

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS  
FARMANGUINHOS CTM  
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

LUCIANA PIRES SANTOS

**DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS:  
FUNDAMENTOS, APLICAÇÕES E ESTUDO DE CASO**

RIO DE JANEIRO

2016

LUCIANA PIRES SANTOS

**DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS:  
FUNDAMENTOS, APLICAÇÕES E ESTUDO DE CASO**

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães.

RIO DE JANEIRO

2016

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S237d Santos, Luciana Pires

Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações e estudo de caso. / Luciana Pires Santos. – Rio de Janeiro, 2016.

x, 44 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Profº. Dr. Thiago Frances Guimarães.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2016.

Bibliografia: f. 42-44

1. Formas Farmacêuticas. 2. Dissolução de Medicamentos. 3. Medicamento Antirretroviral. 4. Efavirenz 600mg. I. Título.

CDD 615.1

LUCIANA PIRES SANTOS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos / FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães  
Instituto de Tecnologias em Fármacos/ FIOCRUZ  
**Orientador**

---

Prof. M. Sc. Marcelo Henrique da Cunha Chaves  
Instituto de Tecnologias em Fármacos/ FIOCRUZ

---

Prof. Dra. Karen Medeiros Gonçalves  
Instituto de Tecnologias em Fármacos/ FIOCRUZ

RIO DE JANEIRO

2016

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me proporcionar saúde e disposição para enfrentar as dificuldades do dia-a-dia,

Aos meus pais, Oldack e Maria, por todo carinho e apoio, onde muitas vezes se privaram dos afazeres para cuidar dos meus filhos enquanto prosseguia com os estudos,

Ao meu esposo Maurício Soares pelo incentivo e ajuda,

Ao meu Orientador Prof. Thiago Frances Guimarães pelas idéias, atenção e paciência na elaboração desse trabalho,

À Coordenadora do curso Dra. Carmem Pagotto pelo carinho, suporte e pela transmissão do conhecimento com tanta sabedoria e discernimento,

Que Deus nos abençoe!

## RESUMO

A produção de medicamentos sob a forma de cápsulas e comprimidos, precisa atender certas especificações da qualidade, garantindo assim, que o medicamento tenha a ação esperada quando administrado ao paciente. Para atender tais pré-requisitos, diversos são os testes a serem realizados, podendo estes estar contidos nas farmacopéias e/ou serem desenvolvidos pelo próprio fabricante do medicamento. Os testes mais importantes no controle de qualidade são os químicos e físicos: dosagem do componente ativo (teor), dissolução, avaliação de uniformidade de conteúdo, peso, dureza, espessura, friabilidade e desintegração. Padronizando estas variáveis podemos controlar a fabricação do produto, garantindo que atenda as especificações de qualidade. Dentre estes parâmetros, o teste de dissolução tem sido de grande importância no controle de qualidade de medicamentos, com a finalidade de certificar que as informações declaradas pelo fabricante sejam coerentes com a monografia do produto. Neste estudo, foi realizada uma pequena revisão sobre o ensaio de dissolução e sua importância. Foi apresentado também um estudo de caso analisando resultados de dissolução do antirretroviral Efavirenz 600 mg, no período de 1 ano. O Efavirenz é um medicamento muito utilizado no Brasil e que faz parte do coquetel para o tratamento do HIV. A partir desse levantamento de resultados, foi possível construir tabelas e gráficos proporcionando uma melhor avaliação comparativa da variabilidade do produto.

**Palavras-chave:** Formas farmacêuticas, dissolução de medicamentos, medicamento antirretroviral, efavirenz 600mg.

## ABSTRACT

The production of medicines in the form of capsules and tablets must achieve certain quality specifications, ensuring that the medicine has the expected action when administered to the patient. To attend to these prerequisites, several tests have to be carried out, and are contained in the pharmacopoeias and/or being developed by the manufacturer of the product. The most important tests in quality control of medicines, are the chemical and physical as determination of active component (content), dissolution, content uniformity, weight, hardness, thickness, friability and disintegration. Controlling these variables, we can control the manufacture of the product, ensuring quality specifications. Among these parameters, the dissolution test has been of great importance in the quality control of medicines, in order to ensure that information declared by the manufacturer is consistent with the product monograph. The research recently done, a small review on the dissolution test and its ocun importance. It was also presented a case of analyzing results of antiretroviral Efavirenz 600 mg analysed in the period of one year. Efavirenz is a widely known used drug in Brazil and it is part of the HIV cocktail treatment. From this survey, it was possible to build tables and charts providing a better bench marking of product variability.

**Key words:** Pharmaceutical forms, dissolving drugs, antiretroviral drug, efavirenz 600 mg.

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1:</b> Representação esquemática da dissolução da partícula de um fármaco nos fluidos gastrintestinais .....	20
<b>Figura 2:</b> Diagrama do método de cesta (método 1) para agitação do meio de dissolução .....	22
<b>Figura 3:</b> Diagrama do método de cesta (método 1) para agitação do meio de dissolução .....	23
<b>Figura 4:</b> Fórmula estrutural do Efavirenz .....	28
<b>Figura 5:</b> Forma farmacêutica do efavirenz em produto final na apresentação de 600 mg produzida pelo Laboratório Público Farmanguinhos/FIOCRUZ .....	29
<b>Figura 6:</b> Variação do teor de matéria-prima e do produto acabado dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante A. ....	37
<b>Figura 7 -</b> Variação do teor de matéria-prima e do produto acabado dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante B. ....	37
<b>Figura 8 -</b> Variação do teor de matéria-prima e do produto acabados dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante C. ....	38
<b>Figura 9 -</b> Variação do teor de matéria-prima A fornecida pelos fabricantes, A, B e C, ao longo do período estudado. ....	38



## LISTA DE TABELAS

	Pág.
<b>TABELA 1:</b> Parâmetros de dissolução do Efavirenz 600 mg.....	30
<b>TABELA 2:</b> Critérios de aceitação dos resultados de dissolução .....	30
<b>TABELA 3:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Janeiro.	32
<b>TABELA 4:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Fevereiro .....	33
<b>TABELA 5:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Março ..	33
<b>TABELA 6:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Maio.....	33
<b>TABELA 7:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Junho...	34
<b>TABELA 8:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Julho....	34
<b>TABELA 9:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Agosto .	35
<b>TABELA 10:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Setembro.....	35
<b>TABELA 11:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de outubro .....	35
<b>TABELA 12:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de novembro .....	36
<b>TABELA 13:</b> Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Dezembro.....	36
<b>TABELA 14:</b> Médias e desvios dos lotes do IFA e dos comprimidos dos fabricantes A, B e C.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANDA / EUA – *ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION*

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

ARVs – ANTIRRETROVIRAIS

BP – FARMACOPÉIA BRITÂNICA

BPF – BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

CEP – CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

CIVIV – CORRELAÇÃO *IN VIVO/ IN VITRO*

DST/AIDS – DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

EP – FARMACOPÉIA EUROPÉIA

EMA – AGÊNCIA EUROPÉIA DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

FB – FARMACOPÉIA BRASILEIRA

FDA – AGÊNCIA NORTE-AMERICANA QUE REGULAMENTA MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E COSMÉTICOS (*FOOD AND DRUG ASSOCIATION*)

FF – FORMA FARMACÊUTICA

HIV – SÍNDROME DA IMUNO DEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

HPLC – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

IDH – ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO

IFA – INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

LAFEPE – LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO

LSS – LAURIL SULFATO DE SÓDIO

MSD – *MERCK SHARP & DOHME*

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE

PDP – PARCERIA PARA DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO

RDC – RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA

RPM – ROTAÇÃO POR MINUTO

SCB – SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

UNICEF – FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA

USP – FARMACOPÉIA DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

UV – ULTRA-VIOLETA

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. JUSTIFICATIVA .....	14
3. OBJETIVO GERAL .....	15
3.1. Objetivos específicos .....	15
4. METODOLOGIA.....	16
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
5.1. Fatores que afetam o processo de dissolução .....	17
5.2. Desenvolvimento de um teste de dissolução .....	18
5.3. Métodos de medição das velocidades de dissolução.....	21
5.4. Procedimentos para o ensaio de dissolução .....	23
5.5. Solubilidade, pH e uso de tensoativos em meio de dissolução .....	24
6. EFAVIRENZ .....	26
6.1. Efavirenz para uso Público não comercial.....	26
6.2. Propriedades físico-químicas .....	28
6.3. Propriedades farmacológicas e farmacodinâmica.....	28
6.4. Propriedades farmacocinéticas .....	29
6.5. Formas farmacêuticas e apresentação .....	29
6.5. Parâmetros e critérios do método de dissolução.....	30
7. ESTUDO DE CASO .....	31
7.1 - Resultados e discussões.....	31
8. CONCLUSÕES .....	40
9. REFERÊNCIAS.....	42

## 1. INTRODUÇÃO

Podemos definir dissolução como um teste físico onde o fármaco passa para uma forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, se tornando disponível para ser absorvido pelo organismo (CHOWDARY,1987; MARCOLONGO, 2003).

A Farmacopéia Brasileira, 5ª edição, aprovada pela RDC nº 49 de 23 de novembro de 2010, define controle de qualidade da seguinte forma: “É o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade” (Brasil, 2010a). Por isso, o controle de qualidade tem fundamental importância para verificar a conformidade do produto, segundo as especificações mínimas preconizadas de segurança, eficácia, repetibilidade e reprodutibilidade.

