

Solange Maria Coutinho Brandão

**AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS NO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA

PPGVS /INCQS

FOCRUZ

2006

**Avaliação dos Resultados das Análises de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais no
Ensaio Dissolução**

Solange Maria Coutinho Brandão

Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos,
Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde
Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Me. Kátia Miriam Peixoto Menezes

Rio de Janeiro

2006

Avaliação dos Resultados das Análises de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais no
Ensaio Dissolução

Solange Maria Coutinho Brandão

Monografia submetida à Comissão Examinadora do INCQS para a obtenção do grau de Especialista em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde/ FIOCRUZ.

Aprovado:

Me. Kátia Miriam Peixoto Menezes (Orientador /presidente)
INCQS/ FIOCRUZ

Me. Maria do Carmo Miranda (segundo membro)
INCQS/ FIOCRUZ

Me. Wilson Camargo (terceiro membro)
INCQS/ FIOCRUZ

Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva (suplente)
INCQS/ FIORUZ

Rio de Janeiro
2006

Brandão, Solange Maria Coutinho

Avaliação dos Resultados das Análises de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís no Ensaio de Dissolução / Solange Maria Coutinho Brandão. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2006.

xiii, 35 p., il.

Monografia – Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária, 2005. Orientador: Kátia Miriam Peixoto Menezes.

1.Ensaio de Dissolução. 2.Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís. 3.Avaliação de resultados. Laboratório Oficial.

I. Avaliação dos Resultados das Análises de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís no Ensaio de Dissolução.

Evaluation of Analysis Results of Oral Solid Pharmaceutical Forms in Assay of Dissolution.

Dedico este trabalho a minha mãe Mazé (in memoriam) pelo amor, dedicação e carinho

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.
(Cora Coralina)

“Feliz de quem atravessa a vida inteira tendo mil razões para viver”.
(Dom Hélder Câmara)

Agradecimentos

A Deus por me mostrar o caminho e estar sempre ao meu lado.

Ao meu companheiro e amigo Antonio pelo incentivo, apoio e estímulo.

As minhas filhas Maria Carolina, Juliana e Clarice por existirem e serem do jeito que são.

Ao meu Pai que sempre torce por mim.

As minhas irmãs Ninha e Sussu a minha gratidão.

A minha tia Pilar (minha mãe), sempre presente na minha vida.

A minha tia Jandira pela força e incentivo.

A minha chefe, orientadora e amiga Kátia pela amizade, paciência, interesse e dedicação.

A direção do INCQS por dar a oportunidade de realização deste curso.

Aos amigos Mariete, Lenilson, Maria Virginia, Maria do Carmo, Euclides, Lílian, André, Sinea, Sonia Veloso, Sonia Simas, José Luiz, Dolores, Marcio, Beth, Antenor, Janete, Adriana, Ana Simões, Leonardo 3, Nilzete, Carminha, Rosangela, Wilson, Ana Fust, Kátia Cristina, Jailey, Silvana, Leonardo 2 Obrigada pelo companheirismo, pelo trabalho em equipe. Meu carinho e meu respeito.

A minha mais nova amiga Claudia Ribeiro Souto minha admiração e amizade.

A todos os colegas da Especialização pelo companheirismo e amizade durante a realização das disciplinas.

Deus abençoe a todos!

RESUMO

O ensaio de dissolução do ponto de vista da Vigilância Sanitária, atende ao binômio eficácia e segurança, é importante por permitir verificar a correlação da quantidade de substância ativa liberada e dissolvida no meio próprio, portanto a quantidade que está disponível para a absorção em função do tempo.

O ensaio de dissolução é uma ferramenta importante na indústria farmacêutica e adequadamente realizado serve para atender a algumas funções: orientar o desenvolvimento de formulações, monitorar o processo de fabricação, detectar desvios de fabricação e minimizar o risco da falta de bioequivalência entre lotes.

Este estudo discute os resultados insatisfatórios das análises das Formas Farmacêuticas Sólidas Orais dando ênfase ao ensaio de dissolução, no período de 2000 a 2004, com vistas a identificar possíveis fontes de agravo à saúde pública.

A avaliação dos resultados das análises dos últimos 5 anos permitiu: apontar classes terapêuticas a serem inseridas nos programas de monitoramento da qualidade de medicamentos; destacou a reincidência de uma empresa sendo reprovada em mais de um produto, em mais de uma substância ativa e em anos diferentes; ressaltando também a importância do papel do Laboratório Oficial (INCQS) no contexto da Vigilância Sanitária.

Palavras chave: Ensaio de dissolução, Formas Farmacêuticas Sólidas Orais, Avaliação de resultados e Laboratório Oficial.

ABSTRACT

Dissolution test in the frame of Health Surveillance is related to effectiveness/ safety of a drug product, allowing to determine the fraction dissolved in vitro of a drug, which becomes available to in vivo absorption.. Dissolution test is an important tool not only for quality control, but also in development of products and monitoring production processes, in order to assure reproducibility between consecutive batches.

The aim of this study is to discuss several cases of non-conforming samples analyzed in the laboratory of National Institute of Health Quality Control (INCQS) in the period 2000-2004, in order of relevant factors in Drug Monitoring to be identified.

The review of analytical results throughout all these years allowed pointing out what therapeutic categories could be inserted in monitoring drug programs, correlating number of non conforming results with individual producers on different active substances, stressing the role of the laboratory (INCQS) as reference in the frame of Health Surveillance in Brazil.

Listas de Abreviaturas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

E 1 – Estágio 1

E 2 – Estágio 2

E 3 – Estágio 3

FDA – Food and Drug Administration

INMETRO – Instituto de Metrologia

LACEN – Laboratórios Centrais

Programa Z – Programa de Validação de Processos de Registros de medicamentos (Fase I: Validação Documental; Fase II: Validação Técnica; Fase III: Validação Laboratorial).

PROVEME – Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos

Q – Quantidade de substância ativa expressa em porcentagem, liberada no meio de dissolução em um determinado tempo da monografia e sob condições específicas.

REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde

RPM – rotações por minuto

SGA – Sistema de Gerenciamento de Amostras

USP – Farmacopéia Americana

Lista de Tabelas

Tabela1-Amostras medicamentos: Dissolução e Desintegração em relação ao total de amostras analisadas por ano (2000 -2004)	15
Tabela 2 -Resultado das análises de Dissolução no período de 2000 a 2004	16
Tabela 3-Relação das Substâncias Ativas reprovadas no período de 2000 a 2004 e motivos de apreensão	18
Tabela 4-Relação de Substâncias Ativas Reprovadas (2000 a 2004)	19
Tabela 5-Relação de fabricantes com amostras reprovadas por ano e a incidência de reprovação no período de 2000 a 2004	20
Tabela 6-Distribuição de produtos reprovados segundo Indicação Terapêutica no período de 2000 a 2004 e a incidência de reprovação	22

Listas de Figuras

Figura 1- Método 1: Cesta rotatória	04
Figura 2- Método 1: Haste que compõe a cesta rotatória	05
Figura 3- Método 2: Pá giratória	05
Figura 4- Aparelho de Dissolução.....	06

