



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 1.182, de 25 de julho de 2023
D.O.U de 31/07/2023

A Gerente de Laboratórios de Saúde Pública no exercício da competência que lhe foi delegada por meio do Despacho 77, de 10 de agosto de 2022, aliado ao art. 187, III, do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, em Anexo.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto dos métodos gerais 5.1.5 Teste de dissolução e 5.2.29.10 Determinação do índice de iodo, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/881384?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Coordenação da Farmacopeia – Cofar, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

GRAZIELA COSTA ARAUJO

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.930989/2022-42

Assunto: Proposta de revisão dos métodos gerais 5.1.5 Teste de dissolução e 5.2.29.10 Determinação do índice de iodo

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto da Agenda

Área responsável: Coordenação da Farmacopeia – Cofar

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

Minuta de Consulta Pública nº [Nº], de 29 de junho de 2023

D.O.U. de [DIAMÊS/ANO]

A Gerente de Laboratórios de Saúde Pública no exercício da competência que lhe foi delegada por meio do Despacho 77, de 10 de agosto de 2022, aliado ao art. 187, III, do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, em Anexo.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto dos métodos gerais 5.1.5 Teste de dissolução e 5.2.29.10 Determinação do índice de iodo, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: [INSERIR LINK DO FORMULÁRIO ELETRÔNICO].

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Coordenação da Farmacopeia – Cofar, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

O presente documento segue assinado eletronicamente pela [Gerente da Gerência de Laboratórios de Saúde Pública – Gelas](#).

GERENTE

ANEXO PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: [25351.930989/2022-42](#)

Assunto: Proposta de [revisão dos métodos gerais 5.1.5 Teste de dissolução e 5.2.29.10 Determinação do índice de iodo](#)

Agenda Regulatória 2021-2023: [Não é projeto da Agenda](#)

Área responsável: [Coordenação da Farmacopeia – Cofar](#)

Diretor Relator: [Rômison Rodrigues Mota](#)

5.1.5 TESTE DE DISSOLUÇÃO

*O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo que é liberada no meio de dissolução. O teste é usado para demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento de formas farmacêuticas sólidas de administração oral *e outros casos em que o teste seja requerido. Neste método, uma unidade de teste é definida como 1 comprimido, 1 cápsula ou a quantidade especificada do produto em análise.

APARELHAGEM PARA OS MÉTODOS 1 E 2

O aparelho de dissolução consiste em um sistema de três componentes, descritos a seguir.

(1) Recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (cubas), feitos em vidro boro silicato, plástico ou outro material transparente e inerte, aos quais pode ser adaptada tampa de material inerte, com aberturas adequadas para inserção dos sistemas de agitação (hastes), do termômetro e do coletor de amostras. As cubas podem apresentar as seguintes dimensões e capacidades: de 160 a 210 mm de altura e de 98 a 106 mm de diâmetro interno, para uma capacidade nominal de um litro; * de 280 a 300 mm de altura e de 98 a 106 mm de diâmetro interno, para uma capacidade nominal de dois litros; e, de 280 a 300 mm de altura e de 145 a 155 mm de diâmetro interno, para uma capacidade nominal de quatro litros.

(2) Hastes em aço inoxidável tipo 316 ou equivalente para prover agitação do meio, que podem se apresentar sob duas formas: cestas (*Método 1*) ou pás (*Método 2*) (**Figuras 1 e 2**). A haste deve ser centralizada de tal forma que, ao ser acionada, seu eixo de rotação não se afaste mais de 1 mm em relação ao eixo vertical do recipiente contendo o meio de dissolução.

(3) Um motor que possibilite ajustar a velocidade de rotação da haste àquela especificada na monografia individual, mantendo-a nos limites de $\pm 4\%$. A rotação não deve produzir efeitos indesejáveis na hidrodinâmica do sistema.

As cubas são imersas em banho de água termostaticado, de material transparente e tamanho adequado, no qual a temperatura seja mantida a $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ durante a execução do teste. O aparelho deve ser isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, que possa influir na

hidrodinâmica do sistema. Deve ser possível, no aparelho, a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste. *O uso de cubas de vidro âmbar pode ser necessário em caso de materiais fotossensíveis. *

Método 1: Cestas

Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável tipo 316 ou equivalente em cuja extremidade se adapta uma cesta do mesmo material (**Figura 1**). Os componentes do eixo e cesto do elemento agitador são fabricados em aço inoxidável tipo 316 ou equivalente. A cesta pode também possuir revestimento de ouro com espessura de 2,5 μm . A tela padrão utilizada na confecção da cesta possui diâmetro de fio de 0,22 a 0,31 mm e abertura de malha quadrada de $(0,40 \pm 0,04)$ mm (mesh 40), salvo especificação em contrário na monografia individual. A amostra deve ser colocada dentro da cesta seca, antes do início do teste. Durante sua execução, uma distância de (25 ± 2) mm deve ser mantida entre a parte inferior da cesta e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução.

