

Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares

Guia nº 14/2018 – versão 2



Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares

VIGENTE A PARTIR DE 03/11/2021

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa.

¹[Portaria nº 162, de 12 de março de 2021](#), que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO	5
A. Características do insumo farmacêutico ativo	8
i. Solubilidade do insumo farmacêutico ativo	8
ii. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)	10
B. Seleção das condições do ensaio de dissolução	11
i. Meio de dissolução	11
ii. Volume	12
iii. Deaeração	14
iv. Enzimas	14
v. Temperatura	15
vi. Aparato e Velocidade de Agitação	15
vii. Âncoras	16
viii. Remoção de partículas	17
5. COMPROVAÇÃO DO PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO	17
6. DETERMINAÇÃO DO CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO	24
A. Formulações de liberação imediata	24
B. Formulações de liberação prolongada	28
C. Formulações de liberação retardada	29
7. ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA CONTENDO INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ALTA SOLUBILIDADE	30
A. Condições de dissolução	32
B. Critérios de aceitação	33
C. Relatório	33
D. Teste de desintegração em substituição ao teste de dissolução	33
8. GLOSSÁRIO	34
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. ESCOPO

Este guia tem o objetivo de apresentar recomendações para o desenvolvimento de métodos de dissolução aplicáveis a medicamentos novos, genéricos e similares, com foco em formas farmacêuticas sólidas orais e suspensões orais, a fim de assegurar a adequabilidade dos métodos de dissolução ao uso proposto. Outras formas farmacêuticas e outras vias de administração não se enquadram neste guia, embora alguns conceitos possam ser utilizados.

Este guia não se aplica a métodos de dissolução empregados para fins de bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), uma vez que, nesse caso, são definidos métodos padronizados por legislação específica vigente.

Os exemplos contidos neste guia possuem o intuito de fazer com que os conceitos sejam assimilados de forma rápida e clara e, por isso, em alguns casos, foram apresentadas situações extremas. Da mesma forma, informa-se que as figuras são meramente ilustrativas, não havendo a intenção de representar casos reais. Por fim, ressalta-se que a análise de todos os exemplos deve ser limitada apenas ao desempenho do produto e, portanto, os exemplos não estão relacionados a outros atributos de qualidade.

2. INTRODUÇÃO

A dissolução é o processo de liberação do insumo farmacêutico ativo (IFA) de sua forma farmacêutica, tornando-o disponível para absorção. O ensaio de dissolução é um teste físico-químico importante para demonstrar o desempenho *in vitro* de produtos que necessitam de dissolução para absorção e, conseqüente, efeito terapêutico (CHORILLI, et al. 2010).

O desenvolvimento adequado do método de dissolução deve levar em consideração o uso pretendido. Dentre as possíveis aplicações de um método de dissolução estão:

- Avaliar a consistência e reprodutibilidade dentro de um mesmo lote e entre lotes (FDA, 1997a);
- Conhecer o desempenho *in vitro* do medicamento genérico/similar frente ao medicamento de referência (ANVISA, 2010);
- Prever a biodisponibilidade do produto, nos casos em que houver correlação *in vivo-in vitro* (FDA, 1997a);
- Avaliar possíveis impactos ao serem realizadas alterações de formulações, processos produtivos, tamanhos de lotes, locais de fabricação e outras mudanças pós-registro (FDA, 1997a);
- Detectar mudanças durante os estudos de estabilidade do medicamento (FDA, 1997a);
- Isentar as demais dosagens de estudo de bioequivalência (ANVISA, 2011).

O perfil de dissolução é uma ferramenta importante durante o desenvolvimento do método. A avaliação por meio do perfil permite uma análise mais conclusiva do processo de liberação do IFA e, conseqüentemente, o estabelecimento das condições e das especificações mais adequadas para o controle do desempenho do produto (CHORILLI, et al. 2010).

Sabe-se que no desenvolvimento de um novo produto pode ser necessária a utilização de diferentes meios de dissolução, incluindo os meios biorrelevantes, os quais buscam simular as condições do estômago e intestino e prever o desempenho *in vivo* de formulações em desenvolvimento (KLEIN, 2010). No entanto, este guia não se propõe a versar sobre as diretrizes a serem adotadas na escolha dos métodos empregados no desenvolvimento de um produto.

O enfoque deste guia é no desenvolvimento de um método de dissolução capaz de identificar variações que possam comprometer o desempenho de uma formulação definida, ou seja, do produto a ser comercializado. Com isso, este guia aplica-se ao desenvolvimento do ensaio a ser utilizados no controle de qualidade, em estudos de estabilidade, em mudanças pós-registro, equivalência farmacêutica, entre outros.

3. BASE LEGAL

Resolução-RDC nº 37, de 06 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras.

Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Resolução-RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Resolução-RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

Resolução-RDC nº 298, de 12 de agosto de 2019, que aprova a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição e dá outras providências.

4. DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO

O desenvolvimento do método de dissolução é importante para estabelecer as condições mais adequadas à finalidade pretendida.

Ele está previsto na Resolução-RDC nº 31/2010:

Art. 14. Na ausência de método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, é de responsabilidade do Patrocinador do Estudo o relatório de desenvolvimento e validação do método de dissolução que deve ser realizado conforme preconizado em guias nacionais e internacionais e conter dados que demonstrem que o método é discriminativo.

§1º O relatório de desenvolvimento do método de dissolução também pode ser adotado quando o método de dissolução descrito em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, não é adequado para o produto, desde que devidamente comprovado (ANVISA, 2010).

Primeiramente, caso exista método de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira ou em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, a requerente que optar por utilizar tal método deverá demonstrar a sua adequabilidade para o produto em estudo através da comprovação de seu poder discriminativo conforme as abordagens descritas no item 5 deste guia. A Figura 1 traz orientações dos passos a serem observados na adoção de métodos farmacopeicos.

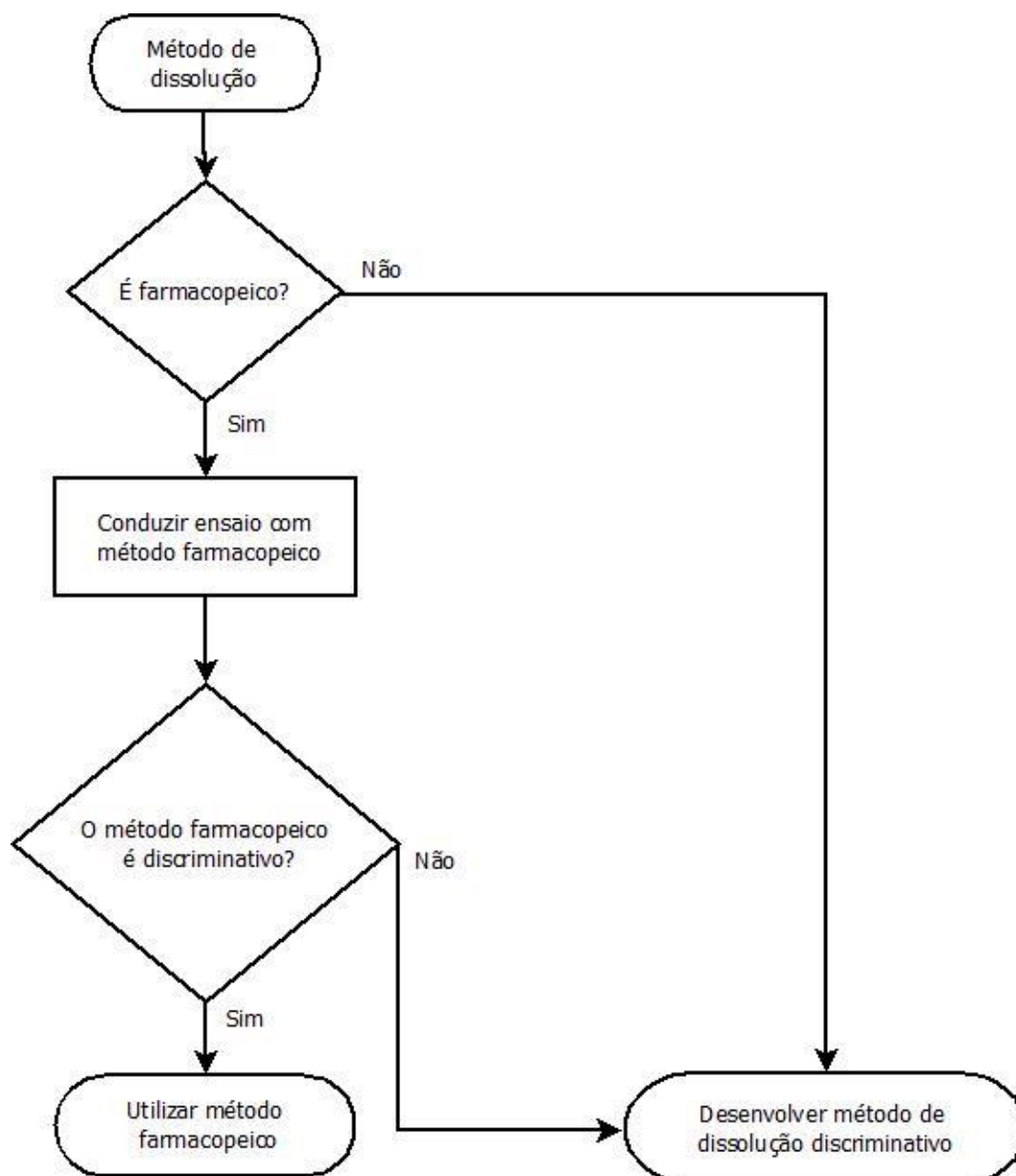


Figura 1 - Fluxograma para adoção de método de dissolução farmacopeico.

Recomenda-se que, para formas farmacêuticas de liberação prolongada, seja avaliada a adequabilidade do método para as diferentes concentrações proporcionais e não proporcionais (ANAND et al., 2011). A recomendação também se aplica para formas farmacêuticas de liberação imediata e retardada com formulações não proporcionais.

Para os casos de desenvolvimento do método interno de dissolução, é importante que o protocolo contemple as características do IFA, a seleção dos meios e das condições de dissolução, o procedimento de coleta de amostra, os ensaios, os métodos analíticos a serem utilizados e a verificação do poder discriminativo. Para definição dos parâmetros mais adequados e discriminativos do método, recomenda-se a avaliação de todos os perfis de dissolução obtidos nas diversas condições testadas durante o estágio de desenvolvimento do produto e do método de dissolução. Inclusive, a avaliação de possíveis mudanças de desempenho do medicamento ao longo do seu prazo de validade

também é importante, visto que mudanças significativas do perfil de liberação *in vitro* durante o armazenamento podem afetar sua biodisponibilidade (Murthy, 1993). Tais dados podem também contribuir para a definição do critério de aceitação e a comprovação do poder discriminativo do método.

Observações visuais do comportamento da dissolução do produto são importantes durante o desenvolvimento do método, pois possibilitam verificar de que forma variações no processo produtivo e na formulação interferem na dissolução do produto acabado. Podem indicar, por exemplo, a ausência de desintegração de formas farmacêuticas sólidas, adesão das partículas nos aparatos, desintegração complexa do revestimento de liberação modificada, presença de partículas flutuantes, formação de cone, entre outros. Essas observações podem ser documentadas por meio de desenhos, fotos ou vídeos, e apresentadas no relatório (USP, 2019c). Após a condução dos experimentos, o relatório de desenvolvimento do método de dissolução deve conter a avaliação e discussão dos resultados dos ensaios previamente estabelecidos em protocolo, incluindo quaisquer desvios observados, e conclusão.

As etapas a serem apresentadas no protocolo e relatório do desenvolvimento do método de dissolução serão discutidas a seguir.

A. Características do insumo farmacêutico ativo

Diversos fatores podem influenciar a dissolução do produto terminado, sendo um desses fatores as características físico-químicas do insumo farmacêutico ativo. Além da solubilidade, outras características, como tamanho de partícula, polimorfismo, higroscopicidade, pKa ou pKb, entre outras, podem interferir na dissolução do produto terminado. Dessa maneira, é necessário que as características físico-químicas do IFA consideradas relevantes para a dissolução sejam pré-estabelecidas e monitoradas durante o desenvolvimento do método, com intuito de reduzir as variáveis envolvidas, obter resultados confiáveis e demonstrar que o método é capaz de detectar as possíveis alterações de tais características (MARCOLONGO, 2003).

i. Solubilidade do insumo farmacêutico ativo

A solubilidade do IFA deve ser avaliada ao longo da faixa de pH fisiológico, a fim de verificar o quanto a variação do pH influencia na cinética de liberação do IFA (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). Também é importante uma vez que será utilizada para fins de seleção do meio de dissolução no desenvolvimento do método.

