro de medicamentos e pela linha de diálogo que se criou com as autoridades regulatórias desses países. A participação de nossos técnicos em seminários, congressos e cursos internacionais têm sido fundamental para o crescimento do conhecimento científico. Entretanto, é importante que se criem mecanismos para que o conhecimento também seja gerado pela autoridade regulatória, que deve sempre estar à frente do setor regulado, e não defasada em relação a ele, como ocorria anteriormente.

Embora o avanço citado seja real, existem ainda muitas lacunas a serem preenchidas. Uma delas diz respeito à regulamentação do setor farmoquímico, que atualmente não conta com critérios rígidos que garantam a procedência e a qualidade dos fármacos comercializados no Brasil.

Pode-se afirmar que o cenário regulatório atual no Brasil é muito diferente do existente quando a CEME foi criada, ainda que tenhamos um longo caminho a percorrer. Hoje para que um medicamento genérico, ou

similar, seja registrado e possa ser produzido e comercializado no País, seja por laboratório oficial, seja por indústria de capital privado, deve ser comprovada a qualidade do produto, comprovação essa que passa pelo ensaio de dissolução.

IX. PERSPECTIVAS DA DISSOLUÇÃO NA ÁREA FARMACÊUTICA

Durante as décadas de 70 e 80, o teste de dissolução consagrou-se como ferramenta indispensável à rotina do controle de qualidade de medicamentos, estando incluído em praticamente todas as farmacopéias, como método geral e na forma de monografias de medicamentos, especialmente de formas farmacêuticas sólidas de liberação convencional e modificada.

Nos EUA, a partir da implantação dos medicamentos genéricos com processo de registro abreviado (*Abbreviated New Drug Application* - ANDA), em meados da década de 80, a dissolução passou a ter cada vez mais importância na área farmacêutica, sendo indispensável constar no rótulo do medicamento os seguintes itens:

1. o produto de referência empregado;
2. o teste de dissolução pelo qual o genérico foi aprovado.

Além disso, como citado em capítulos anteriores, a dissolução é de vital importância no contexto do SCB, sob forma de teste de um único ponto (teste de dissolução farmacopéico) ou de perfil de dissolução em vários meios, com valores de pH distintos, para isenção do teste de bioequivalência em certos casos.

Nas décadas de 80 e 90 outra aplicação para a dissolução começou a ser difundida no Brasil, ou seja, o emprego dos ensaios comparativos de perfis de dissolução no desenvolvimento farmacotécnico de novos medicamentos, na otimização das formulações e no desenvolvimento de medicamentos genéricos, tendência que tem se fortalecido em função das evidências concretas da influência da dissolução na biodisponibilidade e na bioequivalência de medicamentos (Storpiertis, 1999b; Storpiertis, 1999c; Pinho, 1999; Pinho, 2001).

Além disso, a partir da experiência de regulamentação técnica de medicamentos genéricos, considerada um sucesso, a ANVISA instituiu uma nova regulamentação para medicamentos similares, da qual consta a obrigatoriedade da realização de testes de dissolução no ocasião do registro, na revalidação do registro ou decorrente de alterações pós-registro, utilizando para tanto, os mesmos critérios e guias empregados para os medicamentos genéricos.

Outra iniciativa recente da ANVISA foi a criação da Comissão para Eleição de Medicamento de Referência por meio da Portaria nº 376 de 29 de maio de 2003, que será responsável pela indicação do medicamento de referência, tanto para genéricos como para similares. Essa comissão estará participando das discussões mundiais no âmbito regulatório enfocadas na adequada seleção dos medicamentos de referência. Tal discussão originou-se na constatação de que medicamentos produzidos pela mesma empresa, em países distintos, podem não apresentar as mesmas características relativas à dissolução.

Atualmente, nenhum desenvolvimento farmacotécnico é realizado sem a avaliação da dissolução. Diferentemente do que acontecia com os produtos na década de 60, os produtos que se encontram no mercado hoje tiveram a dissolução como parte do seu projeto de desenvolvimento, auxiliando na escolha entre várias formulações e condições de processo (Grady, 1996). Esse emprego da dissolução tende a tornar-se cada vez mais importante com o surgimento de novos mecanismos de liberação de fármacos e novas formas farmacêuticas.

No âmbito mundial, a dissolução adquire importância cada vez maior em relação às alterações pós-registro relacionadas a mudanças de formulação, equipamento, processo produtivo e local de produção, de forma a fornecer justificativas técnicas que embasem a não realização de ensaios desnecessários envolvendo seres humanos, evitando assim o problema ético e também de custo que esses estudos acarretam.

Há atualmente inúmeras pesquisas em andamento para ampliar o uso dos ensaios de dissolução nos casos de isenção de testes de

bioequivalência previstos pelo SCB. Embora não existam no mundo muitos casos em que essa isenção foi efetivamente concedida, a perspectiva é que com o advento de novas técnicas para determinação da permeabilidade intestinal e a definição real de quais fármacos seriam objeto de tal isenção, especificamente aqueles da classe I, a aplicação do SCB seja difundida, podendo inclusive ser ampliada para fármacos da classe III.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOU, H.M. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.
- ABUZARUR-ALOUL, R.; GJELLAN, K.; SJÖLUND, M.; LÖFQVIST, M.; GRAFFNER, C. Critical dissolution test of oral systems based on statistically designed experiments. I. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modeling of extended release coated spheres. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.23, n.8, p.749-760, 1997.
- ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.226, p. 107-125, 2001.
- AIACHE, J.M. Los aparatos de estudios de velocidad de disolución de fármacos desde formas no orales. In: ARANCIBIA, A.; PEZOA, R, eds. **Biodisponibilidad de Medicamentos**: Simposio Internacional I. Santiago: Editorial Universitaria, 1992. p.125-149.
- AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharm. Res.**, New York, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- AMMAR, H.O.; KHALIL, R.M. Discrepancy among dissolution rates of commercial tablets as a function of dissolution method. Part 3: *In vitro/in vivo* correlation for paracetamol tablets. **Pharmazie**, Berlim, v.48, p.136-139, 1993.

As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR 6023/2000 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnica (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) 2002.

BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York, Marcel Dekker Inc, 1992. 437p.

BARZEGAR-JALALI, M.; RICHARDS, J.H. Kinetics of drug dissolution and dialysis from suspension dosage forms. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.4, p.171-174, 1979.

BATES, T.R.; LAMBERT, D.A.; JOHNS, W.H. Correlation between the rate of dissolution and absorption of salicylamide from tablet and suspension dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.58, n.2, p.1468-70, 1969.