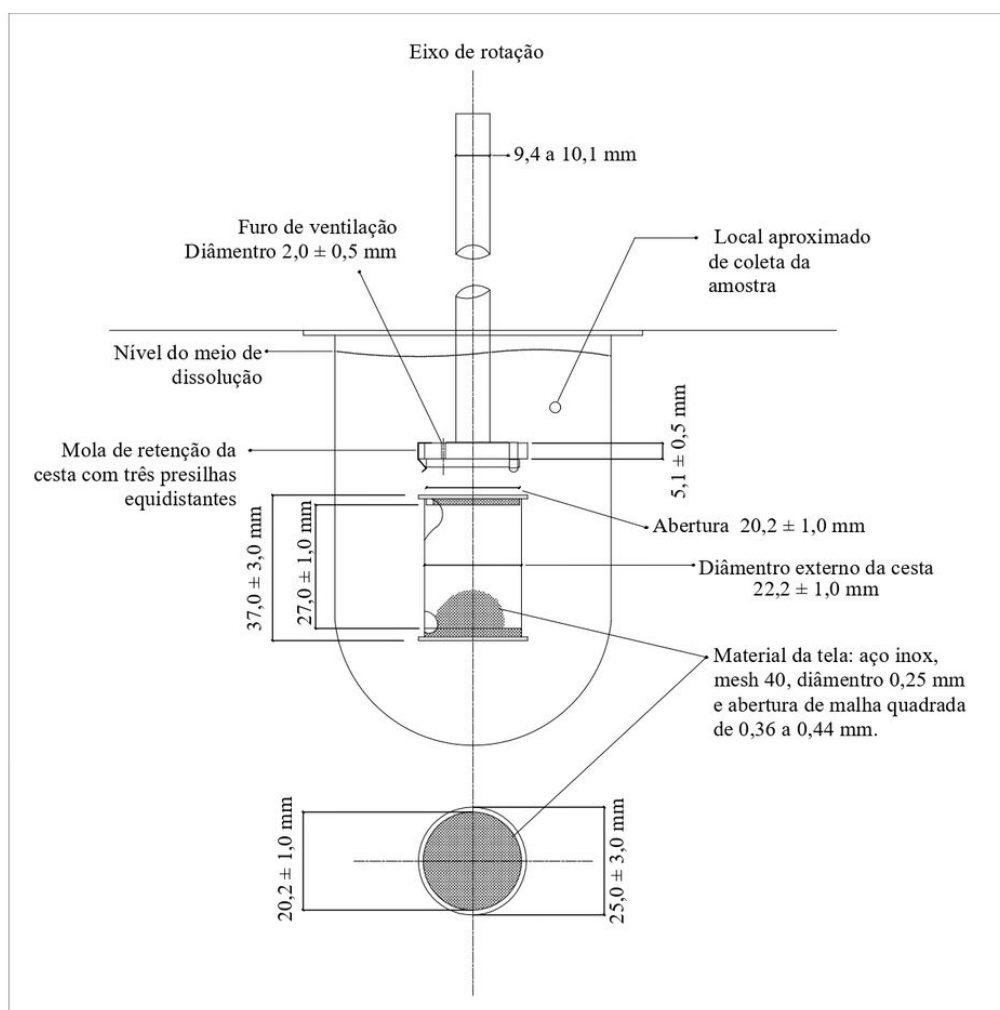


Figura 1 – Método 1 (Cestas). A cesta e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho.

Método 2: Pás

Quando especificado na monografia, utiliza-se como agitador uma haste de aço inoxidável tipo 316 ou equivalente, revestida ou não de material inerte, cuja extremidade apresenta a forma de pá (**Figura 2**), capaz de girar suavemente e sem desvio de eixo durante o tempo e velocidade especificados na monografia correspondente. O eixo da haste é posicionado de forma que não esteja a mais de 2 mm do eixo vertical da cuba. Um modelo de aparelho 2 com duas partes acopláveis pode ser utilizado, desde que seja comprovado que se mantenham firmemente unidas durante o teste. A amostra deve ser adicionada, sempre que possível, antes do início da

agitação e da contagem de tempo. Durante sua execução, uma distância de (25 ± 2) mm deve ser mantida entre o extremo inferior das pás e o fundo interno do recipiente que contém o meio de dissolução.

É importante que as amostras não flutuem no meio de dissolução. Pode-se recorrer a um dispositivo apropriado, confeccionado em fio de aço espiralado em poucas voltas e em diâmetro suficiente para aprisionar a cápsula ou o comprimido sem deformá-los nem reduzir a área de contato com o meio. Podem ser utilizados diferentes dispositivos desde que seja comprovado que estes não interferem na hidrodinâmica do teste.