Lista de Gráficos

Gráfico 1-Amostras Analisadas 2000 a 2004 - dissolução e desintegração: representação gráfica da tabela 1	15
Gráfico 2-Porcentagem de medicamentos analisados onde foram realizados o ensaio de Dissolução e o teste de Desintegração no período de 2000 a 2004	16
Gráfico 3-Representação gráfica dos resultados dos ensaios de dissolução por ano	17
Gráfico 4-Distribuição das Empresas que apresentaram produtos reprovados nas Regiões do Brasil e a quantidade dos produtos reprovados no período de 2000 a 20004	21

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	01
1.1- Breve Histórico Farmacopeico	02
1.2- Teste de Dissolução	03
1.3- Descrição do Aparelho	04
1.4- Fundamento do Método	06
1.5- Variáveis que Afetam o Teste	07
1.6- Calibração do Aparelho de Dissolução	08
1.7- Critérios de Aceitação	09
1.8- O Laboratório	09
2- IMPORTÂNCIA / RELEVÂNCIA	13
3- OBJETIVO GERAL	13
3.1- Objetivo Específico	14
4- MÉTODO / METODOLOGIA	14
5- RESULTADOS	15
6- DISCUSSÃO	23
7- CONCLUSÃO	30
8- PERSPECTIVAS	31
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1- INTRODUÇÃO:

Freqüentemente os medicamentos são administrados por via oral mediante formas sólidas de dosagem tais como comprimidos e cápsulas. Devido à facilidade de manipulação, identificação, portabilidade, dosagem precisa por unidade de tomada e administração para o paciente permanece até hoje como as formas mais populares de administração e apresentação. Do ponto de vista farmacêutico, as formas sólidas são mais estáveis que suas contrapartidas líquidas e, assim são as preferidas para os fármacos pouco estáveis. A fabricação industrial em grande escala diminui o custo, assim como a facilidade na embalagem, estocagem e distribuição. (LÊ HIR, 1997)

Na fabricação dos comprimidos e cápsulas geralmente são adicionados, além da substância ativa, excipientes inertes para melhorar a aparência física das formulações, facilitar seu manuseio, melhorar a estabilidade e ajudar a desintegração após a administração. Embora inertes muitas vezes, esses ingredientes influenciam as características de liberação da substância ativa da sua matriz. Conseqüentemente deve ser tomado cuidado especial na seleção e avaliação desses excipientes e na tecnologia de fabricação para assegurar que a disponibilidade fisiológica e a eficácia terapêutica da substância ativa não sejam diminuídas. Os fármacos devem ser liberados da forma farmacêutica na quantidade apropriada e de modo que o início e a duração de sua ação sejam os desejados. (STORPIRTIS, OLIVEIRA, RODRIGUES, MARANHO, 1999)

Em alguns casos, as propriedades físico-químicas da substância ativa tais como: solubilidade, o tamanho das partículas, polimorfismo, higroscopicidade, presença de impurezas, influenciam sua disponibilidade fisiológica. (CÁRCAMO, 1981; ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000a) Assim é de grande importância para a eficácia de um produto que as características inerentes ao fármaco, a presença de excipientes que favoreçam ou dificultem a dissolução e as técnicas de fabricação empregadas sejam bem desenvolvidas, estabelecidas e controladas. (GIBALDI, 1991; ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000b) Estes fatores devem ser vastamente estudados durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto.

Um controle adequado durante o processo de fabricação do medicamento seguindo as boas práticas de fabricação, deve reduzir ao mínimo a variação entre doses unitárias no lote e entre os lotes.

O ensaio de dissolução é uma ferramenta importante na indústria farmacêutica e adequadamente realizado serve para atender a algumas funções: orientar o desenvolvimento de formulações, monitorar o processo de fabricação, minimizar o risco da falta de bioequivalência entre lotes e obter dos órgãos competentes a aprovação para a comercialização de produtos. (SKOUG et al, 1997)

1.1- BREVE HISTÓRICO FARMACOPEICO:

A Farmacopéia Helvética (Suíça), em 1934, foi o primeiro compêndio oficial a introduzir o teste de desintegração para comprimidos, que se tornou oficial na Farmacopéia Americana (United States Pharmacopoeia – USP XIV), em 1950 para produtos de liberação imediata e para a avaliação qualitativa. (MARQUES, 2004)

Na década de sessenta foi reconhecido o fato que o teste de desintegração para comprimidos, não tem necessariamente uma correlação com a ação in vivo, porém é a maneira do fabricante demonstrar que uma fórmula medicamentosa em comprimido num lote de produção tem as mesmas características de desintegração de outro lote.

Em 1970, a Farmacopéia Americana XVIII, (USP 18, 1970) oficializou o primeiro teste de dissolução para comprimidos de prednisona e o Governo Americano estabeleceu padrões de dissolução para a digoxina. As 6 primeiras monografias de formas orais sólidas e o método 1 (cesta rotatória) foram introduzidas nesta edição.

Entre 1971 e 1975, o FDA (Food and Drug Administration), constatou que resultados interlaboratoriais de dissolução não eram reprodutíveis. Identificou-se uma falta de padronização da técnica utilizada pelos diferentes laboratórios. Depois de vários anos de treinamento do pessoal técnico dos laboratórios, obteve-se uma melhor padronização, e a Farmacopéia Americana vem substituindo o teste de desintegração pelo teste de dissolução, em suas monografias.

Em 1977, houve a introdução com posterior oficialização do método 2, pág pela Farmacopéia Americana. (Pharmacopoeia Phorum,1977).

A partir de 1980, houve a fase de oficialização do teste em diversos países e a USP XX passa a incluir o teste nas monografias de comprimidos. Aproximadamente 60 monografias foram acrescentadas nesta edição. Houve também a introdução dos comprimidos calibradores (Prednisona e Ac. Salicílico), para garantir a reprodutibilidade dos resultados.

Em 1988, a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, oficializa o teste no Brasil e a Farmacopéia Britânica no Reino Unido.

Em 1990, a USP XXII, introduz cerca de 400 monografias para dissolução e incorpora três aparelhos para a dissolução de formas transdérmicas.

Em 1995, a USP 23, apresenta cerca de 532 monografias e introduz mais dois aparelhos para as fórmulas de liberação prolongada.

Em 2000, a USP 24, apresenta cerca de 600 monografias.

Em 2002, a USP 25, apresenta cerca de 662 monografias com o teste de dissolução, sendo 58 monografias com o teste para liberação prolongada e 148 monografias com o teste de desintegração.

A partir de 2003, USP 26, a Farmacopéia Americana passou a ser editada anualmente, e mais monografias para o ensaio de dissolução são acrescentadas.

Em 2004, USP 27, apresenta as primeiras 4 monografias para suspensão oral.

Em 2005, USP 28, apresentam 100 monografias para suspensão oral, 183 monografias para vários tipos de suspensão inclusive oral.

