

**Secretaria de Estado da Saúde  
Coordenadoria de Controle de Doenças  
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização  
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

**Camila de Lima Oliveira**

**TESTE DE DISSOLUÇÃO: CONCEITOS, APLICAÇÕES E  
RELEVÂNCIA NO DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE  
QUALIDADE DE MEDICAMENTOS**

**São Paulo**

**2019**

**Camila de Lima Oliveira**

**TESTE DE DISSOLUÇÃO: CONCEITOS, APLICAÇÕES E RELEVÂNCIA  
NO DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE QUALIDADE DE  
MEDICAMENTOS**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz- Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP-Doutor Antônio Guilherme de Souza como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública

Orientador: Me. Luz Marina Trujillo

**São Paulo**

**2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Oliveira, Camila de Lima

Teste de Dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos./ Camila de Lima Oliveira– São Paulo, 2019.

32 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Controle de qualidade físico químico em medicamentos

Orientação: Prof. Me. Luz Marina Trujillo

1-Dissolução; 2-Medicamentos; 3-Controle de qualidade e 4 Bioequivalência

SES/CEFOR/IAL-31/2019

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Perfis de dissolução de comprimidos produzidos com matéria-prima de diferentes fabricantes .....	12
Figura 2 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica .....	16
Figura 3 - Modelo de Dissolutor com oito cubas .....	18
Figura 4 - Aparato da Cesta.....	19
Figura 5 - Exemplo de âncora .....	19
Figura 6 - Aparato de Pás .....	20
Figura 7 - Aparato de Cilindros Alternantes ou Recíprocos .....	21
Figura 8 - (A) Aparato de fluxo contínuo e (B) Suportes para as formas farmacêuticas .....	22
Figura 9 - Aparato de Pá Sobre Disco .....	23
Figura 10 - (A) Aparato de cilindro rotatório e (B) Aparato de Suportes Recíprocos .....	24

## RESUMO

O Teste de Dissolução é uma importante ferramenta durante todo o ciclo de vida de um medicamento, estando presente desde o processo de desenvolvimento até o controle de qualidade do produto acabado. Trata-se de um teste físico *in vitro* utilizado para demonstrar o desempenho de produtos que necessitam da dissolução para serem absorvidos. Foi inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas de uso oral, por serem as que apresentam maiores problemas em relação a biodisponibilidade. Atualmente, o teste é amplamente utilizado para diversas formas farmacêuticas (inclusive liberação modificada) como: comprimidos, cápsulas, suspensões, adesivos transdérmicos, pomadas, géis, implantes e outras. As farmacopeias são as principais fontes de informação para a realização do ensaio, contudo, devido às particularidades envolvidas no processo de fabricação de cada indústria, pode-se utilizar métodos não farmacopeicos para realização do ensaio. Para acompanhar as inovações em especialidades farmacêuticas, novos procedimentos e aparatos foram desenvolvidos e adaptados. Na Farmacopeia Brasileira são descritos três métodos, por outro lado, na Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopeia* - USP), são descritos sete métodos. As principais aplicações do teste são: avaliação do processo de liberação do fármaco; orientação no desenvolvimento e otimização de formulação; obtenção de dados sobre a estabilidade; correlação *in vitro-in vivo*; indicação de semelhança entre o medicamento genérico/similar e o medicamento referência através do perfil de dissolução; detecção de desvios na produção; uniformidade e reprodutibilidade lote a lote.

**Palavras-chave:** dissolução, medicamentos, controle de qualidade, bioequivalência.

## ABSTRACT

The Dissolution Test is an important tool throughout the life cycle of a drug, being present from the development process to the quality control of the finished product. It is an *in vitro* physical test used to demonstrate the performance of products that require dissolution to be absorbed. It was initially developed for solid dosage forms of oral use, because they are the ones that present the greatest problems in relation to bioavailability. Currently, the test is widely used for various pharmaceutical forms (including modified release) such as: tablets, capsules, suspensions, transdermal patches, ointments, gels, implants and the like. Pharmacopoeias are the primary sources of information for performing the assay, however, because of the particularities involved in the manufacturing process of each industry, non-pharmacopoeial methods can be used to perform the assay. To follow the innovations in pharmaceutical specialties, new procedures and apparatus had to be developed and adapted. In the Brazilian Pharmacopoeia, three methods are described; on the other hand, seven methods are described in the United States Pharmacopoeia (USP). The main applications of the test are: evaluation of the drug release process; development orientation and formulation optimization; obtaining data on stability; *in vitro-in vivo* correlation; indication of similarity between the generic / similar drug and the reference drug through the dissolution profile; detection of deviations in production; uniformity and reproducibility.

**Keywords:** dissolution, drug, quality control, bioequivalence.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	7
2 OBJETIVOS .....	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO .....	11
3.1 Dissolução e biodisponibilidade.....	11
3.2 Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência .....	13
3.3 Correlação in vitro-in vivo .....	14
3.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB.....	15
3.5 Equipamento e Aparatos .....	17
3.5.1 Método 1: Cesta.....	18
3.5.2 Método 2: Pás .....	20
3.5.3 Método 3: Cilindros alternantes ou recíprocos .....	20
3.5.4 Método 4: Célula de fluxo contínuo .....	21
3.5.5 Método 5: Pá sobre disco.....	22
3.5.6 Método 6: Cilindro .....	23
3.5.7 Método 7: Suporte recíproco .....	23
3.6 Fatores que influenciam o Teste de Dissolução .....	24
3.7 Calibração física e qualificação .....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS .....	26
5 CONCLUSÃO.....	27
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

## 1 INTRODUÇÃO

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual uma substância sólida é dissolvida na presença de um solvente. De forma semelhante, no organismo, para que um fármaco possa ser absorvido, é necessário que primeiramente ocorra a dissolução, ou seja, a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica nos líquidos biológicos (ALLEN et al., 2013).

O teste de dissolução é um ensaio físico *in vitro*, onde é possível determinar a quantidade liberada do fármaco no meio de dissolução, quando submetido a condições experimentais controladas e aparelhagem específica, como por exemplo o volume do meio, aparatos, rotação, temperatura e tempo. Foi desenvolvido inicialmente para formas farmacêuticas sólidas de uso oral e liberação imediata, mas atualmente pode ser aplicado a diversas formas farmacêuticas sólidas e semissólidas, e sistemas de liberação modificada (BROWN et. al., 2011; BRASIL, 2010a).

É sabido que até aproximadamente a década de 50 não havia a preocupação com relação à liberação do fármaco após a administração do medicamento. Naquele período, acreditava-se que uma análise para comprovar o teor do fármaco era suficiente para garantir o efeito pretendido. Com o avanço do conhecimento científico, foi possível constatar que esse dado era insuficiente se não houvesse comprovação da liberação do fármaco no organismo. Da mesma forma ocorreu com o ensaio de desintegração, que por muito tempo, foi utilizado pelas indústrias como forma de prever a dissolução *in vivo*. Foi então que, após muitos estudos, em 1970 a Farmacopeia americana publicou oficialmente o primeiro método de dissolução, o método de cesta (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006; MARCOLONGO, 2003).