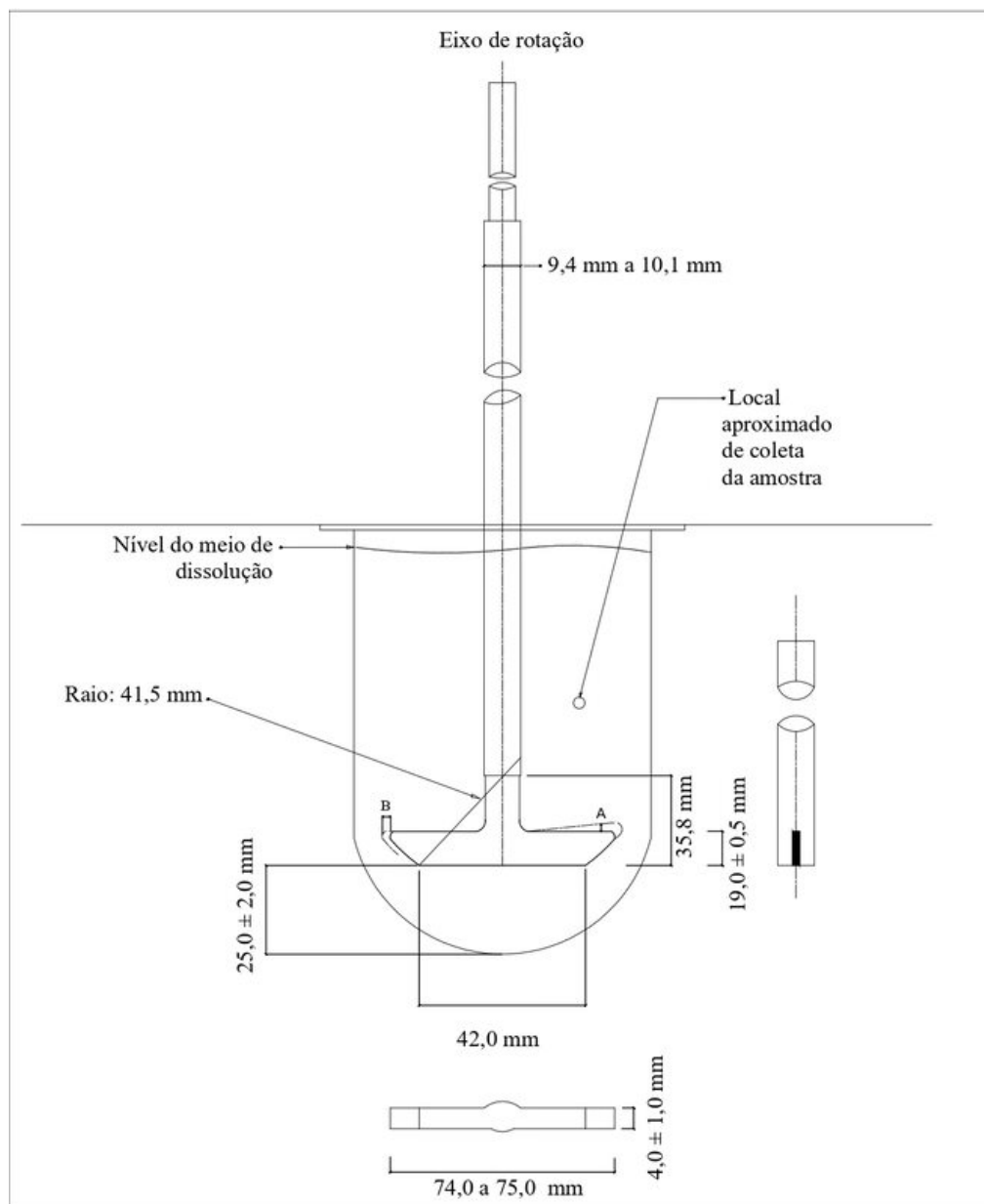


Figura 2 – Método 2 (Pás). A pá e a cuba não estão na mesma proporção de tamanho. As dimensões A e B não variam mais que 0,5 mm quando a peça girar em torno do seu eixo central.

APARELHAGEM PARA O MÉTODO 3

Método 3: Cilindros alternantes

O aparelho de dissolução para o *Método 3* consiste um conjunto de frascos de vidro em forma cilíndrica de fundo plano; uma série de cilindros de vidro com sistema de fecho de material

inerte (aço inoxidável 316 ou equivalente ou outro material adequado) e telas confeccionadas de material não adsorvente e não reativo, destinadas a serem acopladas nas partes superior e inferior dos cilindros. Um motor e um dispositivo de encaixe dos cilindros devem possibilitar movimento alternante vertical, ascendente e descendente, dos cilindros nos frascos e, também, propiciar deslocamento horizontal do cilindro para outro frasco disposto em uma fileira diferente.

Os frascos permanecem parcialmente imersos em um banho de água, de dimensões adequadas, que possibilite a termostatização a $(37 \pm 0,5)$ °C durante o período do teste. O aparelho deve estar isento de qualquer vibração, interna ou externa, que possa influenciar no movimento suave ascendente e descendente dos cilindros. O aparelho deve possuir dispositivo de ajuste da velocidade de movimento alternante, de acordo com o preconizado na monografia individual, com variação máxima de $\pm 5\%$.

O aparelho deve possibilitar a visualização dos cilindros e das amostras em análise em seu interior. Os frascos devem possuir tampa adequada, a qual deve permanecer fixa durante a realização do ensaio. Os componentes do conjunto devem possuir as dimensões apresentadas na **Figura 3**, a menos que haja alguma especificação diferente na monografia.