Caso haja mais de um fabricante de IFA, indica-se que a solubilidade seja determinada experimentalmente para cada um dos fabricantes selecionados, uma vez que rotas de síntese diferentes podem gerar IFAs com características físico-químicas diferentes, como cristalinidade e hidratação, as quais podem afetar a solubilidade do IFA e, por conseguinte, a dissolução (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013; BRANDÃO, 2006).

A solubilidade do IFA deve ser determinada a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ na faixa de pH fisiológico – 1,2 a 6,8 – em pelo menos três meios diferentes, como em pH 1,2; 4,5 e 6,8 (ANVISA, 2019b). Caso ainda seja necessária a utilização de outra faixa de pH, esta deve ser justificada no relatório do desenvolvimento do método de dissolução, por meio de análise experimental e de literatura científica (ANVISA, 2010).

O método recomendado para a determinação da solubilidade dos insumos farmacêuticos ativos é o da agitação orbital em frascos “*shake-flask*”, que é o método de solubilidade tradicionalmente utilizado (ANVISA, 2019b; MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). Nesse método, um excesso de IFA é adicionado ao meio escolhido para a obtenção de uma solução saturada a qual deve ser mantida sob agitação, geralmente de 24 a 48 horas, em velocidade e temperatura controladas (entre 50 e 150 rpm e $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, respectivamente), até que a solubilidade de equilíbrio seja atingida (ANVISA, 2019b).

Excepcionalmente, para IFAs reconhecidamente de alta solubilidade (classe I e III do SCB), se for demonstrado que uma grande quantidade de IFA é necessária para a determinação da solubilidade em equilíbrio, pode ser aceitável a demonstração de que a dose máxima do IFA por administração descrita em bula se dissolva em até 250 mL dos três meios de dissolução na faixa de pH fisiológico estabelecida (ANVISA, 2019b).

Algumas das orientações de como conduzir o estudo de solubilidade do IFA estão listadas abaixo (ANVISA, 2010; ANVISA, 2019b; USP, 2019c; ROSA e VILHENA, 2012):

- Realizar o ensaio de solubilidade em, no mínimo, três replicatas para cada condição, calculando a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação entre os resultados obtidos. O coeficiente de variação deve ser menor que 5%;
 - Comprovar a estabilidade do IFA no pH de escolha e nas condições do ensaio de solubilidade durante o tempo de execução do teste de solubilidade (24 - 48h);
 - Utilizar método analítico validado, observando que o método proposto deve ser capaz de quantificar o IFA independentemente de possíveis produtos de degradação originados durante os experimentos;
 - Avaliar a adequabilidade do filtro a ser utilizado. É importante justificar a não utilização de filtros no ensaio de solubilidade com dados experimentais. Neste caso, avaliar a necessidade ou não da centrifugação;
 - Para IFAs fotossensíveis, utilizar vidrarias âmbar ou realizar o ensaio em ambiente com iluminação especial como a da lâmpada de sódio;
 - Para IFAs pouco solúveis, pode ser necessário utilizar tensoativo para aumentar a solubilidade do IFA. A investigação de diferentes classes de surfactantes, como aniônico, não-aniônico e catiônico, e diferentes concentrações é recomendada para demonstrar que a concentração de tensoativo pretendida é a mais baixa possível;
 - Registrar o pH inicial e final da solução saturada do IFA, pois alterações no pH do meio, no decorrer do teste de solubilidade do IFA, podem impactar na taxa de dissolução.
- Recomenda-se que a empresa apresente os resultados do estudo de solubilidade em forma de tabelas.

Orientações detalhadas estão no capítulo 8.9 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE APLICADA À BIOISENÇÃO DE ACORDO COM O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2019b). As diretrizes de outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa ou de guias internacionais também podem ser utilizadas para a determinação da solubilidade. A utilização de métodos alternativos deve ser devidamente justificada e baseada em literatura científica.

ii. Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

Após a determinação da solubilidade do IFA, aconselha-se que ele seja classificado conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), utilizado para descrever os principais fatores responsáveis pela absorção de uma substância e identificar a possibilidade de que mudanças na formulação ou no processo de fabricação afetem as características farmacocinéticas do produto e, conseqüentemente, a segurança e eficácia (AMIDON, et al. 1995).

De acordo com o SCB, um IFA é classificado com base na sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal. São definidas quatro classes (ANVISA, 2019b):

- Classe I: substâncias de alta solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe II: substâncias de baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe III: substâncias de alta solubilidade e baixa permeabilidade; e
- Classe IV: substâncias de baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

IFAs de alta permeabilidade são aqueles cuja extensão da absorção em humanos é igual ou superior a 85% (ANVISA, 2019b).

Para fins de desenvolvimento de método de dissolução, a informação sobre a permeabilidade pode ser embasada em literatura científica e em bula de medicamentos de referência, se aplicável. Quando não houver informações disponíveis sobre a permeabilidade do IFA, sugere-se que seja considerada apenas a sua solubilidade.

A classificação da solubilidade é feita calculando o volume de meio aquoso suficiente para dissolver a dose máxima do fármaco, descrita em bula, a ser administrada de uma vez no intervalo de pH fisiológico de 1,2 a 6,8 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Fármacos de alta solubilidade são aqueles cuja maior dose é solúvel em volumes menores ou iguais a 250 mL de meio aquoso na faixa de pH de 1,2 a 6,8 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, ou seja, a maior dosagem do IFA a ser administrada de uma vez dividida por 250 deve ser menor ou igual a menor solubilidade observada no intervalo de pH fisiológico de 1,2 a 6,8 (ANVISA, 2019b, FDA, 2017). Para melhor entendimento, seguem exemplos:

Exemplo 1:

O medicamento possui concentrações de 250 mg e 500 mg. A maior dose comercializada é 500 mg e a maior dose posológica descrita em bula é de 1000 mg, a ser administrada 2 vezes ao dia: 1 comprimido pela manhã e 1 comprimido pela noite. Neste

caso, a maior dose administrada coincidirá com a maior dose comercializada, ou seja, 500 mg.

Exemplo 2:

O medicamento possui concentrações de 5 mg, 10 mg e 25 mg. A maior dose posológica a ser administrada, descrita em bula, é de 50 mg, uma vez ao dia, ou seja, 2 comprimidos de 25 mg. Logo, a solubilidade, para fins de classificação biofarmacêutica, será determinada com a concentração de 50 mg.

B. Seleção das condições do ensaio de dissolução

i. Meio de dissolução

A escolha da composição do meio de dissolução é feita considerando as propriedades físicas e químicas do IFA, a formulação, o mecanismo de liberação da forma farmacêutica e a farmacocinética (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). Os resultados obtidos no estudo de solubilidade do IFA, descrito no item i, guiarão a escolha do meio de dissolução.

Para demonstrar que o meio é o mais adequado para o produto terminado, sugere-se que curvas de dissolução sejam construídas empregando todos os meios considerados satisfatórios no estudo de solubilidade.

É importante que o tensoativo e sua respectiva concentração, escolhidos durante os estudos de solubilidade, sejam testados novamente, tendo em vista que nesta etapa o comportamento do IFA em conjunto com os excipientes e sua liberação serão avaliados, podendo, por exemplo, ser escolhido um meio em que o IFA foi menos solúvel, mas que foi mais discriminativo para o produto terminado. Ou ainda ser estabelecida uma concentração menor de tensoativo, devido à presença de excipientes com essa mesma função na formulação do produto terminado.

Ressalta-se que a demonstração de que a concentração do tensoativo escolhida é a mais baixa possível por meio da apresentação de dados experimentais é de grande relevância para a comprovação do poder discriminativo do método de dissolução (BROWN, et al. 2004).

Quando necessário, a estabilidade do fármaco no meio de escolha e na presença dos excipientes deve ser investigada, pois a temperatura de 37°C pode potencializar a degradação, reduzindo, assim, a sua estabilidade (USP, 2019c).

Em alguns casos, o ácido ascórbico pode ser utilizado para estabilizar o IFA no meio de dissolução. Para compostos que se degradam rapidamente formando um degradante estável, monitorar o degradante sozinho ou em conjunto com o IFA pode ser mais adequado do que analisar somente o IFA (USP, 2019c). Segue exemplo abaixo:

Exemplo 3:

Durante o desenvolvimento do produto nitazoxanida, comprimido de 500 mg, a empresa XPTO observou que o IFA sofre degradação significativa em solução aquosa.

Após investigação das rotas de degradação do IFA, foi verificado que a degradação se deu basicamente devido à reação de hidrólise, que originou o metabólito ativo tizoxanida. Para que a degradação do IFA não interferisse na avaliação da quantidade dissolvida durante o método de dissolução, a quantidade dissolvida (Q) foi definida como a quantidade de nitazoxanida (IFA) + tizoxanida (degradante estável) presente no meio de dissolução (FDA, 2018b; BROEKHUYSEN et al., 2000; STOKIS et al., 1996).

A manutenção do pH do meio de dissolução durante todo o ensaio é recomendada, principalmente para IFAs ionizáveis e na forma de sal, considerando que nesses casos a dissolução é influenciada pelo pH, por espécies tamponantes e pela concentração do tampão (ROSA e VILHENA, 2012). Havendo alteração do pH, é indicado evidenciar que não haja comprometimento na avaliação do desempenho do medicamento, já que essas alterações podem impactar na taxa de dissolução.

Orienta-se que a utilização de água purificada como meio de dissolução se restrinja a IFAs que se dissolvam de maneira independente do pH do meio. Isso porque as características físico-químicas da água podem variar, dependendo da fonte utilizada. Ademais, como o pH da água não é controlado rigorosamente, pode haver variação diária do pH e conseqüente influência no ensaio (USP, 2019c).

Portanto, ao ser escolhida água purificada como meio de dissolução, é pertinente demonstrar que haja o controle estrito das suas características físico-químicas que influenciem o desempenho do produto terminado, como o pH, para que o meio não seja uma variável.

ii. Volume

O volume do meio de dissolução empregado depende, em grande parte, da solubilidade do IFA e da capacidade em manter a condição *sink*, cujo alcance é importante para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada de maneira artificial pela aproximação da saturação durante a realização do teste (MARQUES e BROWN, 2002).

A condição *sink* é definida como sendo no mínimo três vezes o volume de meio necessário para se obter uma solução saturada do IFA, considerando a maior dose comercializada do produto (MARQUES, VIEIRA e BARROS, 2013). Nesta etapa, utiliza-se a maior dose comercializada, pois o ensaio de dissolução será realizado com apenas uma unidade farmacotécnica. Tendo em vista a dificuldade de padronização de dose para formas farmacêuticas como suspensões, recomenda-se que a maior dose posológica descrita em bula seja utilizada para determinação da condição *sink*.

Exemplo 4:

O medicamento ZC possui a seguinte apresentação: suspensão oral 10 mg/mL x 100 mL. De acordo com o regime posológico descrito em bula, a maior dose a ser

administrada de uma só vez equivale a 100 mg. Dessa forma, a avaliação da condição sink deve considerar 10 mL do medicamento.

No entanto, volumes que não atendam à condição sink podem ser utilizados desde que haja comprovação da capacidade discriminativa do método (USP, 2019c).

Em geral, os volumes utilizados do meio de dissolução são 500, 900 e 1000 mL. Todavia, volumes superiores podem ser requeridos no caso de compostos de baixa solubilidade (FDA, 2017). A mudança do aparato pode ser utilizada como alternativa ao aumento do volume de meio (USP, 2019c). Para IFAs de alta potência e baixa dosagem, podem-se utilizar volumes menores, de 100 a 250 mL, por exemplo, e, nesses casos, aparatos não compendiais podem ser utilizados desde que tenham sido qualificados e sejam comprovadamente superiores aos aparatos compendiais (BROWN, et al. 2004; USP, 2019c).