1.2- TESTE DE DISSOLUÇÃO:

Para a realização do teste de dissolução é necessário conhecer o aparelho, as variáveis que afetam o teste, o ensaio (método), o uso dos calibradores e o critério de aceitação, ou seja, quando um produto estará aprovado segundo as especificações das farmacopéias vigentes. (HANSON, 2004)

1.3- DESCRIÇÃO DO APARELHO:

O aparelho de dissolução (Figura 4) consiste de sistema contendo as seguintes partes: frasco de forma cilíndrica, fundo arredondado, de vidro, plástico ou outro material transparente e inerte que não reaja, adsorva ou interfira com o medicamento a ser testado com 1 litro de capacidade. Deve ser adaptada tampa de material transparente com uma abertura central para permitir a colocação de agitadores, uma outra para permitir as coletas de amostras e a inserção do termômetro, uma haste metálica (de aço inoxidável) para agitar o meio de dissolução podendo ter em seus extremos dois tipos de agitadores (cestas ou pás) e sistema selecionador de velocidade (25 a 150) rpm para imprimir a velocidade de rotação especificada na monografia do produto. Os recipientes são imersos em banho de água de material transparente e tamanho adequado que deve possuir dispositivo capaz de manter a temperatura homogênea de $37^{\circ} \text{C} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ durante todo o teste. A montagem do aparelho deve permitir a visualização das amostras testadas e dos agitadores durante o teste. (HANSON, 2004)

Método 1 – Cesta rotatória

O método 1 consiste de um agitador, haste de aço inox (Figura 2), com uma cesta desmontável do mesmo material em sua extremidade (Figura 1). A tela utilizada para a confecção da cesta deve ter um fio de espessura 0,254 mm de diâmetro e 0,381mm de abertura a menos que outra especificação conste na monografia do produto. Este método é utilizado para formas farmacêuticas (comprimidos ou cápsulas) que flutuam no meio de dissolução. (HANSON, 2004).



Figura 1: Método 1 – cesta rotatória

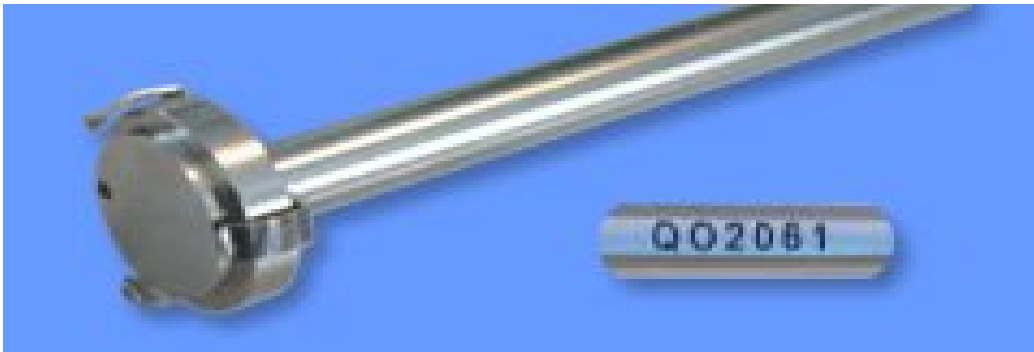


Figura 2 – Método 1 – Haste que compõe a cesta rotatória

Método 2 – Pá

O método 2 consiste de um agitador (haste de aço inoxidável) apresentando em sua extremidade uma lâmina (pá), formando um conjunto único (Figura 3). Pode ser revestido de material inerte (polifluor-carbono). Caso a cápsula flutue gerando resultados não reprodutíveis, a amostra pode ser envolvida com um fio metálico em espiral, com poucas voltas, tendo o cuidado especial para que a mesma fique folgada e que não seja danificada durante a operação. São utilizadas para formas farmacêuticas mais densas. (HANSON, 2004)



Figura 3 – Método 2 – Pá giratória



Figura 4: Aparelho de Dissolução

1.4- FUNDAMENTO DO MÉTODO:

O ensaio de dissolução é um procedimento no qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica para a solução, sob particulares condições experimentais e específica aparelhagem. Existem dois tipos de ensaios de dissolução - o de rotina no controle de qualidade (método farmacopeico) e o perfil de dissolução, utilizado para orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e desempenho do medicamento depois de determinadas alterações. São métodos mais elaborados capazes de detectar variáveis críticas de fabricação.

O teste rotineiro deve ser conduzido por procedimento e aparelhagem consoante exigências das Farmacopéias, em 6 comprimidos ou cápsulas simultaneamente. Estas matrizes são adicionadas individualmente a seis recipientes (cubas de dissolução) contendo um volume medido de meio de dissolução, a 37° C, convenientemente desgaseificado. No

momento de adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, mediante cestas rotatórias ou pás com velocidade pré-fixada e durante o intervalo de tempo especificado na monografia correspondente. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada vaso ao final do tempo especificado, ou em intervalos regulares menores, no caso de se desejar traçar o perfil de dissolução do produto. Após a filtração da alíquota fazem-se diluições, se necessário, e a concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de detecção adequada. O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida num determinado intervalo de tempo especificado na monografia do produto. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988)

Os meios de dissolução típicos são: ácido clorídrico (entre 0,1 e 0,001 N), tampão acetato: acetato de sódio e ácido acético (pH entre 4,1 e 5,5; 0,05 M), tampão fosfato: fosfato monobásico de potássio e hidróxido de sódio (pH entre 5,8 e 8,0; 0,05 M), água purificada, soluções de polisorbatos 20, 40, 60 e 80, soluções de lauril sulfato de sódio, soluções de laurilmetilamina, soluções de cetrimida, soluções de sais biliares, combinações de tensoativos e ácidos ou tampões, fluido gástrico simulado sem enzima, fluido intestinal simulado sem enzima. (MARQUES & BROWN, 2002)

São vários os métodos de quantificação utilizados para determinar a concentração da substância ativa no meio de dissolução. O método escolhido depende da natureza do medicamento. Os métodos usados são o espectrofotométrico, fluorimétrico, cromatografia líquida, ICP (espectrometria de emissão ótica com plasma).

1.5- VARIÁVEIS QUE AFETAM O TESTE:

Para que os resultados do teste sejam significativos, é necessário que haja reprodutibilidade em testes sucessivos, quando um mesmo produto é testado por pessoas diferentes e/ou em laboratórios diferentes. Para isto, é necessário que todas as variáveis que possam afetar o teste sejam conhecidas, controladas e padronizadas. Estas variáveis estão relacionadas com o funcionamento do aparelho e com a técnica propriamente dita.

Dentre os fatores relacionados com o aparelho estão:

- ❖ Nivelamento do aparelho em relação à superfície plana;
- ❖ Alinhamento do sistema de agitadores;
- ❖ Centralização do eixo de agitação em relação ao recipiente;
- ❖ Vibração;
- ❖ Velocidade de agitação;
- ❖ Temperatura;
- ❖ Posicionamento da haste.

Os fatores que estão relacionados com a técnica de dissolução são características relacionadas ao meio de dissolução, tais como:

- ❖ Diferença de pH do meio
- ❖ Gases dissolvidos
- ❖ Volume do meio de dissolução
- ❖ Temperatura (HANSON, 2004).

1.6 – CALIBRAÇÃO DO APARELHO DE DISSOLUÇÃO:

A Farmacopéia Americana comercializa comprimidos calibradores do sistema de dissolução. Existem dois tipos de calibradores: desintegrantes (Prednisona 10 mg com lactose) e não desintegrantes (Ácido salicílico 300 mg). Os comprimidos vêm acompanhados de protocolo com número de lote e com as especificações para cada método (Cesta ou pá) e para cada rotação (50 e 100 rpm). Estes calibradores são sensíveis à geometria do sistema de agitadores, mas são insensíveis a deaeração. O equipamento deve ser verificado sempre que for transportado, ou quando ocorrerem mudanças significativas nas vizinhanças. A verificação realizada com os calibradores de uma maneira regular auxilia o analista na detecção de problemas no instrumental e na padronização dos procedimentos. O estabelecimento das especificações para os comprimidos calibradores é determinado por estudos colaborativos encabeçados pela Farmacopéia Americana.