BATHE, R.V.; HÄFLIGER, O.; LANGENBUCHER, F.; SCHÖNLEBER, D. *In vitro* comparison of the beaker, the rotating-basket and the column dissolution-rate methods. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v.50, n.1/2, p.3-10, 1975.

BEYER, W.F.; SMITH, E.W. Automation of NF method I - USP dissolution rate test. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.60, n.10, p.1556-58, 1971.

BISRAT, M.; NYSTROM, C. Physicochemical aspects of drug release. VIII. The relation between particle size and surface specific dissolution rate in agitated suspensions. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.47, p.223-231, 1988.

BONLOKKE, L.; CHRISTENSEN, F.N.; KNUTSON, L.; KRISTENSEN, H.G.; LENNERNAS, H. A new approach for direct *in vivo* dissolution studies of poorly soluble drugs. **Pharm. Res.**, New York, v.14, n.10, p.1490-93, 1997.

BRASIL. Decreto nº 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos nºs 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis nºs 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 abr. 1993.

BRASIL. Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da União**, Brasília, 15 mai. 1996.

BRASIL. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial de União**, Brasília, 10 nov. 1998.

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jan. 1999a. Seção 1, p.1.

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 fev. 1999b. Seção 1, p.1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 391, de 09 de agosto de 1999. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 ago. 1999c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10, de 02 de janeiro de 2001. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília. nº 6-E, Seção I, p.18, 9 jan. 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 84, de 19 de março de 2002. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 mar. 2002a.

BRASIL RE nº 477 de 19 de março de 2002 Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 mar. 2002b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 483 Guia para estudos de correlação *in vitro in vivo* (CIVIV). **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 mar. 2002a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 893, de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 901, de 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003e.

BRITISH Pharmacopoeia 1999. London: Her Majesty's Stationery Office, 1999.v. II. p.A198-A203.

CARSTENSEN, J.T.; YONEZAWA,Y. Dissolution profiles in column dissolution. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.75, n.8, p.764-68, 1986.

CHOWDARY, K.P.R.; RAJYALAKSHMI, Y. Dissolution rate in modern pharmacy. **East Pharm.**, New Delhi, v.30, n.350, p.51-54, 1987.

COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.220, p.77-83, 2001.

CRISON, J.R. Developing dissolution tests for modified release dosage forms: general considerations. **Dissol. Tech.**, v.6, n.1, 1999. Disponível em: www.dissolutiontech.com/Dtresour/299articles/299Crison.htm. Acesso em: 27 mar. 2003.

DAS, S.K.; GUPTA, B.K. Simulation of physiological pH-time profile in *in vitro* dissolution study: relationship between dissolution rate and bioavailability of controlled release dosage form. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.14, n.4, p.537-44, 1988.

DEL COMUNE, A.P.; STORPIRTIS, S.; KEDOR, E.R.M. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam-beta-ciclodextrina. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v.32, n.1, p.29-32, 1996.

EUROPEAN pharmacopoeia. 4.ed. 2003. CD-ROM.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1988.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.

FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products (Final draft, 1995). **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v.30, p.1071-84, 1996.

GALIA, E.; NICOLAIDES, E.; HÖRTER, D.; LÖBENGER, R.; REPPAS, C.; DRESSMAN, J.B. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and II drugs. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n.5, p.698-705, 1998.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.

GIBALDI, M.; FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations: theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.56, n.10, p.1238-42, 1967.

GINSKI, M.J.; POLLI, J.E. Prediction of dissolution – absorption relationships from a dissolution/Caco-2 system. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.177, p.117-125, 1999.

GRADY, L.T. Third generation dissolution testing: dissolution as a batch phenomenon. **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v.30, p.1063-70, 1996.

GROVES, M.J.; ALKAN, M.H.; DEER, M.A. The evaluation of a column-type dissolution apparatus. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 27, p.400-407, 1975.

GUIDANCE for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA. 2000a. 13p.

GUIDANCE for Industry: Analytical procedures and methods validation. Rockville: FDA, 2000b. 33p.

GUIDANCE for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: FDA, 1997. 17p.

HIXSON, A.W.; CROWELL, J.H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. **Ind. Eng. Chem.**, Easton, v.23, n.8, p.923-931, 1931.

JAPANESE Pharmacopoeia. 14.ed. Japão, 2001. Disponível em: <http://jpdb.nihs.go.jp/jp14e>. Acesso em : 15 fev. 2003.

JOHNSON, J.B.; KENNEDY, P.G.; RUBIN, S.H. System for automated determination of dissolution rate. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.63, n.12, p.1931-35, 1974.

KHALIL, S.A.H.; ALI, L.M.M.; KHALEK, M.M.A. Dissolution rate studies using BP disintegration apparatus. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.23, p.125-130, 1971.

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v.47, p.594-607, 1972.

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.28, p.48-49, 1975.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with *in vivo* data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.140, p.131-43, 1996.

KUU, W.Y.; PRISCO, M.R.; WOOD, R.W.; ROSEMAN, T.J. Studies of dissolution behaviour of highly soluble drugs using rotating basket. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.55, p.77-89, 1989.

LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. **Am. J. Pharm.**, Philadelphia, v.135, n.3, p.78-92, 1963.

LIN, S.L.; MENIG, J.; SWARTZ, C.J. Comparative evaluation of various dissolution apparatus for capsule dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.59, n.7, p.989-994, 1970.

LIU, J.P.; MA, M.C.; CHOW, S.C. Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity between dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v.31, p.1255-71, 1997.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.38, n.4, p.375-399, 2002.

MANDAL, T.K.; CHIAO, C.S.; ACE, L.N. Evaluation of *in vitro/in vivo* correlation utilizing a rotating basket-paddle dissolution apparatus. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.21, n.13, p.1529-43, 1995.

MARSHALL, K.; BROOK, D.B. A simplified dissolution rate apparatus. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.21, p.790-90, 1969.

MAUGER, J.W.; HOWARD, S.A.; AMIN, K. Dissolution profiles for finely divided drug suspensions. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.72, n.2, p.190-193, 1983.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Technol.**, New York, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

MURTHY, K.S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.82, n.2, p.113-126, 1993.

NEEDHAM, T.E.; LUZZI, L.A. Comparison of dissolution profiles of tablets and capsules from the USP, Levy, and magnetic basket methods. **Pharm. Technol.**, New York, v.63, n.6, p.925-28, 1974.

NELSON, E. Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.46, n.10, p.607-614, 1957.

NELSON, E. Influence of dissolution rate and surface on tetracycline absorption. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.48, n.2, p.96-103, 1959.

NOYES, A.A.; WHITNEY, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **J. Am. Chem. Soc.**, v.19, p.930-934, 1897.

