



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**Nota Técnica n.º 002/2010/CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA**

Ementa: perfil de dissolução para fármacos cuja absorção no trato gastrointestinal não é clinicamente significativa.

1. O traçado do perfil de dissolução (porcentagem dissolvida *versus* tempo) permite orientar o desenvolvimento e a otimização de formulações, monitorar os processos de fabricação, minimizar o risco da falta de bioequivalência entre lotes, obter a aprovação de registro junto ao órgão competente, pesquisar e detectar a influência de variáveis críticas do processo de produção, estabelecer o mecanismo e a cinética de liberação, e realizar correlações *in vitro/in vivo* e estudos comparativos entre formulações diferentes (Anderson et al. 1998; Pillay & Fassih, 1998; Reis, 1998).

2. Dessa maneira, pode-se concluir que o perfil de dissolução não é útil apenas para verificar a quantidade de fármaco disponível para a absorção, mas é bastante útil para a comparação de formulações, garantindo que o fármaco será liberado no momento certo e no local certo do organismo. Além, de estar relacionado com a liberação do fármaco em quantidade suficiente para garantir seu efeito, independente de haver ou não absorção significativa pelo trato gastrointestinal.

3. Apenas o teste de desintegração não é completamente adequado para verificar a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica, uma vez que o comprimido, por exemplo, pode rapidamente ser 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).

4. Dessa maneira, para fármacos cuja ação dependa da sua liberação da forma farmacêutica é fundamental que se tenham dados de sua dissolução a fim de se comparar a liberação do fármaco do produto teste com o produto de referência.

5. Entende-se que, nesse caso, a velocidade de liberação do fármaco também é fator imprescindível à comparação dos produtos. Portanto, deverá ser apresentado perfil de dissolução comparativo com o objetivo de se avaliar possíveis diferenças significativas.

6. Além disso, a comparação da velocidade de dissolução é fundamental para medicamentos cujo revestimento controle a liberação do fármaco, como é o caso de medicamentos com revestimento gastro-resistente. Deverá ser comprovado que o fármaco é somente liberado no local de sua ação como, por exemplo, no intestino.

7. Para formas farmacêuticas de liberação retardada, recomenda-se que, além dos requisitos farmacopeicos, sejam 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 (Aparato1) 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



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado. Todos esses ensaios devem ser comparativos.

É o entendimento que submeto à Gerente de Tecnologia Farmacêutica.

Brasília, 2/2/2010.

*Raquel Lima e Silva*  
**RAQUEL LIMA E SILVA**

Coordenadora de Equivalência Farmacêutica  
CEFAR/GTFAR/GGMED/ANVISA

De acordo. Submeto à Gerente Geral de Medicamentos.

Brasília, 18/02/2010.

*Mônica da Luz Carvalho Soares*  
**MÔNICA DA LUZ CARVALHO SOARES**  
Gerente de Tecnologia Farmacêutica  
GTFAR/GGMED/ANVISA

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

Brasília, 25/2/10.

*Tatiana Cambraia Sá Lowande*  
**TATIANA CAMBRAIA SÁ LOWANDE**  
Gerente Geral de Medicamentos  
GGMED/ANVISA