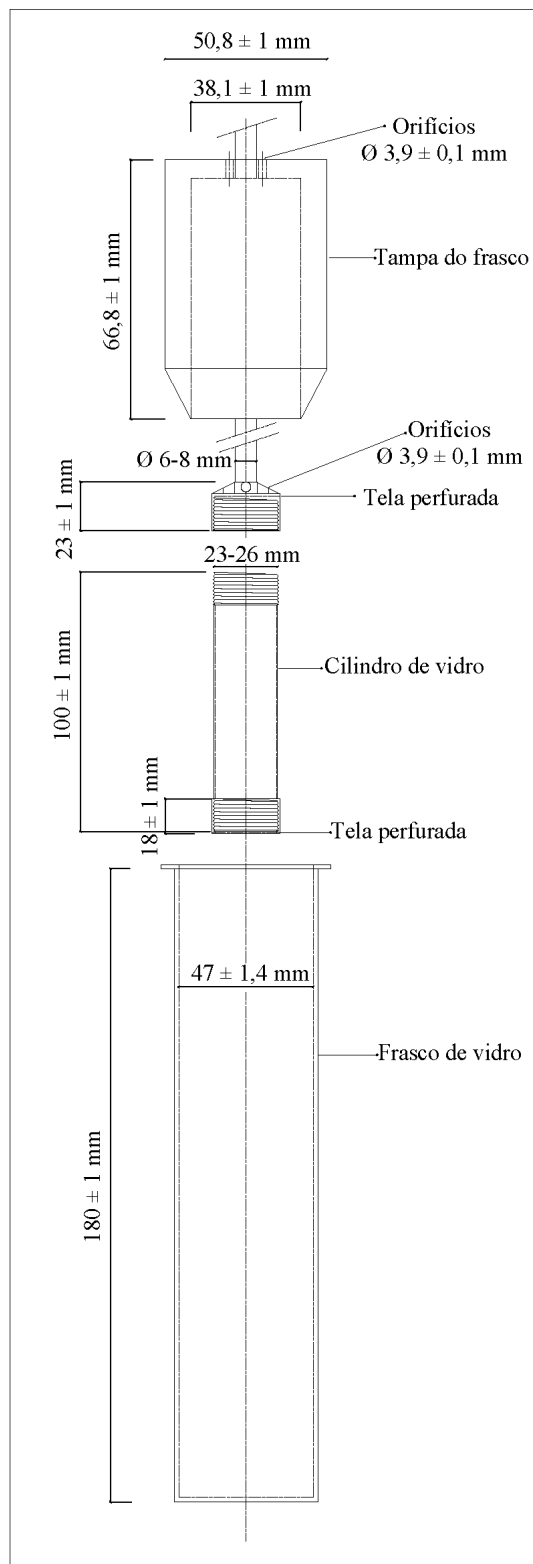


Figura 3 – Método 3 (Cilindros alternantes). O símbolo Ø corresponde a diâmetro.

APARELHAGEM PARA O MÉTODO 4

Método 4: Célula de fluxo

O aparelho 4 de dissolução é denominado célula de fluxo e consiste em três partes: um reservatório e uma bomba para o meio de dissolução, a célula de fluxo constituída de material transparente e inerte onde é adicionada a amostra e um banho de água que mantém o meio de

dissolução na temperatura indicada, sendo $(37 \pm 0,5)$ °C a temperatura geralmente indicada. O tamanho da célula de fluxo empregada deve estar de acordo com o especificado na monografia do produto a ser analisado.

O meio de dissolução é impulsionado, pela bomba, em movimento ascendente através da célula de fluxo com vazão entre 240 e 960 mL/h, com fluxo padrão de 4, 8 ou 16 mL/min. A bomba deve fornecer um fluxo constante ($\pm 5\%$ do fluxo nominal); o perfil de fluxo deve ser senoidal com uma pulsação de (120 ± 10) pulsos por minuto. Uma bomba sem pulsação também pode ser usada. Procedimentos do teste de dissolução utilizando uma célula de fluxo devem ser caracterizados em relação ao fluxo e a qualquer pulsação.

A célula de fluxo (**Figuras 4 e 5**) é montada verticalmente com um sistema de filtro (especificado na monografia individual) que impede o escape de partículas não dissolvidas pelo topo da célula; os diâmetros padrão das células são 12 e 22,6 mm; o cone inferior é geralmente preenchido com pequenas esferas de vidro com cerca de 1 mm de diâmetro, contendo uma esfera com cerca de 5 mm posicionada na ponta inferior para proteger o tubo pelo qual entra o fluido; e um suporte para comprimidos (**Figuras 4 e 5**) pode ser utilizado para posicionamento de formas de dosagem especiais. A célula é imersa em banho-maria e a temperatura é mantida a $(37 \pm 0,5)$ °C.

O aparelho proporciona a montagem da célula de fluxo por meio de um mecanismo constituído de grampo e dois anéis de vedação. A bomba é isolada da parte do equipamento onde ocorre a dissolução para protegê-lo contra quaisquer vibrações que o funcionamento da bomba possa ocasionar. A bomba não deve estar posicionada acima dos frascos do reservatório contendo o meio de dissolução. As conexões dos tubos devem ser as mais curtas possíveis. Os tubos utilizados devem ser de material inerte adequado, como politetrafluoretileno (PTFE), com diâmetro interno de cerca de 1,6 mm e conexões terminais flangeadas de material inerte (aba em forma de coroa, localizada na ponta de cano ou conexão).

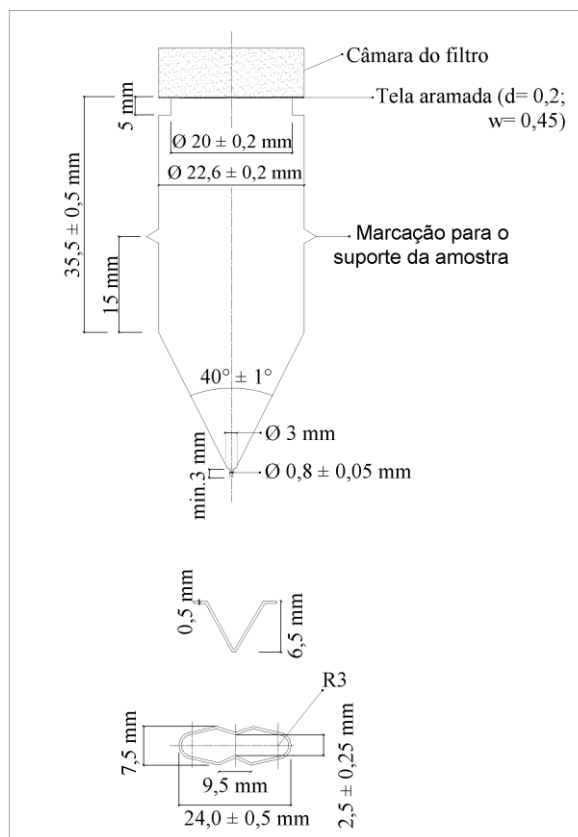


Figura 4 - Método 4 (Célula de fluxo). Célula grande para comprimidos e cápsulas (parte superior); suporte para comprimidos para a célula grande (parte inferior). O símbolo Ø corresponde a diâmetro.