Dentre os métodos gerais, as farmacopeias possuem capítulo dedicado ao Teste de Dissolução, onde são descritas todas as condições para a realização do ensaio e critérios de aceitação. Os métodos farmacopeicos são padronizados, validados e reconhecidos mundialmente pelas autoridades regulatórias. Contudo, apesar da exigência de que a primeira fonte de informação consultada seja a Farmacopeia Brasileira, e outras farmacopéias (na ausência da monografia), (BRASIL, 2009) para o Teste de Dissolução é permitido que se utilize métodos não farmacopeicos.

Isso se deve ao fato de que cada indústria possui particularidades no processo de fabricação, podendo diferir em diversos aspectos como excipientes, fornecedores, rota de síntese, equipamentos, formulação, entre outros. Dessa forma, o método farmacopeico pode não ser discriminativo, ou seja, capaz de detectar pequenas alterações de formulação, processo de fabricação e características físico-químicas do fármaco. Então, os órgãos regulatórios permitem a utilização de métodos não farmacopeicos desde que seja apresentada a justificativa, acompanhada dos resultados experimentais que comprovem que o método é inadequado para o uso pretendido (BROWN, 2004; STORPIRTIS et al., 2009; BRASIL, 2009).

Nos últimos anos, em decorrência da inovação em formulações farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos, novos procedimentos e aparatos tiveram de ser desenvolvidos e adaptados para que pudesse atender às demandas de análise (BROWN et al., 2011). Sendo assim, recomenda-se a realização do ensaio, para as formas farmacêuticas sólidas relacionadas, a seguir.

- Comprimidos de liberação imediata, de liberação modificada, sublinguais, de desintegração oral, mastigáveis, que não desintegram etc.
- Cápsulas, tanto as de conteúdo líquido como as de conteúdo sólido.
- Pós e granulados para suspensão.
- Suspensões administradas por qualquer via de administração.
- Adesivos transdérmicos.
- Pomadas, géis, loções, cremes.
- Supositórios.
- Implantes.
- Microparticulados injetáveis.
- Gomas de mascar.

O teste não é recomendado para produtos que já estão em solução ou em pó que resultem em solução, pois nestes casos o fármaco já estará dissolvido na ocasião da administração. Também não é recomendado para *sprays* nasais de ação imediata e pós ou suspensões de ação pulmonar imediata, pois o parâmetro relevante neste caso é a avaliação do tamanho de partícula (BROWN et al., 2011; STORPIRTIS et al., 2009).

Durante a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos, o Teste de Dissolução é realizado simultaneamente à produção, para elucidação de aspectos sobre a nova formulação e o processo de liberação do fármaco, principalmente em formulações com sistemas modificados de liberação. É útil ainda na avaliação da estabilidade da formulação, otimização e escolha entre formulações (MARQUES et al., 2017).

No controle de qualidade e produção de medicamentos, o Teste de Dissolução é parte da especificação do produto, juntamente com outros ensaios, possibilitando a detecção de desvios de produção, avaliação do impacto de modificações no processo e o monitoramento da qualidade durante a produção e condições de armazenagem, garantindo a uniformidade intra e inter lotes (MARQUES et al., 2017).

Nesse contexto, é importante salientar que o Teste de Dissolução também é executado no controle de qualidade de medicamentos incluídos em programas de monitoramento de vigilância sanitária, bem como distribuídos na rede pública.

## **2 OBJETIVOS**

Esta revisão tem como objetivo apresentar de forma geral e abrangente, os conceitos, as aplicações e a relevância do Teste de Dissolução no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Dissolução e biodisponibilidade

Para que ocorra a liberação do fármaco a partir de uma determinada forma farmacêutica, é necessário que ocorram 3 etapas fundamentais: a desintegração, desagregação e, por fim, a dissolução (CHORILLI et al., 2010).

Apesar dos diversos estudos acerca de novas vias de administração, formas farmacêuticas e sistemas de liberação, as formas farmacêuticas sólidas de uso oral como comprimidos e cápsulas continuam sendo as preferidas e mais utilizadas pela população. O motivo da preferência é devido à facilidade na administração, baixo custo, dose precisa e maior adesão ao tratamento por parte dos pacientes (SOUZA, 2007).

Contudo, formulações sólidas de uso oral são as que apresentam maiores problemas relacionados à biodisponibilidade e ineficácia clínica. Mediante tais fatos, os estudos acerca de ensaios de dissolução *in vitro*, justificam-se pela necessidade de assegurar a qualidade, visto que pequenas variações na formulação ou processo de fabricação, podem alterar o perfil de absorção do fármaco (CHORILLI, 2010).

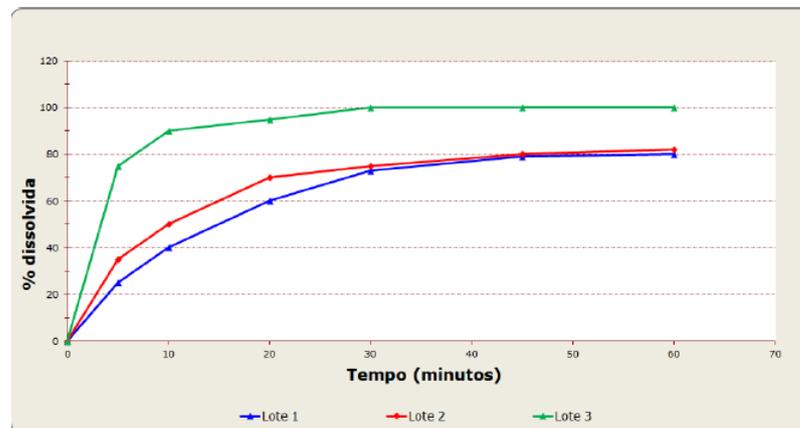
Existem três categorias de ensaios de dissolução que permitem avaliar e comparar a cinética e a eficiência da dissolução de determinados produtos: ensaio de dissolução de ponto único; ensaio de dissolução de dois pontos e perfis de dissolução. O perfil de dissolução é obtido através de várias coletas do meio de dissolução em tempos adequados, para determinação da porcentagem do fármaco dissolvida em cada tempo e por isso, é o mais conclusivo (STORPIRTIS et al., 2004).

A figura 1 ilustra três perfis de dissolução de comprimidos de um mesmo fármaco cujas matérias-primas foram fornecidas por dois diferentes fabricantes. É possível observar claramente a diferença de perfil entre os lotes. Os perfis 1 e 2 são bem semelhantes entre si, apresentando um aumento na liberação do fármaco proporcional ao tempo, em razão da origem do fármaco ser do mesmo fabricante. Já no perfil do lote 3 observa-se a elevação da concentração de forma brusca nos primeiros 5 minutos; trata-se de um segundo fabricante do fármaco. Este é um bom exemplo de como a formulação pode influenciar no perfil de liberação do fármaco,

mostrando a importância do desenvolvimento de um método capaz de refletir até as pequenas variações.