OFOEFULE, S.I.; UDEOGARANYA, P.O.; OKONTA, J.M. Prediction of *in vivo* bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Boll. Chim. Farmac.**, Milano, ano 140, n.3, p.187-191, 2001.

PEZOA, R.; CONCHA, A.M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacéuticas sólidas. **Revista del Colegio Químico Farmaceutico**, Santiago, v.46, n.2, p.43-51, 1990.

PINHO, J.J.R.G.; BRAZZACH, M.L. Avaliação do perfil de dissolução de suspensões de liberação controlada para uso oral contendo sulfadiazina em matrizes obtidas pelo método da fusão. **LECTA**, Bragança Paulista, v.15, n1/2, p.105-124, 1997.

PINHO, J.J.R.G.; STORPIRTIS, S. Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina empregando meio de dissolução com variação gradual de pH. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.101-109, 1999.

PINHO, J.J.R.G.; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo *in vitro* das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.37, n.1, p.95-105, 2001.

POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v.30, p.1113-20, 1996.

POLLI, J. E. IVIVR versus IVIVC. **Dissol. Tech.**, v.7, n.3, 2000. Disponível em: http://www.dissolutiontech.com/Dtresour/800Articles/800_art1.html. Acesso em: 27 mar. 2003.

POOLE, J.W. Some experience in the evaluation of formulation variables on drug availability. **Drug Inf. Bull.**, Washington, v.3, p.8-16, 1969.

PORTA, V.; YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.38, n.3, p.333-343, 2002.

POTTER, S. Dissolution rate determinations: their practical significance. **J. Hosp. Pharm.**, London, v.30, p.294-295, 1972.

QURESHI, S.A.; MCGILVERAY, I.J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.21(8), p.905-924, 1995.

RAZDAN, B.; RASTOGI, K.C. Evaluation of dosage forms II. Dissolution-dialysis as a tool for prediction bioavailability. **STP Pharma**, Paris, v.6, n.4, p.242-246, 1990.

RODRIGUES, D. **Estudo comparativo de cápsulas de omeprazol do mercado nacional: avaliação biofarmacotécnica.** São Paulo, 1999. 103p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

ROLLI, R. Automation of dissolution tests. **Dissol. Tech.**, v.7, n.4, 2000.
Disponível em:
www.dissolutiontech.com/Dtresour/1100ART/Nov00Art3.html. Acesso em: 27 mar. 2003.

SANTORO, M.I.R.M.; STORPIRTIS, S.; HACKMANN, E.R.M. Determinação de cloridrato de promazina em medicamentos por cromatografia líquida de alta eficiência. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, Rio de Janeiro, v.71, n.2, p.44-46, 1990.

SATHE, P.M.; TSONG, Y.; SHAH, V.P. *In vitro* dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. **Pharm. Res.**, New York, v.13, n.12, p.1799-1803, 1996.

SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J.P. *In vitro* dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . **Pharm. Res.**, New York, v.15, p.889-896, 1998.

SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; BROWN, C.; SHAH, V. FIP/AAPS Guidelines for dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms. **Dissol. Tech.**, v.10, n.1, p.6-15, 2003. Disponível em: http://www.dissolutiontech.com/Dtresour/0203art/DTFeb03_Art1.pdf

SIMÕES, S.; ALMEIDA, L.P.; FIGUEIREDO, M. Testing the applicability of classical diffusional models to polydisperse systems. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.139, p.169-176, 1996.

SKOUG, J.W.; HASLTEAD, G.W.; THEIS, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHRS, B.R. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharm. Technol.**, New York, v.1, p.34-43, 1997.

SMITH, H.L.; BAKER, C.A.; WOOD, J.H. Interpretation of dissolution rate maxima: dependence upon tablet compression force. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.23, p.536-38, 1971.

SOLTERO, R.A.; HOOVER, J.M.; JONES, T.F.; STANDISH, M. Effects of sinker shapes on dissolution profiles. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.78, n.1, p.35-39, 1989.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. *In vitro* evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.24, n.11, p.1101-107, 1998.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica**: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: [s.n.], 1999a. 78p.

STORPIRTIS, S.; KIMURA, C.M.R.E.; REZENDE, K.R.; PALUDETTI, L.A.; MORI, A.L.P.M. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.2, p.281-288, 1999b.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999c.

TANDT, L.A.G.L.; STUBBS, C.; KANFER, I. The use of dissolution rate data to account for differences in the absorption profiles of two controlled/modified release capsule dosage forms of indomethacin in human volunteers. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.104, p.11-17, 1994.

TAKEUCHI, H.; HANDA, T.; KAWASHIMA, Y. Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.39, p.769-73, 1987.

TINGSTAD, J.E.; RIEGELMAN, S. Dissolution rate studies I: Design and evaluation of a continuous flow apparatus. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.59, n.5, p.692-96, 1970.

UNITED States Pharmacopoeia. 24.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1999.

VANKEL TECHNOLOGY GROUP. Advanced dissolution, [s.n]. 1999.

VAUGHAN, D.P.; LEACH, R.H. Simple transformation method for predicting plasma drug profiles from dissolution rates. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.65, n.4, p.601-603, 1976.

VAUGHAN, D.P.; TUCKER, G.T. An analysis of the applications of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v.28, p.932-33, 1976.

WAGNER, J.G. **Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics.** Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1971. 375p.

WOOD, J.H. *In vitro* evaluation of physiological availability of compressed tablets. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v.42, n.3, p.120-51, 1967.

WHO. **Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products:** a manual for a drug regulatory authority. Geneva: [s.n.], 1999.

YATES, T. Consideraciones generales sobre solubilidad y disolución de medicamentos. In: ARANCIBIA, A.; PEZOA, R, eds. **Biodisponibilidad de Medicamentos:** Simposio Internacional I. Santiago: Editorial Universitaria, 1992. p.165-170.

YUGUE, R.T.; FERRAZ, H.G.; YUGUE, S.C.; FERNANDES, E.; STORPIRTIS, S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo**, São Paulo, v.32, n.2, p.77-80, 1996.

YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and –independent methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.209, p.57-67, 2000.

ZUIDEMA, J.; PIETERS, F.A.J.M.; DUCHATEAU, G.S.M.J.E. Release and absorption rate aspects of intramuscularly injected pharmaceuticals. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.47, p.1-12, 1988.

ANEXOS

Anexo A - Resolução nº 482, de 19 de março de 2002

Anexo B - Resolução nº 897, de 29 de maio de 2003

Anexo C - Resolução nº 901, de 29 de maio de 2003

Anexo D - Recomendações da ANVISA para alterações pós-registro de medicamentos

Anexo A

Resolução - RE nº 482, de 19 de março de 2002 (D.O. de 20/03/2002)

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 Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV)", em anexo.