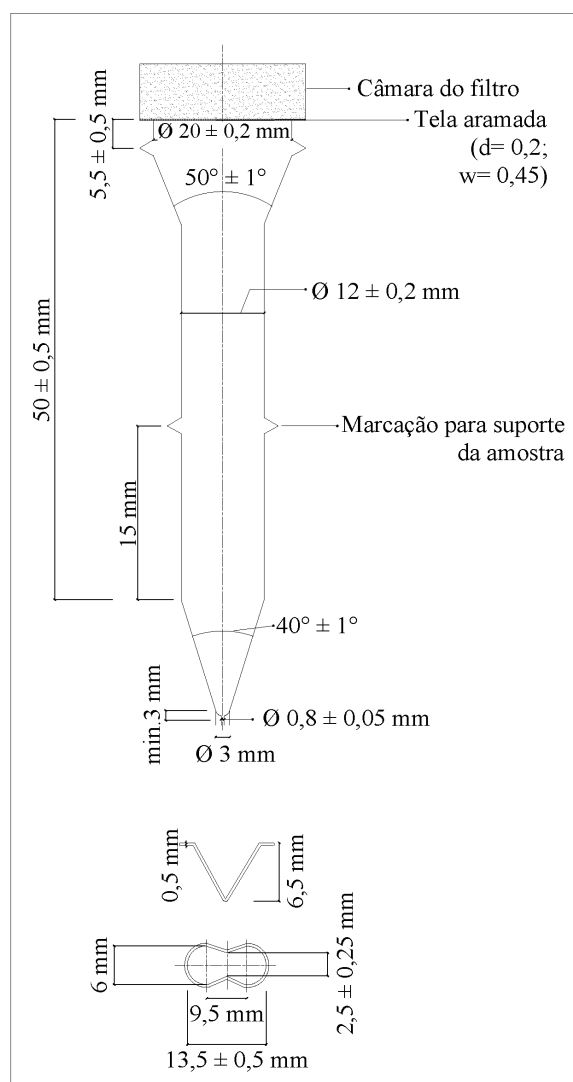


Figura 5 - Método 4 (Célula de fluxo). Célula pequena para comprimidos e cápsulas (parte superior); suporte para comprimidos para a célula pequena (parte inferior). O símbolo Ø corresponde a diâmetro.

ADEQUABILIDADE DO APARELHO DE DISSOLUÇÃO

A determinação da adequabilidade do aparelho de dissolução para realizar os ensaios deve incluir a sua conformidade às dimensões e tolerâncias descritas acima. Adicionalmente, parâmetros críticos a serem avaliados periodicamente incluem o volume e temperatura do meio de dissolução, a velocidade de rotação (para os Aparelhos 1 e 2), a velocidade do movimento vertical de imersão (Aparelho 3) e, o fluxo do meio de dissolução (Aparelho 4).

PROCEDIMENTO GERAL PARA OS MÉTODOS 1 E 2

Formas farmacêuticas de liberação imediata. Montar e verificar a aparelhagem conforme especificações mencionadas anteriormente, a fim de reduzir, ao mínimo, fatores que alterem significativamente a hidrodinâmica do sistema (desvio de eixo, vibração, etc). Adicionar o volume do *Meio de dissolução* especificado na monografia do produto (medido com uma tolerância de $\pm 1\%$), convenientemente desgaseificado, ao recipiente da aparelhagem de dissolução. Manter a temperatura do meio a $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$, retirando o termômetro antes de iniciar a agitação. No caso do *Método 1*, colocar a amostra dentro da cesta seca. No caso do

Método 2, colocar a amostra dentro do recipiente de dissolução, como descrito anteriormente. Manter os frascos cobertos com suas respectivas tampas durante a execução do teste e verificar periodicamente a temperatura do meio. Em ambos os casos, ao observar formação de bolhas na superfície das amostras, quando em contato com o meio de dissolução, verificar sua influência no resultado. Iniciar imediatamente a agitação, conforme velocidade pré-fixada. Em intervalo(s) de tempo especificado(s) na monografia do produto (tolerância de $\pm 2\%$), retirar para análise alíquota da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou pás a, no mínimo, 1 cm da parede interna do recipiente (**Figuras 1 e 2**). Durante a retirada da alíquota, manter a agitação. Filtrar imediatamente as amostras, caso não esteja utilizando filtros acoplados ao sistema de amostragem. Os filtros empregados devem ser inertes, não adsorver porção significativa do fármaco e possuir porosidade adequada. De acordo com o especificado na monografia do produto, o volume de amostra retirado pode ou não ser reposto. Se necessária a reposição, o mesmo meio de dissolução aquecido a ($37 \pm 0,5$) °C deve ser utilizado. Caso a reposição do meio de dissolução não seja realizada, corrigir o volume nos cálculos. Após filtração e diluição da alíquota (se necessário), a quantificação do fármaco deve ser efetuada mediante a técnica indicada na monografia do produto. Se o aparelho de dissolução tiver amostragem automatizada ou for modificado de alguma outra forma, a verificação de que o aparelho produzirá resultados equivalentes àqueles do aparelho descrito neste capítulo faz-se necessária. Repetir o teste com doses unitárias adicionais, conforme necessário, considerando os *Critérios de aceitação*.