1.7- CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO:

A menos que a monografia do produto especifique diversamente, a amostra estará aprovada quando os resultados estiverem de acordo com o Estágio 1, Estágio 2 e Estágio 3. No primeiro estágio (E1), são testados 6 unidades e cada unidade deve apresentar resultado igual ou maior que $Q + 5\%$. Se este critério não for atendido, repetir o teste com mais 6 unidades, Estágio E2. A média das doze unidades (E1+E2) deve ser igual ou maior a Q e nenhuma unidade testada deve apresentar valores inferiores a $Q - 15\%$. Se este critério ainda não for atendido repetir o teste com mais 12 unidades. A média das 24 unidades (E1+E2+E3), deve ser igual ou maior que Q, somente duas unidades podem apresentar valores inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade pode apresentar valores inferiores a $Q - 25\%$. Caso o critério para o terceiro estágio ainda não seja atendido o produto está reprovado no ensaio.

O termo Q é a quantidade de substância ativa, expressa como porcentagem do valor rotulado que é liberada de sua matriz e dissolvida no meio de dissolução, conforme especificação da monografia do produto. Os valores 5%, 15% e 25% também são calculados em relação ao rotulado da substância ativa.(UNITED STATES PHARMACOPOEIA 28, 2005)

1.8- O LABORATÓRIO:

O Laboratório oficial tem como principal função a avaliação analítica dos medicamentos para fornecer subsídios e elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária. Como órgão de controle oficial da qualidade de insumos e de proteção à saúde, o Laboratório deve manter posição neutra e objetiva que concilie os interesses e a defesa do consumidor com o desenvolvimento de uma indústria moderna e eficiente e ao mesmo tempo, forneça dados imprescindíveis à execução dos programas de vigilância sanitária, tanto no nível federal quanto nos níveis estaduais e municipais de saúde. (SILVA, 2000)

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, INCQS foi incorporado à Fundação Oswaldo Cruz por decreto federal nº 82.201 de 30/08/1978 e foi criado pelo ato da presidência da FIOCRUZ nº 044/81 em julho de 1981 em substituição ao Laboratório Central de Drogas e Medicamentos e Alimentos. A inserção administrativa do INCQS, no âmbito da FIOCRUZ, fornece-lhe a necessária isenção científica e tecnológica para o pleno desenvolvimento das suas funções de serviços aos órgãos públicos e privados. Entre seus parceiros estão a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os Laboratórios Centrais e Centros de Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. (INCQS, 2006)

O INCQS como membro integrante do Sistema de Vigilância Sanitária Brasileira, tem como sua responsabilidade as ações tecnológicas e normativas correspondentes ao controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde verificando o cumprimento da legislação. Estão no escopo de sua competência as análises laboratoriais previstas na legislação sanitária; emissão de documentos ou normas; participação em inspeção de indústrias quando convidado; avaliação de processo de registro de produtos e capacitação de recursos humanos.

Os medicamentos chegam para a análise no INCQS por apreensões fiscais, por programas de análise com a ANVISA e Vigilâncias Estaduais ou Municipais, enviados pelos Laboratórios Centrais ou para análise em processos Judiciais.

Os resultados das análises laboratoriais irão nortear as ações fiscalizadoras dando subsídios para dirimir dúvidas quanto à qualidade mínima de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária. Essas análises são realizadas de acordo com normas contidas em compêndios oficiais que contribuirão para elucidar possíveis irregularidades.

As normas oficiais devem incorporar o padrão mínimo de qualidade suficiente, no entender do Estado, para a aceitação do produto tendo em vista as tecnologias de produção em uso no País. Em termos objetivos, a norma oficial representa o risco aceitável, num dado momento, face ao conhecimento já acumulado e incorpora o reconhecimento social do risco e a necessidade de controle do mesmo. O conjunto de normas aplicadas à avaliação analítica chama-se Monografia Oficial cujo objetivo é estabelecer padrões para a tomada de decisão quanto à aceitação ou à recusa de produtos. O ensaio de dissolução está inserido na

maioria das farmacopéias vigentes (monografias oficiais), sendo requisito imprescindível no conjunto de norma. (SILVA, 2000)

Até as décadas 50/60, a análise físico-química atestava o teor adequado do fármaco e era considerada suficiente para a aprovação de um determinado lote de medicamento. Com o avanço das pesquisas científicas na área de Biofarmácia ou Biofarmacotécnica, constatou-se que a formulação farmacêutica exercia papel importante no complexo sistema que vai desde a administração do fármaco ao organismo até o momento da sua ação farmacológica específica. Esta influência seria ainda maior quando esta fórmula fosse do tipo sólida: comprimidos, cápsulas, drágeas.

O teste de dissolução visa avaliar e quantificar a liberação de uma droga a partir de um comprimido ou cápsula em condições padronizadas e por um período de tempo especificado. Este ensaio visa atender uma ou mais das seguintes funções: orientar o desenvolvimento de formulações/processos, monitorar a performance do processo de fabricação, minimizar o risco de falta de bioequivalência entre lotes, atestando a reprodutibilidade lote a lote, fazer parte da documentação para registro junto às autoridades regulatórias. O teste de dissolução é exigido para todas as formas farmacêuticas sólidas orais nas quais a absorção da substância ativa é necessária para que o produto exerça seu efeito terapêutico.

Esse teste tem fundamental importância no conjunto de medidas destinadas a verificar a conformidade do produto quanto à identidade, atividade, pureza, eficácia, segurança, inocuidade e integridade segundo as especificações mínimas de qualidade preconizadas em compêndios oficiais. Seus resultados indicam fatores que podem alterar a solubilidade e a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica com o comprometimento da biodisponibilidade. Atualmente o ensaio é utilizado também para desenvolvimento e controle de outras formas farmacêuticas tais como: suspensões, supositórios, pomadas, géis, cremes, adesivos transdérmicos, implantes, lipossomas. (MARQUES & BROWN, 2002)

Com a aprovação da Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, (BRASIL, 1999a) foram criadas as condições para a implantação de medicamentos genéricos, em consonância com normas internas adotadas pela Organização Mundial de Saúde, Europa, Estados Unidos e

Canadá. A legislação brasileira tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário comprovar a equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa. (BRASIL, 2003a) Esta Lei estabeleceu o medicamento genérico no País ressaltando a necessidade de assegurar a qualidade, segurança e eficácia do mesmo e garantir sua intercambiabilidade com o respectivo medicamento referência.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contém o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* – dissolução, pelo perfil de dissolução. (SHARGEL & YU, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). Portanto, pode ser considerada como indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la, pois o ensaio *in vivo* é soberano. As especificações de dissolução para os medicamentos genéricos são as mesmas do medicamento de referência e são confirmadas testando o desempenho de dissolução do biolote (lote utilizado para o estudo de bioequivalência). Caso a dissolução do genérico seja substancialmente diferente da dissolução do medicamento de referência e o estudo *in vivo* tenha comprovado a bioequivalência entre ambos uma especificação de dissolução diferente para o genérico pode ser estabelecida desde que baseada em uma correlação *in vitro* - *in vivo* validada. Nesse caso, esta especificação deve ser cumprida durante o tempo de permanência do medicamento genérico no mercado. (BRASIL, 2003c)

O Setor de Medicamentos para a realização das análises está dividido em dois grupos:

um grupo realiza os ensaios de teor, identificação, uniformidade de conteúdo, substâncias relacionadas e o outro grupo que realiza o ensaio de dissolução. Quando o medicamento chega ao Setor por intermédio da Sala de Amostras, verifica-se a denúncia e se esta estiver direcionada faz-se às análises requeridas, caso contrário os ensaios farmacopeicos serão realizados.