A avaliação dos perfis de dissolução é muito útil durante o desenvolvimento farmacotécnico, pois permite a escolha entre formulações, avaliação da estabilidade, monitoramento de alterações, entre outros (STORPIRTIS et al., 2004; MARCOLONGO, 2003; BRASIL, 2010b). Por outro lado, os ensaios realizados com ponto único ou dois pontos, são mais utilizados no controle de qualidade quando já se tem todas as especificações do produto bem estabelecidas.

Figura 1 - Perfis de dissolução de comprimidos produzidos com matéria-prima de diferentes fabricantes



Fonte: ANVISA, 2018a.

O termo biodisponibilidade refere-se à velocidade e quantidade de fármaco inalterado capaz de chegar na circulação sistêmica para atuar no sítio de ação, a partir de uma forma farmacêutica (ROSA, 2005).

A biodisponibilidade depende de alguns fatores como: a forma farmacêutica, sistema de liberação, tecnologia empregada no processo de fabricação, e a via de administração. Quando um medicamento é administrado por via intravascular não há absorção, pois, o medicamento vai diretamente para a circulação sistêmica, sendo assim, 100% da dose administrada encontra-se biodisponível. Entretanto, quando o medicamento é administrado por qualquer outra via, como a via oral, por exemplo, necessita que seja absorvido, diminuindo a sua biodisponibilidade devido aos efeitos do metabolismo e excreção (ROSA, 2005)

A biodisponibilidade é determinada através de estudos farmacocinéticos, que avaliam a taxa de absorção do fármaco com base na concentração administrada e a

quantificação da concentração obtida, através de coleta de líquidos biológicos como sangue total, soro ou outros fluídos, em função do tempo (BRASIL, 2002a).

Os parâmetros farmacocinéticos utilizados são descritos a seguir.

- *C<sub>máx</sub>*: concentração máxima do fármaco atingida no plasma;
- *T<sub>máx</sub>*: tempo no qual *C<sub>máx</sub>* é alcançada;
- *ASC*: área sob a curva de concentração plasmática do fármaco em função do tempo.

Podem ser divididos em biodisponibilidade absoluta e biodisponibilidade relativa (BRASIL, 2002a; STORPIRTIS, 2009).

Biodisponibilidade absoluta: refere-se à quantidade de fármaco que é efetivamente absorvida pelo organismo após a administração por via extravascular. É calculada tendo como referência um medicamento na mesma dose e administrado por via intravascular (que possui biodisponibilidade de 100%) (BRASIL, 2002a).

Biodisponibilidade relativa/Bioequivalência: refere-se ao estudo comparativo da velocidade e da quantidade absorvida de medicamentos administrados com o mesmo princípio ativo pela mesma via de administração ou não, utilizando parâmetros farmacocinéticos específicos (BRASIL, 2002a).

Estudos de biodisponibilidade são importantes nos testes de bioequivalência, correlação *in vitro-in vivo*, registro de medicamentos inovadores, novas formulações e alterações pós-registro.

### **3.2 Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência**

De acordo com a legislação brasileira, para que um medicamento genérico ou similar possa ser considerado intercambiável ao respectivo medicamento de referência, é necessário que seja comprovada a Equivalência Farmacêutica e a Bioequivalência entre eles (STORPIRTIS et al., 2004; SERRA et al., 2015).

A Equivalência Farmacêutica refere-se à execução de testes *in vitro*, incluindo o Teste de Dissolução, para a comprovação de que um medicamento candidato à intercambialidade, contém o mesmo fármaco, na mesma dosagem, mesma forma farmacêutica e via de administração, podendo diferir nos excipientes. Sendo, portanto, um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos, porém, sendo

necessários outros estudos para comprovação (STORPIRTIS et al, 2004; BRASIL, 2010b).

A Bioequivalência consiste de um ensaio *in vivo*, para comparação do perfil de biodisponibilidade de um medicamento teste com o de referência e ainda, comparação entre formulações, medicamentos ou lotes do mesmo produto farmacêutico, quando estudados com as mesmas condições experimentais (STORPIRTIS et al., 1999; ALLEN et al., 2013).

### **3.3 Correlação *in vitro-in vivo***

Segundo a ANVISA, a correlação *in vitro-in vivo* trata-se de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas (BRASIL, 2002b). Tem como objetivo fazer uma relação entre parâmetros biológicos e químicos, através da comparação do perfil de concentração plasmática (*in vivo*) e o perfil de dissolução (*in vitro*), oferecendo uma alternativa à utilização de testes em humanos, substituindo-os pelos estudos *in vitro* (BRASIL, 2002b).

Os parâmetros biológicos estão relacionados à disponibilidade do fármaco após a administração da forma farmacêutica, sendo as propriedades farmacocinéticas as mais utilizadas, como a área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo ( $ASC_{0-t}$ ) ou concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ). O parâmetro físico-químico mais utilizado é o Teste de Dissolução, que fornece informações sobre a porcentagem de um fármaco dissolvido em condições experimentais específicas (BRASIL, 2002b).

Podem ser classificadas em 3 níveis em ordem decrescente de importância, de acordo com a capacidade do perfil de dissolução *in vitro* em refletir a curva de níveis plasmáticos (SHEN; BURGESS, 2015; BRASIL, 2002b).

A correlação de nível A, representa uma correlação ponto a ponto entre a taxa de dissolução *in vitro* e a absorção do fármaco pelo organismo, a partir de uma forma farmacêutica. As curvas de dissolução *in vitro* e *in vivo* obtidas neste nível, são sobreponíveis. Por se tratar do mais alto e mais informativo nível de correlação, é o único que pode ser utilizado para bioisenção. Pode avaliar modificações do local ou método de fabricação, alteração de fornecedor de matéria-prima, pequenas

alterações de formulação ou na potência do produto, usando a mesma formulação básica (SHEN; BURGESS, 2015; BRASIL, 2002b)

A correlação de nível B faz uma comparação entre o tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* e o tempo de residência médio (TRM) *in vivo*. Apesar de fazer uma comparação entre todos os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis como no nível A, não pode ser considerada uma correlação ponto a ponto devido ao fato de que vários perfis de liberação podem levar ao mesmo TMD e TRM. Desta forma, a correlação de nível B não pode ser utilizada isoladamente pois não fornece informações precisas sobre modificações da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipientes, entre outros (SHEN; BURGESS, 2015; BRASIL, 2002b).

A correlação de nível C faz a comparação da quantidade de fármaco dissolvido em um único ponto (t50% ou t90%, por exemplo), com um parâmetro farmacocinético, como ASC, T<sub>max</sub> ou C<sub>máx</sub>. Da mesma forma que a correlação de nível B, também fornece informações limitadas, sendo útil apenas como orientação no desenvolvimento de formulações ou como método de controle de qualidade de rotina (SHEN; BURGESS, 2015; BRASIL, 2002b).