Meio de Dissolução: Utilizar meio de dissolução especificado na monografia do produto, previamente desgaseificado por procedimento conveniente para evitar a formação de bolhas que possam interferir na velocidade de dissolução da forma farmacêutica. Uma forma para realizar a desgaseificação do meio de dissolução consiste no aquecimento a 41 °C com leve agitação, seguida imediatamente da filtração à vácuo utilizando membrana com poro de 0,45 µm ou menor e, recolhimento do filtrado em um recipiente com vigorosa agitação sob vácuo, por 5 minutos. Esta etapa pode ser suprimida quando for comprovado que o meio de dissolução não desgaseificado proporciona resultados equivalentes ao meio desgaseificado. Quando o meio de dissolução for solução tampão, o pH deve ser ajustado para $\pm 0,05$ unidades do valor de pH especificado na monografia do produto. O volume do meio de dissolução deve ser medido com uma tolerância de $\pm 1\%$. Para o início do procedimento deve-se aguardar até que o meio contido na cuba entre em equilíbrio com temperatura de ($37 \pm 0,5$) °C.

Tempo de Dissolução: Quando um único tempo for especificado na monografia do produto, ele representa o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida a quantidade mínima, em porcentagem, de substância ativa nela estabelecida. O teste pode ser concluído em um tempo menor caso a especificação para quantidade mínima dissolvida for atingida. Quando mais de um tempo for especificado na monografia, devem ser tomadas alíquotas, adequadamente medidas, ao final de cada tempo indicado*, empregando filtros acoplados ao sistema de amostragem. No caso de mais de um tempo de coleta, é necessário ajuste no cálculo da quantidade de fármaco dissolvido levando em consideração a amostra retirada. Uma tolerância de $\pm 2\%$ nos tempos de coleta deve ser observada.

**Dissolução de cápsulas*: caso se obtenha resultado insatisfatório, repetir o teste da seguinte forma: quando o meio de dissolução for água ou tampão com pH inferior a 6,8, utilizar o mesmo meio de dissolução especificado com adição de pepsina purificada com atividade de, no máximo, 750 000 unidades/1000 mL. Para meio de dissolução com pH igual ou superior a 6,8, adicionar pancreatina com atividade de, no máximo, 1750 unidades de protease/1000 mL.

Formas Farmacêuticas de Liberação Retardada. Empregar o *Método A* ou o *Método B* *ou o método indicado na monografia individual. ♦

Método A

Estágio ácido: utilizar 750 mL de ácido clorídrico 0,1 M como *Meio de dissolução* nas cubas quando empregar os *Métodos 1 e 2*. Aguardar até que o meio entre em equilíbrio com temperatura de ($37 \pm 0,5$) °C. Montar o aparelho de dissolução conforme descrito em *Aparelhagem para os Métodos 1 e 2* e adicionar uma unidade de teste em cada cuba ou cesta,

conforme o caso. Proceder ao teste com a velocidade especificada na monografia por duas horas. Ao final deste tempo, retirar uma alíquota do *Meio de dissolução* e, imediatamente, executar o *Estágio tampão pH 6,8*. Determinar a quantidade de fármaco dissolvido na alíquota amostrada, empregando método analítico adequado.

Estágio tampão pH 6,8: executar o preparo do estágio tampão e ajuste do pH dentro do intervalo de cinco minutos. Com o aparelho de dissolução operando na velocidade especificada para o produto, adicionar ao *Meio de dissolução* do *Estágio ácido* 250 mL de solução de fosfato de sódio tribásico 0,2 M, previamente aquecido a $(37 \pm 0,5)$ °C. Ajustar, se necessário, o pH para $(6,8 \pm 0,05)$ com ácido clorídrico 2 M ou hidróxido de sódio 2 M. Continuar operando o aparelho de dissolução por 45 minutos ou pelo tempo especificado na monografia. Ao final deste tempo, retirar alíquota do *Meio de dissolução* do *Estágio tampão pH 6,8* e determinar a quantidade de fármaco dissolvido, empregando método analítico adequado.

Método B

Estágio ácido: utilizar 1000 mL de ácido clorídrico 0,1 M como *Meio de dissolução* nas cubas e montar o aparelho de dissolução conforme descrito em *Aparelhagem para os Métodos 1 e 2*. Aguardar até que o meio entre em equilíbrio com temperatura de $(37 \pm 0,5)$ °C. Adicionar uma unidade de teste em cada cuba ou cesta, conforme o caso. Proceder ao teste com a velocidade especificada na monografia por duas horas. Ao final desse tempo, retirar uma alíquota do *Meio de dissolução* e, imediatamente, executar o *Estágio tampão pH 6,8*. Determinar a quantidade de fármaco dissolvido na alíquota amostrada, empregando método analítico adequado.

Estágio tampão pH 6,8: empregar tampão fosfato pH 6,8, previamente aquecido a $(37 \pm 0,5)$ °C. Drenar o meio de dissolução do *Estágio ácido* das cubas e adicionar 1000 mL de meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8. Como alternativa, pode-se remover cada cuba com o meio do *Estágio ácido* do aparelho de dissolução e substituir por outra cuba com o meio do *Estágio tampão pH 6,8*, transferindo cuidadosamente a unidade do medicamento em teste. Continuar operando o aparelho de dissolução por 45 minutos ou pelo tempo especificado na monografia. Ao final desse tempo, retirar alíquota do meio de dissolução do *Estágio tampão pH 6,8* e determinar a quantidade de fármaco dissolvido, empregando método analítico adequado. O tampão pH 6,8 pode ser preparado pela mistura de três volumes de ácido clorídrico 0,1 M e um volume de solução de fosfato de sódio tribásico dodecaidratado 0,2 M, ajustando, se necessário, o pH para $6,8 \pm 0,05$ com ácido clorídrico 2 M ou hidróxido de sódio 2 M.

Tempo: Todos os tempos especificados devem ser observados com uma tolerância de $\pm 2\%$, a menos que esteja especificado de outra forma.

