

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: TESTE DE DISSOLUÇÃO

Carolynne Cunha Batista Fraga¹
Alex Sander Rodrigues Baiense²
Leonardo Guimarães Andrade³

RESUMO: Os medicamentos fazem parte do cotidiano das pessoas desde a infância, usados para tratar doenças e sintomas adversos, não é raro encontrar pessoas com muitas dúvidas, centradas na sua qualidade e eficácia. Sendo assim, o artigo tem como objetivo analisar o teste de dissolução e mostrar a sua grande importância no controle de qualidade. O teste originalmente foi desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas, nos últimos anos o teste de dissolução também foi aplicado a formas farmacêuticas não sólidas, atualmente o teste é utilizado em várias formas farmacêuticas como: supositórios, suspensões, adesivos transdérmicos, comprimidos, capsulas, pomadas, géis e outras. As farmacopeias são as principais fontes de informações, na farmacopeia brasileira são relatados três métodos. Através do teste é capaz de analisar o processo de liberação do fármaco, otimização de formulação, comportamento da unidade farmacotécnica, desvios na produção.

Palavra-chave: Controle de Qualidade. Teste de Dissolução. Formas Farmacêuticas.

ABSTRACT: Medicines are part of people's daily lives since childhood, used to treat diseases and adverse symptoms, it is not uncommon to find people with many doubts, centered on their quality and effectiveness. Thus, the article aims to analyze the dissolution test and show its great importance in quality control. The test was originally developed for solid Pharmaceutical forms, in recent Years dissolution tests have also been Applied to non-solid Pharmaceutical forms, currently the test is used in various Pharmaceutical forms such as: suppositories, suspensions, transdermal patches, pills, capsules, ointments, gels and others. The Pharmacopoeias are the main sources of information, in the Brazilian Pharmacopoeia three methods are reported. Through the test is able to Analyze, formulation optimization, behavior of the pharmacotechnical unit, deviations in production.

5743

Keyword: Quality Control. Dissolution Test. Pharmaceutical Forms.

INTRODUÇÃO

O teste de dissolução pode ser definido como o processo pelo qual uma substância se dissolve, o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica para ser absorvido pelo organismo.

¹ Acadêmica. UNIG.

² Professor orientador. UNIG.

³ Coorientador. UNIG.

Dissolve-se quando o produto é submetido a equipamentos específicos, sendo assim, capaz de saber se realmente o comprimido tem todo o princípio ativo. Os resultados são expressos como uma percentagem do valor declarado no rotulo. Este teste é utilizado para demonstrar que um produto atende aos requisitos especificados na monografia do produto (WINKLER, 2023).

O teste de dissolução é um teste *in vitro*, de uma extrema importância no controle de qualidade, no qual é possível determinar a quantidade de um fármaco liberado no meio de dissolução. Foi originalmente desenvolvido para formas farmacêuticas solidas orais e de liberação imediata, porém, hoje em dia pode ser aplicado a várias formas farmacêuticas solidas e semissólidas ou de liberação modificada (MATSUTANI E MITRAUD, 2017; SCHNEIDER; KOZIOLEK; WEITSCHIES, 2019).

Nos últimos anos, devido à inovação na formulação de medicamentos e sistema de distribuição de medicamentos, novos procedimentos foram desenvolvidos e adaptados para atender as necessidades analíticas (BRASIL, 2021). Portanto, recomenda-se testar as formas farmacêuticas solidas listadas abaixo.

- Comprimidos de liberação imediata, de liberação modificada.
- Sublinguais de desintegração oral, mastigáveis, que não desintegram.
- Capsulas, tanto as de conteúdo líquido como as de conteúdo solido.
- Suspensões.
- Adesivos transdérmicos.
- Pomadas.
- Géis.
- Loções.
- Cremes.
- Supositórios.
- Micro particulados injetáveis.

5744

O teste não é recomendado para sprays nasais, suspensões de ação pulmonar imediata e produtos em solução ou pó, nesses casos o princípio ativo já estará dissolvido (BRASIL,

2021).

OBJETIVO

Através do teste de dissolução, mostrar que os medicamentos passam por testes de total eficácia e mostrar alguns fatores que podem alterar a dissolução e a absorção de um fármaco no organismo e quais formas farmacêuticas o teste não é recomendado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mostrar os métodos usados para o teste de dissolução.
- Apresentar de forma abrangente a relevância do teste de dissolução.
- Avaliar quais fatores influenciam o teste de dissolução.
- Explicar a importância da calibração física.
- Analisar como funciona o equipamento dissolutor.