Os medicamentos nas formas farmacêuticas sólidas, são de grande importância na Indústria, tanto no desenvolvimento de produtos, quanto no controle de qualidade. Para que um fármaco venha a ser dissolvido, é necessário, a princípio, que esteja dissolvido no fluido do local de absorção. Por exemplo, um fármaco administrado pela via oral, na forma de comprimido, só será absorvido até que suas partículas sejam dissolvidas ou solubilizadas pelos fluidos, em algum ponto localizado ao longo do trato gastrointestinal, dependendo do seu perfil de solubilidade no pH do meio. É um parâmetro muito importante de estudo, sob condições *in vitro*, e tem sido utilizado para o estabelecimento de correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV) entre a dissolução do fármaco da forma farmacêutica e a absorção sistêmica, com a finalidade de avaliar os fatores que influenciam sobre a biodisponibilidade de um medicamento e assessorar os estudos de bioequivalência (AULTON, 2005; CARDOT; BEYSSAC; ALRIC, 2007)

A Resolução RDC nº 17/2010 determina que devem ser realizadas verificações durante a produção, o controle em processo por exemplo, realiza os testes prévios nos comprimidos ou cápsulas, como pesagem, espessura, diâmetro, desintegração, friabilidade e dureza, a fim de monitorar e, quando aplicável, ajustar o processo de forma a garantir que o produto permaneça dentro das especificações.

Apesar dos testes de dissolução terem sido introduzidos inicialmente como

uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, atualmente estes testes fazem parte das monografias de quase todas as formas farmacêuticas sólidas, e com o passar dos anos este vem sendo aplicado nas formas não sólidas, como suspensões, supositórios, adesivos transdérmicos, pomadas, géis, cremes, implantes e lipossomas (KHAN, 1972; MARQUES & BROWN, 2002).

Os estudos de dissolução são realizados por diversas razões:

- Para avaliar o efeito potencial das variáveis de formulação e do processamento sobre a biodisponibilidade de um fármaco;
- Para assegurar que o produto cumpre as especificações de qualidade;
- Para indicar a eficiência do produto sob condições *in vivo*.

(AULTON, 2005).

A Legislação Brasileira, seguindo uma tendência regulatória internacional, incorporou aspectos relativos à qualidade, que inclui dissolução à sua regulamentação técnica atual, onde a comprovação da qualidade é essencial para a obtenção de um registro de medicamento (MARCOLONGO, 2003).

Vemos que para um fármaco ser absorvido e passar para a corrente sanguínea é importante que o mesmo se dissolva nos fluidos biológicos, envolvendo duas etapas consecutivas: a desintegração da forma farmacêutica e a solubilização das partículas do fármaco (dissolução propriamente dita), por isso, a importância da avaliação crítica das diversas formas farmacêuticas para a liberação dos fármacos no desenvolvimento de novos produtos (MARCOLONGO, 2003).

## 2. JUSTIFICATIVA

Torna-se importante revisar o tema: “Dissolução de medicamentos, fundamentos aplicações e estudo de caso”, devido à constante evolução das normas referentes à qualidade na Indústria Farmacêutica, que aumenta significativamente a qualidade dos medicamentos produzidos.

Por isso, as empresas fabricantes de medicamentos têm investido cada vez mais em qualidade nos seus processos produtivos, tanto para seu desenvolvimento quanto para o cumprimento dessas normas.

O estudo permitirá melhor conhecimento sobre o efavirenz e a influência das suas propriedades na dissolução.

O teste de dissolução permite avaliar, no laboratório, o desempenho do produto, assegurar a qualidade, e mostra os fatores tecnológicos e de formulação que podem influenciar na cinética de liberação do fármaco, a partir de sua forma sólida, interferindo no efeito terapêutico.

### **3. OBJETIVO GERAL**

Realizar a revisão sobre os fundamentos e aplicações da dissolução de medicamentos, mostrando a importância da realização deste teste.

#### **3.1. Objetivos específicos**

- Realizar um levantamento de resultados de dissolução (IFA e comprimido) do antirretroviral Efavirenz 600 mg;
- Fazer comparação dos resultados de dissolução dos lotes a partir dos três diferentes fabricantes do IFA.
- Avaliar o impacto da integridade da qualidade do IFA no processo produtivo.

#### 4. METODOLOGIA

A Metodologia terá como base as consultas em livros, artigos, notas científicas, revistas, trabalhos de dissertação, e teses, além de consultas em bancos de dados oficiais como Agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde (MS) e Agência Norte Americana que regulamenta Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (FDA). As palavras-chave utilizadas para a busca foram “formas farmacêuticas”, “dissolução de Medicamentos”, “medicamento antirretroviral”, “efavirenz 600 mg”. Realizados no período de junho 2015 a junho de 2016.

Foram utilizados os resultados das análises de dissolução arquivados, do medicamento efavirenz 600 mg (comprimido) juntamente com os dados de dissolução do IFA (matéria-prima), do Instituto de Tecnologias em Fármacos (Farmanguinhos) no período de janeiro a dezembro de 2013. Os fabricantes foram nomeados como A, B e C, os resultados foram enviados para planilha eletrônica e organizados em sequência por mês, facilitando assim o processamento e os cálculos estatísticos.



## 5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 5.1. Fatores que afetam o processo de dissolução

As preocupações em termos de biodisponibilidade, bioequivalência e intercambiabilidade recaem sobre medicamentos apresentados sob formas farmacêuticas para as quais existem muitos fatores que podem alterar a liberação, a dissolução e a absorção do fármaco no organismo. (BANAKAR, 1992; MANADAS *et al.*, 2002).

Alguns destes fatores:

- Processo de obtenção do fármaco e suas propriedades físico-químicas, (STORPIRTIS, 1999; AULTON, 2005);
- Polimorfismo, pois podem influenciar a biodisponibilidade, uma vez que polimorfos diferentes podem variar quanto as propriedades físicas (AULTON, 2005);
- A estabilidade química e física do fármaco implicando no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, levando em consideração as alterações ocorridas nas características dos cristais (ARANCÍBIA: PEZOA, 1992);
- O tamanho das partículas, que com sua redução obtém-se maior área superficial do sólido em contato com o meio de dissolução, resultando numa maior velocidade de dissolução (ABDOU, 1989; BATISTA, 2005);
- Higroscopicidade, onde as formas anidras apresentam atividade termodinâmica maior que seus hidratos correspondentes, por isso, maior solubilidade e velocidade de dissolução em relação às formas hidratadas (ABDOU, 1989; SILVA, 2007);
- A solubilidade, onde somente o fármaco dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal pode ser absorvido, (BATISTA, 2005);
- A presença de impurezas (GIBALDI, 1991);
- A natureza dos excipientes que compõem a formulação, onde alguns desagregantes como o amido tendem a favorecer a dissolução, enquanto lubrificantes como o estearato de magnésio diminuem a velocidade de dissolução e devem ser adicionados em mínimas quantidades (GIBALDI, 1991; BATISTA 2005);
- As diferenças no tipo e composição do revestimento. No caso de comprimidos revestidos e drágeas, uma vez que há vários polímeros disponíveis comercialmente, e utilizados para distintas funções, desde a gastro-resistência até a formulação de matrizes que modulam a liberação do fármaco. Esses fatores afetam diretamente os

processos de desagregação do medicamento nos líquidos do trato gastrointestinal, influenciando a dissolução e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (MANADAS *et al.*, 2002; STORPIRTIS; RODRIGUES, 1999)

- A tecnologia da fabricação pode influenciar a dissolução e a biodisponibilidade, pois nos processos envolvidos, aspectos como condições e forma de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão, podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo (MANADAS *et al.*, 2002)

## 5.2. Desenvolvimento de um teste de dissolução

As primeiras providências para o desenvolvimento de um teste de dissolução são reunir e selecionar tudo que se refere às principais propriedades físico-químicas do princípio ativo do produto, entre elas podemos citar: a solubilidade, a estabilidade da substância em solução e o pKa que indica a carga da substância em determinado pH (SKOUG, 1997; AULTON 2005). Os dados de velocidade de dissolução, quando combinados com essas propriedades, permitem ao formulador interferir antecipadamente nos aspectos potenciais e características de absorção *in vivo* do fármaco, mas os testes de dissolução *in vitro* somente têm significado se forem relacionados com os resultados de testes *in vivo*. Estabelecendo esta relação, os testes de dissolução *in vitro* podem, então, ser utilizados para fazer uma previsão do comportamento *in vivo* (AULTON, 2005).

A solubilidade de um ácido ou base fraca pode mudar consideravelmente em função do pH, por isso espera-se que o grau de ionização de um fármaco tenha um profundo efeito na sua absorção, assim, ácidos fracos têm a taxa de dissolução aumentada com o aumento do pH, e as bases fracas tem a taxa de dissolução diminuída com o aumento do pH (GIBALDI, 1991).

A variação de energia livre, ou energia livre de Gibbs ( $\Delta G$ ) deve ser negativa para que ocorra o processo de dissolução espontaneamente à pressão constante.