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

GONZALO VECINA NETO

GUIA PARA ESTUDOS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO (CIVIV) - 1/2002

1. INTRODUÇÃO

A correlação in vitro-in vivo refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas.

As propriedades biológicas mais comumente utilizadas são um ou mais parâmetros farmacocinéticos tais como área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo (ASC) ou concentração plasmática máxima (Cmax), obtidos após a administração da forma farmacêutica. A característica físico-química mais empregada é o comportamento de dissolução in vitro (isto é, porcentagem do fármaco dissolvido sob condições experimentais determinadas). A relação entre as duas propriedades, biológica e físico-química é, então, expressa quantitativamente.

2. NÍVEIS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

Três níveis de correlação podem ser definidos e classificados em ordem decrescente de importância. O conceito de correlação é baseado na habilidade desta em refletir o perfil completo de concentração plasmática versus tempo, obtido após a administração da forma farmacêutica. É a relação entre o perfil de dissolução completo in vitro com a curva completa de níveis plasmáticos do fármaco que define a correlação.

2.1. Correlação de Nível A

É o nível de correlação mais alto que pode ser obtido. Representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução in vitro do fármaco, a partir da forma farmacêutica, e a velocidade de entrada do mesmo no organismo in vivo (algumas vezes referido como dissolução in vivo). Neste nível de correlação, as curvas de dissolução in vitro e in vivo são diretamente sobreponíveis, ou podem ser sobrepostas utilizando-se uma constante (fator de escala). A descrição matemática de ambas é a mesma. Esta relação é mais facilmente obtida para formas farmacêuticas de liberação modificada, que possuem liberação in vitro essencialmente independente do meio de dissolução comumente utilizado nos testes. Entretanto, isto não é requisito para uma correlação de nível A.

Essa correlação é, geralmente, obtida por um procedimento que envolve duas etapas: deconvolução da curva de concentração plasmática versus tempo para obtenção da curva da fração de fármaco absorvida versus tempo (curva de velocidade de absorção), seguida da

comparação entre a fração do fármaco absorvida e a dissolvida in vitro, para os mesmos tempos. A obtenção da curva de fração absorvida versus tempo pode ser efetuada pelo uso de técnicas de equilíbrio de massa modelo dependentes, tais como o método de Wagner-Nelson, caso a curva de absorção se ajuste a um modelo de um compartimento, ou de Loo-Riegelman, se o ajuste é significativo para um modelo de dois compartimentos, ou pela deconvolução matemática independente de modelo.

As vantagens da correlação de nível A são:

- a) Diferentemente dos outros níveis, uma correlação ponto a ponto é desenvolvida, utilizando cada concentração plasmática e cada porcentual de dissolução obtido in vitro, refletindo inteiramente, deste modo, a curva de níveis plasmáticos. Como resultado, o perfil de dissolução in vitro pode servir como um substituto do desempenho do fármaco in vivo. Deste modo, modificações do local ou método de fabricação, alteração de fornecedor de matéria-prima, pequenas alterações de formulação ou na potência do produto, usando a mesma formulação básica, podem ser avaliadas sem a necessidade de estudos adicionais em seres humanos;
- b) Definição de um procedimento de controle de qualidade preditivo do comportamento do medicamento in vivo;
- c) Os limites extremos do padrão de controle de qualidade in vitro podem ser obtidos por métodos de convolução ou deconvolução.

2.2. Correlação de Nível B

A correlação de nível B utiliza os princípios da análise de momento estatístico. A média do tempo de dissolução in vitro é comparada ao tempo de residência médio (TRM) ou ao tempo de dissolução médio (TDM) in vivo. Da mesma forma que o nível A, o nível B utiliza todos os dados in vitro e in vivo, mas não é considerada uma correlação ponto a ponto, porque não reflete inteiramente a curva de nível plasmático, uma vez que uma série de diferentes curvas in vivo podem produzir valores similares de tempo de residência médio (TRM). Por esta razão, diferentemente da correlação de nível A, não se pode considerar somente a correlação de nível B para avaliar modificações da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipientes, entre outros. Além disso, os dados in vitro de tal correlação não podem ser usados para obter os limites extremos do padrão do controle de qualidade.

2.3. Correlação de Nível C

Esta categoria relaciona um ponto de dissolução ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc) a um parâmetro farmacocinético tal como ASC, C_{max} ou T_{max} . Representa uma correlação de um único ponto. Não reflete o formato completo da curva de concentração plasmática versus tempo, um fator crítico para definir o desempenho dos produtos de liberação modificada. Uma vez que este tipo de correlação não permite prever o real desempenho do produto in vivo, ela é útil somente como orientação no desenvolvimento de formulações ou como um método de controle de qualidade da rotina de produção do medicamento. Devido às suas limitações, tem utilidade restrita em prever o desempenho do fármaco in vivo e está sujeita às mesmas restrições que a correlação de nível B, em relação a sua capacidade de avaliar alterações do produto e do local de fabricação, bem como de fornecer os extremos do padrão do controle de qualidade.

3. DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

O procedimento descrito a seguir pode ser utilizado como orientação no desenvolvimento de uma correlação de nível A.

Os dados de excreção urinária ou níveis plasmáticos obtidos em um estudo definitivo de biodisponibilidade de uma forma farmacêutica de liberação modificada são tratados por um

método de deconvolução. Os dados resultantes podem representar a velocidade de absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica, como também a dissolução in vivo quando o passo determinante da velocidade de liberação da forma farmacêutica é a velocidade de dissolução (isto é, a absorção do fármaco é considerada instantânea depois que o fármaco é dissolvido). Qualquer método de deconvolução (equilíbrio de massa ou deconvolução matemática) produzirá resultados aceitáveis.

O lote usado no estudo de biodisponibilidade (biolote) está sujeito à avaliação da dissolução in vitro e ao efeito da variação das condições de dissolução. Algumas das variáveis que podem ser estudadas são: o aparelho de dissolução, intensidade de agitação e o meio de dissolução (pH, enzima, tensoativo, pressão osmótica e força iônica). Nem sempre é necessário estudar o comportamento de dissolução da forma farmacêutica sob todas as condições indicadas. O número de condições investigadas irá depender da correlação que pode ser encontrada com os resultados obtidos in vitro, sob as condições mais comumente estudadas, tais como: o aparelho de dissolução, a intensidade de agitação ou meio de dissolução e valor do pH. Cada formulação e cada fármaco representam uma situação individual. A avaliação in vitro da forma farmacêutica deve ser efetuada independentemente do nível de correlação que está sendo desenvolvido.