Formas farmacêuticas de liberação prolongada. Proceda como descrito para *Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata*.

Meio de Dissolução: Proceda como descrito para *Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata*.

Tempo: Os tempos de coleta, geralmente três, estão expressos em horas.

PROCEDIMENTO PARA O MÉTODO 3

Formas farmacêuticas de liberação imediata. Empregando o Método 3, adicionar o volume do *Meio de dissolução* especificado na monografia do produto (o volume do meio de dissolução deve ser medido com uma tolerância de $\pm 1\%$) em cada frasco do aparelho, dispor os frascos no banho de água do instrumento para que a temperatura de $37 (\pm 0,5)$ °C seja alcançada e, remover os termômetros antes de iniciar o teste. Colocar uma unidade de teste da amostra em cada um dos seis cilindros alternantes, evitando a formação de bolhas de ar na superfície do material, e, imediatamente, iniciar a operação do aparelho de acordo com o especificado na monografia individual do produto. Durante o movimento ascendente e descendente dos cilindros, a amplitude do movimento deve situar-se entre 9,9 e 10,1 cm. No(s) intervalo(s) de tempo especificado(s) na monografia individual, erguer os cilindros e retirar uma alíquota do *Meio de dissolução* de cada frasco, da região intermediária entre a superfície do líquido e o

fundo do frasco. Após filtração e diluição (se necessário) da alíquota, realizar análise quantitativa do fármaco dissolvido de acordo com o preconizado na monografia individual do produto. Repetir o teste com doses unitárias adicionais, conforme necessário, considerando os *Critérios de aceitação*. Repor o volume da alíquota amostrada com igual volume de *Meio de dissolução* ainda não utilizado mantido a $(37 \pm 0,5)$ °C ou, em situações em que comprovadamente não seja necessária a reposição do meio, efetuar a correção da alteração do volume durante os cálculos. Manter os frascos cobertos com suas respectivas tampas durante a execução do teste e verificar periodicamente a temperatura do meio. Para o meio e o tempo de dissolução, seguir as orientações gerais indicadas em *Meio de dissolução* e *Tempo* para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* em *Procedimento geral para os métodos 1 e 2*.

Formas farmacêuticas de liberação prolongada. Empregando o Método 3, executar o procedimento conforme descrito em *Formas farmacêuticas de liberação imediata* e seguir as orientações gerais indicadas em *Meio de dissolução* e *Tempo* para *Formas farmacêuticas de liberação prolongada* em *Procedimento geral para os métodos 1 e 2*. *Os tempos são expressos em horas e normalmente são indicados pelo menos três intervalos de tempo. ♦

Formas farmacêuticas de liberação retardada. Empregando o Método 3, tomar como referência o procedimento indicado em Método B para *Formas farmacêuticas de liberação retardada* em *Procedimento geral para os métodos 1 e 2*, empregando uma fileira de frascos para o *Estágio ácido* e a fileira sucessiva de frascos para o estágio com solução tampão pH 6,8, adicionando o volume de meio especificado na monografia (usualmente 300 mL). Os tempos de coleta são os especificados na monografia ou os geralmente indicados em Método B para *Formas farmacêuticas de liberação retardada* em *Procedimento geral para os métodos 1 e 2*.

PROCEDIMENTO PARA O MÉTODO 4

Formas farmacêuticas de liberação imediata. Colocar as esferas de vidro na célula especificada na monografia individual. Coloque uma unidade de teste em cima das esferas ou, se especificado, em um suporte para comprimidos. Montar o filtro na parte superior da célula e fixar as peças por meio de um dispositivo de fixação adequado. O meio de dissolução, aquecido a $(37 \pm 0,5)$ °C, deve ser introduzido, com auxílio de uma bomba pela parte inferior da célula, para obter o fluxo especificado e medido com precisão de $\pm 5\%$. Recolher frações do meio de dissolução proveniente da célula em cada um dos tempos indicados. Execute a análise conforme indicado. Repetir o teste com unidades adicionais.

Meio de Dissolução: Proceder conforme indicado para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* em *Procedimento Geral Para os Métodos 1 e 2*.

Tempo: Proceder conforme indicado para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* em *Procedimento Geral Para os Métodos 1 e 2*.

Formas farmacêuticas de liberação prolongada. Proceder conforme descrito para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* para o Método 4.

Meio de Dissolução: Proceder conforme descrito para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* para o Método 4

Tempo: Proceder conforme descrito para *Formas farmacêuticas de liberação imediata* para o Método 4.

Formas farmacêuticas de liberação retardada. Proceder conforme indicado para *Formas farmacêuticas de liberação retardada* em *Procedimento Geral Para os Métodos 1 e 2*, usando os meios especificados.

Tempo: Proceder conforme indicado para *Formas farmacêuticas de liberação retardada* em *Procedimento Geral Para os Métodos 1 e 2*.

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

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

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

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

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

♦*Estágio E1*

No *Estágio E1* são testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o *Estágio E2*.

Estágio E2

Caso o critério para o *Estágio E1* não seja atendido, repetir o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (*Estágios E1 e E2*) é maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o *Estágio E3*.

Estágio E3

Caso o critério para o *Estágio E2* ainda não seja atendido, repetir o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (*Estágios E1, E2 e E3*) é maior ou igual a Q , no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o *Estágio E3* ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório.♦

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

O produto cumpre o teste se os resultados preencherem as exigências apresentadas na **Tabela 2**, salvo especificação em contrário na monografia individual. Os termos Q_1 e Q_2 correspondem à quantidade mínima e máxima de fármaco dissolvido em cada intervalo de tempo especificado na monografia, expressos como porcentagem da quantidade declarada. No último tempo, a especificação pode ser apresentada apenas com um valor de Q mínimo. Os termos L_1 , L_2 e L_3 referem-se aos três possíveis estágios de avaliação da liberação (L).