Para estabelecer uma correlação *in vitro-in vivo* de forma adequada, é necessário conhecer as características físico-químicas do fármaco, principalmente a solubilidade nos líquidos biológicos e permeabilidade. Desta forma, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica pode ser utilizado para auxiliar na previsão da absorção.

### **3.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica - SCB**

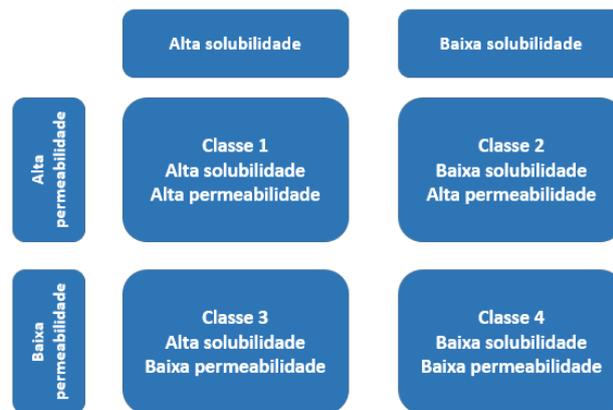
Conhecer esta classificação é muito importante, pois fornece dados sobre a solubilidade do fármaco, principalmente no caso de formulações com a maior probabilidade de apresentar problemas de biodisponibilidade como as formas farmacêuticas sólidas e suspensões. Sua principal aplicação se dá na bioisenção, que isenta certos medicamentos (genérico, similar ou inovador para demais dosagens) de realizar o ensaio de bioequivalência (FDA, 2017; BRASIL, 2011).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica surgiu por volta dos anos 90, e foi pensado por Amidon e colaboradores (1995), enquanto trabalhavam com questões relacionadas a problemas regulatórias sobre dissolução de medicamentos.

Neste momento, perceberam que havia grande complexidade físico-química relacionada aos fármacos e um sistema que pudesse categorizá-los, seria de grande utilidade, principalmente para fins regulatórios (AMIDON et al., 1995; SHAH & AMIDON, 2014).

De acordo com o SCB, os fármacos são classificados através da solubilidade e permeabilidade, como na figura 2. Quando combinado com a dissolução o SCB leva em consideração três fatores principais que governam a taxa e a extensão da absorção do fármaco a partir de formas sólidas de uso oral e liberação imediata: (1) dissolução, (2) solubilidade e (3) permeabilidade intestinal (FDA, 2017).

Figura 2 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica



Fonte: ANVISA, 2018b.

Um fármaco pode ser considerado altamente solúvel quando a maior dose testada (dosagem máxima descrita em bula), administrada oralmente, em uma formulação de liberação imediata, é completamente solubilizada em um volume de até 250 mL ou menor, em cada uma das soluções tampão utilizadas e, em uma faixa de pH de 1,2 a 6,8 e à temperatura de 37+/- 1°C (FDA, 2017; BRASIL 2011).

Para ser considerada altamente permeável, é necessário que 85% ou mais da dose administrada oralmente, como formulação de liberação imediata, seja absorvida (FDA, 2017; BRASIL, 2011).

No Brasil, a Resolução ANVISA RDC nº 37 de 03 de agosto de 2011 dispõe sobre todos os requisitos para a isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, o qual deverá apresentar dados comprobatórios da alta solubilidade dos fármacos descritos na Instrução Normativa ANVISA nº 04 de 03 de agosto de 2011 e a Instrução Normativa nº 10 de 29 de

setembro de 2016 fornece uma lista de 21 fármacos que são candidatos à bioisenção. São eles: ácido acetilsalicílico, cafeína, capecitabina, cloridrato de propranolol, cloridrato de memantina, cloridrato de venlafaxina, dicloridrato de pramipexol, cloridrato de doxiciclina, dipirona, estavudina, fluconazol, fumarato de bisoprolol, hemitartrato de rivastigmina, isoniazida, levofloxacino, metoprolol, metronidazol, paracetamol, pregabalina, temozolomida e sotalol.

### **3.5 Equipamento e Aparatos**

O equipamento usado para o Teste de Dissolução é denominado dissolutor. O dissolutor básico (figura 3) para o ensaio manual consiste de: um banho de água com aquecimento e regulação de temperatura para manter entre  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , com circulação; plataforma móvel; hastes de material inerte, aço inox ou revestimento de teflon; motor agitador com regulação da velocidade de rotação; termostato; cubas e os aparatos distintos para cada modalidade de procedimento (BRASIL, 2010a; USP, 2018).

Para os métodos de cestas (método 1) e de pás (método 2), as cubas são cilíndricas de fundo arredondado, de material transparente e inerte, vidro ou plástico, para que não ocorra interação entre o material do recipiente e o fármaco, com tampa para evitar ou minimizar a evaporação do meio, e com aberturas que permitam a introdução da amostra, encaixe do termômetro e a retirada de alíquotas para análise (BRASIL, 2010a; USP, 2018).

Há dissolutores acoplados a módulos e automatizados com funções de preenchimento das cubas com o meio, coleta de amostras, e ainda outros em operação conjunta com espectrofotômetro UV-Vis ou cromatógrafo líquido.

Os métodos manuais são aqueles normatizados pelas farmacopéias. Quando usados os modelos de dissolutores acoplados a outros módulos é dito método automático e este deve ser validado com referência ao manual.

Em sua última versão, a Farmacopeia Brasileira 5ª edição do ano de 2010, descreve três métodos: método 1 (Cestas), método 2 (Pás) e método 3 (Cilindros Alternantes). Por outro lado, a Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopeia-USP*) descreve sete métodos: método 1 (Cestas), método 2 (Pás) e método 3 (Cilindros Recíprocos), método 4 (Célula de Fluxo), método 5 (Pá Sobre Disco), método 6 (Cilindro) e método 7 (Suporte Recíproco).

Cada um dos métodos, também conhecidos como dispositivos ou aparatos, possui dimensões específicas e particularidades que são úteis no desenvolvimento de métodos para melhor mimetizar as condições *in vivo*, dependendo da forma farmacêutica e do tipo de liberação.

Figura 3 - Modelo de Dissolutor com oito cubas



Fonte: Site Ethik technology, 2018.