A energia livre (G) é uma medida da energia disponível para que o sistema venha realizar trabalho, onde durante o processo, seu valor decresce até que seja encontrada uma posição de equilíbrio onde não há mais energia disponível, ou seja,  $\Delta G = 0$  no equilíbrio. (AULTON 2005)

Define-se essa variação de energia livre pela equação termodinâmica de aplicabilidade geral (eq. 1):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

**(eq. 1)**

Sendo:  $\Delta H$  - é a variação de entalpia do sistema (quantidade de calor absorvido ou liberado quando um sistema muda seu estado termodinâmico, ou seja, quando ocorre a dissolução).

$T$  - é a temperatura Termodinâmica em Kelvin (K)

$\Delta S$  - é a mudança de entropia (a medida do grau de desordem ou aleatoriedade do sistema).

Os mecanismos de dissolução de um sólido em um líquido obedecem dois estágios consecutivos onde;

1. Ocorre uma reação interfacial onde a fase sólida libera moléculas de soluto, mudando sua fase, e essas moléculas se tornam moléculas de soluto no solvente onde o cristal está se dissolvendo, e por estar diretamente em contato com um sólido não - dissolvido, a solução é saturada, e sua concentração é  $C_s$ .
2. Depois dessa etapa, as moléculas de soluto fazem a migração pelas camadas limítrofes que circulam o cristal em direção ao seio de solução, onde a concentração é  $C$ . Essas moléculas são transportadas para longe da interface sólido-líquido para o seio da fase líquida sob influência da difusão ou convecção (AULTON, 2005).

As camadas limítrofes são camadas estáticas ou de movimento lento de líquido onde circundam as superfícies sólidas molhadas, elas inibem o movimento de moléculas de soluto da superfície do sólido para o seio da solução, por isso, ocorre a transferência de massa mais lentamente, sendo assim, ocorre uma mudança de concentração da solução, nas camadas limítrofes, e o valor da concentração de saturação ( $C_s$ ) muda na superfície do cristal até o valor da concentração do seio da solução ( $C$ ) na sua fronteira externa (AULTON, 2005).

Toda reação envolve estágios consecutivos e a velocidade global da dissolução depende de uma etapa mais lenta, que é a etapa determinante ou limitante da velocidade.

A etapa interfacial (1) é instantânea, e a velocidade de dissolução é

determinada pela etapa mais lenta (2), ou seja, da velocidade de difusão de soluto através das camadas limítrofes estáticas de líquido existentes na interface sólido – líquido.

A velocidade de difusão obedece à lei de difusão de Fick, isto é, a velocidade de variação de concentração do material dissolvido com o tempo, é diretamente proporcional à diferença de concentração, entre dois lados da camada de difusão, como mostra a eq. 2.

$$\frac{dC}{dt} \propto \Delta C \therefore \frac{dC}{dt} = K\Delta C$$

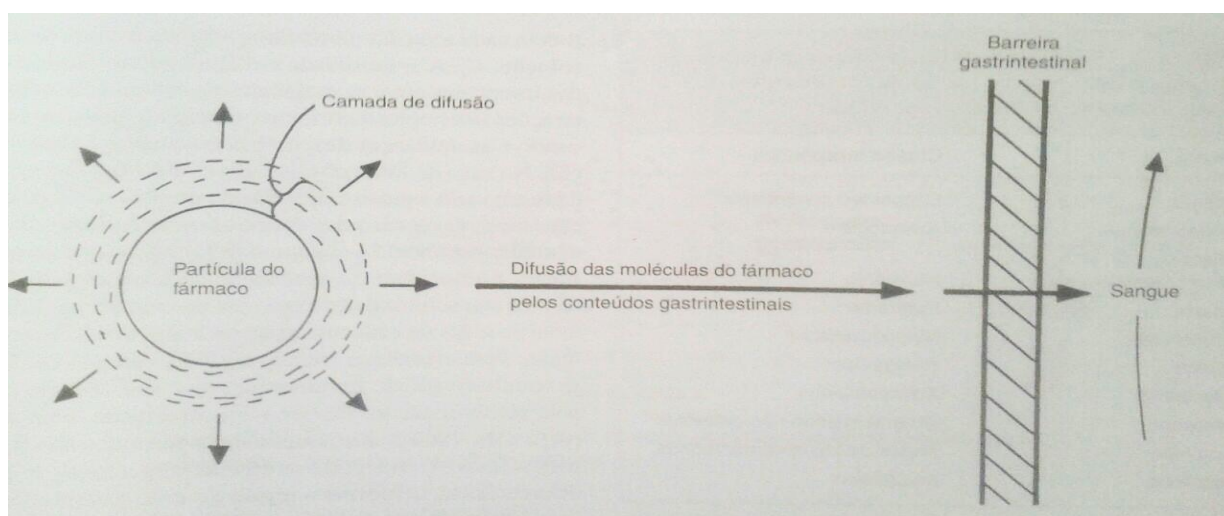
(eq. 2)

Sendo:  $K$  - constante de velocidade ( $S^{-1}$ )

$\Delta C$  - diferença de concentração da solução entre a superfície sólida ( $C_1$ ) e o seio da solução ( $C_2$ ). No equilíbrio, a solução em contato com o sólido ( $C_1$ ) estará saturada ( $Conc = C_s$ ).

Se a concentração no meio da solução ( $C_2$ ) for maior do que a concentração da solução da superfície sólida ( $C_1$ ), esta denomina-se solução super saturada, e o movimento das moléculas de sólido será na direção da solução para a superfície (como durante a cristalização), e se  $C_2$  for menor que a concentração de saturação, as moléculas se moverão do sólido em direção à solução (como durante a dissolução) (AULTON, 2005).

A figura 1 mostra a dissolução da partícula de um fármaco.



**Figura 1:** Representação esquemática da dissolução da partícula de um fármaco nos fluidos gastrintestinais  
Fonte: (AULTON 2005)

### **5.3. Métodos de medição das velocidades de dissolução**

O Estudo de dissolução realizado é composto pelos percentuais das substâncias ativas liberados de sua forma farmacêutica, dissolvidas em um meio adequado, sendo assim, os comprimidos de efavirenz 600mg são submetidos a ação do equipamento de dissolução, esses resultados são expressos em relação à quantidade declarada da substância ativa no comprimido sob a forma de porcentagem (%). O primeiro passo é a utilização da monografia do produto de acordo com a Legislação Vigente e proceder conforme os métodos descritos em farmacopéias.

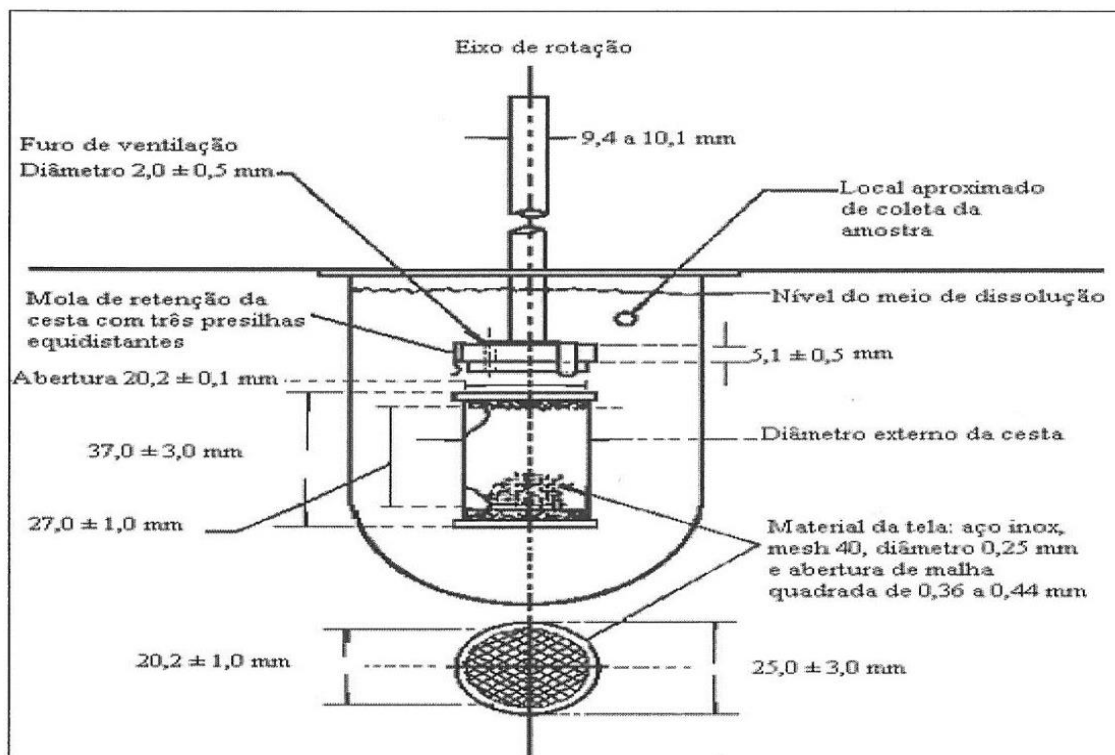
Muitos métodos são descritos na literatura, particularmente no que se refere à determinação da velocidade de liberação de fármacos de formulações de comprimidos e cápsulas, pois essa liberação pode ter efeito importante na eficiência terapêutica dessas formas farmacêuticas (AULTON, 2005).

Algumas tentativas têm sido realizadas para classificar os métodos de determinação de velocidade de dissolução. Essas classificações são baseadas principalmente na distinção entre como os processos de mistura, que estão presentes nos diversos métodos, ocorrem: por convecção natural devida a gradientes de densidade produzidos no meio de dissolução ou, ao contrário, por convecção forçada produzida por agitação (AULTON, 2005).