2-IMPORTÂNCIA/RELEVÂNCIA:

Do ponto de vista da Vigilância Sanitária este ensaio, que atende ao binômio eficácia e segurança, é importante por permitir verificar a correlação da quantidade de substância ativa liberada e dissolvida no meio próprio, portanto a quantidade que está disponível para a absorção em função do tempo.

Considerando que as preparações farmacêuticas orais sólidas são as formas de administração e apresentação mais utilizadas, a identificação de problemas tendo como ferramenta a avaliação analítica de resultados do teste de dissolução, permitirá fornecer dados para a execução de programas específicos visando apontar possíveis riscos sanitários.

Também se justifica o presente trabalho, como uma tentativa de nortear as ações fiscalizadoras dando subsídios para dirimir dúvidas quanto a qualidade mínima desses produtos em relação à ocorrência de falta de efeito (não liberação ou baixa liberação) ou efeito tóxico (liberação total e rápida).

Portanto, mais do que informar sobre a presença de determinada substância ativa e sua concentração, o ensaio é uma ferramenta que possibilita a verificação de possíveis correlações *in vivo* – *in vitro*, detectar desvios de fabricação, verificar a uniformidade durante a produção do lote, reprodutibilidade lote a lote e minimizar o risco de falta de bioequivalência entre lotes.

A avaliação dos resultados dos últimos 5 anos permitirá traçar um perfil deste teste no contexto dos ensaios realizados no Setor de Medicamentos, do Laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos, do Departamento de Química, do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz.

3. OBJETIVO GERAL:

Avaliação dos resultados das análises de Formas Farmacêuticas Orais Sólidas, dando ênfase ao ensaio de dissolução, no período de 2000 a 2004, com vistas a identificar possíveis fontes de agravo a saúde pública, independente de sua modalidade de análise (Fiscal, Controle, Orientação e Contra-Prova).

3.1- OBJETIVO ESPECÍFICO:

Identificar e avaliar os resultados analíticos resultantes do ensaio de dissolução;
Identificar a proporção de resultados satisfatórios e insatisfatórios;
Correlacionar os motivos de apreensão e os resultados obtidos;
Identificar as ações fiscalizadoras tomadas em consequência dos resultados obtidos;
Identificar, empresas, regiões e classes de produtos, para ações de Vigilância Sanitária, com vistas à melhoria da qualidade de produtos, visando segurança e eficácia.

4. MÉTODO / METODOLOGIA:

Foram selecionados os resultados das análises de formas farmacêuticas orais sólidas, do Programa de Medicamentos, no período de 2000 a 2004, com a ajuda do Sistema de Gerenciamento de Amostra (SGA), do Livro de registro de amostras do Setor de Medicamentos, do Livro de registro de amostras do laboratório de dissolução, do caderno dos analistas e dos Processos formados quando o medicamento entra para análise no INCQS.

Os itens consultados foram: ano, número da amostra, nome do produto, situação (amostra fechada, ou seja, com todos os ensaios realizados), forma farmacêutica, modalidade de análise, detentor (fabricante), motivo da apreensão, ensaios realizados e conclusão.

5- RESULTADOS:

Tabela 1: Amostras de medicamentos onde foram realizados os ensaios de dissolução e desintegração em relação ao total de amostras analisadas por ano e no período:

Ano	Amostras Analisadas	Teste de Dissolução	Desintegração
2000	292	77 (26,4%)	2 (0,7%)
2001	250	59 (23,6%)	6 (2,4%)
2002	335	85 (25,4%)	4 (1,2%)
2003	318	69 (21,7%)	2 (0,6%)
2004	271	65 (24,0 %)	4 (1,5%)
Total	1466	355	18

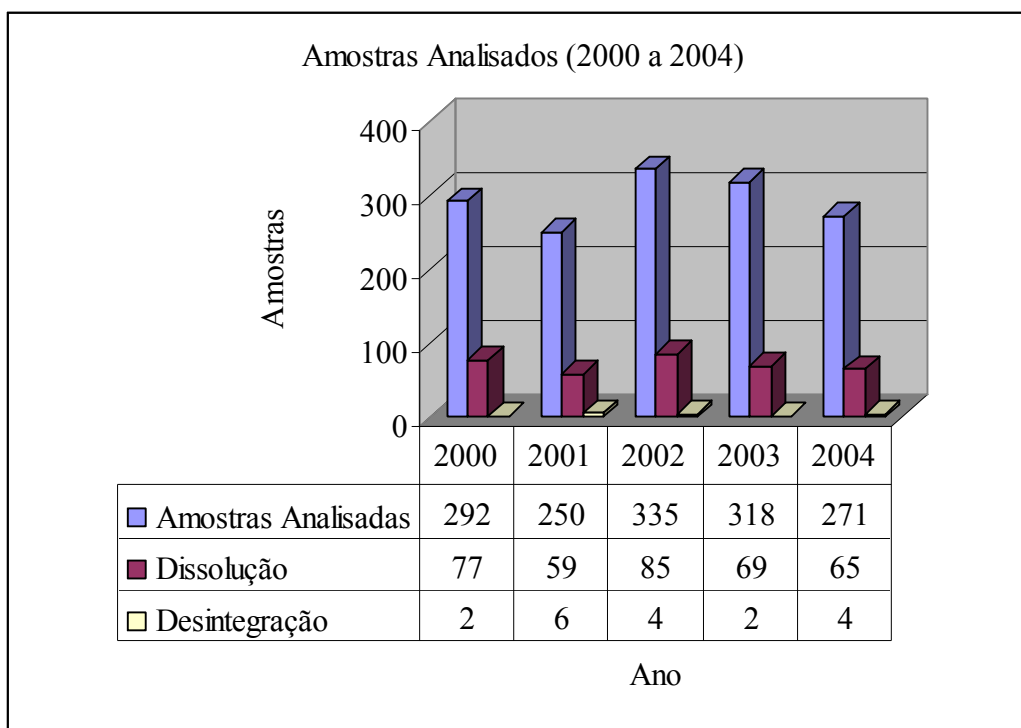


Gráfico 1: Representação gráfica da tabela 1

Observação: A Coordenação do programa de medicamentos planejou um número de análises de formas farmacêuticas orais sólidas suficiente para que a equipe de dissolução tivesse a oportunidade de liberar o resultado no prazo determinado.