### 3.5.1 Método 1: Cesta

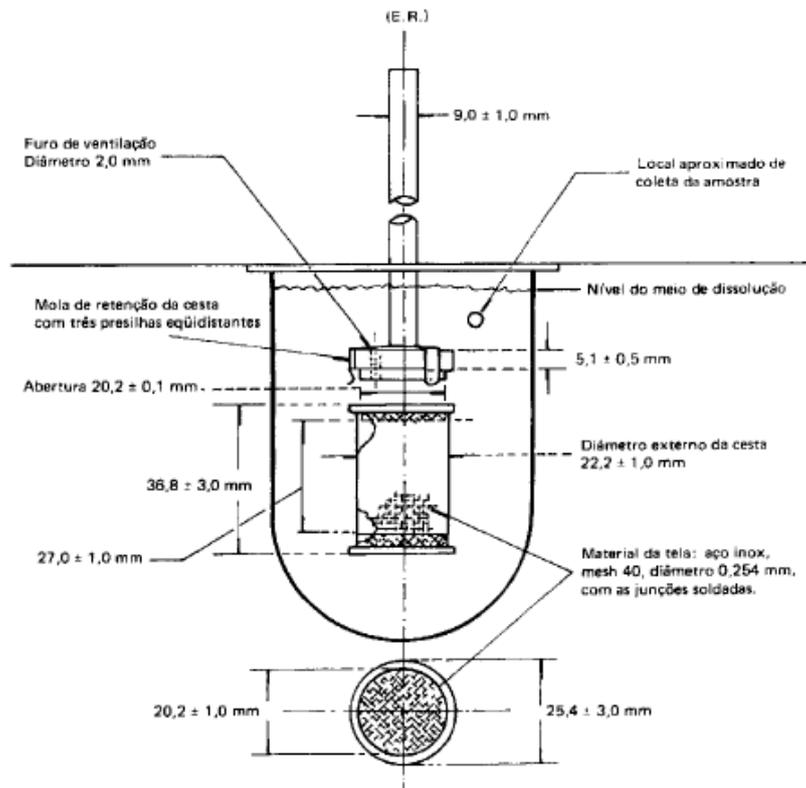
As cestas são utilizadas principalmente para formas de liberação imediata, como cápsulas e comprimidos que tendem a flutuar quando em contato com o meio, mantendo-os imersos no fundo da cuba (USP, 2018; BRASIL, 2010a).

A aparelhagem (figura 4) consiste de haste onde será acoplada a cesta. A cesta é cilíndrica em malha de aço inoxidável ou revestimento em ouro, com as dimensões descritas de 25 mm de diâmetro e 37 mm de altura e com abertura de malha de 40 mesh (USP, 2018; BRASIL, 2010a).

Durante o ensaio pode ocorrer a obstrução da malha por componentes da formulação, neste caso, as farmacopeias recomendam a realização do ensaio pelo método 2 com pás e a utilização de âncoras. A âncora (figura 5) consiste de uma peça helicoidal de material inerte, que é colocada ao redor da forma farmacêutica para mantê-la imersa no fundo da cuba (MARCOLONGO, 2003; USP, 2018; BRASIL, 2010a). Outros modelos de âncora são aceitos pelas farmacopeias, devendo sempre verificar os parâmetros de validação do método.

Conforme meio utilizado, pode ocorrer a corrosão dos fios da malha. As cestas são consideradas como ferramentas de precisão, por isso é necessário que se tome alguns cuidados de utilização, higienização e armazenamento, para que não ocorra nenhum dano às malhas, levando a resultados errôneos (MARCOLONGO, 2003; USP, 2018; BRASIL, 2010a).

Figura 4 - Aparato da Cesta



Fonte: BRASIL, 2010.

Figura 5 - Exemplo de âncora

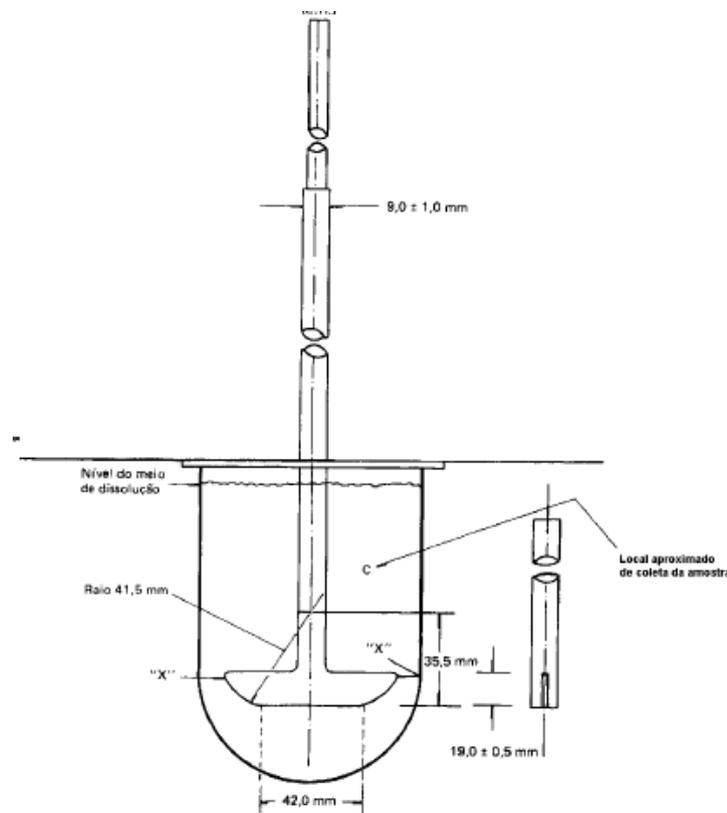


Fonte: ISBEC, 2018

### 3.5.2 Método 2: Pás

No método com pás é utilizada a mesma aparelhagem (figura 6) do método para cesta, apenas acoplando a pá. Outra variável é a utilização de uma peça única, haste e pá. As pás apresentam duas lâminas em um ângulo de 180°, e são constituídas de aço inoxidável ou algum outro material de revestimento inerte, como o Teflon®, por exemplo (USP, 2018; BRASIL, 2010a).

Figura 6 - Aparato de Pás



Fonte: BRASIL, 2010.

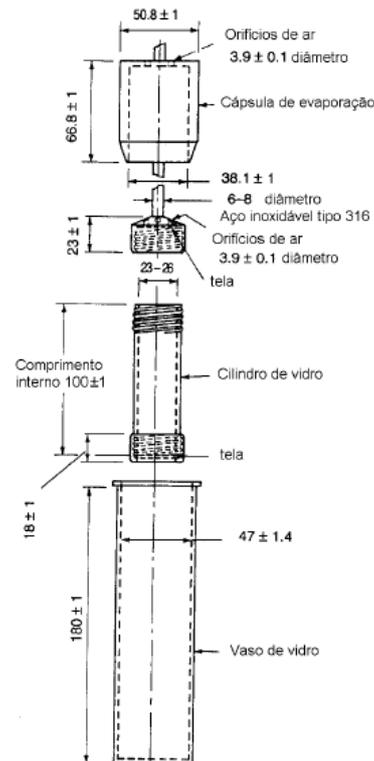
### 3.5.3 Método 3: Cilindros alternantes ou recíprocos

Este sistema é utilizado principalmente para o ensaio em formas farmacêuticas de liberação modificada do tipo pérola ou grânulos revestidos (ROSA, 2005; USP, 2018; BRASIL, 2010a).