Exemplo 5:

A solubilidade de um ativo foi verificada em diferentes pHs. Logo após, determinou-se a condição sink em 500 mL de meio, considerando um comprimido de 8 mg:

Tabela 1 - Exemplo 5: Resultados de solubilidade e da condição sink.

Meio	Solubilidade (mg/mL)	Q* (mg)	VN** (mL)	VCs*** (mL)	Razão 500 mL/VN
Água	0,163	81,5	49,1	147,2	10,187
0,1N HCl	0,003	1,5	2666,7	8000,0	0,187
Tampão acetato pH 4,7	0,002	1,0	4000,0	12000,0	0,125
Tampão fosfato pH 6,8	0,172	86,0	46,5	139,5	10,75

*Q = Quantidade de IFA dissolvida em 500 mL de meio de dissolução (Solubilidade x 500 mL).

**VN = Volume necessário para dissolver 1 comprimido de 8 mg.

*** VCs = Volume necessário para satisfazer condição sink (3 x VN).

De acordo com os resultados acima, concluiu-se que a condição sink foi alcançada nos meios água e tampão fosfato pH 6,8, uma vez que, para ambos os meios, o volume do meio de dissolução foi maior que 3 vezes o volume necessário para dissolver 1 comprimido de 8 mg. Apesar disso, neste caso específico, a água não é considerada meio ideal de dissolução, tendo em vista que, com base nos resultados observados, o IFA possui solubilidade pH-dependente e, conforme mencionado anteriormente, as

características físico-químicas da água podem variar, impactando na solubilização do IFA. Portanto, o tampão fosfato pH 6,8 foi o meio escolhido.

iii. Deaeração

Aconselha-se que a necessidade de deaeração do meio de dissolução seja determinada a partir da comparação de resultados obtidos em meios não deaerados e deaerados. Bolhas de ar podem interferir no resultado do teste, causando a aderência de partículas da formulação nos aparatos e na parede das cubas. Ademais, podem agir como uma barreira à dissolução, quando aderidas à forma farmacêutica (USP, 2019c).

Os métodos de deaeração incluem aquecimento do meio, ultrassom e filtração a vácuo por um curto período de tempo. Os meios contendo surfactantes normalmente não são deaerados, uma vez que o processo pode resultar em excesso de espuma. Em alguns casos, a deaeração do meio pode ser aplicável antes da adição do surfactante (USP, 2019c).

iv. Enzimas

A chamada ligação cruzada (*cross-linking*) resulta da alteração das propriedades da gelatina presente na composição de cápsulas e revestimento de medicamentos. É mais intensa que ligações iônicas ou de hidrogênio existentes entre as cadeias de gelatina. Uma fina película insolúvel em água é formada, o que impede a liberação do conteúdo da cápsula e interfere, dessa forma, na dissolução do medicamento (USP, 2019d).

A ligação cruzada pode ser causada por compostos presentes na formulação que reagem com as moléculas de gelatina, por altas condições de temperatura e umidade, por agentes ou impurezas presentes no invólucro. Os agentes mais comuns de causarem ligação cruzada são formaldeído, glutaraldeído, glioxal e açúcares redutores (USP, 2019d; Marques, 2014).

É importante conhecer a formulação, a fim de identificar possíveis fontes de ligação cruzada para eliminar ou minimizar sua ocorrência. Isso também pode ser útil quando da escolha do material de embalagem ou no caso de alterações pós-registro.

Com o objetivo de superar o efeito da ligação cruzada, enzimas podem ser adicionadas ao meio de dissolução. As recomendações para condução do ensaio contendo enzimas estão na Farmacopeia Brasileira e em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

Enzimas proteolíticas, tais como a pepsina para $\text{pH} \leq 4,0$; papaína ou bromelina para $\text{pH} > 4,0$ e $< 6,8$ e pancreatina para $\text{pH} \geq 6,8$, podem ser usadas quando o invólucro da cápsula de gelatina não se dissolve em meios aquosos devido à ligação cruzada. Quando forem utilizadas, é sugerida a realização de testes para assegurar que as enzimas não interagem de modo contrário com a formulação (USP, 2019c).

Durante o desenvolvimento do método de dissolução, a formação forçada do efeito de ligação cruzada pode ser útil para estabelecer o tipo de enzima que será utilizada no ensaio, além de fornecer dados para melhor compreensão do comportamento da formulação no meio de dissolução. Isto pode ser obtido pela adição de excipientes com quantidades conhecidas de formaldeído ou outros agentes que causam ligação cruzada, ou expondo a cápsula à umidade elevada (USP, 2019c).

v. Temperatura

A temperatura do meio deve ser controlada durante todo o ensaio, uma vez que a solubilidade dos fármacos pode ser afetada pela temperatura. O teste deve ser conduzido a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (ANVISA, 2019a).

vi. Aparato e Velocidade de Agitação

A demonstração de que a rotação e o aparato utilizados são os mais adequados à substância ativa e à forma farmacêutica em estudo é pertinente para a comprovação do poder discriminativo do método de dissolução (ANVISA, 2010).

Os aparatos estão descritos na Farmacopeia Brasileira e em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa. Na Tabela 2 estão relacionados os aparatos e o contexto em que são mais utilizados.

Tabela 2 - Utilização principal dos aparatos.

Aparato	Utilização
Cestas – método 1 (ANVISA, 2019a)	Forma farmacêutica de liberação imediata, prolongada e retardada; formas farmacêuticas flutuantes.
Pás – método 2 (ANVISA, 2019a)	Forma farmacêutica de liberação imediata, prolongada e retardada.
Cilindros alternantes – método 3 (ANVISA, 2019a)	Forma farmacêutica de liberação prolongada; estudos de perfil de dissolução dependentes da variação de pH.
Célula de Fluxo Contínuo	IFAs pouco solúveis em água; com rápida degradação; quando é necessária alteração do pH do meio.

A aplicabilidade de outros aparatos, tais como pá sobre disco, cilindro rotatório, disco recíproco, pode ser avaliada.

Em conjunto com a avaliação dos aparatos, recomenda-se que seja investigada a rotação a ser utilizada. Sugere-se a demonstração de que diferentes rotações foram testadas, comprovando que a rotação mais discriminativa foi escolhida. Normalmente, velocidades mais altas de rotação são menos discriminativas (EMA, 2017).

Usando o aparato cestas, geralmente a velocidade de agitação é de 50 a 100 rpm. Já com o aparato pás, é comum a agitação de 50 e 75 rpm. Velocidades mais baixas, na faixa de 25 a 50 rpm, são normalmente empregadas para avaliar suspensões. Indica-se que velocidades que estejam fora dessas faixas sejam justificadas. Contudo, velocidades fora das faixas de 25 a 150 rpm tanto para pás quanto para cestas geralmente não são apropriadas, devido à mistura inconsistente em rotações muito lentas ou muito rápidas. (USP, 2019c).

Velocidades de agitação não usuais podem ser utilizadas como uma ferramenta no desenvolvimento do método de dissolução, uma vez que problemas hidrodinâmicos, formação de cone (*coning*) e baixa uniformidade de dose podem gerar resultados variáveis, capazes de impossibilitar a aplicação do método em desenvolvimento (USP, 2019c).

Uma das abordagens utilizadas é o ponto infinito, que consiste no aumento da velocidade do aparato ao final do teste por um período prolongado, geralmente de 15 a 60 minutos, depois do qual é feita mais uma coleta de amostra. Pode ser empregado, dentre outros objetivos, para (USP, 2019c):

- Comprovar que a dissolução incompleta se deve à capacidade hidrodinâmica insuficiente;
- Promover a eliminação de cone;
- Forçar a dissolução total do IFA, afastando qualquer suspeita de problemas relacionados à uniformidade de conteúdo.

A utilização de aparato não farmacopeico, como uma cuba de dissolução contendo pico (*peak vessel*) para eliminação do cone, poderá ser aprovada desde que o aparato tenha sido qualificado, haja justificativa e seja apresentada a comprovação de sua superioridade frente o aparato compendial (USP, 2019c).

vii. Âncoras

Âncoras podem ser utilizadas com o aparato pás e servem para evitar a flutuação de formas farmacêuticas. Elas também podem ser usadas para impedir a adesão da forma farmacêutica à parede do recipiente e proporcionar um melhor contato com o meio de dissolução, mesmo para forma farmacêutica que não flutue (USP, 2019d). A utilização de âncoras deve ser justificada (ANVISA, 2010).

A forma, material e as dimensões da âncora desempenham um papel importante no perfil de dissolução e, por isso devem ser cuidadosamente selecionadas e descritas. No caso de cápsulas, por exemplo, há o intumescimento destas quando entram em contato com o meio de dissolução e é importante que isso seja considerado na definição do tamanho da âncora. (USP, 2019c; USP, 2019d).

Quando houver transferência de método, recomenda-se que as mesmas âncoras sejam utilizadas, ou, se um modelo diferente for usado, é indicado demonstrar que modelos diferentes produzem resultados equivalentes (USP, 2019c).

viii. Remoção de partículas

É importante demonstrar a avaliação da adequabilidade de procedimentos utilizados para remoção de partículas não dissolvidas dos excipientes e do IFA que possam enviesar o resultado obtido. Sugere-se utilizar filtração (USP, 2019c).

As informações obtidas na escolha do filtro durante o estudo de solubilidade do IFA podem orientar as especificações do filtro a ser utilizado no método de dissolução. Ainda assim, é pertinente avaliar a adsorção do IFA ao sistema filtrante e a possível interferência e de partículas provenientes do filtro (USP, 2019c).

Caso seja verificada a impossibilidade da utilização do método de filtração em decorrência da adsorção de sólidos em todos os filtros comumente utilizados, ou a interferência de extraíveis e lixiviáveis na quantificação do ativo, a centrifugação pode ser utilizada, desde que justificada e comprovada tecnicamente, com detalhamento do preparo da amostra, a fim de evidenciar que a ausência de filtro não ocasiona resultados enviesados.

5. COMPROVAÇÃO DO PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO

De acordo com a Resolução-RDC nº 31/2010, o desenvolvimento do método deve conter dados que demonstrem que o método é adequadamente discriminativo, ou seja, *“capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação”* (ANVISA, 2010).

Considerando o enfoque dado para o ensaio de dissolução neste guia, o desenvolvimento do método tem por principal objetivo estabelecer um ensaio capaz de reprovar lotes com desempenho *in vitro* indesejado que, eventualmente, pode estar correlacionado ao desempenho *in vivo*. Por isso, a avaliação de lotes cujos resultados farmacocinéticos tenham sido estudados é a abordagem preferencial para a comprovação da capacidade discriminativa do método de dissolução (SCHEUBEL, 2010).

A determinação do poder discriminativo do método de dissolução pode ser realizada por meio de uma das seguintes abordagens, de acordo com a prioridade abaixo (EMA, 2014; EMA, 2017):

1ª. Inclusão de lotes que não foram capazes de demonstrar perfil farmacocinético aceitável *in vivo*:

Para esta abordagem, deve-se demonstrar que o método de dissolução é capaz de distinguir lotes com desempenho *in vivo* aceitáveis daqueles que apresentaram resultados insatisfatórios *in vivo*. Podem ser utilizados resultados obtidos em estudos clínicos ou resultados de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade do medicamento;

2ª. Comparação entre resultados dos parâmetros farmacocinéticos e ensaios in vitro:

Quando não houver disponibilidade de lotes reprovados in vivo, podem-se correlacionar os resultados obtidos nos ensaios in vitro com os dados do(s) lote(s) submetido(s) a estudos in vivo. Uma vez validada a capacidade do método de dissolução em prever o comportamento do produto in vivo (correlação in vivo in vitro), admite-se que o método é discriminativo;

3ª. Alteração deliberada dos atributos farmacêuticos:

Para a aplicação do terceiro caso, deve-se, com base nas características físico-químicas do produto e com o conhecimento do processo produtivo, identificar as variáveis que possuam maior probabilidade de interferência no desempenho do produto in vivo.