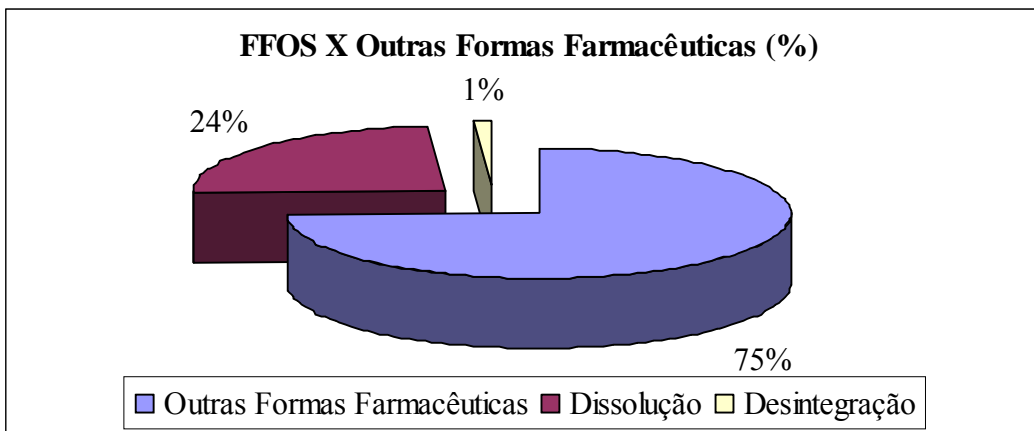


Gráfico 2: Porcentagem de medicamentos analisados: Formas Farmacêuticas orais sólidas (ensaio de dissolução e desintegração) e Outras formas farmacêuticas.

Tabela 2: Resultados das análises dos ensaios de dissolução no período de 2000 a 2004 de acordo com a Avaliação Final:

Avaliação Final (Amostras Aprovadas, Reprovadas e Não Se Aplica):

Ano	2000	2001	2002	2003	2004
Aprovadas	58	51	74	61	56
Reprovadas	19 (25%)	8 (14%)	11 (13%)	8 (12%)	9 (14%)
Contra Prova	4	1	1	0	2
Correlativo	1	2	2	1	0
Não se aplica	0	0	2	0	1

Obs: As amostras que apresentaram resultados: “Não se Aplica” são referentes a estudo colaborativo e para efeito deste trabalho não serão computadas.

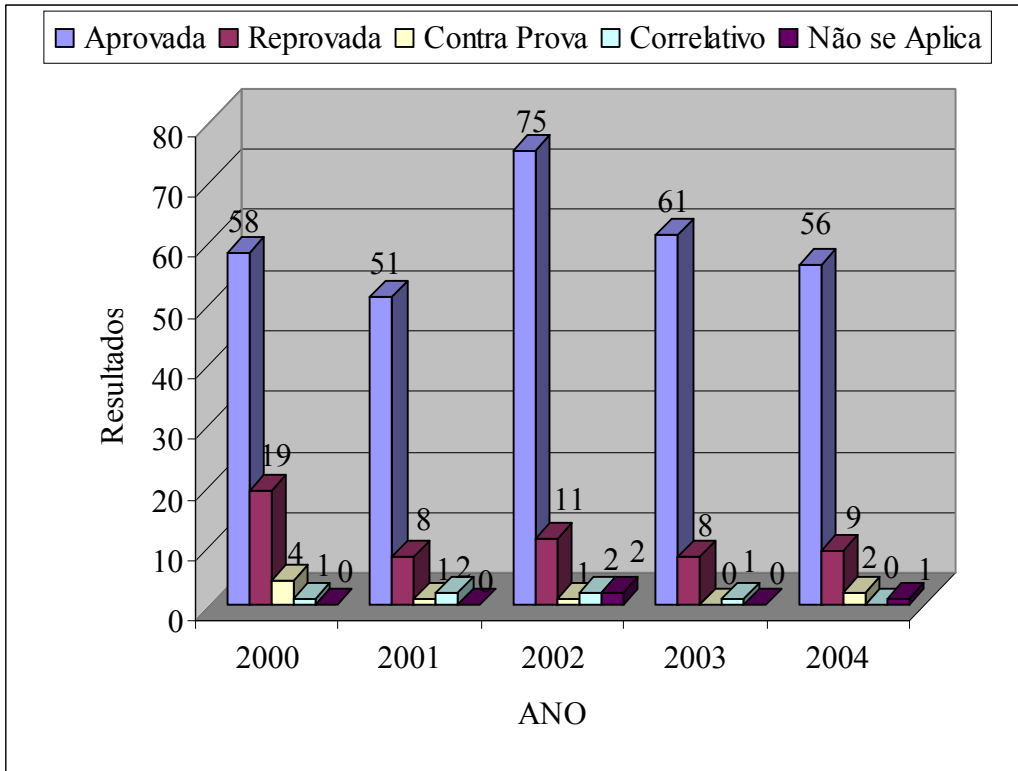


Gráfico 3 – Representação gráfica dos resultados dos ensaios de dissolução em relação a cada ano.

Tabela 3 – Relação das Substâncias Ativas reprovadas no período de 2000 a 2004 com o Motivo da apreensão:

Substância Ativa	Motivo de Apreensão	Ano
Ácido acetil salicílico	Alteração do odor	2004
Albendazol	Para aferir padrão de identidade e qualidade	2000
Atenolol	Pacientes inscritos no programa de hipertensão relataram que o produto não faz efeito	2001
Captopril	Alterações Organolépticas (odor e sabor)	2000
Carbamazepina	Programa de monitoramento de medicamentos	2001
Cimetidina	Programa da Secretária Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Programa de monitoramento	2000; 2004
Claritromicina	Programa de monitoramento	2004
Clofazimina	Alterações organolépticas (cor, cheiro e sabor)	2003
Cloridrato de diltiazem	Análise de cardiotônicos do Inmetro	2000
Diclofenaco Sódico	Sinais de impureza	2001
Estrogênios	Não consta motivo de apreensão	2002
Fenobarbital	Ausência de efeito. Solicitado ensaio de dissolução	2000
Fluoxetina	Não consta motivo da apreensão	2003
Furosemida	Produto não faz efeito	2000
Gliclazida	Fazer dissolução	2004
Isoniazida	Produto não apresenta o efeito terapêutico desejado	2002
Isotretinoína	Não consta motivo da apreensão	2002; 2003
Levonorgestrel	Para aferir padrão de identidade e qualidade	2000
Levotiroxina Sódica	Suspeita de falta de princípio ativo	2000; 2001
Losartan Potássico	Não consta motivo da apreensão	2000
Nifedipina	Não consta motivo da apreensão	2000; 2001
Norfloxacin	Suspeita de neficácia Não apresenta resposta clínica	2001; 2004
Omeprazol	Produto apresenta reações adversas	2000
Prednisona	Suspeita de características organolépticas alteradas, Não consta motivo de apreensão	2000; 2003
Ranitidina	Forte cheiro ao macerar o produto. Odor de estragado	2003
Rifampicina	Produto não apresenta o efeito terapêutico desejado	2002

Tabela 4 - Relação de Substâncias Ativas reprovadas no período de 2000 a 2004.