A curva de dissolução in vitro é então comparada àquela da velocidade de absorção do fármaco, que pode ser obtida através de vários métodos. A simples sobreposição das duas curvas anteriormente citadas pode indicar a existência de uma correlação. Isto pode então ser quantificado definindo uma equação para cada curva e comparando as constantes correspondentes, por um teste de significação estatística apropriado. O meio mais simples de demonstrar uma correlação é plotar a fração absorvida in vivo versus a fração liberada in vitro. Com a correlação de nível A, esta relação é frequentemente linear apresentando coeficiente angular maior que 0,95. O intercepto pode ou não ser zero, dependendo de: a) existência de um tempo de latência, antes que o sistema comece a liberar o fármaco in vivo, ou b) velocidade de absorção não instantânea, resultando na presença de uma quantidade finita de fármaco dissolvido, mas não absorvido. Em ambos os casos, é uma correlação ponto a ponto ou correlação de nível A, quando a relação é linear, com coeficiente angular maior que 0,95. Isto indica que as curvas são essencialmente sobreponíveis.

Dos estudos indicados anteriormente, se a forma farmacêutica de liberação modificada exibir um comportamento de dissolução in vitro independente das variáveis estudadas, e uma correlação de nível A é demonstrada, é provável que a correlação seja geral e possa ser extrapolada dentro de um intervalo razoável para aquela formulação farmacêutica.

Entretanto, se a forma de dosagem exibir um comportamento de dissolução que varia com as condições in vitro, devem ser determinadas às condições de dissolução que melhor se correlacionam com o desempenho in vivo. Pode-se, então, estabelecer se a correlação é real ou falsa. Isto é obtido preparando-se pelo menos duas formulações com diferenças significativas no comportamento in vitro. Uma deve demonstrar liberação mais rápida e a outra mais lenta, em relação àquela do biolote. Um estudo piloto de biodisponibilidade e bioequivalência deve ser realizado com essas formulações e a correlação estabelecida previamente demonstrada para ambos. As modificações das formulações desse lote devem ser baseadas nos fatores de formulação, os quais poderiam influenciar os mecanismos de liberação modificada do produto. É possível que modificações desses fatores de formulação possam influenciar a velocidade de liberação da forma de dosagem. Uma vez estabelecida uma correlação de nível A, é possível que um teste in vitro possa ser utilizado para estabelecer os efeitos de modificações no processo de fabricação tais como alterações menores de formulação, local de fabricação, equipamento, fornecedor de excipientes e de dosagem do fármaco. É questionável se tal extrapolação seria possível nas correlações de nível B e C.

4. ESTABELECIMENTO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO

O comportamento da dissolução do biolote pode ser usado para definir a quantidade de fármaco a ser liberado a cada tempo. No caso de uma correlação de nível A, isto pode ser efetuado de duas maneiras, ambas utilizando a correlação *in vitro-in vivo*, convolução e deconvolução.

4.1 Convolução

Valores de dissolução superiores e inferiores são selecionados para cada tempo estabelecido, a partir do perfil de dissolução do fármaco no biolote.

A especificação da dissolução pode ser estabelecida utilizando a média de dissolução dos lotes produzidos durante o seu desenvolvimento, com uma faixa de desvio padrão de $\pm 2,5$ a $3,0$. Espera-se que as médias dos valores de dissolução sejam aproximadamente as mesmas daquelas do biolote. As curvas de dissolução definidas pelos extremos superiores e inferiores são submetidas à técnica de convolução para projetar e antecipar as curvas de níveis plasmáticos que resultariam da administração da formulação farmacêutica ao mesmo grupo para o qual o biolote foi administrado. Caso os dados resultantes de níveis plasmáticos estiverem no intervalo de confiança (IC) de 95%, obtido no estudo definitivo de biodisponibilidade/bioequivalência, essas faixas podem ser consideradas aceitáveis. Uma alternativa de aceitação para fármacos de faixa terapêutica definida é estabelecer um limite superior e inferior, quando os resultados da convolução permanecerem dentro da faixa terapêutica, mesmo que estejam fora do intervalo de confiança. Neste caso, deve-se estabelecer uma faixa mais estreita dos valores extremos.

4.2. Deconvolução

Dados aceitáveis de níveis plasmáticos são estabelecidos para ambos os lotes da forma farmacêutica, tanto o de liberação mais rápida como o de liberação mais lenta em relação àquela do biolote. Esses dados podem ser selecionados usando os extremos do intervalo de confiança de 95% ou ± 1 desvio padrão da curva média de níveis plasmáticos. Essas curvas são submetidas a deconvolução e a curva resultante da velocidade de absorção é usada para estabelecer as especificações superiores e inferiores de dissolução em cada tempo.

No caso de correlação de nível B e C, lotes do produto devem ser preparados nos limites de dissolução superiores e inferiores propostos e deve ser demonstrado que esses lotes são aceitáveis pelo desempenho de um estudo de biodisponibilidade-bioequivalência.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

Uma vez que os mecanismos para liberação do fármaco de medicamentos de liberação modificada são mais complexos e variados em relação àqueles associados com medicamentos de liberação imediata, acredita-se que seria mais fácil desenvolver uma correlação *in vitro-in vivo* para os últimos. Infelizmente, a maioria dos estudos de correlação realizados com medicamentos de liberação imediata se baseia na correlação de nível C, apesar de, também, haver estudos empregando a teoria dos momentos estatísticos (nível B). Embora concebendo que uma mesma correlação de nível A possa ser utilizada com medicamentos de liberação imediata, correlações de nível B e C são as melhores que podem ser recomendadas para esses medicamentos.

Anexo B

Resolução - RE nº 897, de 29 de maio de 2003

D.O.U. 02/06/2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 238, de 31 de março de 2003, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º 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 6 de março de 2003, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência", em anexo.

Art. 2º Fica revogada a Resolução RE no 481, de 19 de março de 2002.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA ISENÇÃO E SUBSTITUIÇÃO DE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA

1. Os estudos de bioequivalência são dispensados para os seguintes tipos de medicamentos:
1.1. medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

1.2. soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e que não contêm excipientes que afetem a motilidade gastrointestinal ou a absorção do fármaco.

1.3. pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos (1.1) e (1.2).

1.4. gases.

1.5. soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

1.6. para medicamentos de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, destinados ao uso otológico e oftálmico, que se apresentem na forma de suspensão, devem ser apresentados os resultados de estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica, sendo que o modelo de estudo farmacodinâmico deve ser aprovado previamente pela ANVISA.

1.7. medicamentos inalatórios ou sprays nasais administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma

concentração em relação ao medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

1.8. medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.