Exemplo 6:

A Figura 2 elucida perfis de dissolução para aplicação da 1ª e da 2ª abordagem descritas acima:

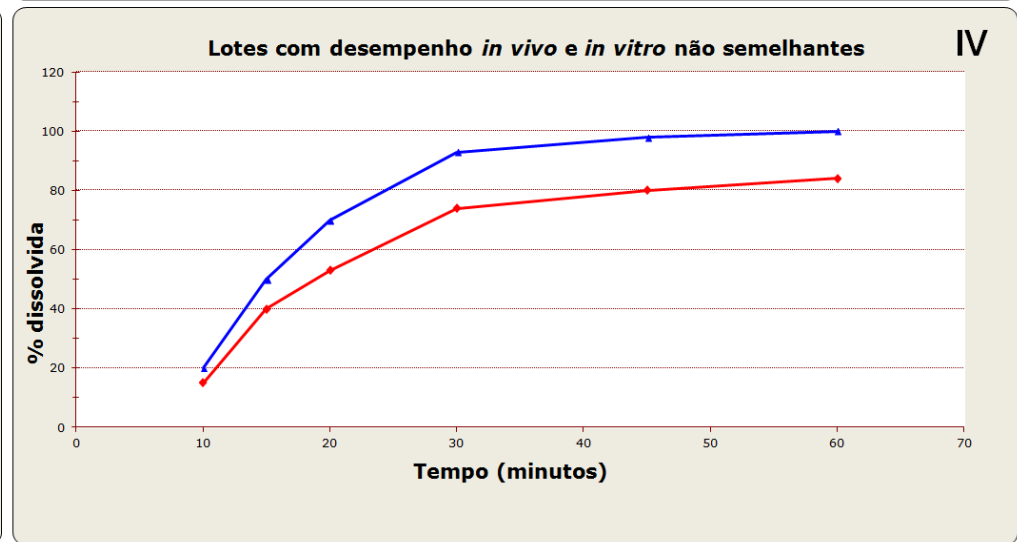
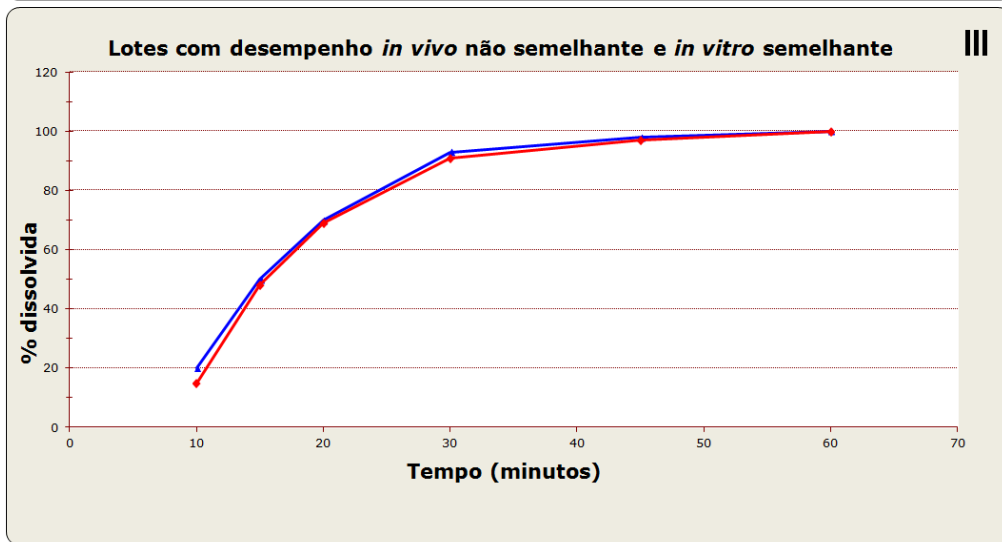
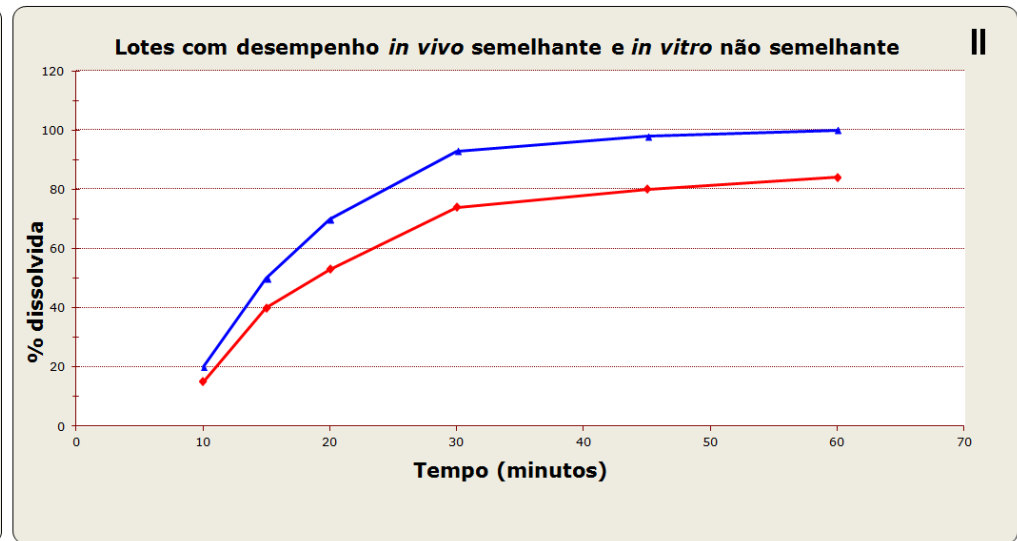
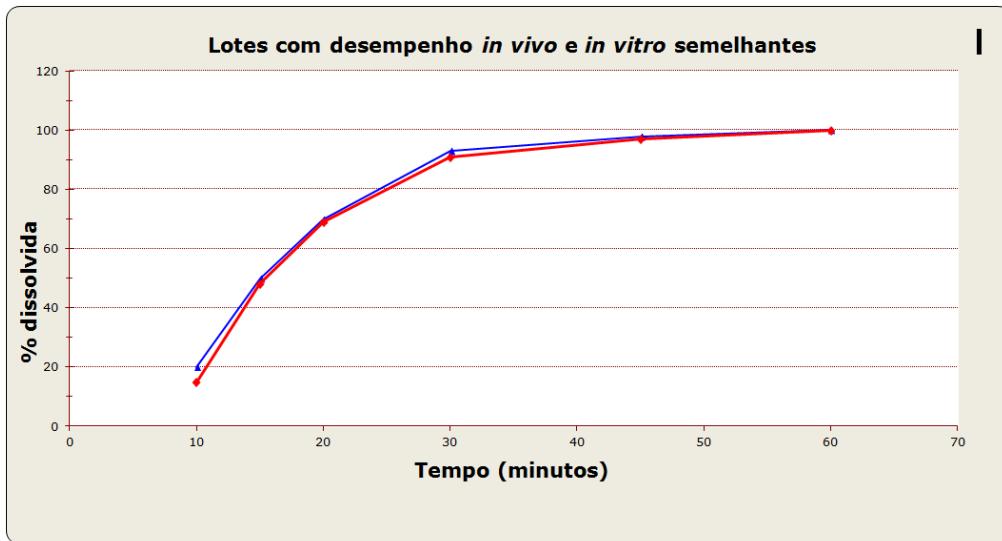


Figura 2 - Simulação de perfis de dissolução: (I) Desempenho *in vivo* e *in vitro* semelhantes; (II) Desempenho *in vivo* semelhante com desempenho *in vitro* não semelhante; (III) Desempenho *in vivo* não semelhante com desempenho *in vitro* semelhante; (IV) Desempenho *in vivo* e *in vitro* não semelhantes.

A situação I da Figura 2 representa o caso em que os dois lotes demonstraram desempenho in vivo e in vitro semelhantes. Portanto, a situação I é adequada para definir o critério de aceitação do ensaio de dissolução, ou seja, os limites que devem ser respeitados pelo desempenho do produto in vitro para que seu comportamento in vivo seja adequado.

A situação II simula perfis de dissolução de lotes que obtiveram desempenho in vivo semelhante, mas que não foram semelhantes in vitro. Nesta situação, o método de dissolução desenvolvido poderá reprovar lotes que teriam desempenho in vivo satisfatório.

Já a situação III apresenta perfis de dissolução de lotes que não obtiveram desempenho in vivo semelhante, porém, demonstraram desempenho in vitro semelhante. Dessa maneira, o método utilizado para a situação III não pode ser considerado discriminativo, pois poderão ser aprovados lotes com desempenho in vivo insatisfatório.

Por fim, a situação IV exhibe perfis de dissolução de lotes que não apresentaram desempenho semelhante nem in vivo, nem in vitro. Essa situação é considerada a mais discriminativa, pois consegue refletir no ensaio in vitro o achado in vivo.

Para a aplicação da terceira abordagem – alteração deliberada dos atributos farmacêuticos – é necessária a identificação das variáveis que possuam maior probabilidade de interferência no desempenho do produto *in vitro*, que, eventualmente, podem impactar no desempenho *in vivo*, com base na classificação biofarmacêutica do IFA, nas características físico-químicas das matérias-primas, na forma farmacêutica e com o conhecimento do processo produtivo (Brown et al. 2004). O estudo pode ser um desenho de experimento (DoE) com emprego de matriz de testagem ou uma variável por vez (GRAY, 2018).

Para desafiar o poder discriminatório do método, pode-se testar formulações com diferenças resultantes de mudanças nas características do IFA (por exemplo, tamanho de partícula, forma de cristal, densidade aparente), composição do medicamento (por exemplo, proporção de ativo, identidade, tipos e níveis de excipientes), o processo de fabricação do medicamento (por exemplo, forma farmacêutica, variáveis de equipamento) e as condições de estabilidade (por exemplo, temperatura, umidade). Se os dados de dissolução demonstrarem uma diferença mensurável para as variáveis críticas avaliadas, o método pode ser considerado um teste discriminativo (Brown et al. 2004).

É importante ressaltar também que, para produtos contendo IFAs classe I ou III com alta solubilidade ao longo da faixa de pH fisiológico e dissolução rápida ou muito rápida, nem sempre é possível observar quaisquer diferenças no comportamento da dissolução após mudanças na formulação, especificações dos insumos ou parâmetros do processo produtivo (EMA, 2017). Nesses casos, sugere-se avaliar adoção dos procedimentos descritos no capítulo VII e deste guia.

Na Tabela 3 constam exemplos de variáveis críticas que podem interferir no desempenho do produto.

Tabela 3 - Exemplos de variáveis que podem interferir no desempenho do produto.

Variável	Designação
Tamanho de partícula do IFA	Atributo crítico de qualidade do IFA
Forma polimórfica do IFA	Atributo crítico de qualidade do IFA
Área superficial do estearato de magnésio	Atributo crítico de qualidade do excipiente
Tempo de lubrificação	Parâmetro crítico de processo
Força de compressão/Dureza	Parâmetro crítico de processo
Condições de armazenamento – temperatura e umidade	Estabilidade do medicamento

A partir da definição das variáveis pela empresa, sugere-se a produção de lotes com alterações nas variáveis críticas, demonstrando que o método de dissolução é capaz de discriminar esses lotes.

Exemplo 7:

Foram realizados perfis de dissolução comparativos com lotes de comprimidos produzidos a partir de IFAs provenientes de dois fabricantes diferentes – fabricante A e fabricante B –, conforme a figura abaixo.

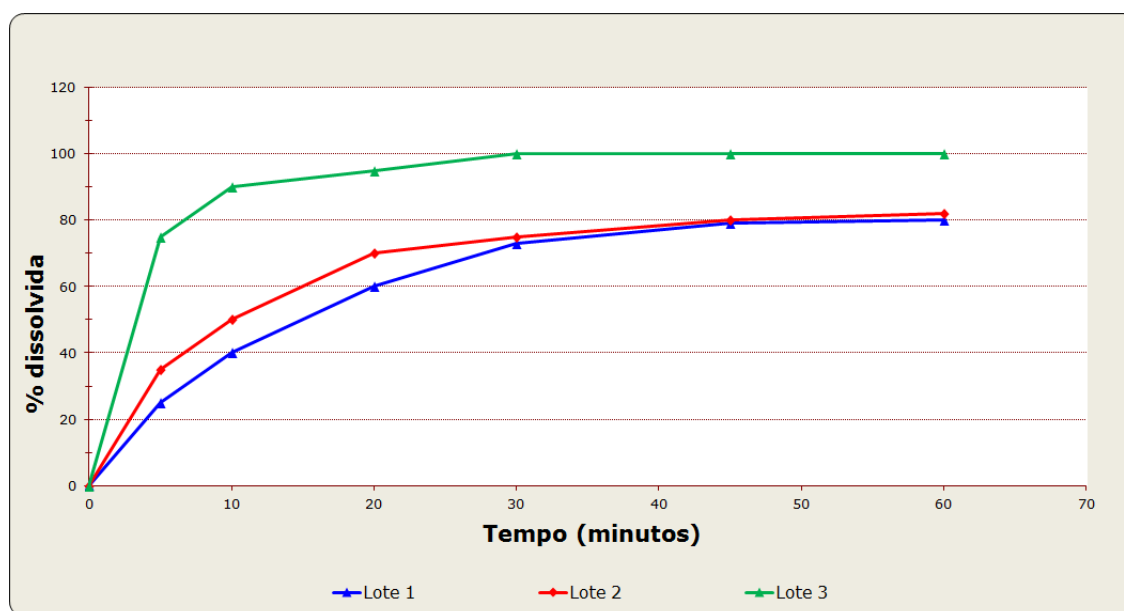


Figura 3 - Perfis de dissolução de comprimidos produzidos com diferentes fabricantes de IFA.

