



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE
RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Ensaio de dissolução in vitro no
desenvolvimento de sistemas de liberação
modificada e controle de qualidade**

Profa. Cristiane Masetto de Gaitani
Profa. Marilisa Guimarães Lara

TESTE DE DISSOLUÇÃO in vitro

Quantidade de fármaco que se dissolve, a partir da forma farmacêutica , por unidade de tempo, sob interface líquido-sólido, em temperatura e composição do meio padronizados

Processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna livre para ser absorvido pelo organismo

Etapa essencial para garantir a absorção



Biodisponibilidade



Efeito terapêutico

SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Classe 1	Classe 2
Alta solubilidade Alta permeabilidade	Baixa solubilidade Alta permeabilidade
Classe 3	Classe 4
Alta solubilidade Baixa permeabilidade	Baixa solubilidade Baixa permeabilidade

TESTE DE DISSOLUÇÃO *in vitro*

- É um ensaio relativamente fácil, de baixo custo
- Brasil: exigência para registro de medicamentos a partir de 1999



IMPORTÂNCIA DO TESTE DE DISSOLUÇÃO in vitro

Pesquisa/desenvolvimento/produto final

- Desenvolvimento , avaliação e seleção de novas formas farmacêuticas
- Controle de qualidade lote a lote
- Compreensão do processo de liberação em formas farmacêuticas modificadas
- Detecção desvios processo/mudanças na formulação
- Aprovação de novo produto pelas autoridades regulatórias
- Bioisenção
- Equivalência farmacêutica

Ensaio de dissolução in vitro

Controle de qualidade lote a lote



TESTE DE DISSOLUÇÃO in vitro

DISCRIMINATIVO










- formulação
- processo de fabricação
- características físico-químicas do fármaco

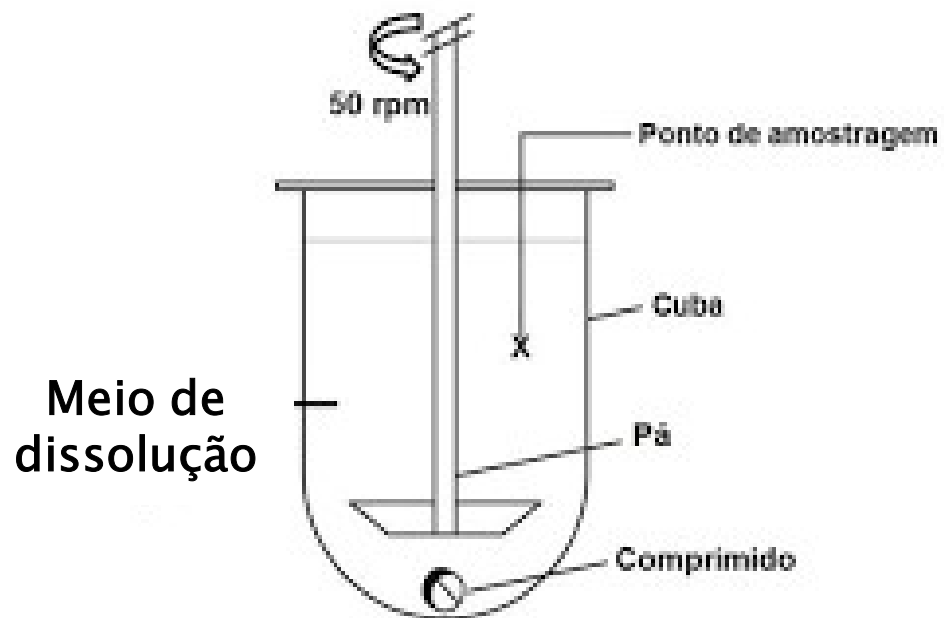


SOLUBILIDADE

Fatores que influenciam o teste de dissolução in vitro

- Estabilidade 
- Diferentes formulações, adjuvantes 
 - Meio de dissolução (pH, volume, composição, sink conditions) 
- Tipo de aparato (cesta ou pá) 
- pKa/solubilidade 
- Tamanho de partícula 
- Velocidade de agitação 

Dissolução in vitro



Fonte: Revista Brasileira de Farmácia, adaptada



Fonte: Fabricante Nova Ética



Fonte: Fabricante Nova Ética



Nova Ética

DISSOLUTOR
Model 379

RPM
58

TIMER

°C
37.0
37.0

ATENÇÃO

- Antes de utilizar o equipamento em sala de aula o usuário deve ler o manual do usuário. DICAS DE USO
- Verifique a voltagem do equipamento.
- Para melhor funcionamento do banho maria, manter sempre o nível estagulado e nunca ligar o equipamento sem água.
- Após a limpeza das copas verificar concentração dos mesmos com as hastas, antes ligar a agitação.
- Não transportar o equipamento pelo gabinete superior, e sim pela base e costuras.
- Este equipamento foi fabricado conforme FARMACOPEIA AMERICANA USP 35

Nova Ética

220V

NOVA ÉTICA
FARMACIA S.A.

TESTE DE DISSOLUÇÃO *in vitro*

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

O produto cumpre o teste se os resultados atenderem as exigências descritas na Tabela 1, salvo especificação em contrário na monografia individual.

Tabela 1 – Critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata.

<i>Estágios</i>	<i>Nº de amostras testadas</i>	<i>Critérios de aceitação</i>
E_1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$
E_2	06	Média de 12 unidades ($E_1 + E_2$) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$.
E_3	12	Média de 24 unidades ($E_1 + E_2 + E_3$) é igual ou maior do que Q , não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$.

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25 % também representam porcentagens da quantidade declarada.