2. Casos em que a bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica:

2.1. no caso de medicamentos genéricos de liberação imediata e cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada), com várias dosagens, mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, o(s) estudo(s) de bioequivalência deverá(ão) ser realizado(s) com a maior dosagem ficando isentas desse estudo as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis conforme o GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) . Não sendo possível utilizar a maior dosagem no estudo de bioequivalência deve-se justificar tecnicamente. Esta regra se aplica aos fármacos que apresentam farmacocinética linear na faixa terapêutica.

2.2. no caso de comprimidos de liberação modificada (retardada ou prolongada) com várias dosagens, mesma forma farmacêutica, formulações proporcionais, mesmo mecanismo de liberação do fármaco, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, os estudos de bioequivalência deverão ser realizados com a maior dosagem ficando isentas desses estudos as de menor dosagem, caso os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis conforme o GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI). Para essa comparação deverão ser utilizados 3 (três) meios de dissolução diferentes (por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8). Adicionalmente, também deverão ser apresentados os perfis de dissolução comparativos entre todas as dosagens do produto teste e do referência.

2.3. para medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida, haverá isenção do estudo de bioequivalência caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento de referência, empregando-se os critérios de comparação descritos no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI) .

2.4. medicamentos de aplicação tópica, exceto os previstos no item 1.6, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

Anexo C

Resolução - RE nº 901, de 29 de maio de 2003

D.O.U. 02/06/2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 238, de 31 de março de 2003, considerando o disposto no art. 111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria n.º 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 6 de março de 2003, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo.

Art. 2º Fica revogada a Resolução RE no 483, de 19 de março de 2002.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI)

1. Introdução

O 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 gastrointestinal. 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 à 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 gastrointestinal 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 CIVIV pode ser esperada. Perfis de dissolução obtidos em meios de dissolução diferentes são recomendados para medicamentos que contêm 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 especificações 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% (quando for possível) 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 podem ser necessárias 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-a-lote. 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 genéricos 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 dissolução.

4.6.2. Ensaio de Dissolução em Dois Meios:

Para refletir mais adequadamente as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, 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, n^o 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 CIVIV.

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 CIVIV 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. Frequentemente, 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 e para comparação de produtos de fabricantes diferentes recomenda-se a comparação dos perfis de dissolução, obtidos em condições idênticas, entre a formulação alterada e a original, ou entre um produto de referência e um produto teste. 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 (f_1) e um fator de semelhança (f_2) para comparar perfis de dissolução. O fator f_1 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:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum |R_t - T_t| \right] / \left[\sum R_t \right] \right\} \times 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t .

O fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

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 f_1 e f_2 utilizando as equações apresentadas anteriormente.
- 5.1.3. Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:

$$f_1 = 0 \text{ a } 15 \text{ e } f_2 = 50 \text{ a } 100$$

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 R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração;
- e) nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminatório e, portanto, não é necessário calculá-los.

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:

5.3.1. 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;

5.3.2. empregar os perfis de dissolução gerados para cada unidade analisada, determinando o modelo mais adequado;

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

5.3.4. calcular a DEM em relação aos parâmetros do modelo, entre os lotes teste e referência

5.3.5. estimar a região de confiança 90% em relação à diferença real entre ambos os lotes;

5.3.6. 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 f_2) com aquele perfil proveniente do lote que foi submetido ao estudo de bioequivalência.

Anexo D

RECOMENDAÇÕES DA ANVISA PARA ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Estas recomendações têm por objetivo orientar o setor regulado e o agente regulador quanto às provas que poderão ser realizadas em função das seguintes alterações que possam ocorrer num pós-registro de medicamentos:

- Alteração ou Inclusão de local de fabrico;
- Alteração de Excipientes;
- Alteração no Processo de fabricação;
- Alteração de Equipamentos.

As Recomendações definem níveis de mudança em determinados casos de alterações pós-registro, apontando as provas *in vitro* ou *in vivo* que poderão ser apresentadas ou solicitadas.

ALTERAÇÃO LOCAL DE FABRICO:

Trata-se de modificação de local de fabrico decorrente da mudança de endereço, transferência de titularidade, contrato de terceirização e internalização de produção, desde que se mantenha os equipamentos com o mesmo princípio de funcionamento e o processo de fabricação inalterado.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Deve ser realizado ensaio de dissolução apresentando perfil de dissolução comparativo, conforme GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA, tendo como referência o produto fabricado antes da alteração.

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução durante a etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45,60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTES:

Alterações de Nível 1: São alterações que, geralmente, não causam impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento.

Exemplos:

- a) Retirada total ou parcial de um corante ou edulcorante da formulação;
- b) Alteração de excipientes expressa como porcentagem p/p do total da formulação, menores ou iguais as descritas na Tabela I, a seguir (válida apenas para formas farmacêuticas sólidas):

Tabela I: Formas Farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Função	Excipiente %(p/p)	Total %(p/p)
Diluyente		± 5,0
Desintegrante	Amido	± 3,0
	Outros	±1,0
Aglutinante		± 0,5
Lubrificante	Estearato de Magnésio	±0,25
	Estearato de Cálcio	±0,25
	Outros	±1,0
Deslizante	Talco	±1,0
	Outros	±0,1
Filme de Revestimento		±1,0

Tabela II: Formas Farmacêuticas sólidas de liberação modificada

Função	Excipiente %(p/p)	Total %(p/p)
Diluyente		± 5,0
Desintegrante	Amido	± 3,0
	Outros	±1,0
Aglutinante		± 0,5
Lubrificante	Estearato de Magnésio	±0,25
	Estearato de Cálcio	±0,25
	Outros	±1,0
Deslizante	Talco	±1,0
	Outros	±0,1
Filme de Revestimento		±1,0

As porcentagens citadas nas Tabelas I e II referem-se a formulações em que o fármaco apresenta 100% de potência e a somatória das alterações não pode ultrapassar 5 %. Qualquer alteração deverá ser baseada na formulação inicial aprovada.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Nenhuma, além da definida no controle de qualidade do medicamento.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA:

Nenhuma

Alterações de Nível 2: São alterações que podem causar impacto significativo na qualidade e desempenho dos medicamentos.