A aparelhagem (figura 7) consiste de cubas cilíndricas de fundo plano, um conjunto de cilindros recíprocos de vidro, acessórios de material inerte, telas de

material inerte, que são acopladas nos cilindros recíprocos, motor e acionamento, que permite alternar verticalmente ou horizontalmente entre os cilindros dentro das cubas. O sistema foi baseado no equipamento para desintegração, onde a forma farmacêutica fica suspensa em um tubo, que se move através do meio. O meio pode ser trocado após determinado período de tempo (USP, 2018; BRASIL, 2010a).

Figura 7 - Aparato de Cilindros Alternantes ou Recíprocos



Fonte: BRASIL, 2010.

### 3.5.4 Método 4: Célula de fluxo contínuo

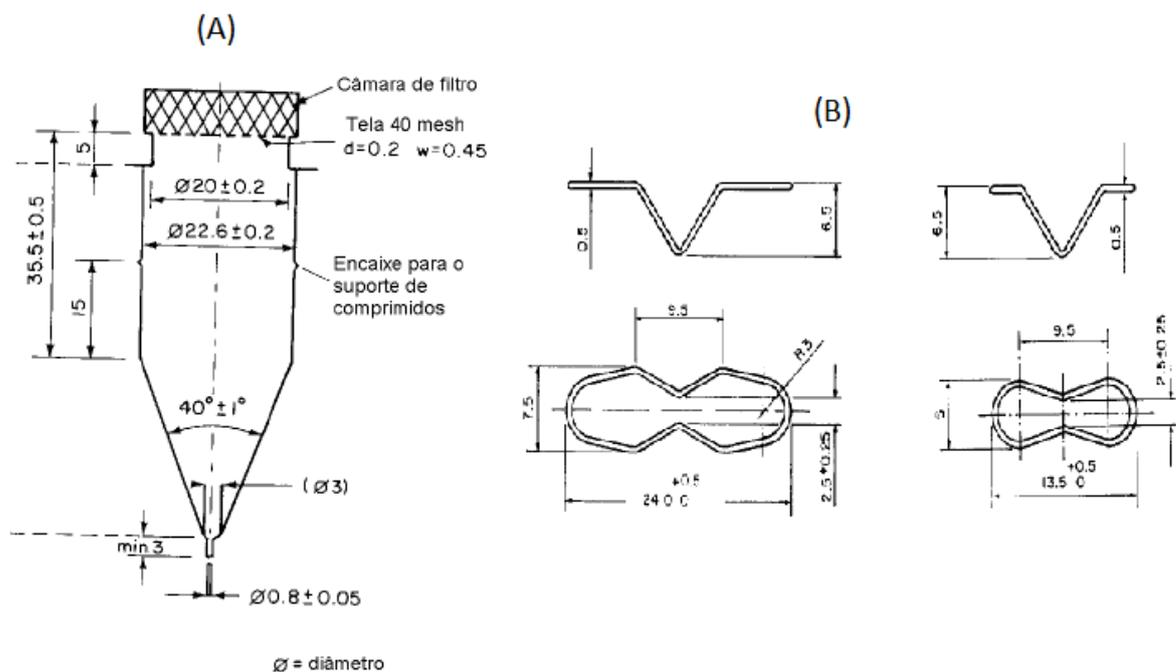
Este método pode ser utilizado para praticamente todas as formas farmacêuticas, exceto gomas de mascar e adesivos transdérmicos (ROSA, 2005; USP, 2018).

Possui grande utilidade em ensaios onde é necessário a mudança de pH do meio de dissolução, como no caso de formas farmacêuticas de liberação prolongada. Pode ser utilizado para formas farmacêuticas contendo fármacos com baixa solubilidade em meio aquoso, pois o aparelho possibilita modificações em sua estrutura física de forma a permitir a circulação de 3 litros de meio de dissolução por

hora. Pode ser modificado para volumes muito pequenos de meio, sendo de grande utilidade na avaliação de formulações com baixas concentrações de fármaco (USP, 2018).

A aparelhagem (figura 8) consiste de reservatório, uma bomba que impulsiona o meio de dissolução para cima, passando pela forma farmacêutica presa na célula, material transparente e inerte, montada verticalmente, sistema de filtros para evitar o extravasamento de partículas não dissolvidas (USP, 2018).

Figura 8 - (A) Aparato de fluxo contínuo e (B) Suportes para as formas farmacêuticas

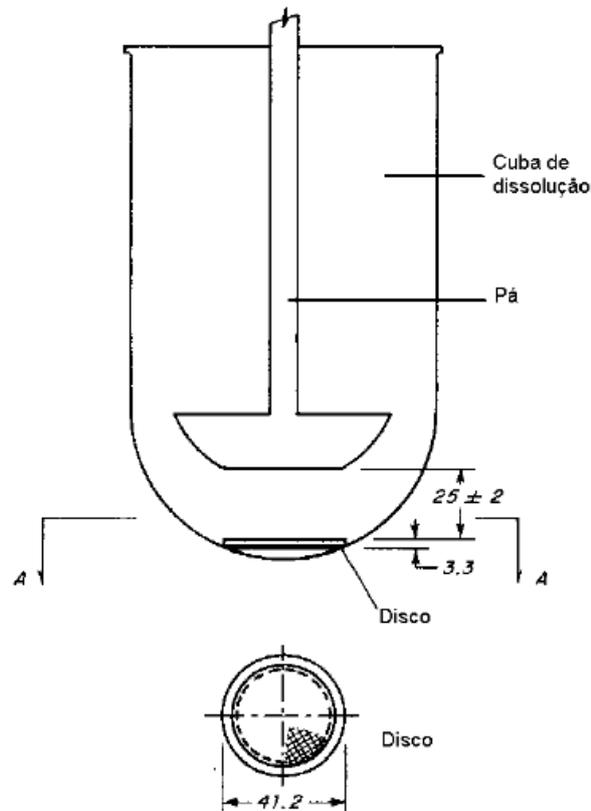


Fonte: USP, 2018.

### 3.5.5 Método 5: Pá sobre disco

Este método é utilizado para avaliação de adesivos transdérmicos e trata-se de uma modificação do método 2 (pás), no qual é colocado um disco de aço inoxidável (figura 9), para manter o adesivo esticado no fundo da cuba durante o ensaio. Diferentemente dos outros ensaios, onde a temperatura utilizada era de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , utiliza-se a temperatura de  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , pois é a temperatura da pele (STORPIRTIS et al., 2009; USP, 2018).