As seguintes descrições são dadas como exemplos dos métodos mais utilizados para dissolução.

#### **Cesta rotatória (Método 1)**

A maioria das Farmacopéias descreve esse método para determinação de velocidade de dissolução de comprimidos e cápsulas. O método envolve a colocação do comprimido ou cápsula no interior da cesta de fios de aço inoxidável, submetida à rotação e velocidade fixa, a cesta será imersa em um recipiente (com o meio de dissolução) cilíndrico de boca larga, preferencialmente transparente, pode ser de fundo chato ou esférico, através dos intervalos conhecidos, as amostras dos líquidos são removidas, filtradas e analisadas (AULTON, 2005).

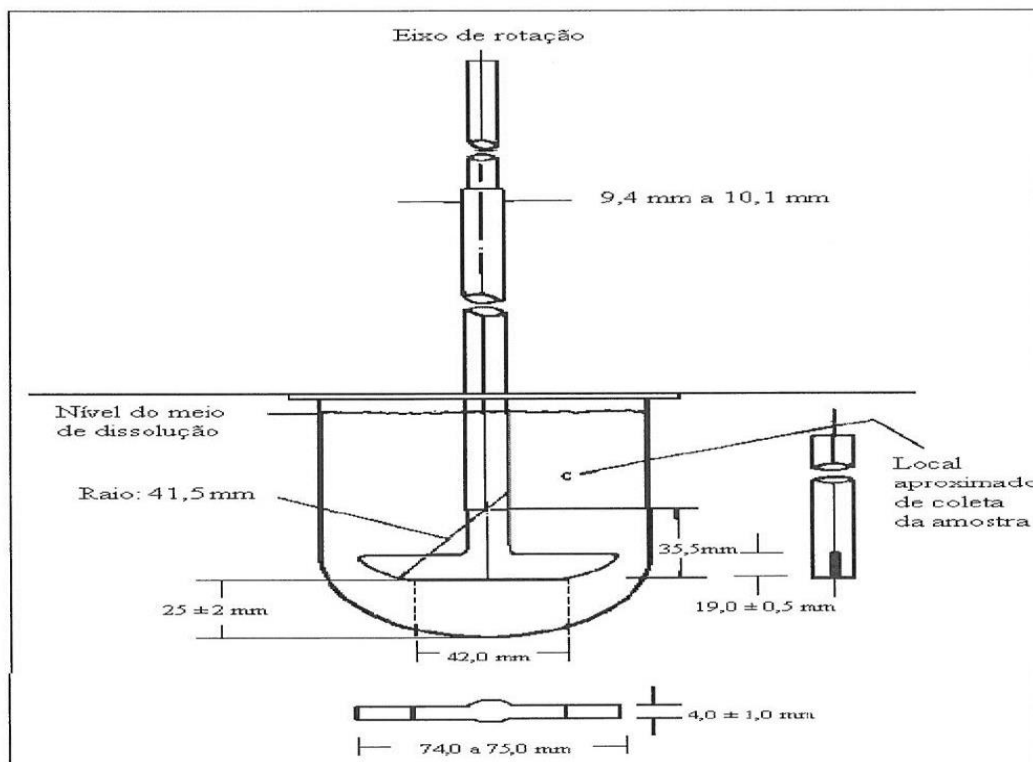


**Figura 2:** Diagrama do método de cesta (método 1) para agitação do meio de dissolução  
Fonte: BRASIL (2010)

## Pás (Método 2)

É também um método oficial descritos na maioria das Farmacopeias, e utilizam-se recipientes conforme descrito no método de cesta rotatória, porém com a utilização de uma pá rotatória, sendo necessário a colocação do comprimido ou cápsula no recipiente, esse comprimido irá descer até o fundo, e através dos intervalos conhecidos, as amostras dos líquidos são removidas, filtradas e analisadas (AULTON, 2005)

Para a adição das cápsulas necessita-se de dispositivo denominado “*sinker*”, (recipiente em forma de espiral, de material inerte) para colocação das cápsulas no seu interior, evitando que as cápsulas flutuem e gerem resultados não reprodutíveis, esses dispositivos são confeccionados em fio de aço espiralado em poucas voltas e em diâmetro suficiente para adequar e proteger a cápsula, sem deformá-la ou reduzir sua área de contato com o meio de dissolução (BRASIL, 2010).



**Figura 3:** Diagrama do método de cesta (método 1) para agitação do meio de dissolução  
 FONTE: BRASIL (2010)

**Cilindros alternantes (Método 3):** Empregado para formas de liberação lenta e estudos de perfil de dissolução dependentes da variação do pH, (ROSA, 2005).

**Célula de fluxo contínuo (Método 4):** Utilizado para fármacos pouco solúveis em água, fármacos de rápida degradação e para quando há necessidade de alteração do pH do meio (ROSA, 2005).

**Pá rotatória sobre disco (Método 5):** Utilizado para ensaios de dissolução de adesivos transdérmicos, pomadas, emulsões e alguns comprimidos e cápsulas que flutuem (ROSA, 2005).

**Cilindro rotatório (Método 6):** Utilizado para ensaios de dissolução de adesivos transdérmicos (ROSA, 2005).

**Disco alternante (Método 7):** Pode ser utilizado também para dissolução de adesivos transdérmicos e para estudos de pH (ROSA, 2005).

#### 5.4. Procedimentos para o ensaio de dissolução

Deve-se fazer a montagem e verificação da aparelhagem conforme especificação para reduzir fatores como o desvio de eixo e vibração, que venham alterar a hidrodinâmica do sistema. Adicionar o volume conforme a monografia

específica, (normalmente são utilizados meios em torno de 500mL, 900mL ou 1000mL) do meio de dissolução convenientemente degaseificado nas cubas do dissolutor, este deve estar calibrado conforme a especificação do fabricante e, manter a temperatura a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , retirando o termômetro antes da rotação, (alguns dissolutores apresentam sensores que medem temperatura e ao acionar o sistema eles são erguidos).

São pesados seis (6) comprimidos usualmente e transferidos para as respectivas cubas individualmente, com tempo de adição entre os mesmos, rotação, método e tempo de agitação conforme a monografia do produto. Ao se iniciar o teste, em intervalos de tempos especificados na monografia, são retiradas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba para a análise, essa retirada é feita na região intermediária entre a superfície do meio e a parte superior da cesta ou pá, a não menos que 1 cm da parede interna do recipiente. Após o término da dissolução, amostras são retiradas, filtradas e diluídas conforme a monografia específica do produto. Caso não haja filtros acoplados ao sistema de amostragem, utilizar filtros inertes com porosidade adequada e que não adsorva porção significativa do fármaco. Após a diluição, é feita a leitura em espectrofotômetro (UV) ou em (HPLC) dos padrões e das amostras. A concentração do fármaco é apresentado sob a forma de % de substancia ativa dissolvida em um determinado intervalo de tempo, especificado na monografia do produto. (BRANDÃO 2006; BRASIL, 2010).

Nesses métodos, a área superficial do fármaco muda consideravelmente durante o curso da determinação, onde a forma farmacêutica em geral se desintegra em partículas menores e o tamanho delas diminui à medida que a dissolução prossegue (AULTON, 2005).

### **5.5. Solubilidade, pH e uso de tensoativos em meio de dissolução**

Solubilidade representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com um soluto, esse fator é o que mais afeta a velocidade de dissolução. (STORPIRTIS E RODRIGUES ,1999)

Todo fármaco deve ter uma solubilidade em água, mesmo que limitada, para que se tenha um efeito terapêutico eficaz, mas substâncias relativamente insolúveis em água podem apresentar uma absorção incompleta ou errática, por isso,



recomenda-se o uso de sais solúveis (AULTON, 2005).

A solubilidade pode ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, e após isso, coloca-se sob agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido (MANADAS, 2002).

Para a solubilidade de substâncias ácidas ou alcalinas, o pH do meio é fundamental, pois estas poderão ser transformadas em seus sais respectivos, cada qual com solubilidades diferentes em seu ponto de equilíbrio. A solubilidade de sais de ácidos fortes é menos afetada pelas alterações de pH que a solubilidade de sais de ácidos fracos. Quando o pH é baixo, o sal se dissocia em uma magnitude dependente do pH e do pKa, resultando em uma diminuição da solubilidade (AULTON, 2005).

Existem fármacos sensíveis ao pH, por isso, para aumentar a solubilidade desses fármacos, pode-se alterar o meio ao introduzir modificadores como, por exemplo, tensoativos ou solventes orgânicos. O uso de tensoativos no meio de dissolução, é uma das principais formas para aumentar a solubilidade de fármacos ligeiramente solúveis ou insolúveis em água (AMIDON et al., 1995). A adição destes é apropriada devido à possibilidade de simular o ambiente *in vivo* no lúmen intestinal. Os tensoativos endógenos, lecitina, ácidos e sais biliares são solubilizados no organismo antes de serem absorvidos formando micelas, por isso, aumentam o grau de dissolução de fármacos de baixa solubilidade. Pelo fato do maior custo de tensoativos naturais ou endógenos, a utilização nos estudos de dissolução não é prática, podendo os mesmos ser substituídos pelos tensoativos sintéticos, como o LSS e o polissorbatato 80 e sua quantidade indicada a serem incluídos no meio de dissolução são de (0,5 a 5,0 %), a fim de fornecer melhor relação com as condições *in vivo*, principalmente no estado de jejum (ABDOU, 1995).