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

Estágios	Nº de unidades testadas	Critérios de aceitação
-----------------	--------------------------------	-------------------------------

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

CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO RETARDADA

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

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

Estágios	Nº de unidades testadas	Critérios de aceitação
A ₁	06	Nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 10% do declarado.
A ₂	06	A média de 12 unidades (A ₁ + A ₂) é de, no máximo, 10% da quantidade declarada e nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 25% do declarado.
A ₃	12	A média de 24 unidades (A ₁ + A ₂ + A ₃) é de, no máximo, 10% da quantidade declarada e nenhuma unidade individual apresenta quantidade dissolvida superior a 25% do declarado.

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

Estágios	Nº de unidades testadas	Critérios de aceitação
B ₁	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a Q + 5%.
B ₂	06	Média de 12 unidades (B ₁ + B ₂) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q – 15%.

B_3	12	Média de 24 unidades ($B_1 + B_2 + B_3$) é igual ou maior do que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a $Q - 25\%$.
-------	----	--

5.2.29.10 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE IODO

O índice de iodo (I_i) expressa, em gramas, a quantidade de halogênio, calculada como iodo, suscetível à complexação em 100 g de substância sob as condições descritas a seguir. Constitui medida quantitativa do grau de insaturação dos ácidos graxos, esterificados e livres, na amostra. O I_i , valor encontrado na determinação, é sugestivo de característica da qualidade intrínseca do material ensaiado, como o grau de pureza, por exemplo. Se a monografia não indicar o método a ser utilizado, executar o Método A.

MÉTODO A

Salvo indicação na monografia específica, utilizar a quantidade de amostra indicada na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Quantidade de amostra para determinação do índice de iodo.

<i>Índice esperado I_i</i>	<i>Quantidade de amostra (g)</i>
Inferior a 20	1,0
20 – 60	0,5 – 0,25
60 – 100	0,25 – 0,15
Superior a 100	0,15 – 0,10

Em recipiente de 250 mL, munido de rolha esmerilhada, seco, ou lavado com ácido acético glacial, introduzir a amostra (m) e dissolvê-la em 15 mL de clorofórmio, salvo indicações especificadas na respectiva monografia. Acrescentar lentamente 25,0 mL de brometo de iodo SR. Tampar o recipiente e conservá-lo sob proteção da luz durante 30 minutos, salvo indicação em contrário na monografia, agitando-o, frequentemente. Após a adição de 10 mL de solução de iodeto de potássio a 100 g/L e 100 mL de água, titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, agitando, energicamente, até que a coloração amarela quase tenha desaparecido. Adicionar 5 mL de amido SI e continuar a titulação, adicionando tiosulfato de sódio 0,1 M SV, gota a gota, e agitando, até o desaparecimento da coloração (n_1). Teste em branco deve ser realizado nas mesmas condições e sem a amostra (n_2).

Calcular o índice de iodo pela expressão:

$$I_i = \frac{1,269(n_2 - n_1)}{m}$$

Sendo:

n_1 e n_2 : volume (mL) de tiosulfato de sódio 0,1 M SV usado na titulação da amostra teste e branco, respectivamente;

m : quantidade de amostra (g).

MÉTODO B

Salvo indicação em contrário, utilizar a quantidade de amostra indicada na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Quantidade de amostra para determinação do índice de iodo.

<i>Índice esperado I_i</i>	<i>Quantidade de amostra (g) correspondente a um excesso de 150% de ICI</i>	<i>Quantidade de amostra (g) correspondente a um excesso de 100% de ICI</i>	<i>Cloreto de iodo SR (mL)</i>

<3	10	10	25
3	8,4613	10,5760	25
5	5,0770	6,3460	25
10	2,5384	3,1730	20
20	0,8461	1,5865	20
40	0,6346	0,7935	20
60	0,4321	0,5288	20
80	0,3173	0,3966	20
100	0,2538	0,3173	20
120	0,2115	0,2644	20
140	0,1813	0,2266	20
160	0,1587	0,1983	20
180	0,1410	0,1762	20
200	0,1269	0,1586	20

Nota: Para obter o I_i esperado, é necessário a utilização de cloreto de iodo SR em excesso. Conforme indicado na tabela 2, utilizar a quantidade de amostra que corresponda a um excesso de cloreto de iodo SR entre 100 e 150 %.

Em um recipiente de 250 mL com rolha esmerilada, previamente lavado com ácido acético glacial ou seco, introduzir a quantidade de amostra (m) e dissolvê-la em 15 mL de uma mistura de volumes iguais de cicloexano e ácido acético glacial, salvo indicação contrária na monografia. Se necessário, por exemplo, para pontos de fusão superior a 50 °C, fundir a amostra previamente ao seu preparo. Adicionar, lentamente, o volume de cloreto de iodo SR indicado na **Tabela 2**. Tampar o recipiente e manter ao abrigo da luz durante 30 minutos, agitando frequentemente, salvo indicação contrária em monografia específica. Adicionar 10 mL de solução de iodeto de potássio a 100 g/L e 100 mL de água. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, agitando energeticamente até que a coloração amarela quase desapareça. Acrescentar 5 mL de amido SI e continuar a titulação, adicionando, gota a gota, tiosulfato de sódio 0,1 M SV, até desaparecimento da coloração (n_1). Realizar um ensaio em branco nas mesmas condições (n_2). Calcular o índice de iodo utilizando a mesma expressão do Método A.