Substância Ativa	Ano	Quantidades
Ácido Acetilsalicílico	2004	1
Albendazol	2000	1
Atenolol	2001	3
Captopril	2000	2
Carbazepina	2001	1
Cimetidina	2000 e 2004	2 +1
Claritromicina	2004	2
Clofazimina	2003	1
Cloridrato de diltiazem	2000	1
Diclofenaco sódica	2001	1
Estrogênios	2002	1
Fenobarbital	2000	4
Fluoxetina	2003	1
Furosemida	2000	1
Gliclazida	2004	4
Isoniazida	2002	1
Isotretinoína	2002, 2003	8 + 2
Levonorgestrel	2000	1
Levotiroxina sódica	2000 e 2001	1 + 1
Losartan potássico	2000	2
Nifedipina	2000, 2001	2 +1
Norfloxacino	2001, 2004	1 + 1
Omeprazol	2000	1
Prednisona	2000, 2003	1 + 1
Ranitidina	2003	3
Rifampicina	2002	2

Obs: 19 produtos em 2000, 08 produtos em 2001, 12 produtos em 2002, 08 produtos em 2003 e 9 produtos e 2004.

Tabela 5: Relação dos fabricantes que obtiveram amostras reprovadas por ano e a incidência de reprovação (55 produtos e 56 substâncias ativas)

Indústrias	Substâncias Ativas e incidência por ano
1- A	Levotiroxina sódica (2000); Levotiroxina sódica (2001). = 2
2- B	Atenolol (2001) = 1
3- C	Claritromicina (2004) = 2
4- D	Nifedipina (2001) = 1
5- E	Cloridrato de diltiazem (2000) = 1
6- F	Fluoxetina (2003) = 1
7-G	Captopril (2000) = 2
8-H	Losartan Potássico (2000) = 2
9- I	Ranitidina (2003) = 3
10- J	Fenobarbital (2000) = 4
11- K	Cimetidina (2000) = 2
12- L	Carbamazepina (2001) = 1
13- M	Norfloxacino (2004) = 1
14- N	Albendazol (2000); Atenolol (duas 2001);diclofenaco sódico (2001) = 4
15- O	Omeprazol (2000); Norfloxacino (2001); Ac. acetilsalicílico (duas 2004) = 4
16- P	Estrogênios (2002) = 1
17- Q	Gliclazida (2004) = 2
18- R	Nifedipina (2000) = 2
19- S	Clofazimina (2003) = 1
20- T	Levonorgestrel (2000) = 1
21- U	Isotretinoína (oito amostras 2002); (duas mostras 2003) = 10
22- V	Furosemida (2000) = 1
23- X	Prednisona (2000) = 1
24- Y	Gliclazida (2004) = 2
25-W	Isoniazida (2002) e Rifampicina (duas amostras 2002) = 3
26- Z	Prednisona (2003) = 1

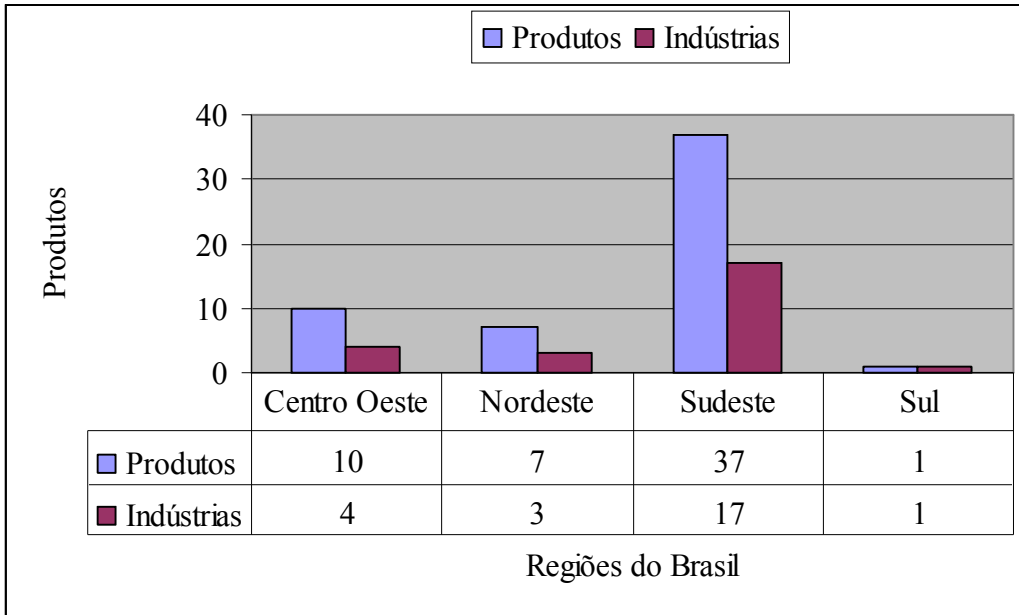


Gráfico 4 – Distribuição das Empresas que apresentaram produtos reprovados nas Regiões do Brasil e a quantidade dos produtos reprovados no período de 2000 a 2004.

Tabela 6 –Distribuição dos Produtos reprovados segundo Indicação Terapêutica no período de 2000 a 2004 (55 produtos e 56 substâncias ativas) e a incidência de reprovação:

Indicação Terapêutica	Incidência Reprovação
Antiacne	10
Anti-hipertensivo	10
Anticonvulsivante	5
Diurético	5
Antibacteriano	4
Antidiabético oral	4
Antiúlceras pépticas	4
Antiinflamatório	3
Tuberculostático	3
Hormônio (tireoidiano)	2
Analgésico	1
Antidepressivo	1
Anti-helmíntico	1
Hansenostático	1
Hormônio (anticoncepcional)	1
Hormônio (antimenopausa)	1

6-DISCUSSÃO:

A maioria dos produtos em que foram realizados os ensaios de dissolução é Análise Fiscal. Também foram recebidas para análises amostras de Orientação, não prevista na legislação, advindas do Judiciário e de LACENS impossibilitados de realizar as análises. Estas amostras são coletadas de modo inadequado e no caso de reprovação só servirá como indicador para a Vigilância Sanitária realizar uma inspeção na Indústria ou coletar amostras segundo os procedimentos preconizados para aí sim, ser feito à análise segundo a legislação.

No ano de 2000 observaram-se dois casos de análise de orientação, um do poder judiciário e outro a pedido do LACEN – RS, por suspeita quanto ao princípio ativo, apresentando resultado satisfatório.

Em 2001 houve uma análise de orientação, proveniente de uma farmácia de manipulação apresentando resultado insatisfatório no ensaio de dissolução.

Em 2002 o laboratório de dissolução recebeu quatro amostras de orientação tendo como substância ativa Estrogênios conjugados encaminhados por um LACEN impossibilitado de fazer a análise. As análises foram realizadas e as amostras foram aprovadas. Também foram recebidas seis amostras de um contraceptivo oral por solicitação do Ministério Público, cujos produtos foram aprovados. Adicionalmente um medicamento do Programa Z da ANVISA requerido o ensaio de dissolução foi aprovado.

No ano de 2003, somente uma amostra de hormônio advinda de um mandato judicial que foi aprovada no ensaio de dissolução.

Em 2004 não houve nenhuma entrada desta modalidade de análise.

No período em estudo (2000 a 2004) num total de 355 amostras enviadas para dissolução 15 foram da modalidade Orientação, ou seja, ficou a margem da legislação embora tivesse a finalidade de orientar e direcionar algum tipo de ação da VISA. Sugere-se que durante a consulta para a realização dessas análises se oriente para que a VISA local seja procurada e a legislação seguida.