Em 2007, o órgão governamental americano *Food and Drug Administration (FDA)* disponibilizou em seu banco de dados métodos de dissolução para comprimidos de efavirenz, utilizando o método pá e surfactante no meio de dissolução, em específico o LSS. (FDA, 2010). Este tensoativo no meio de dissolução cria uma barreira de alta energia responsável por gerar repulsão e impedir que as partículas do fármaco se aglomerem (CINIRA, 2012), tendência natural para um fármaco pouco solúvel e descrito como classe II de acordo com o SCB, como o efavirenz, em meio aquoso.

## 6. EFAVIRENZ

### 6.1. Efavirenz para uso Público não comercial

Nos anos 90 foi iniciada produção de ARVs por laboratórios privados nacionais e em meados dessa década, o governo brasileiro passou a mobilizar os laboratórios públicos para a produção desses medicamentos nas versões genéricas. O principal objetivo foi o de estabelecer função regulatória na produção nacional desses medicamentos permitindo que o governo fizesse o acompanhamento e estabelecesse limites para os preços praticados pelas empresas privadas (HOIRISCH, 2010.). Condição essencial devido sua importância na saúde pública para controle do HIV/AIDS.

O efavirenz foi desenvolvido pela DuPont Pharmaceuticals, conhecido como DMP-266, e é comercializado sob os nomes Sustiva e Stocrin pelo Bristol Myers Squibb e Merck Sharp & Dohme (MSD), detentora da patente estabelecia preços diferenciados para os Países com base no IDH ou na prevalência do HIV (HOIRISCH, 2010; COSTA 2016)

No Brasil, os preços eram constantes desde 2004, devido ao crescente número de pacientes que faziam uso do medicamento, com isso, a manutenção do preço do efavirenz comprometia a viabilidade financeira e social do Programa Brasileiro de medicamento a pacientes com DST/AIDS. O país esperava economizar somente com o efavirenz de 600 mg aproximadamente US\$ 30 milhões em 2007 (HOIRISCH,2010; COSTA 2016).

Em novembro de 2006, iniciou-se uma negociação para a redução do preço do efavirenz com o laboratório Merck, mas não houve sucesso. Então, em 25/04/2007, foi publicada a portaria 886 de 24/04/2007, declarando que o efavirenz era de interesse público sendo estabelecida a concessão de licença compulsória para uso público não comercial com a finalidade de garantir o acesso gratuito e universal a toda medicação necessária para o tratamento da aids.

A Merck, recebeu a notificação em 24 de abril de 2007, tendo prazo de 7 dias para que apresentasse uma proposta que atendesse ao interesse e em 27/04/2007 ofereceu desconto de 30% (HOIRISCH, 2010). Como a proposta foi insatisfatória, o Governo decidiu pela licença compulsória, e em 4 de maio de 2007, foi feita a publicação, concedendo o licenciamento compulsório por interesse público não-

comercial, garantindo a viabilidade financeira e social do Programa, atendendo cerca de 85 mil pacientes no país. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 200 mil pacientes fazem uso dos medicamentos antirretrovirais distribuídos pelo SUS. Atualmente, das 38 apresentações de medicamentos ARVs para o tratamento da AIDS, 14 são produzidos em nosso País (Portal dos Fármacos, 2013) gerando uma economia de aproximadamente 103 milhões de dólares (HOIRISCH, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; COSTA 2016).

Enquanto a produção local estava sendo preparada por dois laboratórios públicos, Farmanguinhos e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe), o governo importaria versões genéricas por meio das organizações internacionais multilaterais: o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS). Dentre os produtores mundiais que possuíam o efavirenz pré-qualificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), dois laboratórios indianos foram selecionados: Aurobindo e Ranbaxy (HOIRISCH 2010; COSTA 2016).

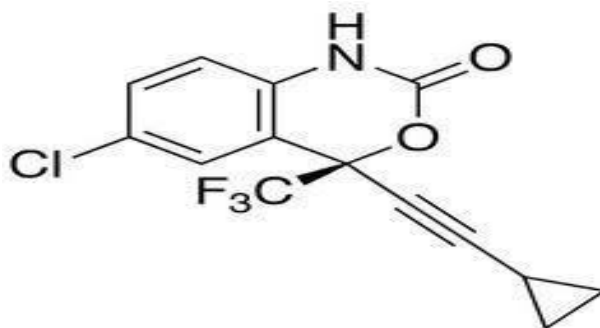
A versão genérica chegou ao Brasil em julho de 2007 entregue pelos laboratórios indianos via organizações internacionais. Para a produção do genérico brasileiro do efavirenz travou-se uma parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP). À Farmanguinhos e ao Lafepe coube a etapa de formulação (produção final do medicamento), (Ministério da Saúde, 2015).

As empresas privadas Cristália (SP), Nortec (RJ) e Globe química (SP) ficaram responsáveis pela fabricação e fornecimento do efavirenz para os laboratórios públicos (HOIRISCH, 2010), e essas empresas são responsáveis pela produção de cinco toneladas anuais do princípio ativo utilizado por Farmanguinhos para a fabricação do Efavirenz, totalizando quinze toneladas ao ano (PORTAL DOS FÁRMACOS, 2013).

O primeiro lote do medicamento nacional foi produzido em fevereiro de 2009 por Farmanguinhos, pelo contrato firmado com a Fiocruz e o Ministério da Saúde (HOIRISCH, 2010). Em maio de 2012 foi prorrogado por mais cinco anos o prazo de vigência do licenciamento compulsório, por interesse público, das patentes referentes ao Efavirenz para fins de uso público não comercial, pelo decreto nº 7.723/2012 (BRASIL, 2012).

## 6.2. Propriedades físico-químicas

Quimicamente o efavirenz é conhecido como (4*S*)-6-cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-4-(trifluorometil)2,4-dihidro-1*H*-3,1-benzoxan-2-ona (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>), e apresenta a estrutura química representada na figura 4. A matéria-prima, apresenta-se sob a forma de pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro, praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol e diclorometano, possui baixa densidade e alta estaticidade devido a sua aderência na superfície, sua massa molecular é de 315,68 g/mol, e sua faixa de fusão está entre 136 - 141°C (BRASIL, 2010.)



**Figura 4:** Fórmula estrutural do Efavirenz

Fonte: BRASIL, (2010).

## 6.3. Propriedades farmacológicas e farmacodinâmica

O Efavirenz é um antirretroviral aprovado pelo FDA em setembro de 1999, como componente da classe dos inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo, que agem como inibidores não competitivos se ligando à enzima e mudando sua conformação, impedindo o mecanismo de transição do RNA viral. É indicado como terapia antirretroviral sempre em combinação com outros fármacos como a Lamivudina e Zidovudina, sendo tratamento de primeira linha para adultos, exceto gestantes e crianças menores de 3 anos. O retrovírus HIV apresenta ciclo de replicação envolvendo várias etapas, assim, vários fármacos foram desenvolvidos para atuar em diferentes fases de replicação. (PEÇANHA; *et. al.*, 2002; ALVES *et al.*, 2010).

#### 6.4. Propriedades farmacocinéticas

O Efavirenz foi o primeiro medicamento antirretroviral aprovado para administração uma vez ao dia, devido a sua alta meia-vida plasmática. A alta meia-vida, indica a manutenção de concentrações plasmáticas efetivas por longos períodos. Esses períodos variam de 52 a 76 horas após administração de dose única, e de 40 a 55 horas após a administração de doses múltiplas, e a concentração mínima eficaz para portadores do HIV é de 1 mg /mL, e 4 mg /mL de concentração máxima (ALVES *et al.*,2010).

#### 6.5. Formas farmacêuticas e apresentação

A apresentação inicial de comercialização foi dada na forma de cápsulas de 200 mg, com posologia diária de 600 mg, assim, os pacientes ingeriam 3 unidades do medicamento. Duas apresentações foram desenvolvidas nas formas de 300 mg e 600 mg e disponibilizadas no mercado em 2002. Hoje, o efavirenz é comercializado em diversas apresentações, e no Brasil, estão registradas na ANVISA, as apresentações farmacêuticas nas formas: solução oral de 30 mg/mL, cápsulas gelatinosas duras de 50 a 220 mg e comprimidos revestidos de 300 e 600 mg (COSTA, 2016).