Exemplos:

- Alteração das especificações de um excipiente;
- Alteração de excipientes expressa como porcentagem p/p do total da formulação, maiores do que aquelas listadas para o Nível 1, mas menores ou iguais às porcentagens descritas na Tabela II (válida apenas para formas farmacêuticas sólidas):

Tabela III: Formas Farmacêuticas sólidas de liberação imediata

Função	Excipiente %(p/p)	Total %(p/p)
Diluyente		± 10,0
Desintegrante	Amido	± 6,0
	Outros	± 2,0
Aglutinante		± 1,0
Lubrificante	Estearato de Magnésio	± 0,5
	Estearato de Cálcio	± 0,5
	Outros	± 2,0
Deslizante	Talco	± 2,0
	Outros	± 0,2
Filme de Revestimento		± 2,0

Tabela IV: Formas Farmacêuticas sólidas de liberação modificada

Função	Excipiente %(p/p)	Total %(p/p)
Diluyente		± 10,0
Desintegrante	Amido	± 6,0
	Outros	± 2,0
Aglutinante		± 1,0
Lubrificante	Estearato de Magnésio	± 0,5
	Estearato de Cálcio	± 0,5
	Outros	± 2,0
Deslizante	Talco	± 2,0
	Outros	± 0,2
Filme de Revestimento		± 2,0

As porcentagens citadas nas Tabelas III e IV referem-se a formulações em que o fármaco apresenta 100% de potência e a somatória das alterações não pode ultrapassar 10%. Qualquer alteração deverá ser baseada na formulação inicial aprovada.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Realizada de acordo com a solubilidade e a permeabilidade do fármaco, conforme descrito nos casos a seguir:

Caso A: Fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade

Deve haver dissolução de, no mínimo, 85% do fármaco em até 15 minutos, utilizando-se 900ml de HCl 0,1 M. Em caso de não cumprimento deste critério deve-se realizar os ensaios descritos para os Casos B ou C;

Caso B: Fármacos de baixa permeabilidade e alta solubilidade

Deve haver a realização do perfil de dissolução empregando condições Farmacopéicas e retirando alíquotas do meio em tempos adequados até o platô ser alcançado. O perfil de dissolução obtido deverá ser semelhante ao perfil proveniente da formulação não alterada, a semelhança deverá ser avaliada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.

Caso C: Fármacos de alta permeabilidade e baixa solubilidade

Deve haver a realização e avaliação dos resultados do perfil de dissolução em cinco condições diferentes: água destilada, HCl 0,1M e tampões fosfato pH 4,5, 6,5 e 7,5 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. Aliquotas do meio de dissolução devem ser retiradas em tempos adequados até que 90% do fármaco se dissolva ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente. O perfil obtido deverá ser semelhante ao perfil da formulação não alterada (a semelhança deverá ser avaliada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO). Quando as alterações propostas se enquadrarem em uma das situações descritas nos casos A, B, C, não será exigido novo estudo de bioequivalência. Do contrário, deve-se seguir as recomendações de nível 3.

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que não controlam a liberação do fármaco:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve haver perfil de dissolução em pontos múltiplos em três meios adicionais, por exemplo, em água, HCl 0,1 N, e tampões USP a um pH de 4,5 e 6,8 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, devem ser realizadas provas de dissolução em HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas de provas em tampões USP numa faixa de pH de 4,5 a 7,5 (etapa tampão) segundo as condições farmacopeicas e duas velocidades de agitação adicionais, usando o aparato conforme descrito em farmacopeia (três condições de provas adicionais). Se o aparato indicado na farmacopéia é o cesto (Aparato 1) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 100 e 150 rpm. Se o aparato indicado na farmacopéia é a pá (Aparato 2) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 75 e 100 rpm. Devem ser obtidos perfis de dissolução em pontos múltiplos durante a etapa tampão das provas. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Estes estudos devem ser realizados com a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação.

Todas as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Na presença de uma correlação *in vivo/in vitro* previamente estabelecida, realizar apenas a prova de dissolução descrita na farmacopéia. Os perfis de dissolução da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação, devem ser similares e devem acompanhados de provas estatísticas apropriadas.

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que controlam a liberação do fármaco:

Fármacos de faixa terapêutica ampla:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve haver perfil de dissolução em pontos múltiplos em três meios adicionais, por exemplo, em água, HCl 0,1 N, e tampões USP a um pH de 4,5 e 6,8 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, devem ser realizadas provas de dissolução em HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas de provas em tampões USP numa faixa de pH de 4,5 a 7,5 (etapa tampão) segundo as condições farmacopeicas e duas velocidades de agitação adicionais, usando o aparato conforme descrito em farmacopeia (três condições de provas adicionais). Se o aparato indicado na farmacopéia é o cesto (Aparato 1) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 100 e 150 rpm. Se o aparato indicado na farmacopéia é a pá (Aparato 2) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 75 e 100 rpm. Devem ser obtidos perfis de dissolução em pontos múltiplos durante a etapa tampão das provas. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Estes estudos devem ser realizados com a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação.

Todas as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Na presença de uma correlação *in vivo/in vitro* previamente estabelecida, realizar apenas a prova de dissolução descrita na farmacopéia. Os perfis de dissolução da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação, devem ser similares e devem acompanhados de provas estatísticas apropriadas.

Fármacos de faixa terapêutica estreita:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução durante a etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA:

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Nenhuma

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que não controlam a liberação do fármaco:

Nenhuma

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que controlam a liberação do fármaco:

Fármacos de faixa terapêutica ampla:

Nenhuma

Fármacos de faixa terapêutica estreita:

Deve ser realizado um novo estudo de bioequivalência e/ou biodisponibilidade relativa, conforme legislação vigente (a menos que uma correlação *in vitro* - *in vivo* tenha sido devidamente estabelecida).

Alterações de Nível 3: São alterações que, geralmente, causam um impacto significativo sobre a qualidade e o desempenho do medicamento, exemplos:

- a) As alterações qualitativas e quantitativas relativas aos excipientes de uma formulação que contém um fármaco de baixo índice terapêutico que ultrapassam as porcentagens descritas para o Nível 1;
- b) Todos os fármacos que não cumprem com os critérios descritos no Nível 2;
- c) Alterações nos excipientes de uma formulação que contém um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade, que ultrapassam as porcentagens descritas para o Nível 1;
- d) Alterações nos excipientes de uma formulação que contém qualquer tipo de fármaco, que ultrapassam as porcentagens descritas para o Nível 2.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Deve ser realizado o perfil de dissolução empregando condições Farmacopéicas e retirando alíquotas do meio em tempos adequados até o platô ser alcançado. O perfil de dissolução obtido deverá ser semelhante ao perfil proveniente da formulação não alterada.

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que não controlam a liberação do fármaco:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução durante a etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, cuja alteração ocorre em excipientes que controlam a liberação do fármaco:

Liberação Prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Liberação Retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução durante a etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Deve ser realizado novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme legislação vigente (a menos que uma correlação *in-vitro* - *in-vivo* tenha sido adequadamente estabelecida), quando de tratar de forma farmacêutica sólida.