Figura 9 - Aparato de Pá Sobre Disco



Fonte: USP, 2018

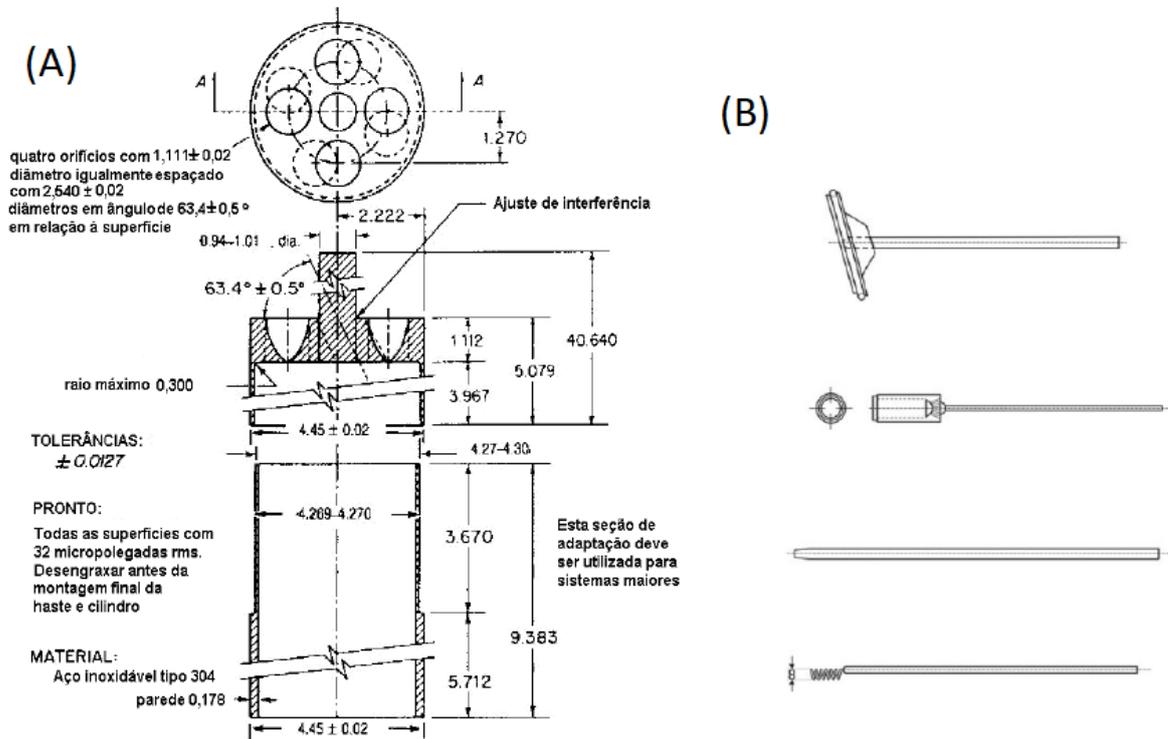
### 3.5.6 Método 6: Cilindro

Este aparelho (figura 10A) é utilizado principalmente para adesivos transdérmicos e se trata de uma modificação do método 1 (cestas), no qual a cesta é substituída por um cilindro de aço inoxidável onde é colocada a forma farmacêutica, também em temperatura de  $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (STORPIRTIS et al., 2009; USP, 2018).

### 3.5.7 Método 7: Suporte recíproco

Este método (figura 10B) permite a utilização de diversos suportes, possibilitando a utilização em sistemas transdérmicos e comprimidos que não se desintegram (bomba osmótica) (STORPIRTIS et al., 2009; USP, 2018).

Figura 10 - (A) Aparato de cilindro rotatório e (B) Aparato de Suportes Recíprocos



Fonte: Adaptado USP, 2018 e STORPIRTIS, 2009.

### 3.6 Fatores que influenciam o Teste de Dissolução

Diversos fatores durante as etapas de desintegração, desagregação e dissolução, podem influenciar nos resultados e devem ser monitorados, como os citados a seguir (MARCOLONGO, 2003).

- Fármaco: características físico-químicas da substância, rota de síntese, solubilidade, tamanho de partícula, higroscopicidade, polimorfismo;
- Formulação: excipientes, tecnologia de fabricação, forma farmacêutica;
- Equipamento: tipo de aparato, calibração física, qualificação ou calibração química e o conjunto dos acessórios no geral;
- Meio de dissolução: pH, volume, composição, temperatura, presença de bolhas, evaporação e tensoativo;
- Método analítico: validação e verificação

### **3.7 Calibração física e qualificação**

Para verificar o funcionamento do dissolutor, é realizada a calibração física e qualificação, também denominada calibração química. A calibração física e a qualificação, considerando o equipamento básico e os aparatos 1 e 2, devem ser realizadas nas ocasiões de instalação do equipamento, mudança de local, troca de peça e manutenção periódica. A manutenção preventiva para limpeza, verificação mecânica, verificação dos componentes eletrônicos e do desgaste de peças, também é indicada, visando prevenir quanto a possíveis defeitos e avaliar a necessidade da realização de manutenção corretiva (MARQUES et. al., 2017).

Na calibração física é feita a medição de parâmetros físicos como: nivelamento do equipamento, vibração, centralização, balanço do eixo, balanço dos aparatos, perpendicularidade, profundidade, rotação, temperatura (MARQUES et. al., 2017). O tempo no Teste de Dissolução é medido com cronômetro o qual também deve ser calibrado.

Os critérios de aceitação da calibração física são específicos para cada componente, e os resultados obtidos são avaliados e estando em conformidade, é emitido um certificado (MARQUES et. al., 2017).

Na qualificação é realizado um teste de *performance* que consiste na realização de um Teste de Dissolução com comprimidos calibradores de prednisona, segundo os parâmetros recomendados de composição e volume do meio, rotação e tempo, sendo: 500 mL H<sub>2</sub>O, 50 rpm por 30 minutos. Uma vez o Teste de Dissolução de comprimidos calibradores estar em conformidade, é emitido um certificado (MARQUES et. al., 2017).

O fornecedor de comprimidos de prednisona é a Farmacopeia Americana que também emite o seu certificado. O certificado consiste em um documento com especificações de porcentagem de liberação do fármaco para os métodos de cestas e pás, de comprimidos de prednisona de determinado lote, baseado em um estudo interlaboratorial com número médio de 20 laboratórios. O procedimento e parâmetros do ensaio de dissolução, e os critérios de aceitação são definidos para cada lote de comprimidos de prednisona e estão apresentados no certificado.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão narrativa partiu do levantamento bibliográfico com a finalidade de buscar referências sobre Teste de Dissolução de medicamentos nas seguintes fontes: sites, livros, revistas científicas, dissertações, teses, compêndios e códigos oficiais (farmacopeias), material didático de cursos de extensão e relatórios de calibração do equipamento dissolutor.

Os descritores foram em português e inglês: dissolução de medicamentos, teste de dissolução, perfil de dissolução, correlação *in vitro in vivo*. Não houve limitação de período de publicação. A seleção do material para a redação fundamentou-se em conteúdo geral e abrangente sobre o tema. O material selecionado foi lido criticamente e resumido em texto próprio. Após a narração do tema concluiu-se baseado no conteúdo e na experiência durante o Curso de Especialização.