METODOLOGIA

A metodologia terá como base em consultas nas seguintes fontes: artigos, sites, revistas científicas, livros, trabalhos de dissertações, teses, farmacopeias, Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA), SciELO (Scientific Electronic Library Online), com a finalidade de buscar menções sobre o teste de dissolução.

5745

Os descritores foram em português e inglês, o material selecionado foi instruído criticamente e a seleção do material foi geral e abrangente sobre o tema

JUSTIFICATIVA

Informar a população sobre a qualidade e segurança dos medicamentos, através do teste de dissolução, tendo em promover a disseminação de informações sobre a sua eficácia e importância.

DESENVOLVIMENTO

As formas farmacêuticas sólidas orais são as que apresentam maiores questões relacionadas à biodisponibilidade e ineficácia. Os testes de dissolução in vitro são justificados pela necessidade de garantir a qualidade, devido a pequenas variações nos processos de fabricação que podem alterar o perfil de absorção de um medicamento (FDA,

2017).

O equipamento usado para o teste de dissolução é o dissolutor (figura 1), serve para simular quando nós tomamos um comprimido, para ver se realmente existe essa dissolução no tempo determinado, durante o teste as cubas são imersas a um banho de água com a temperatura de $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$, é necessário ter um motor para ajustar a velocidade de rotação, hastes aço inox, plataforma móvel, termostatos, cubas e aparatos para cada modalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Para os métodos de cestas (método 1) e de pás (método 2), as cubas são cilíndricas de fundo circular, de material transparente e inerte, com tampa para evitar a evaporação do meio, com aberturas que permitam a introdução da amostra (ANVISA, 2019).

Figura 1 – Modelo de dissolutor com oito cubas



5746

Fonte: Site Ethik technology, 2018.

MÉTODO 1: CESTA

A cesta foi o primeiro aparato de dissolução a ser criado oficialmente e até hoje é o mais utilizado nas indústrias, esse método é citado nas farmacopeias, brasileira, europeia, americana, britânica, japonesa e entre outras, tendo só algumas variações (OLIVEIRA, 2019).

O equipamento (figura 2) baseia-se de haste de aço inoxidável onde será conectado a cesta. A cesta é cilíndrica em malha de aço inoxidável, de material transparente,

sendo necessário ter um motor com um dispositivo para regular a velocidade, a cesta possui um diâmetro de fio de 0,25 mm e com abertura de malha de 40 mesh(ANVISA, 2019).

Durante o processo pode ocorrer a obstrução da malha, neste caso, pode usar o método 2 com pás e utilizar a ancora. A ancora (figura 3) é uma peça helicoidal de material inerte que ajuda o fármaco ficar no fundo da cuba (OLIVEIRA, 2019).

Figura 2 – Aparato de cesta



5747

Fonte:www.bing.com, 2020

Figura 3 – Ancora



Fonte: ISBEC, 2018.

MÉTODO 2: PÁS

O método com a pás (figura 4) também é citado em várias farmacopeias e é utilizado o mesmo aparato que o método cesta, porém e acoplado uma pá, feita de aço inoxidável, que é capaz de girar suavemente sem desvio de eixo. A amostra sempre tem que adicionada antes do início do teste, com uma distância de 25 ± 2 mm (ANVISA, 2019).

Figura 4 – Aparato de pás



Fonte:www.bing.com, 2020

5748

MÉTODO 3: CILINDROS ALTERNANTES

O método cilindros alternantes (figura 5) é utilizado para fármacos de liberação modificada, os cilindros são de fundo plano, de material inerte, aço inoxidável, com cilindros recíprocos de vidro, o equipamento deve ser estar isento de qualquer vibração que possa influenciar no movimento, tem que ter uma tampa adequada para permanecer fixa durante o processo. O aparelho deve estar isento de qualquer vibração e possuir dispositivo de ajuste da velocidade (ANVISA, 2019).

Figura 5 -- Aparatos de cilindros alternantes



Fonte: www.bing.com, 2020.

FATORES QUE INTERFEREM O TESTE DE DISSOLUÇÃO

Alguns fatores durante o processo podem influenciar nos resultados do teste de dissolução, porém algumas devem ser estritamente inspecionadas para alcançar resultados precisos e confiáveis (BRASIL, 2019) como os citados abaixo:

- Tamanho de partícula.
- Tensoativo.
- pH.
- Solubilidade.
- Formas farmacêuticas.
- Excipientes.
- Posição da haste
- Equipamento.
- Meio de dissolução.
- Temperatura.
- Método analítico.
- Tipo de aparatos.
- Condições de estocagem.
- Método de filtração.
- Velocidade.
- Validação.
- Qualificação.