**Figura 5:** Forma farmacêutica do efavirenz em produto final na apresentação de 600 mg produzida pelo Laboratório Público Farmanguinhos/FIOCRUZ  
Fonte: AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 27/01/2014

## 6.5. Parâmetros e critérios do método de dissolução

**TABELA 1:** Parâmetros de dissolução do Efavirenz 600 mg

Aparelho:	Dissolutor
Método:	Tipo 2, pá
Tempo:	45 minutos
Rotação:	50 rpm
Temperatura:	37°C ± 0,5°C
Meio de dissolução:	Lauril sulfato de sódio a 0,5%, 900mL

(USP 35, 2012)

**TABELA 2:** Critérios de aceitação dos resultados de dissolução

Estágio	Nº de Amostras testadas	Critérios de aceitação
E <sub>1</sub>	06	Cada Unidade apresenta resultados maiores ou iguais a Q+5%
E <sub>2</sub>	06	A Média de 12 unidades (E <sub>1</sub> +E <sub>2</sub> ) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultados inferiores a Q-15%
E <sub>3</sub>	12	A Média de 24 unidades (E <sub>1</sub> +E <sub>2</sub> +E <sub>3</sub> ) é igual ou maior que Q e não mais que 2 unidades apresentam resultados inferiores a Q -15% e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q-25%

Fonte: BRASIL, (2010)

Exemplo para Efavirenz, Q= 75%,

E<sub>1</sub> → em 6, nenhum é menor que 80%

E<sub>2</sub> → em 12, (E<sub>1</sub> + E<sub>2</sub>) nenhum é menor que 60%, e a média deve ser no mínimo 75%

E<sub>3</sub> → em 24, (E<sub>1</sub> + E<sub>2</sub> + E<sub>3</sub>), no máximo 2 unidades menores que 60%, nenhum menor que 50% e a média de todos é no mínimo 75%

## 7. ESTUDO DE CASO

### 7.1 - Resultados e discussões

Foram avaliados os resultados de dissolução do ano de 2013, de 101 lotes do IFA (insumo Farmacêutico Ativo) efavirenz, e de seu comprimido (produto acabado). Esses dados foram colocados em tabelas por sequência mês/lotos, identificados pelos fabricantes A, B e C.

A dissolução foi realizada em dissolutores específicos e o método de análise de dissolução foi por espectroscopia de Ultra Violeta (UV).

As tabelas 3 a 13 mostram esses resultados, dentre eles, todos os resultados dos comprimidos estão dentro da especificação, porém os resultados do IFA, demonstraram variações entre os fabricantes, levando em consideração a especificação de  $Q = 75\%$  e de acordo com os critérios adotados para aceitação, nenhum deveria estar abaixo de 80%.

Nas tabelas 3, 5, 6, 7 e 8 observamos alguns resultados do IFA abaixo da especificação de  $Q = 75\%$ , mostrando que o fabricante A, foi quem mais apresentou resultados de dissolução abaixo dessa especificação, o resultado dos lotes do IFA são informativos e não interferiu no resultado do produto acabado, com resultados acima de 90%.

Na tabela 4, em dois lotes produzidos do fabricante C, obtivemos resultados do IFA e dos comprimidos aproximados, e é observado também nos resultados das outras tabelas.

Observando a tabela 10, foi obtido um resultado de 112% de teor do IFA, fora da especificação, enquanto o seu comprimido mostrou valor de 93%.

A avaliação foi realizada, considerando-se os valores de média e desvio padrão relativo. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Minitab 14, que é um programa voltado para fins estatísticos.

Comparando as médias dos resultados, observamos que houve uma melhor precisão de resultados do IFA e do comprimido, nos fabricantes B e C mostrando uma maior efetividade na obtenção e preparo do ativo, menores variações, e maior teor de ativo. Pode-se afirmar que os resultados foram satisfatórios e não houve impacto no

desempenho da formulação final.

A tabela 14, mostra a média e desvio padrão dos resultados do IFA e dos comprimidos, pelos fabricantes A, B e C, onde as médias de 90 %, 91 % e 93 % ficaram próximas. Já as medias dos resultados do IFA, ficaram em 86 %, 91 % e 95 %, mostrando um maior resultado de dissolução e maior coerência de resultados para os fabricantes B e C.

O desvio padrão, determina a estatística de distribuição de dados em relação à média. A tabela 14 também apresenta médias de 77 % de teor do IFA, e 95 % de média do comprimido. O fornecedor A, apresentou desvio padrão de 9,9 %, demonstrando uma maior variação de resultados, isso se deve à diferença de teor do IFA em relação ao seu comprimido (produto acabado), e a um valor atípico de 67 % no IFA.

O Fabricante C apresentou desvio padrão de 7,2 % com grau de dispersão também elevado. Enquanto o fabricante B demonstrou um desvio de 5,2 %, menor desvio, com tendência de resultados mais próximos à média, porém, com um resultado também atípico em seu IFA de 112 %, causando uma dispersão em relação aos resultados.

**TABELA 3:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Janeiro

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q= 75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX013	78	A	99
13XXX016	81	A	91
13XXX041	81	A	98
13XXX066	86	B	97
13XXX067	83	B	101
13XXX070	92	B	101
13XXX100	85	B	100
13XXX107	90	B	104
13XXX110	92	B	94
13XXX113	81	B	91
13XXX117	86	B	97
13XXX120	79	B	96
13XXX123	94	B	96
13XXX124	91	B	101
13XXX145	92	B	101
13XXX146	89	B	104
13XXX148	87	B	100



**TABELA 4:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Fevereiro

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX235	95	C	95
13XXX238	97	C	97

**TABELA 5:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Março

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX241	94	C	98
13XXX247	98	C	97
13XXX248	94	C	102
13XXX251	95	C	101
13XXX252	87	B	100
13XXX253	95	B	97
13XXX283	81	A	96
13XXX284	84	A	101
13XXX285	81	A	97
13XXX289	72	A	94
13XXX295	78	A	97
13XXX299	73	A	97
13XXX302	95	C	104
13XXX304	93	C	102
13XXX305	73	A	96
13XXX307	80	A	96

**TABELA 6:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Maio

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX446	92	C	96
13XXX452	90	C	103
13XXX457	91	C	98
13XXX462	86	B	97
13XXX463	79	B	100
13XXX496	72	B	98
13XXX497	84	B	94
13XXX500	82	B	93
13XXX502	92	B	96
13XXX504	86	B	100
13XXX507	70	A	91

**TABELA 7:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Junho

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX513	67	A	91
13XXX516	76	A	94
13XXX520	77	A	90
13XXX580	79	A	91
13XXX584	81	A	91

**TABELA 8:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Julho

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX610	88	C	100
13XXX616	93	C	96
13XXX618	93	C	95
13XXX620	91	C	98
13XXX621	89	C	101
13XXX622	86	C	96
13XXX623	89	C	94
13XXX627	86	C	98
13XXX635	86	B	96
13XXX639	81	B	94
13XXX641	87	B	96
13XXX645	80	B	98
13XXX647	79	B	92
13XXX649	86	C	100
13XXX651	95	C	96

**TABELA 9:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Agosto

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX706	72	A	102
13XXX710	81	A	92
13XXX711	80	A	98
13XXX712	85	C	98
13XXX718	90	C	93
13XXX720	92	C	99
13XXX742	94	C	99
13XXX747	97	C	98
13XXX748	90	C	98
13XXX769	82	B	102
13XXX771	97	C	96
13XXX774	95	C	93
13XXX775	82	B	100
13XXX787	87	B	98
13XXX790	87	B	92
13XXX798	85	B	100
13XXX801	87	B	91

**TABELA 10:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Setembro

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX822	90	B	92
13XXX826	96	B	99
13XXX828	94	B	103
13XXX829	93	B	99
13XXX831	87	B	102
13XXX836	90	C	100
13XXX858	79	C	91
13XXX863	112	C	93

**TABELA 11:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de outubro

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX871	92	C	99
13XXX876	93	C	101

**TABELA 12:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de novembro

CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO			CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q=75%
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %
13XXX963	83	B	100

**TABELA 13:** Resultados de dissolução do IFA e do comprimido do mês de Dezembro

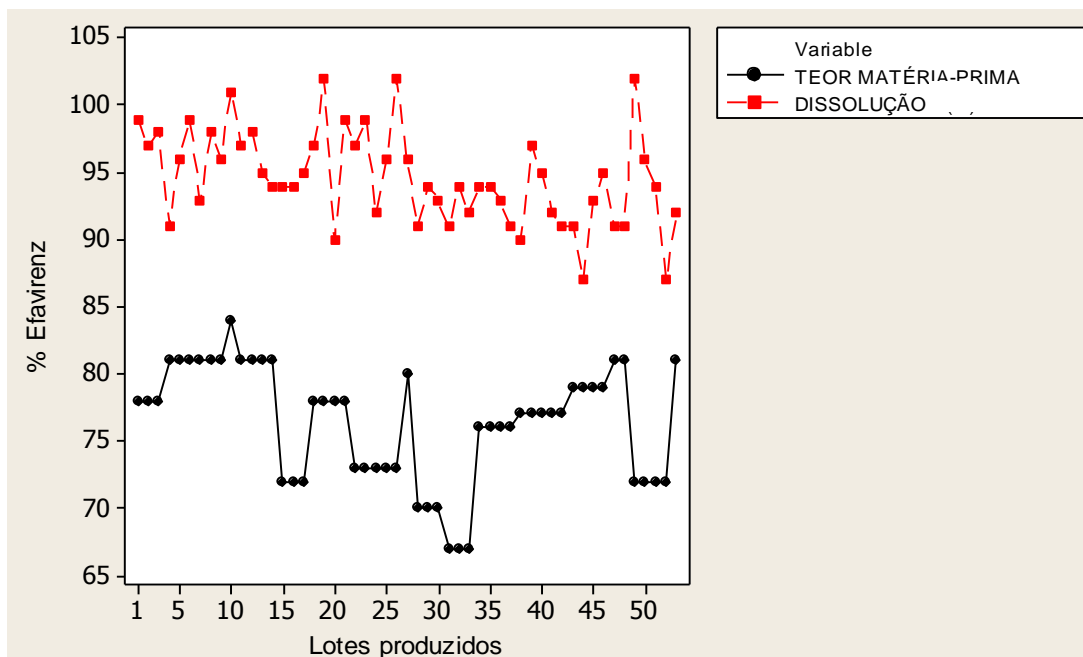
CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: INFORMATIVO CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO: Q= 75%				CRITÉRIO
LOTES	RESULTADOS DO IFA EM %	FORNECEDOR	RESULTADOS DO COMPRIMIDO EM %	
13XXX997	95	C	99	
13XXX998	93	C	96	
13XXX001	93	C	95	
13XXX007	94	C	94	
13XXX012	100	C	95	
13XXX018	94	C	99	