Os Lotes 1 e 2 utilizaram o IFA do fabricante A (IFAA) e o Lote 3 utilizou o IFA do fabricante B (IFAB). Nota-se que os Lotes 1 e 2 apresentaram diferenças significativas em relação ao comportamento do Lote 3.

Após um estudo mais detalhado, concluiu-se que o IFAA e IFAB possuíam diferenças significativas na distribuição de tamanho de partículas. Subsequentemente,

dois lotes adicionais – Lotes 4 e 5 – foram produzidos com o IFAA, fabricados com distribuição de tamanho de partícula baseada no IFAB.

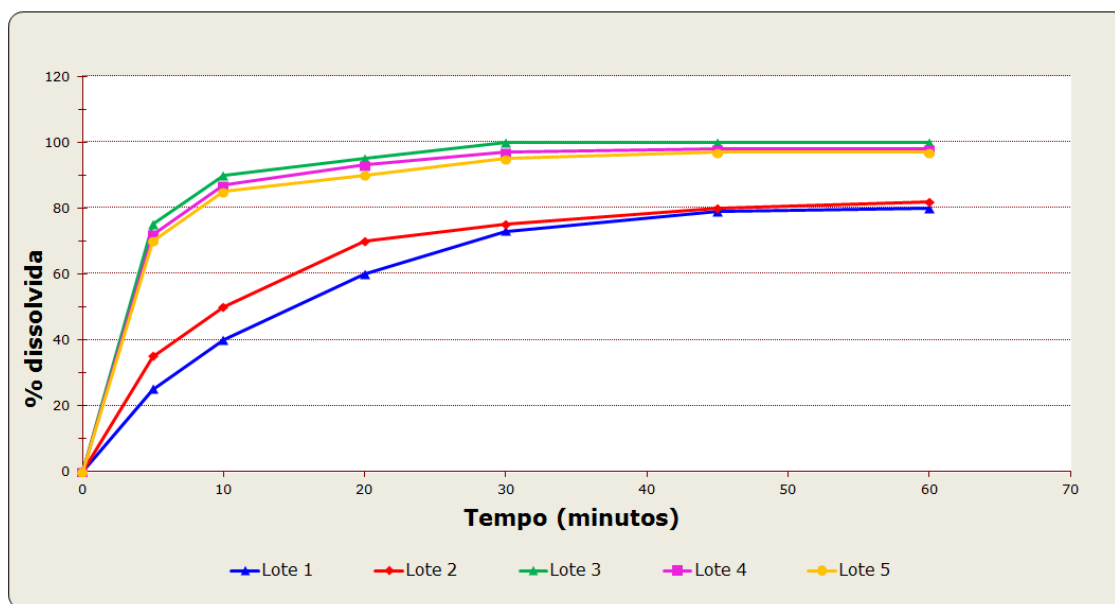


Figura 4 -Perfis de dissolução com os lotes adicionais – Lotes 4 e 5 – produzidos com o IFA_A, fabricados com distribuição de tamanho de partícula baseada no IFA.

Observa-se que os Lotes 4 e 5 apresentaram perfil de dissolução semelhante ao Lote 3. Com isso, verificou-se que o tamanho de partícula do IFA é um atributo crítico de qualidade e que o método de dissolução é capaz de discriminar lotes produzidos com IFAs de diferentes tamanhos de partícula.

Independente da abordagem utilizada, algumas condições podem não ser apropriadas para discriminar lotes com diferentes perfis de liberação *in vivo*, como, por exemplo, o uso de alta velocidade de agitação ou de fluxo, de soluções fortemente alcalinas para dissolver ácidos com baixa solubilidade, de aparato inadequado ou de altas concentrações de tensoativos (SIEWERT, et al. 2003).

Em certos casos, o método de dissolução pode ser mais discriminativo quando são utilizadas condições menos favoráveis para a dissolução do IFA, por exemplo, quando são utilizados volumes próximos do volume de saturação ou faixa de pH onde o IFA tem baixa solubilidade (LIU, 2013).

Exemplo 8:

A empresa X utilizou o Lote 1 em um dos estudos clínicos realizados, obtendo perfil farmacocinético desejável. Antes da solicitação de registro do produto, a empresa X promoveu alterações significativas na formulação do produto, produzindo os Lotes 2 e 3, os quais foram submetidos a estudos comparativos de biodisponibilidade com o Lote 1.

Os resultados do perfil *in vitro* dos três lotes no método de dissolução desenvolvido pela empresa estão apresentados a seguir:

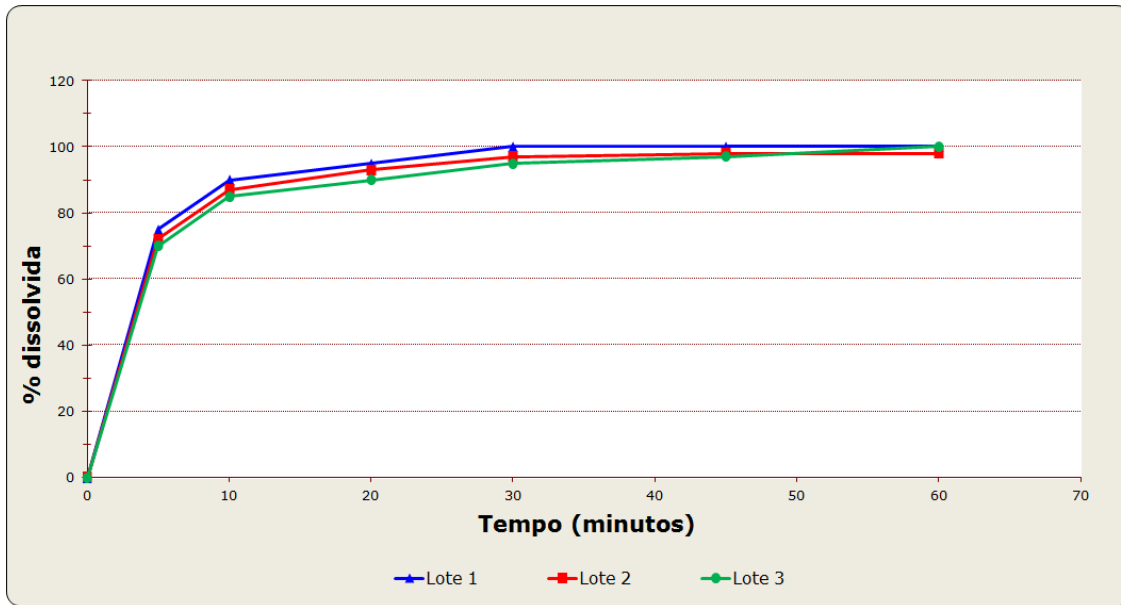


Figura 5 - Perfis de dissolução dos lotes produzidos pela empresa X.

Não houve diferenças significativas entre os perfis de dissolução e, portanto, a empresa concluiu que os todos os lotes eram semelhantes. No entanto, após a realização do estudo de bioequivalência, notou-se que o Lote 3 não foi bioequivalente ao Lote 1. A partir dos resultados dos estudos de bioequivalência, a empresa reavaliou o método de dissolução e reduziu a velocidade de agitação do aparato, resultando no perfil de dissolução apresentado a seguir:

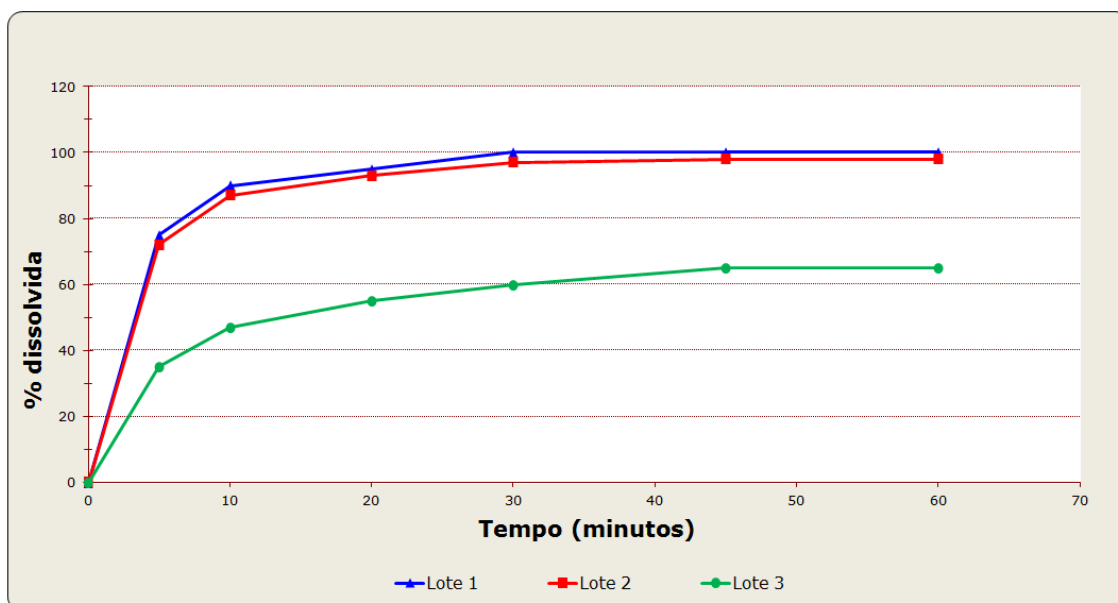


Figura 6 - Perfis de dissolução dos lotes produzidos pela empresa X com o novo método.

Como o novo método de dissolução foi capaz de diferenciar os lotes com desempenho *in vivo* desejável daqueles com desempenho *in vivo* indesejável, o novo método foi adotado.

6. DETERMINAÇÃO DO CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Após o desenvolvimento das condições do método, considera-se apropriado analisar perfis de dissolução obtidos durante o desenvolvimento do produto, estudos de bioequivalência/biodisponibilidade, estudos clínicos e estudos de estabilidade para definição do critério de aceitação do ensaio de dissolução. Recomenda-se que a avaliação da dissolução nos estudos de estabilidade dos lotes utilizados para comprovação do prazo de validade seja conduzida com múltiplos pontos ou com perfil de dissolução, para auxiliar a definição de um critério de aceitação mais adequado.

A seleção de um número suficiente de pontos é importante para caracterizar, de forma adequada, o desempenho do produto, demonstrando as fases da curva de dissolução: fase ascendente e fase do platô (USP, 2019c).

Deve-se comprovar que tanto a quantidade do IFA dissolvido (Q) quanto o tempo de coleta são discriminativos.

De maneira geral, o critério de aceitação de dissolução é determinado a partir do perfil de dissolução de lotes submetidos a estudos de bioequivalência/biodisponibilidade ou estudos clínicos (FDA, 1997b; EMA, 2014).

No caso de formulações de liberação modificada, o intervalo recomendado para Q em qualquer tempo de coleta é de $\pm 10\%$ do valor médio de dissolução, obtido a partir do lote cujo desempenho *in vivo* foi considerado satisfatório, a menos que uma faixa mais ampla seja justificada por evidências científicas (EMA, 2014).