Formas farmacêuticas de liberação controlada/modificada

LIBERAÇÃO PROLONGADA

Possibilita redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional

Formulação especial e/ou método de produção/fabricação

🌹 **TESTE DE DISSOLUÇÃO in vitro**

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

O produto cumpre o teste se os resultados preencherem as exigências apresentadas na Tabela 2, salvo especificação em contrário na monografia individual. Os termos Q1 e Q2 correspondem à quantidade mínima e máxima de fármaco dissolvido em cada intervalo de tempo especificado na monografia, expressos como porcentagem da quantidade declarada. No último tempo a especificação pode ser apresentada apenas com um valor de Q mínimo. Os termos L1, L2 e L3 referem-se aos três possíveis estágios de avaliação da liberação (L).

TESTE DE DISSOLUÇÃO *in vitro*

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Tabela 2 - Critérios de aceitação para o teste de dissolução (liberação) realizado para formas farmacêuticas de **liberação prolongada.**

<i>Estágios</i>	<i>Nº de unidades testadas</i>	<i>Critérios de aceitação</i>
L_1	6	Cada resultado individual se insere no intervalo estabelecido (Q1 e Q2) para cada determinado tempo e nenhum resultado individual é inferior ao Q do último tempo.
L_2	6	A média de 12 unidades ($L_1 + L_2$) se insere no intervalo estabelecido (Q1 e Q2) para cada determinado tempo e não é inferior ao Q do último tempo. Nenhuma unidade individual apresenta resultado que supera os limites de Q1 e Q2 em 10% da quantidade declarada, para cada determinado tempo, e nenhum resultado individual fornece valor inferior ao Q do último tempo que supera em 10% a quantidade declarada.
L_3	12	A média de 24 unidades ($L_1 + L_2 + L_3$) se insere no intervalo estabelecido (Q1 e Q2) para cada determinado tempo e não é inferior ao Q do último tempo. No máximo duas unidades das 24 testadas apresentam resultados que superam os limites de Q1 e Q2 em 10% da quantidade declarada, para cada determinado tempo, e no máximo duas unidades das 24 testadas apresentam resultados com valor inferior ao Q do último tempo que superem em 10% a quantidade declarada. Nenhuma unidade individual apresenta resultado que supera os limites de Q1 e Q2 em 20% da quantidade declarada, para cada determinado tempo, e nenhum resultado individual fornece valor inferior ao Q do último tempo que supera em 20% a quantidade declarada.

Formas farmacêuticas de liberação controlada/modificada

LIBERAÇÃO RETARDADA

formulação especial e/ou método de produção/fabricação

As preparações gastroresistentes são consideradas formas de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal

Estágio ácido
Estágio básico

CLORIDRATO DE DULOXETINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de duloxetina ($C_{18}H_{19}NOS$).

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Estágio ácido:

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 1000 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Estágio tampão pH 6,8:

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8, 1000 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos (quando o valor declarado for de 60 mg, utilizar o tempo de 90 minutos)

Tolerância:

Estágio ácido: no máximo 10% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{19}NOS$ se dissolvem em 120 minutos.

Estágio tampão pH 6,8: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{19}NOS$ se dissolvem no tempo especificado.

🌸 **TESTE DE DISSOLUÇÃO in vitro**

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE **LIBERAÇÃO** **RETARDADA**

O produto cumpre o teste se os resultados preencherem as exigências apresentadas na **Tabela 3** no *Estágio ácido* (Métodos A ou B) e, também, as exigências indicadas na **Tabela 4** no *Estágio tampão pH 6,8* (Métodos A ou B), salvo especificação em contrário na monografia individual. Empregar o valor de Q indicado na monografia do produto e, quando não especificado, empregar 75% como valor de Q no *Estágio tampão pH 6,8*. Os termos A1, A2 e A3 referem-se aos três possíveis estágios de avaliação no *Estágio ácido* (A) e os termos B1, B2 e B3 referem-se aos três possíveis estágios de avaliação no *Estágio tampão pH 6,8* (B).

TESTE DE DISSOLUÇÃO *in vitro*

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Tabela 3 - Critérios de aceitação para o *Estágio ácido* do teste de dissolução (Métodos A ou B) realizado para formas farmacêuticas de liberação retardada.

<i>Estágios</i>	<i>Nº de unidades testadas</i>	<i>Critérios de aceitação</i>
A_1	06	Nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 10% do declarado.
A_2	06	A média de 12 unidades ($A_1 + A_2$) é de, no máximo, 10% da quantidade declarada e nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 25% do declarado.
A_3	12	A média de 24 unidades ($A_1 + A_2 + A_3$) é de, no máximo, 10% da quantidade declarada e nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 25% do declarado.

Tabela 4 – Critérios de aceitação para o *Estágio tampão pH 6,8* do teste de dissolução (Métodos A ou B) realizado para formas farmacêuticas de liberação retardada.

<i>Estágios</i>	<i>Nº de unidades testadas</i>	<i>Critérios de aceitação</i>
B_1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a $Q + 5\%$.
B_2	06	Média de 12 unidades ($B_1 + B_2$) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 15\%$.
B_3	12	Média de 24 unidades ($B_1 + B_2 + B_3$) é igual ou maior do que Q , não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$.

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25 % também representam porcentagens da quantidade declarada.

Ensaio de dissolução in vitro

Estudos de liberação in vitro

Caracterizar o sistema de liberação
(cinética e mecanismo) no
desenvolvimento



Referências Bibliográficas

Farmacopeia Brasileira, 6ª ed., Atheneu Editora São Paulo Ltda, São Paulo, Parte 1, 2022.

United States Pharmacopoeia, 40th ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2017.