**TABELA 14:** Médias e desvios dos lotes do IFA e dos comprimidos dos fabricantes A, B e C.

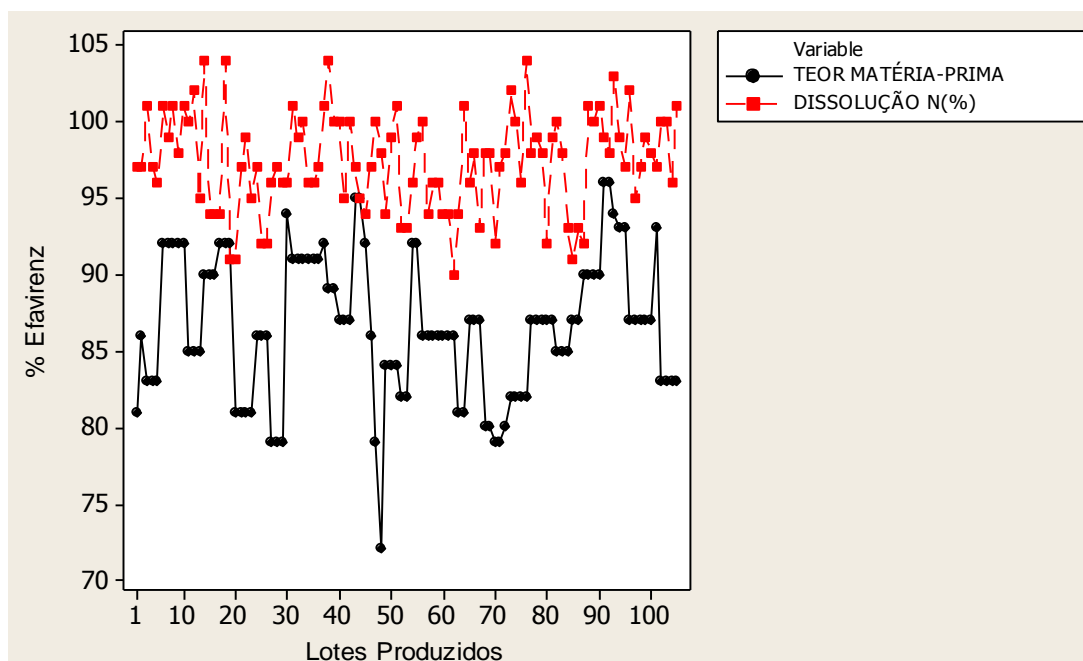
MÉDIAS	IFA	COMPRIMIDO	MENOR TEOR	MAIOR TEOR	DPR
<b>FORNECEDOR A</b>	77 %	95 %	90%	102%	9,9%
<b>FORNECEDOR B</b>	91 %	97 %	91%	104%	7,2%
<b>FORNECEDOR C</b>	95 %	97 %	93%	104%	5,2%

As figuras 6, 7 e 8 mostram os gráficos de controle, o que permite uma melhor visualização dos resultados de dissolução do IFA e do comprimido dos lotes produzidos.

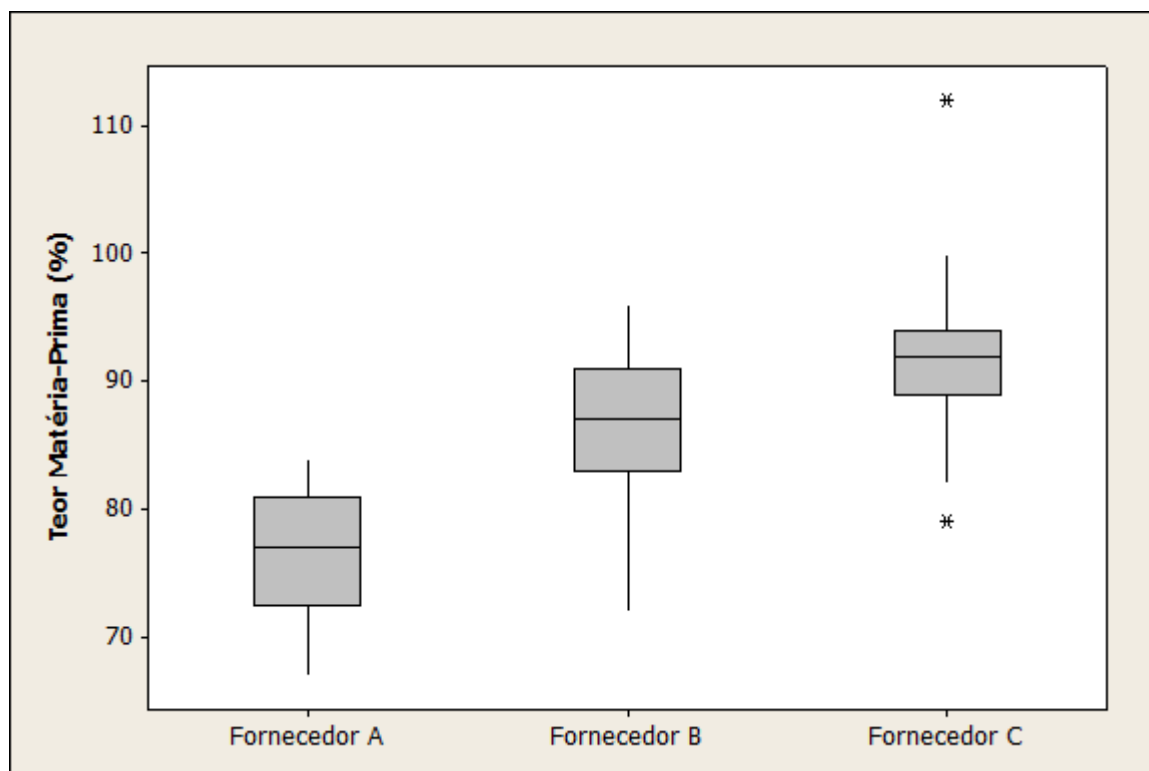
A figura 9 apresenta um gráfico em boxplot, ou gráfico de caixas, onde, através dele, podemos comparar graficamente mais de um conjunto de medidas, mostrando a variação do teor do IFA ao longo do período estudado. O ponto central refere-se à média dos fabricantes, a linha vertical, refere-se à mediana, mostrando a tendência dos dados e as medidas observadas confirmam um valor atípico, para o fabricante B, representado pelo ponto ( \* ) denominado *outleir*.



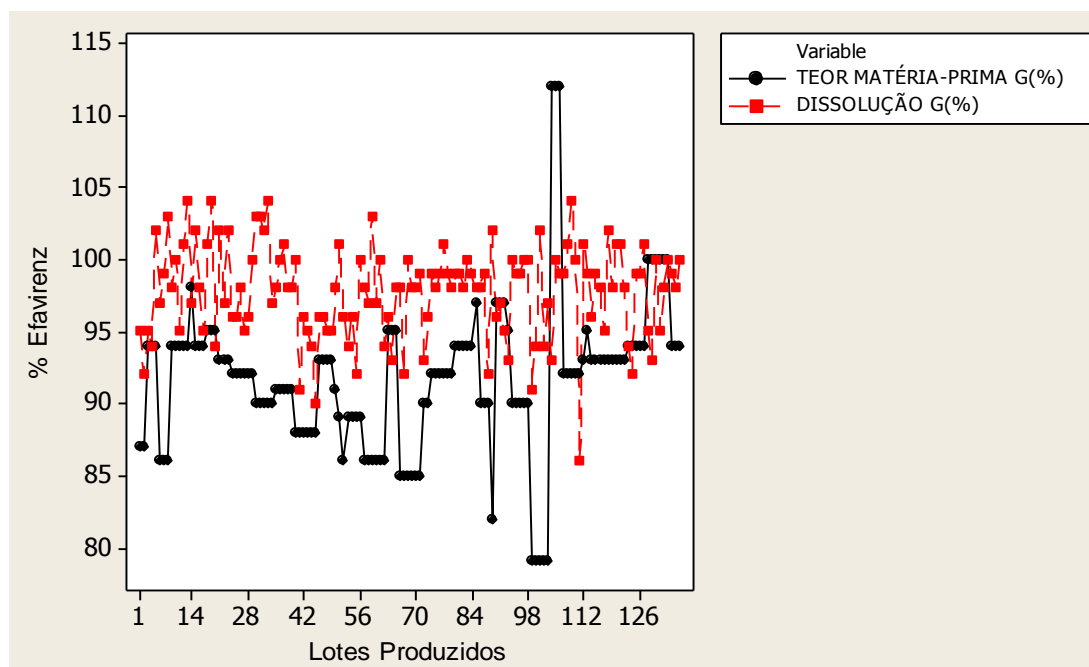
**Figura 6:** Variação do teor de matéria-prima e do produto acabado dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante A.