Quando a empresa possuir um histórico de lotes com desempenho *in vivo* conhecido, a amplitude do critério de aceitação poderá ser estabelecida através dos valores extremos que foram capazes de alcançar desempenho *in vivo* satisfatório (EMA, 2014). Ou seja, os perfis de dissolução de lotes com variações deliberadas e que alcançaram desempenho *in vivo* satisfatório podem ser usados no estabelecimento de especificações clinicamente relevantes. Caso a empresa não possua tal histórico, outras abordagens podem ser aplicadas, desde que tecnicamente justificadas.

A seguir são detalhadas as orientações para definição de um critério de aceitação discriminativo para os diferentes tipos de liberação.

A. Formulações de liberação imediata

Para formulações de liberação imediata, a duração do processo de dissolução é, geralmente, de 30 a 60 minutos. O perfil de dissolução típico desses produtos demonstra um aumento gradual, alcançando 85 a 100% entre 30 a 45 minutos (USP, 2019c).

Para alguns produtos, incluindo suspensões, informações relevantes podem ser obtidas a partir dos pontos iniciais da curva de dissolução, isto é, entre 5 e 10 minutos. Por outro lado, para formulações que dissolvem lentamente, sugere-se que pontos tardios, após 60 minutos, sejam avaliados (USP, 2019c).

Na maioria dos casos, o critério de aceitação composto de um único ponto, com valores de Q na faixa de 75% a 85%, é capaz de discriminar lotes aceitáveis de lotes que não o são (EMA, 2017).

Exemplo 9:

As figuras a seguir exemplificam um perfil de dissolução de uma formulação de liberação imediata, estabelecendo tempos de coleta para monitoramento do produto, com base no desempenho demonstrado.

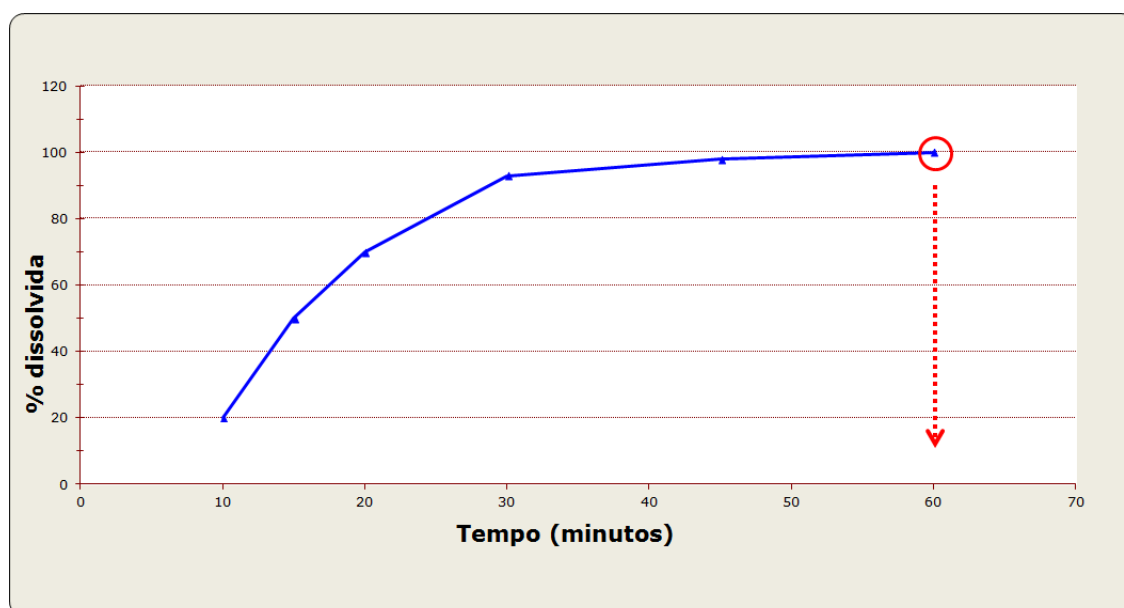


Figura 7 - Exemplo de perfil de dissolução de formulação de liberação imediata com tempo de coleta inadequado: ponto tardio.

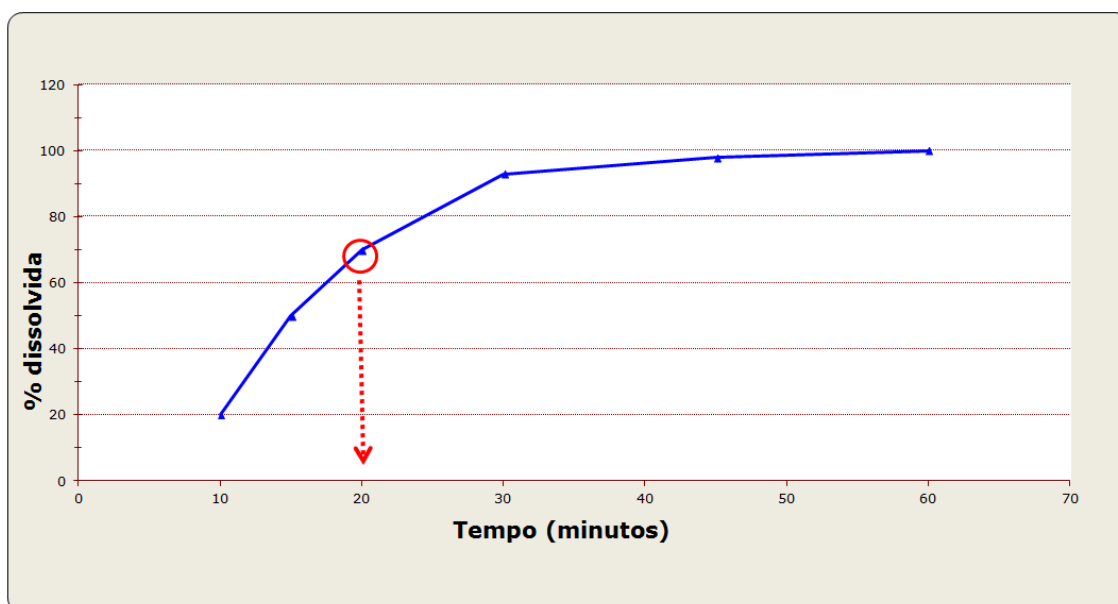


Figura 8 - Exemplo de perfil de dissolução de formulação de liberação imediata com tempo de coleta inadequado: ponto inicial.

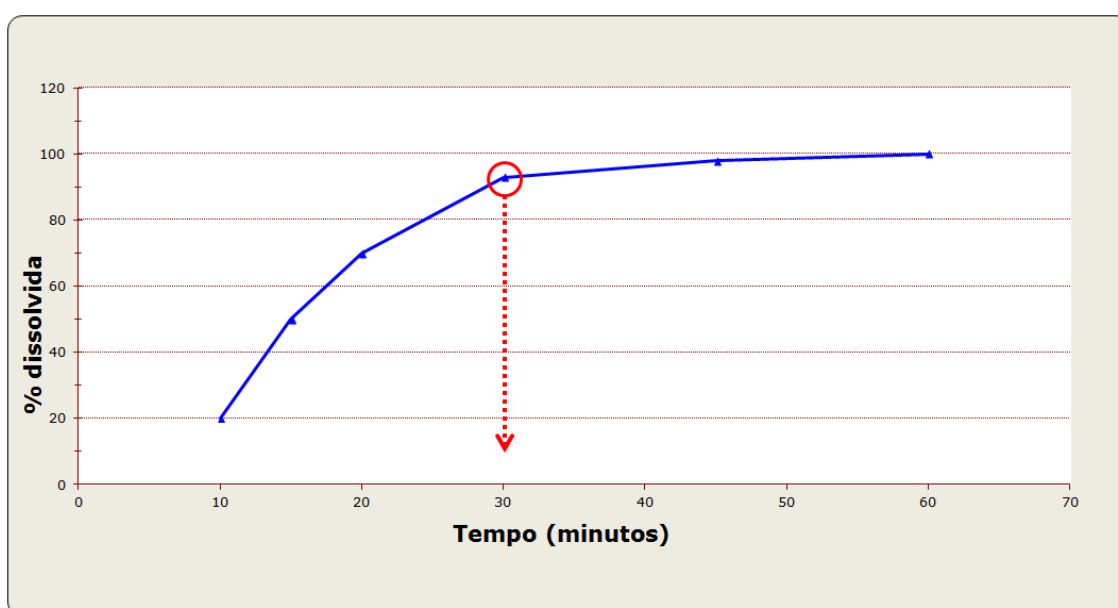


Figura 9 - Exemplo de perfil de dissolução de formulação de liberação imediata com tempo de coleta possivelmente adequado.

Na Figura 7, o tempo para coleta selecionado foi considerado inadequado, pois um tempo muito posterior ao alcance do platô pode comprometer a detecção de alterações no desempenho do produto *in vitro* que podem ter impacto *in vivo*. Já na Figura 8, selecionar um tempo de coleta inicial pode gerar resultados muito variáveis que podem ser inconclusivos quanto ao desempenho do produto e do possível impacto *in vivo*. Por fim, na Figura 9, o tempo de coleta selecionado pode ser considerado adequado, a depender do histórico de resultados, uma vez que o produto alcançou valores de Q até acima da faixa de 75% a 80%.

Exemplo 10:

Durante o desenvolvimento do produto, a empresa X observou uma alteração do comportamento do produto após exposição a condições de estresse.

A empresa realizou estudo de perfil de dissolução com dois lotes submetidos a condições de estresse (Lotes 1 e 2) e com três lotes de validação (Lotes 3, 4, e 5). Os resultados podem ser visualizados abaixo:

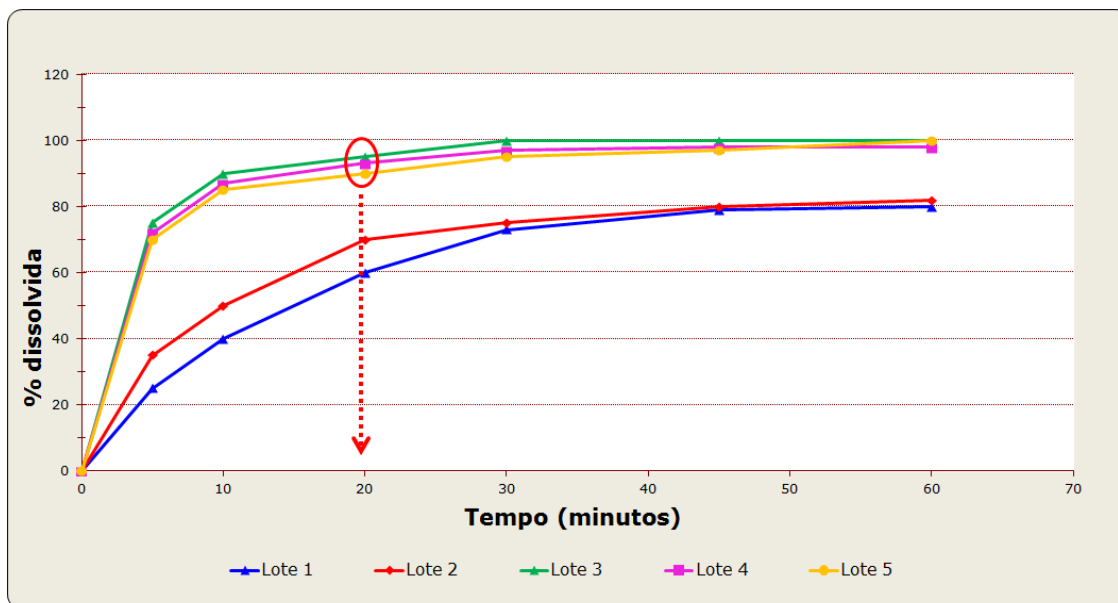


Figura 10 - Exemplo de perfis de dissolução de formulação de liberação imediata obtidos durante o desenvolvimento.

O critério de aceitação deve ser capaz de diferenciar lotes com desempenho aceitável de lotes que não possuem desempenho adequado. Dessa maneira, a empresa escolheu o ponto de 20 minutos, capaz de diferenciar os lotes de validação daqueles submetidos ao estresse, como tempo de coleta para o ensaio de dissolução.

Em alguns casos, para formulações que contenham IFAs de baixa solubilidade (SCB classe II ou IV) e para formulações que possam apresentar dissolução mais lenta, pode ser necessária a utilização de mais de um ponto para garantir que o desempenho demonstrado por lotes submetidos a estudos de bioequivalência e estudos clínicos seja mantido (FDA 1997a; EMA, 2017).