5749

CALIBRAÇÃO FÍSICA

Para averiguar o funcionamento do dissolutor é feita a calibração física. A calibração física tem que ser realizada na instalação do equipamento e aparatos, troca de peça, mudança de local. Recomendasse realizar a manutenção, verificação mecânica, verificação das peças, visando sempre prevenir falhas e defeito (MARQUES, 2017).

Na calibração física é feita a medição de parâmetros físicos como: nivelamento do equipamento, balanço do eixo, balanço dos aparatos, temperatura, entre outros, o tempo no Teste de Dissolução é medido com cronometro no qual também deve ser calibrado. Os critérios de aceitação da calibração física são específicos para cada componente. Os resultados obtidos são avaliados e se os requisitos forem atendidos, um certificado é emitido (MARQUES, 2017).

CONCLUSÃO

O teste de dissolução é de uma extrema importância na indústria farmacêutica, é um processo de liberação de um insumo farmacêutico ativo de sua forma farmacêutica, ele é capaz de verificar o comportamento da unidade farmacotécnica sólida no processo de dissolução, prever a biodisponibilidade e possibilita determinar a quantidade do princípio ativo dissolvido no meio de solução, se o teste não for satisfatório, significa que o fármaco não dissolveu no trato gastrointestinal, sendo assim, levando a uma falha terapêutica.

5750

Para o teste de dissolução ser eficaz os equipamentos e aparatos tem que estar calibrados dentro das especificações obrigatórias e um profissional capacitado é crucial para obtenção de resultados precisos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agencia Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 1. 6 Ed. Brasileira, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> .

Brasil, Centros de Equivalência Farmacêutica2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/equivalencia-farmacologica/equivalencia-farmacologica> .

BRASIL, Ministério da Saúde. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n 301, de 21 de agosto de 2019, dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de ago. 2019b.

ETHIK TECHNOLOGY. Imagem do Dissolutor. Disponível em: <http://www.ethik.com.br/produto/dissolutor-de-comprimidos-e-capsulas-standard/> .

ISBEC. Imagem da âncora (sinker). Disponível em: <http://www.isbec.com.br/categorias.php?codCat=00008>.

MARQUES, M. R. C.; GUIMARÃES, W. V.; SOUZA, F. P.; CRUZ, R. S.; FERRAZ. H. G. **Fundamentos da Dissolução**. São Paulo. 2017 [apostila de um curso promovido pela United States Pharmacopeia-USP]

MATSUTANI, G. C.; MITRAUD, C. S. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio.; Quality Evaluation and Dissolution Test of Diclofenac Sodium From Tets. Universidade de Mogi das Cruzes **Revista científica Umc Mogi das Cruzes**, v. 2, n. 2, ISSN 2525-5250. Mogi das Cruzes, agosto, 2017.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Proposta de Guia de dissolução**. Brasília, DF, 2018a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3364628/Proposta+de+Guia+de+Dissolu%C3%A7%C3%A3o+-+06.04.2018.pdf/c15476e5-82aa-402f-aa95-24bf246dccc0?version=1.0>.

Oliveira C de L. Teste de Dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. TCC- São Paulo, 2019. 32 f. il.

SCHNEIDER, F.; KOZIOLEK, M.; WEITSCHIES, W. In Vitro and In Vivo Test Methods for the Evaluation of Gastroretentive Dosage Forms. **Pharmaceutics**, v. II, n. 8, 1 ago. 2019.

Teste de dissolução - Bing images. Disponível em: https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=%2fc524ej3&id=E62B1865DD29425153D734EEE57A7FA96B23AE&thid=OIP._c524ej3IcqidpuaGIR99QHAEH&mediaurl=https%3a%2f%2fwtec.pt%2fimagens%2fprodutos%2fDIS_metodos.png&cdnurl=https%3a%2f%2fth.bing.com%2fth%2fid%2fR.fdce76e1e8f795caa2769b9a18847df5%3frik%3druOylnp%252feuXuNA%26pid%3dlmgRaw%26r%3do&exph=278&expw=500&q=teste+de+dissoluçã+o&simid=608014395857921549&FORM=IRPRST&ck=F69D05324658961884651BF20A9C4ACE&selectedIndex=17&ajaxhist=0&ajaxserp=0

5751

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. 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 biopharmaceutical classification system. Rockville: FDA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucmo70246.pdf>.

Winkler, Isabel Batistela Relatório de estágio em indústria em tecnologia farmacêutica Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2023. Disponível em <http://hdl.handle.net/11449/244468>.