## 5 CONCLUSÃO

Ao longo desta revisão, foi evidenciada a importância do Teste de Dissolução, principalmente para formas farmacêuticas sólidas, devido ao fato de que diversas variáveis envolvidas no processo de desenvolvimento, produção e armazenamento, até chegar ao consumidor final, podem afetar a biodisponibilidade do fármaco, bem como fatores inerentes ao organismo como metabolismo e excreção.

No desenvolvimento de métodos, é imprescindível que todas as condições envolvidas no teste, sejam elaboradas de acordo com as características físico-químicas do fármaco, forma farmacêutica e sistema de liberação, para que este seja discriminativo e quando aplicado de forma correta, possa fornecer informações referentes a:

- avaliação do processo de liberação do fármaco;
- orientação no desenvolvimento e otimização de formulação;
- a obtenção de dados sobre a estabilidade;
- correlação *in vitro-in vivo*;
- indicação de semelhança entre o medicamento genérico/similar e o medicamento referência através do perfil de dissolução;
- ferramenta para bioequivalência;
- uniformidade e reprodutibilidade lote a lote;
- detecção de desvios na produção.

Nesse contexto, a utilização de equipamentos e aparatos qualificados e calibrados conforme as especificações das agências regulatórias são imprescindíveis para a condução do teste e obtenção de resultados precisos e fidedignos. O treinamento e capacitação do analista para realização do ensaio é um fator determinante para a confiabilidade dos resultados.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**; [tradução: Elenara Lemos-Senna *et al.*]; revisão técnica: Elenara Lemos-Senna. - 9. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2013.

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. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617530>>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, vol. 1, 5ª Edição, Brasília, DF, 2010a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o++Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>>. Acesso em: 16 de novembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 10 de 29 de setembro de 2016. Determina a publicação da "Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)" e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 30 de setembro de 2016. Disponível em: <[http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24207031/do1-2016-09-30-instrucao-normativa-in-n-10-de-29-de-setembro-de-2016-24206988](http://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/24207031/do1-2016-09-30-instrucao-normativa-in-n-10-de-29-de-setembro-de-2016-24206988)> Acesso em 05 de dezembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência**. Volume 1. Brasília, DF 2002a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2819984/Manual+de+Boas+Pr%C3%A1ticas+em+Biodisponibilidade+e+Bioequival%C3%Aancia+Volume+1/c77ef1eb-bc83-4a7a-ae8b-3d2ef042aa61>. Acesso em: 29 de novembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos – COIFA. **Manual Common Technical Document CTD - 3.2.S**. Brasília, DF, 2018b. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/guia/3.2.S.1.3.html>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018

\_\_\_\_\_. 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+Disso+lu%C3%A7%C3%A3o+-+06.04.2018.pdf/c15476e5-82aa-402f-aa95-24bf246dccc0?version=1.0>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 37, de 06 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, de 08 de julho de 2009. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0037\\_06\\_07\\_2009.pdf/bea487de-4eb5-413d-913b-4c71b3109ec6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0037_06_07_2009.pdf/bea487de-4eb5-413d-913b-4c71b3109ec6)>. Acesso em: 26 de novembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010b. 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. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031\\_11\\_08\\_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8)>. Acesso em: 12 de dezembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 37, de 03 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, 05 de agosto de 2011. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc37.pdf>>. Acesso em 05 de dezembro de 2018.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 482, de 19 de março de 2002. Guia para estudos de correlação in vitro-in vivo (CIVIV). **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 19 de março de 2002. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0482\\_19\\_03\\_2002.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0482_19_03_2002.html)>. Acesso em: 21 de dezembro de 2018.

BROWN, C. K. et al. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, p. 56-62, 2004. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/dd78/92edd13b6b03362fa49dbe615bf781b58e14.pdf>>. Acesso em: 13 de novembro de 2018.

BROWN, C. K. et al. Meeting report: FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution / *In vitro* Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. **AAPS PharmSciTech**, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134645/>>. Acesso em: 13 de novembro de 2018.

CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F.; 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. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/72218/2-s2.0-78649873477.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 08 de novembro de 2018.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 321, p. 1-11, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920290>>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.

ETHIK TECHNOLOGY. Imagem do Dissolutor. Disponível em: <<http://www.ethik.com.br/produto/dissolutor-de-comprimidos-e-capsulas-standard/>>. Acesso em 07 de janeiro de 2019.

ISBEC. Imagem da âncora (sinker). Disponível em: <<http://www.isbec.com.br/categorias.php?codCat=00008>>. Acesso em 07 de janeiro de 2019.

MARCOLONGO R. **Dissolução de medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. 117p. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/publico/Marcolongo\\_Raquel.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/publico/Marcolongo_Raquel.pdf)>. Acesso em: 06 de novembro de 2018

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]

ROSA, T. C. C. **Dissolução Intrínseca de Hidroclorotiazida de Diferentes Granulometrias e sua Relação com a Dissolução do Ativo em Comprimidos**. 2005. 81 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: < Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961917>>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018

SERRA, C.H.R. et al. Dissolution efficiency and bioequivalence study using urine data from healthy volunteers: a comparison between two tablet formulations of cephalexin. **Braz. J. Pharm. Sci.** 2015. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502015000200016>>. Acesso em: 12 de dezembro de 2018.

SHAH, V. P.; AMIDON, G. L. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability – backstory of BCS. **APPS Journal**, 16.5: 894-898, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961917>>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018

SHEN, J.; BURGESS, D. J. In vitro-in vivo correlation for complex non-oral drug products: Where do we stand? **Journal of Controlled Release**, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419305>>. Acesso em 21 de dezembro de 2018.

SOUZA, J; FREITAS, Z.M.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. V.43, n. 4, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322007000400004>>. Acesso em 05 de dezembro de 2018

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Ciências Farmacêuticas**: Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S., VILLANOVA CM. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. Brasília: ANVISA; 2004. Disponível em: <<http://www2.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/78/14-equivalencia.pdf>>. Acesso em 05 de dezembro de 2018.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Silvia\\_Storpiartis/publication/286605551\\_Biopharmaceutical\\_considerations\\_in\\_the\\_manufacturing\\_of\\_generic\\_drug\\_products\\_Aspects\\_related\\_to\\_drug\\_dissolution\\_and\\_absorption/links/56e2d47108ae387a2483a174/Biopharmaceutical-considerations-in-the-manufacturing-of-generic-drug-products-Aspects-related-to-drug-dissolution-and-absorption.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Silvia_Storpiartis/publication/286605551_Biopharmaceutical_considerations_in_the_manufacturing_of_generic_drug_products_Aspects_related_to_drug_dissolution_and_absorption/links/56e2d47108ae387a2483a174/Biopharmaceutical-considerations-in-the-manufacturing-of-generic-drug-products-Aspects-related-to-drug-dissolution-and-absorption.pdf)>. Acesso em: 06 de novembro de 2018.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP. 41. The National Formulary: NF 36 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2018.

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/ucm070246.pdf>>. Acesso em 22 de dezembro de 2018.