Isto porque para formulações contendo IFAs de baixa solubilidade, a dissolução é a etapa limitante da absorção do IFA e, caso não seja demonstrada a correlação *in vivo* *in vitro*, pequenas alterações no perfil de dissolução do produto podem ter grandes impactos no desempenho *in vivo*. Assim, recomenda-se um critério de aceitação para o ensaio de dissolução com mais de um ponto.

Exemplo 11:

A empresa possui dados históricos de perfil de dissolução de 8 lotes, com formulações diferentes, contendo IFA de baixa solubilidade, conforme figura abaixo:

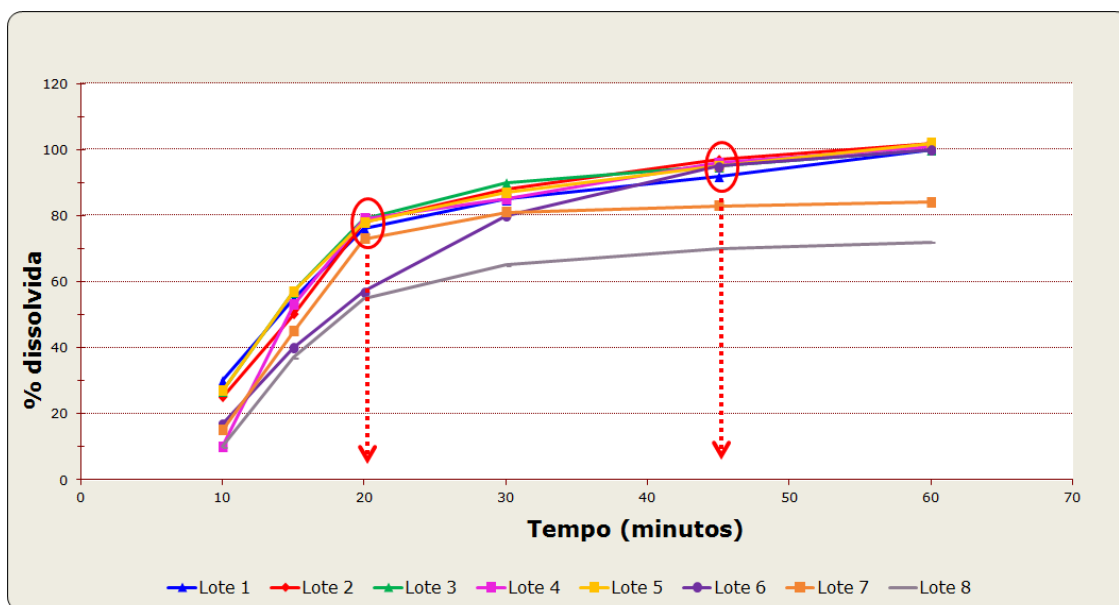


Figura 11 - Perfis de dissolução de lotes com desempenho *in vivo* satisfatório e insatisfatório.

Sabidamente, os Lotes 6, 7 e 8 não possuem desempenho *in vivo* satisfatório. Ao determinar o critério de aceitação do ensaio de dissolução, a empresa optou pela utilização de dois pontos de coleta, uma vez que apenas um ponto não seria suficiente para garantir a capacidade discriminativa do método. O primeiro ponto do critério de aceitação foi capaz de diferenciar lotes com desempenho *in vivo* satisfatório daqueles de desempenho insatisfatório e o segundo ponto garantiu a liberação completa do IFA. Se a empresa tivesse estabelecido um único ponto, lotes com desempenho *in vivo* insatisfatório seriam aprovados.

Para IFAs de classe I e III, além das recomendações supracitadas, podem-se adotar as condições indicadas no item 7.

B. Formulações de liberação prolongada

Para formulações de liberação prolongada, no mínimo três pontos são indicados (ANVISA, 2019a). Um ponto inicial, para identificar uma possível liberação excessiva do IFA no começo da dissolução – *dose dumping* (tipicamente entre 20 a 30%). Um ponto intermediário (cerca de 50%), para caracterizar o comportamento *in vitro* e um ponto final (aproximadamente 80%), para demonstrar que é alcançada a sua liberação máxima (EMA, 2014). Segue um exemplo de definição de critério de aceitação do ensaio de dissolução de um produto de liberação prolongada:

Exemplo 12:

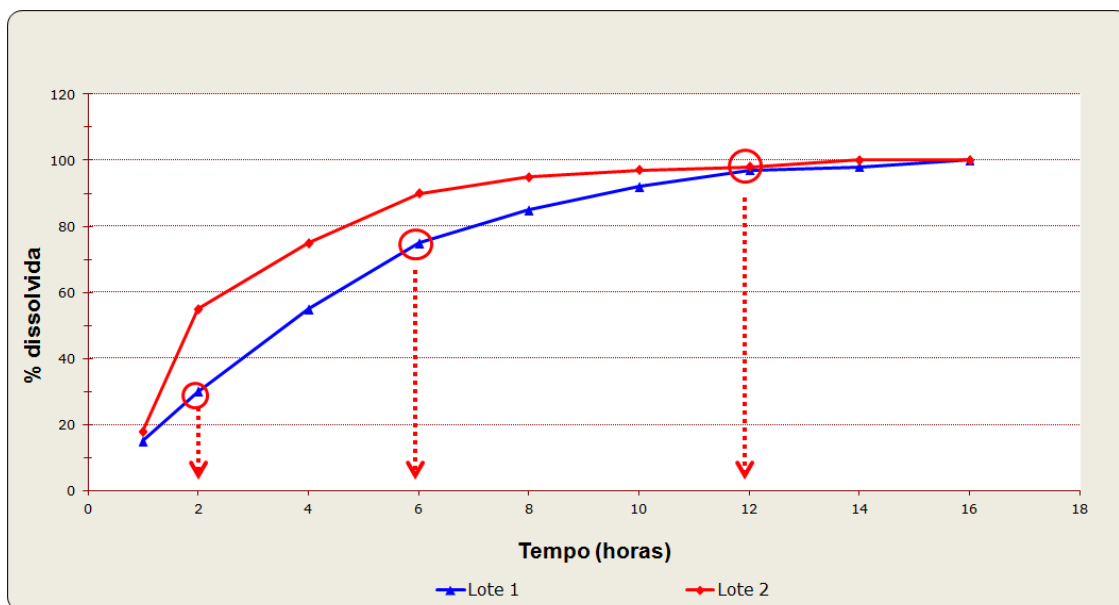


Figura 12 - Exemplo de perfis de dissolução de formulação de liberação prolongada.

Primeiramente, devido à alta concentração do produto, controlar um ponto inicial é importante para se verificar a possibilidade de uma liberação excessiva do IFA no período inicial de dissolução, o que pode ocasionar efeitos tóxicos. Após, determina-se uma faixa intermediária com a finalidade de avaliar a taxa de liberação do medicamento. Por fim, um ponto final onde se verifique toda a extensão de liberação do medicamento. Na figura acima, observa-se que com o passar do tempo, o comportamento dos lotes se assemelha. Caso não fossem estabelecidos três pontos, lotes com comportamentos diferentes seriam aprovados.

C. Formulações de liberação retardada

Para formulações de liberação retardada, são necessários no mínimo dois pontos, um para cada etapa, para a definição do critério de aceitação do ensaio de dissolução (ANVISA, 2019a; USP, 2019c).

No caso de produtos com revestimento gastrorresistente, formulações de liberação retardada mais comuns, a funcionalidade do revestimento deve ser desafiada em meio ácido (estágio ácido), seguida pela demonstração da dissolução em meio com pH básico (estágio básico). O meio ácido utilizado é HCl 0,1 N, com critério de aceitação de não mais que 10% e tempo de coleta de 2 horas (ANVISA, 2010).

O meio básico recomendado é pH 6,8 tampão fosfato 0,05 M, porém outros meios podem ser utilizados se justificados (ANVISA, 2010). Para a definição do critério de aceitação no estágio básico, podem ser aplicadas as orientações para formulações de liberação imediata.

Exemplo 13:

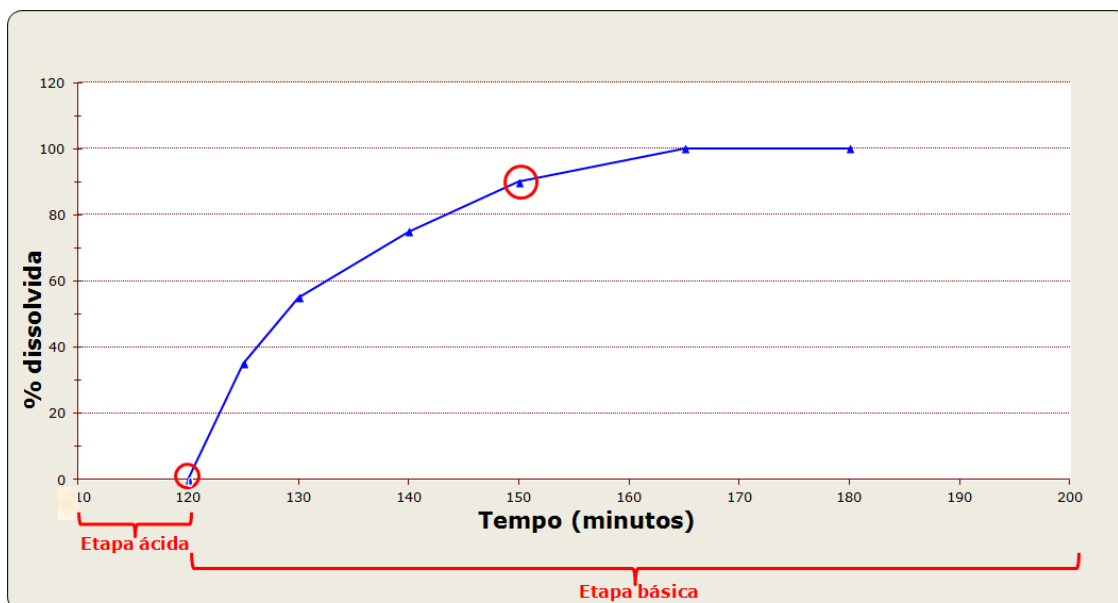


Figura 13 - Exemplo de perfil de dissolução de uma formulação de liberação retardada.

Inicialmente a empresa realiza a dissolução do produto em meio ácido, definindo um limite máximo de liberação do produto. Após essa fase, realiza-se a etapa básica na qual a empresa definirá um critério de aceitação de forma semelhante ao de um medicamento de liberação imediata.

No que se refere a formulações de liberação retardada que não possuem revestimento gastrorresistente, como liberação colônica, a definição do critério de aceitação dependerá do sistema de liberação escolhido (PHILLIP e PHILLIP, 2010).

7. ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA CONTENDO INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ALTA SOLUBILIDADE

Como regra geral, quando um método de dissolução não está disponível na Farmacopeia Brasileira ou em outro compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, ou quando o método farmacopeico não é discriminativo, o relatório de desenvolvimento do método e a demonstração do seu poder discriminativo consistem em documentação obrigatória para a submissão de solicitações de registro de medicamentos genéricos e similares (ANVISA, 2010; ANVISA, 2017). No caso de medicamentos novos e inovadores, apesar de atualmente não ser requisito obrigatório no regulamento vigente (ANVISA, 2017), o relatório de desenvolvimento do método de dissolução é frequentemente

solicitado pela Anvisa para suportar as informações submetidas nas solicitações de registro.

Para IFAs de alta solubilidade (SCB classe I ou III) formulados como formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, a adoção das condições de dissolução e dos critérios de aceitação padronizados neste guia, ou de critérios mais restritos, pode ser suficiente para caracterizar a qualidade e desempenho do medicamento, tornando desnecessária a condução de um desenvolvimento extensivo do método de dissolução, o que inclui a avaliação do seu poder discriminativo.

Da mesma forma, métodos farmacopeicos que utilizam condições de dissolução e critérios de aceitação idênticos ou mais restritos do que o método padronizado neste guia podem ser considerados adequados sem uma avaliação do poder discriminativo (Figura 1).