ALTERAÇÃO NO PROCESSO DE FABRICAÇÃO:

Alterações de Nível 1: São alterações que, geralmente, não causam impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento, exemplo:

- a) Alterações do tempo de mistura e velocidade de operação dentro de faixas validadas.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:**Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:**

Nenhuma, além da definida no controle de qualidade do medicamento.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma, além da definida no controle de qualidade do medicamento.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA**Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:**

Nenhuma

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma

Alterações de Nível 2: São alterações que podem causar impacto significativo na qualidade e desempenho do medicamento, exemplo:

Tempo de mistura e velocidade de operação fora das faixas validadas.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:**Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:**

Perfil de dissolução conforme Caso B:

Deve haver a realização do perfil de dissolução empregando condições Farmacopéicas e retirando alíquotas do meio em tempos adequados até o platô ser alcançado. O perfil de dissolução obtido deverá ser semelhante ao perfil proveniente da formulação não alterada, a semelhança deverá ser avaliada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Liberação prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve haver perfil de dissolução em pontos múltiplos em três meios adicionais, por exemplo, em água, HCl 0,1 N, e tampões USP a um pH de 4,5 e 6,8 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente.

Liberação retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, devem ser realizadas provas de dissolução em HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas de provas em tampões USP numa faixa de pH de 4,5 a 7,5 (etapa tampão) segundo as condições farmacopeicas e duas velocidades de agitação adicionais, usando o aparato conforme descrito em farmacopeia (três condições de provas adicionais). Se o aparato indicado na farmacopéia é o cesto (Aparato 1) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 100 e 150 rpm. Se o aparato indicado na farmacopéia é a pá (Aparato 2) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 75 e 100 rpm. Devem ser obtidos perfis de dissolução em pontos múltiplos durante a etapa tampão das provas. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco

do medicamento ou o platô seja alcançado. Estes estudos devem ser realizados com a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação.

Todas as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Na presença de uma correlação *in vivo/in vitro* previamente estabelecida, realizar apenas a prova de dissolução descrita na farmacopéia. Os perfis de dissolução da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação, devem ser similares e devem acompanhados de provas estatísticas apropriadas.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Nenhuma

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma

Alterações de Nível 3: São alterações que, geralmente, causam um impacto significativo sobre a qualidade e o desempenho do medicamento, exemplo:

Uso da compressão direta ou via seca ao invés da granulação por via úmida.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Perfil de dissolução do Caso B:

Deve haver a realização do perfil de dissolução empregando condições Farmacopéicas e retirando alíquotas do meio em tempos adequados até o platô ser alcançado. O perfil de dissolução obtido deverá ser semelhante ao perfil proveniente da formulação não alterada, a semelhança deverá ser avaliada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Liberação prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução em pontos múltiplos utilizando o mesmo meio descrito na farmacopéia da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

Liberação retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve-se realizar perfil de dissolução durante a etapa tampão das provas usando o meio farmacopeico para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Deve ser realizado novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme legislação vigente (a menos que uma correlação *in-vitro* - *in-vivo* tenha sido adequadamente estabelecida), quando de tratar de forma farmacêutica sólida.

ALTERAÇÃO DE EQUIPAMENTOS:

Alterações de Nível 1: São alterações que, geralmente, não causam impacto detectável na qualidade e no desempenho do medicamento, exemplos:

a) Substituição de um equipamento não automatizado ou não mecânico por um equipamento

automatizado ou mecânico;

b) Substituição por um equipamento alternativo que apresente as mesmas características e princípios operacionais, mas não necessariamente com a mesma capacidade.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Nenhuma, além da definida no controle de qualidade do medicamento.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma, além da definida no controle de qualidade do medicamento.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Nenhuma

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma

Alterações de Nível 2: São alterações que podem causar impacto significativo na qualidade e desempenho do medicamento, exemplos:

a) relacionadas a diferentes características e princípios operacionais dos equipamentos.

PROVAS DE DISSOLUÇÃO:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Perfil de dissolução do Caso C:

Deve haver a realização e avaliação dos resultados do perfil de dissolução em cinco condições diferentes: água destilada, HCl 0,1M e tampões fosfato pH 4,5, 6,5 e 7,5 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. Alíquotas do meio de dissolução devem ser retiradas em tempos adequados até que 90% do fármaco se dissolva ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente. O perfil obtido deverá ser semelhante ao perfil da formulação não alterada (a semelhança deverá ser avaliada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO).

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Liberação prolongada:

Além dos requisitos farmacopeicos, deve haver perfil de dissolução em pontos múltiplos em três meios adicionais, por exemplo, em água, HCl 0,1 N, e tampões USP a um pH de 4,5 e 6,8 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente.

Liberação retardada:

Além dos requisitos farmacopeicos, devem ser realizadas provas de dissolução em HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas de provas em tampões USP numa faixa de pH de 4,5 a 7,5 (etapa tampão) segundo as condições farmacopeicas e duas velocidades de agitação adicionais, usando o aparato conforme descrito em farmacopeia (três condições de provas adicionais). Se o aparato indicado na farmacopéia é o cesto (Aparato 1) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 100 e 150 rpm. Se o aparato indicado na farmacopéia é a pá (Aparato 2) pode ser utilizada uma velocidade de rotação de 50, 75 e 100 rpm. Devem ser obtidos perfis de dissolução em pontos múltiplos durante a etapa tampão das provas. A coleta de amostra deve ser adequada, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberados 80% do

fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Estes estudos devem ser realizados com a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação.

Todas as formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Na presença de uma correlação *in vivo/in vitro* previamente estabelecida, realizar apenas a prova de dissolução descrita na farmacopéia. Os perfis de dissolução da formulação proposta e da formulação anterior, sem modificação, devem ser similares e devem acompanhados de provas estatísticas apropriadas.

Neste tipo de alteração, a ANVISA recomenda que se faça o perfil de dissolução comparativo da seguinte maneira, em cinco condições distintas, quando possível:

água destilada, HCl 0,1M e tampões fosfato pH 4,5, 6,5 e 7,5 para a formulação proposta e a formulação anterior, sem modificação. Aliquotas do meio de dissolução devem ser retiradas em tempos adequados até que 90% do fármaco se dissolva ou o platô seja alcançado. Um tensoativo pode ser utilizado apenas quando justificado adequadamente. O perfil obtido deverá ser semelhante ao perfil da formulação não alterada conforme descrito no GUIA PARA ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA.

PROVAS DE BIOEQUIVALÊNCIA/BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata:

Nenhuma

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada:

Nenhuma