**Figura 7 -** Variação do teor de matéria-prima e do produto acabado dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante B.



**Figura 8** - Variação do teor de matéria-prima e do produto acabados dos respectivos lotes produzidos pelo fabricante C.



**Figura 9** - Variação do teor de matéria-prima A fornecida pelos fabricantes, A, B e C, ao longo do período estudado.

Podemos avaliar que dos 101 lotes produzidos, aqueles que apresentaram resultados de teor do IFA abaixo da especificação, foram o fornecedor C, levando em consideração os critérios adotados de aceitação, porém esses resultados foram apenas informativos, uma vez que foi observada, avaliada e verificada a qualidade do IFA entre os fabricantes.

Essa variabilidade das amostras pode estar relacionada ao processo de manufatura do fármaco, em função dos diferentes solventes utilizados e etapas de secagem e moagem, que também podem interferir no tamanho e formato dos cristais, além de gerar defeitos ou rachaduras que podem causar diferenças.

Sabemos que as propriedades físico-químicas e físico-mecânicas dos excipientes e do IFA utilizados nas formulações devem ser estudadas na pré-formulação, pois vários fatores podem influenciar no processo produtivo, como tamanhos de partículas, polimorfismo, densidade, higroscopia, dentre outros, o que pode causar problemas de homogeneidade de misturas e impactar nas unidades farmacêuticas produzidas e na biodisponibilidade. Além disso, algumas matérias-primas disponíveis no mercado nacional possuem diferentes características, principalmente tamanho de partícula e área superficial.

Insumos farmacêuticos ativos altamente permeáveis, mas praticamente insolúveis em água, como o efavirenz, frequentemente demonstram baixa absorção gastrointestinal e problemas de biodisponibilidade (COSTA, 2016)

## 8. CONCLUSÕES

Não apenas métodos diferentes irão fornecer resultados diferentes, mas em conjunto, as mudanças nas variáveis experimentais dentro de um dado método podem levar a diferentes resultados, e isso é muito importante, pois os testes de velocidade de dissolução em geral são realizados de modo comparativo para determinar por exemplo, a diferença entre duas formas polimórficas de um mesmo composto ou entre velocidades de liberação de um fármaco com formulações diferentes. É essencial a padronização da metodologia experimental para que essas comparações tenham significado.

Observamos que para um fármaco ser absorvido e passe para a corrente sanguínea, é importante que o mesmo se dissolva nos fluidos biológicos, envolvendo duas etapas consecutivas: a desintegração da forma farmacêutica e a solubilização das partículas do fármaco (dissolução propriamente dita), onde representa a quantidade ou concentração de fármaco que se dissolve por unidade de tempo.

Para que os resultados do teste de dissolução sejam significativos, é importante que haja repetitividade em testes sucessivos, para isso, é necessário que todas as variáveis que possam afetar o teste sejam conhecidas, controladas e padronizadas. Estas variáveis estão relacionadas também com funcionamento do instrumental, os equipamentos devidamente calibrados e qualificados, com a técnica utilizada e com o analista devidamente treinado para realizar o ensaio, com isso fatores associados a erros analíticos são minimizados.

A RDC 17/2010 – Seção V, Especificações para produtos intermediários e a granel, Art.216, preconiza: *“As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários forem utilizados na avaliação do produto final”*.

*Parágrafo Único: “Estas especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas e aos produtos terminados”*.

Por isso, entendemos que grandes variações nos resultados de dissolução do IFA, pode impactar significativamente no produto final.

Assim, podemos compreender que, embora a maioria dos testes de



dissolução sejam realizados com fármacos puros ou formulações convencionais como comprimidos ou cápsulas, é necessário o conhecimento das propriedades físico-químicas e físico-mecânicas da matéria-prima e dos excipientes utilizados, para que as variáveis que afetam a dissolução de medicamentos, não venham causar impactos nos resultados do produto final.

## 9. REFERÊNCIAS

ABDOU, h.m. **Dissolution, Bioavailability e Bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.

ALLEN, JR.; LOYD, V.; POPOVICH, N. G.; ANSELH. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.776p.

ALVES, L.D.S.; ROLIM, L. A.; FONTES, D .A.F.; ROLIM NETO, J.P.; SOARES, M.F.R.; SOARES SOBRINHO, J.L. **UV-Vis spectrophotometry analytical method development for quantifying efavirenz**. Química nova, v.33, n. 9, p. 1967 – 1972, 2010.

AMIDON, G. L.; LENNERNÃS H.; SHAHV. P.; CRISON, J. R. **A Theoretical Basis of a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability**. Pharmaceutical Research, 3(12), p.413-420, 1995.

ARANCÍBIA, A., PEZOA, R. **Biodisponibilidade de medicamentos**: simpósio Internacional I. Santiago. Editorial Universitária. Universidade do Chile. 1992.309p.

AULTON, Michael E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 677.

BANAKAR, U.K. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Marcel Dekker Inc., 1992. 437p.

BARREIRO, E. J. **Sobre a rota de síntese do efavirenz**. Disponível em: <[www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/especialista/efavirenz.pdf](http://www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/especialista/efavirenz.pdf)>. Acesso em: abril 2016.

BATISTA, E. B. **Estudos da correlação *in vivo*, *in vitro*, empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**, 2005, 141p. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

BRANDÃO, S. M. C. **Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução**. Curso de Especialização em vigilância Sanitária – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de controle de qualidade em saúde. Rio de Janeiro, 2006. p. 48.

BRASIL. Decreto nº 7. 723/2012. **Diário Oficial da União** de 05/04/12.

BRASIL. ANVISA, 1999. **Lei n. 9787, de 10 de fevereiro de 1999**: Altera a lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, dispõe sobre a utilização dos nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

BRASIL. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**: ANVISA, 2010. págs. 66 -73 - Volume 1 – Teste de dissolução.

BRASIL. **Ministério da Saúde** < <http://aids.gov.br/pagina/aids-no-brasil>>. Acesso em:

10/08/2015.

CARDOT; J.M. ; BEYSSAC, E ; ALRIC, M. In Vitro – in Vivo correlation: Importance of Dissolution in IVIVC. **Dissolution. Technologies**, v. 14, 2007).

CHOWDARY KPR, Rajyalakshimi Y. **Dissolution rate in modem pharmacy**. East Pharm. 1987; 30(350): 51-4.

COSTA, S. P. MANSO, **Obtenção de sistemas poliméricos microparticulados para aumento da velocidade de dissolução do efavirenz na terapia Anti-HIV**, 2016, 152p. Tese de doutorado – Programa de pós graduação em inovação terapêutica – Recife, 2016.

CRAIG, T.W. Graham Solomons; FRYHLE, B. **Química Orgânica**. v 1. 9.ed. Editora LTC.

FANDARUFF, CINIRA, **Caracterização físico-química de efavirenz para o desenvolvimento de sistemas incrementadores de dissolução, Dissertação - Pós Graduação em Farmácia – Mestrado Universidade Federal de Santa Catarina, 2012**

FARMANGUINHOS - FIOCRUZ. **Efavirenz**: dizeres da bula. Disponível em: <[http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos\\_old/](http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos_old/)>. Acesso em: junho 2015.

FDA – FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION - **Banco de dados**, 2010, Acesso em julho de 2016.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4, ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p.ica,

HOIRISCH, C. **Licença compulsória para medicamentos como política pública**, 2010. Dissertação (Mestrado em Gestão empresarial) – Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas da Fundação Getúlio Vargas.

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. **Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems**. Pharm. Acta Helv, Zurich,v.47,p.594 -607, 1972.

LEITE, Flávio. **Validação em Análise Química**. Quarta Edição. Edição Ampliada e Atualizada. Editora Átomo.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F.A. **Dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.38, p.375-379, 2002.

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

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

PEÇANHA; E. P; ANTUNES, O. A. C., TANURI, A. **Estratégias farmacológicas para a terapia anti - AIDS**. Química nova, p. 1118-1116, 2002.

**Portal dos Fármacos**. <[http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/atualidades\\_cristalia.html](http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/atualidades_cristalia.html)>. Acesso em 15/10/2015.

ROSA, T. C. C. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**. 2005. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

SILVA, T. O. S. **Ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e cápsulas**, 2007. 51f. Monografia de conclusão de graduação em farmácia – Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro, 2007.

SKOUG, J. W.; HASLSTEAD, MG. W.; THEIS, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHRS, B.R. **Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral**. Pharm. Technol., New York, v.1, p.34-43, 1997.

SOUZA, M. V. N. DE; ALMEIDA, M. V. DE. Drugs anti-HIV: past, present and future perspectives. **Química Nova**, v. 26, 2003.

STORPIRTS, S.; RODRIGUES, D.; **Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos** – Departamento de farmácia, Faculdades de ciências farmacêuticas, São Paulo, 1999.

UNAIDS-PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. **Relatório global sobre a epidemia de AIDS 2010: Boletim informativo**. Disponível em: <[www.unaids.org](http://www.unaids.org)>. Acesso em: jun.2015. (a) UNAIDS - PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES

USP. 35. Ed. Rockville: U.S.P. Convention, 2012<sup>a</sup>. Cap. 711. Dissolution.

USP. 35 **Efavirenz Tablets**. USP's Pending Monographs Guide line. Disponível em: <<http://www.usp.org/standards/pending/>>. Acesso em: julho 2016.