Para que o método de dissolução e critério de aceitação padronizados proporcionem uma flexibilidade regulatória em relação ao relatório de desenvolvimento, o medicamento deve atender aos requisitos descritos a seguir (FDA, 2018a):

- **IFA de alta solubilidade:** a dose máxima do IFA por administração descrita em bula se dissolve em até 250 mL dos três meios de dissolução em toda a faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8);
- **Forma farmacêutica:** o medicamento deve ser formulado como uma forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata que tenha de ser deglutida, incluindo comprimidos orodispersíveis cuja absorção na cavidade oral possa ser descartada e comprimidos mastigáveis em que os estudos de dissolução sejam conduzidos com comprimidos intactos;
- **Índice terapêutico:** o medicamento não deve ser considerado de índice terapêutico estreito por causa da relação crítica entre a dose biodisponível e o desempenho clínico;
- **Tempo para atingir a Concentração Plasmática Máxima (C_{max}):** o tempo para atingir o C_{max} não deve ser crítico para o uso pretendido, ou seja, não deve ser clinicamente relevante. Por exemplo, medicamentos com alegações em bula de início precoce ou rápido da ação não são elegíveis para a flexibilidade regulatória proposta neste tópico;
- **Histórico:** o histórico dos resultados de dissolução (liberação e estabilidade) de, pelo menos, 3 lotes, deve demonstrar que o medicamento atende aos critérios de aceitação descritos neste guia quando avaliado com as condições de dissolução padronizadas;
- **Excipientes:** os excipientes escolhidos e suas concentrações na formulação devem ser consistentes com a função pretendida, ou seja, qualitativa e quantitativamente condizentes com formulação de liberação imediata. Medicamentos que contêm excipientes que comprovadamente afetam a absorção do IFA podem não ser elegíveis para a flexibilidade regulatória proposta neste tópico.

A. Condições de dissolução

Caso o medicamento atenda a todos os requisitos de elegibilidade, a utilização de um dos métodos padronizados neste guia torna desnecessária a condução de um desenvolvimento extensivo do método de dissolução.

- Método 1 – Cestas (FDA, 2018a)

Tabela 4 - Condições do ensaio para o Método 1.

Velocidade de agitação	100 rpm
Meio de dissolução	Meio aquoso HCl 0,1 N, sem tensoativo
Volume	500 mL
Temperatura	37±0,5°C

- Método 2 – Pás (FDA, 2018a)

Tabela 5 - Condições do ensaio para o Método 2.

Velocidade de agitação	50 rpm
Meio de dissolução	Meio aquoso HCl 0,1 N, sem tensoativo
Volume	500 mL
Temperatura	37±0,5°C

Embora a hidrodinâmica do trato gastrointestinal seja complicada e não possa ser reproduzida pelos aparatos cesta ou pá, as velocidades de agitação de 100 rpm e 50 rpm têm sido consideradas discriminativas para cestas e pás, respectivamente (FDA, 2018a).

Em relação ao método 2 (pás), uma velocidade de agitação de 75 rpm pode ser excepcionalmente utilizada se for constatado um efeito cone com a velocidade de agitação de 50 rpm (FDA, 2018a; USP, 2019c). Alternativamente, o método 1 (cestas) também pode ser utilizado se for constatado um efeito cone com o método 2 (pás) a 50 rpm (ICH, 2019).

Para o método 2 (pás), pode-se recorrer a um dispositivo apropriado (âncora) para evitar a flutuação da cápsula ou do comprimido no meio de dissolução (FDA, 2018a; ANVISA, 2019a).

O meio ácido busca mimetizar o pH estomacal. Estima-se que o volume de líquido estomacal após a administração do medicamento seja de aproximadamente 250 mL, que corresponde a um copo de água. Como este volume seria muito baixo para a utilização dos aparatos durante o ensaio, optou-se pelo volume de 500 mL, que é um volume rotineiramente usado em testes de dissolução e normalmente adequado para proporcionar condição sink para IFAs altamente solúveis (FDA, 2018a).

Um volume de 900 mL e outros meios de dissolução dentro da faixa pH fisiológico podem ser utilizados desde que devidamente justificados (FDA, 2018a; ANVISA, 2011; ICH, 2019).

B. Critérios de aceitação

Para medicamentos com IFAs altamente solúveis de acordo com o SCB e elegíveis para a flexibilidade regulatória proposta neste tópico, o critério de aceitação é de $Q = 80\%$ em 30 minutos (FDA, 2018a).

C. Relatório

Para sustentar a utilização do método padronizado, o relatório ou documento correspondente deve conter o estudo de solubilidade do IFA e uma discussão sobre o atendimento de cada um dos requisitos elencados no item VII deste guia, além de indicar o método selecionado. Qualquer alteração nas condições descritas nas tabelas 4 e 5 deve ser devidamente justificada.

D. Teste de desintegração em substituição ao teste de dissolução

Para medicamentos contendo IFAs de alta solubilidade (SCB classe I ou III) e formulados como formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, o teste de desintegração pode substituir o teste de dissolução desde que atendidos os seguintes requisitos:

- O medicamento proporcione uma dissolução maior do que 80% em 15 minutos na faixa de pH fisiológico - pH 1,2 a 6,8 (ICH, 1999);
- Seja determinada uma relação entre a desintegração e a dissolução (ICH, 1999);
- A desintegração seja mais discriminativa que a dissolução (ICH, 1999).

Para os medicamentos que atendam a estes requisitos, o teste de desintegração pode ser utilizado como um substituto no controle de qualidade de rotina e nos estudos de estabilidade. Espera-se que as informações de desenvolvimento do produto e do método incluam dados para subsidiar para embasar tal substituição (ICH, 1999). No

entanto, o método de dissolução deve ser submetido e ser aprovado pela Anvisa para suportar futuras modificações pós-registro que requerem uma avaliação de desempenho.

A substituição do teste de dissolução pelo teste de desintegração não se aplica para formas farmacêuticas para as quais os dois atributos são obrigatórios para a avaliação do desempenho do medicamento, como comprimidos orodispersíveis e comprimidos mastigáveis (USP, 2019a; USP, 2019b; USP, 2019e).

8. GLOSSÁRIO

Critério de aceitação de dissolução: quantidade de IFA dissolvido (Q) em um tempo específico (tempo de coleta).

Ensaio de dissolução: compreende o critério de aceitação, o método e o procedimento de dissolução. Sinônimo: teste de dissolução.

Método de dissolução: refere-se às condições do ensaio de dissolução como meio, volume, aparato, velocidade, entre outras, que não envolvam o procedimento analítico.

Procedimento de dissolução: descrição de como conduzir o ensaio de dissolução, incluindo a amostragem e as condições analíticas a serem realizadas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADVEEF, A.; ERGER, C. M. e BROWNELL, C. pH-metric solubility. 2: correlation between the acid-base titration and the saturation shake-flask solubility-pH methods. **Pharmaceutical Research**, v. 17, n.1, p. 85-89, Jan. 2000.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P. e CRISON, J. P. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation on in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n.3, p. 413-420, 1995.

ANAND, O. YU, L. X.; CONNER, D. P.; DAVIT, B. M. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. **The AAPS Journal**, Vol. 13, No. 3, Set. 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 - Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 de agosto de 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011 - Dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 de agosto de 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 - Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de janeiro de 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, vol. 1, 6ª Ed. 5.1.5 Teste de dissolução, Brasília, DF, 2019, a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, vol. 1, 6ª Ed. 8.9 Determinação da solubilidade aplicada à bioisenção de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Brasília, DF, 2019, b.

BRANDÃO, A. L. A. Influência do polimorfismo na farmacotécnica de cápsulas no setor magistral. Revista Racine, 2006. Disponível em: <<https://goo.gl/Q3uqJ2>>. Acesso em: 20 de junho de 2016.

BROEKHUYSEN, J.; STOKIS, A.; LINS, R. L.; GRAEVE, J. F.; and ROSSIGNOL, J. F. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther**, v. 38(8), p. 387-394, Aug. 2000.

BROWN, C. K.; CHOKSHI, H. P.; NICKERSON, B.; REED, R. A.; ROHRS, B. R.; SHAH, P. A. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, v. 28, n. 12, p. 56-65, Dez, 2004.

CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F. e SALGADO, H. R. N. Estudos de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genéricos e similares contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

EMA. European Medicines Agency. Guideline on quality of oral modified release products. Londres, Reino Unido. Março, 2014.

EMA. European Medicines Agency. Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action. EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017. Londres, Reino Unido. Agosto, 2017.

FDA. Food and Drug Administration. Dissolution testing and acceptance criteria for immediate-release solid oral dosage form drug products containing high solubility drug substances. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; Ago, 2018.

FDA. Food and Drug Administration. Draft guidance on nitazoxanide. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; Nov, 2018.

FDA. Food and Drug Administration. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; Ago, 1997, a.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; Sep, 1997, b.

FDA. Food and Drug Administration. 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, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; Dec, 2017.

GRAY, V. A. Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes. **AAPS PharmSciTech**, Vol. 19, No. 8, p. 3328-3332, Nov. 2018.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9, November 2019. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>>. Acesso em: 16 de março de 2020.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A, October 1999. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>>. Acesso em: 16 de março de 2020.

KLEIN, S. The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug. **The AAPS Journal**, Vol. 12, No. 3, Set. 2010

LIPINSKI, C. A. Aqueous solubility in discovery, chemistry, and assay changes. In: VAN DE WATERBEEMD, H.; LENNERNÄS, H.; ARTURSSON, P. **Drug bioavailability: estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability**. Wiley, 2003. Vol. 40, p. 215-231.

LIU, P. et al. Dissolution studies of poorly soluble drug nanosuspensions in non-sink conditions. **AAPS PharmSciTech**. 14(2): 748–756, Jun. 2013.

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

MARQUES, M. R. C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Revista Analytica**, n.1, p. 48-51, 2002.

MARQUES, M. R. C.; VIEIRA, F. P.; BARROS, A. C. S. Ensaio de dissolução e comparação de perfis de dissolução. In: VIEIRA, Fernanda Pires; REDIGUIERI, Camila Fracalossi; REDIGUIERI, Carolina Fracalossi. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 672 p., cap. 16, p. 237-272.

MARQUES, M. R. C. Enzymes in the dissolution testing of gelatin capsules. **AAPS PharmSciTech**, 15(6), 1410–1416, 2014.

MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELLASSIE, J. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.** 82 (2), 113–126, 1993.

PHILLIP, A. K. e PHILLIP, B. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. **Oman Medical Journal**, vol. 25, n.2, p. 79-87, Abr. 2010.

ROSA, M. F. e VILHENA, R. de O. Dissolução intrínseca: conceito e aplicações na indústria farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. IX, n. 1, p. 49-61, 2012. Disponível em: <<https://goo.gl/vHUN7E>>. Acesso em: 20 de junho de 2016.

SCHEUBEL, E. **Predictive in vitro dissolution tools: application during formulation development**. 201 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Clermont-Ferrand, França, 2010.

SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; BROWN, C.K.; SHAH, V.P. FIP/AAPS guidelines to dissolution/*in vitro* release testing of novel/special dosage forms. **AAPS PharmSciTech**, v.4, n.1, p. 43-52, 2003.

STOCKIS, A.; DEROUBAIX, X.; LINS, R.; CALDERON, P.; and ROSSIGNOL, J. F. Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther**, v. 34(8), p. 349-351, Aug. 1996.

USP. United States Pharmacopeial Convention. General Chapters: <2> Oral drug products—Product quality tests. Rockville, MD: USP, USP42-NF37 1S; p. 9007, 2019, a.

USP. United States Pharmacopeial Convention. General Chapters: <1088> In vitro and in vivo evaluation of dosage forms. Rockville, MD: USP, USP43-NF38; p. 7684, 2019, b.

USP. United States Pharmacopeial Convention. General Chapters: <1092> The dissolution procedure: development and validation. Rockville, MD: USP, USP43-NF38; p. 7707, 2019, c.

USP. United States Pharmacopeial Convention. General Chapters: <1094> Capsules—Dissolution testing and related quality attributes. Rockville, MD: USP, USP43-NF38; p. 7725, 2019, d.

USP. United States Pharmacopeial Convention. General Chapters: <1151> Pharmaceutical dosage forms. Rockville, MD: USP, USP42-NF37 1S; p. 9037, 2019, e.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília – DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br