Verificou-se em 2002 um aumento no número de amostras devido à realização de Programa de Monitoramento de Medicamentos Genéricos, Programa de Monitoramento da

Qualidade de Produtos e Programa Z, Fase III, validação laboratorial. Nos demais anos verificou-se pouca variação (Tabela 1 e Gráfico 1). A realização de Programas é importante, pois o laboratório pode preparar antecipadamente sua capacidade analítica organizando o laboratório segundo a disponibilidade de analistas, metodologias validadas e aparelhos. Tem-se que verificar e definir as prioridades dos produtos a serem investigados para que a Vigilância Sanitária possa exercer o seu papel e conseqüentemente obter respostas mais rápidas.

A tabela 1 apresenta a distribuição do ensaio de dissolução mantendo-se em uma faixa de 20% a 25% e o teste de desintegração com maior resultado em 2001 quando chegou a 2,4%. Este teste só é realizado quando não existe nas monografias oficiais o ensaio de dissolução para a substância ativa em questão.

A seguir, no (Gráfico 2) observa-se que 373 dos produtos, ou seja, 25% do total dos 1466 produtos analisados foram direcionados para a realização do ensaio de dissolução (355) e do teste de desintegração (18). Verifica-se que as formas farmacêuticas orais sólidas correspondem à cerca de 25% das formas farmacêuticas que chegam ao laboratório para análise excluindo as formas manipuladas em que este ensaio ainda não está legalmente definido e nem se dispõe de requisitos técnicos para avaliação.

Na tabela 3 observa-se uma sensível redução no percentual de amostras reprovadas de 2000 a 2001 de 25 % para 14% e a manutenção deste índice nos anos seguintes (gráfico 4).

Com a aprovação Lei nº 9787 de 10/02/99 (BRASIL, 1999a) que estabelece as bases legais para registro de medicamentos genéricos no País com requisitos essenciais relativos a esta categoria, à inclusão da RDC 391/99 (BRASIL, 1999b) regulamento técnico para medicamento genérico com exigências de teste de bioequivalência e equivalência farmacêutica para a concessão de registro inserindo pela primeira vez no Brasil a dissolução de medicamentos no contexto legal, assumindo papel fundamental na comprovação da equivalência farmacêutica entre o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência indicado pela ANVISA no caso de formas farmacêuticas sólidas (BRASIL, 1999b), e embora o ensaio de dissolução já estivesse fazendo parte da

Farmacopéia Americana desde 1970 (USP XVIII, 1970) e da Farmacopéia Brasileira desde 1988 (FB, 1988) como metodologia geral, só a partir das guias inseridas na Legislação a Indústria começou a se mobilizar em relação ao ensaio.

No ano de 2000 foram realizadas quatro contra provas que confirmaram os resultados das análises fiscais. Nos anos de 2001 e 2002, somente uma empresa pediu contra prova, confirmando o resultado da análise fiscal. Em 2003 não houve nenhum pedido de contra prova e em 2004 apenas 2 pedidos com a confirmação do resultado da análise fiscal. O baixo número de solicitação de análises de contra prova confirmam a confiança nos resultados institucionais em que as empresas se abstêm do exercício do contraditório ou reconhecem que seus produtos apresentavam problemas.

Após a emissão de laudo final, laudos que complementem ou laudos de correção são correlativos, em virtude disto na tabela 3, no ano de 2000, um correlativo em que o produto (cloridrato de diltiazem), reprovado em dissolução por análise segundo a metodologia da USP 24 (2000) foi refeito, pois o fabricante utilizava a metodologia da USP 22 (1990) para liberar o lote que havia sido fabricado em novembro de 1999.

A metodologia da USP 22 (1990) descreve o ensaio de dissolução de um ponto, ou seja, a coleta da alíquota é feita no tempo de 45 minutos e o critério de aceitação é não menos que 75% do declarado neste tempo. A metodologia da USP 24 (2000) descreve um ensaio de dissolução de 2 pontos: uma coleta da amostra em 30 minutos e outra em 3 horas e os critérios de aceitação de $Q \leq 60\%$ em 30 minutos e $Q \geq 80\%$ em 3 horas. Na época comunicação com a responsável por editar os métodos de dissolução na USP, Margareth R.C.Marques*, respondeu: “Antes que qualquer modificação, inclusão ou exclusão em qualquer monografia ou capítulos gerais da USP se torne oficial, o texto modificado é publicado na revista Pharmacopeial Forum para comentários públicos, sendo explicada as razões e justificativas para a mudança”, acrescentando que “esta modificação foi necessária a fim de verificar “dose dumping”, incluindo assim o tempo de 30 minutos.

* MARQUES, M.R.C. (Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia) – Comunicação Pessoal, 2000.

No caso da substância ativa em questão existem indicações na literatura de absorção variável ao longo do trato intestinal fazendo com que seja mais bem absorvida nas regiões distais do intestino delgado; desta forma uma liberação muito rápida não é desejável existindo na literatura relatos de reações adversas quando isto acontece.”

Após várias reuniões com a empresa e a ANVISA foi levado em consideração à data de fabricação do produto e o método de análise da USP XXII (USP, 1990) por estar inserido no registro e o fato da empresa se comprometer com a ANVISA em estudar e revisar a sua metodologia de análise. Realizada a análise segundo USP XXII (USP, 1990) foi aprovado o produto e emitido laudo correlativo.

Em 2001 foram dois correlativos: o primeiro (carbamazepina), a dissolução na USP 23 (USP,1995) era de um só ponto e na USP 24 (USP, 2000) foi modificado para dois pontos. Também neste caso a liberação do lote (fabricação em 02/2001) havia sido em concordância com o método da USP 23 (USP, 1995) contido no registro. O INCQS desconhecia o método de registro. Realizado o ensaio segundo esta metodologia o produto foi aprovado. A ANVISA foi informada e também estabeleceu o compromisso com a empresa de rever a metodologia do produto. O segundo correlativo foi aberto por problema no SGA que fechou a amostra impossibilitando os analistas de inserir os resultados.

Em 2002, dois correlativos do mesmo produto (isotretinoína) foram abertos, sendo o primeiro para correção de erro na apresentação do produto e o segundo para correção do número do lacre da amostra testemunho.

Em 2003, um correlativo foi aberto, pois o produto, um contraceptivo oral enviado pelo Tribunal de Justiça, foi analisado duas vezes sendo aprovado. Isto se deu porque o Juiz anulou o primeiro resultado, pois queria que o reclamante ou pessoa de sua confiança estivesse presente durante a realização dos ensaios.

Os produtos apresentando conclusão: “Não se aplica”, de 2002 são de estudos colaborativos com a Farmacopéia Americana para o estabelecimento da faixa de liberação dos comprimidos calibradores usados para a adequação do equipamento de dissolução e o

produto de 2004 foi análise realizada por um LACEN e encaminhada pelo Instituto a ANVISA.

Nas tabelas de números 4 e 5 são apresentadas as substâncias ativas cujos produtos foram reprovados no ensaio de dissolução com os respectivos motivos de apreensão durante os cinco anos pesquisados. No ano de 2000, foram 19 produtos contendo doze substâncias ativas diferentes. Estes produtos obtiveram resultados reprovatórios, confirmando algumas das denúncias. A ausência de motivo da apreensão ou a sua descrição deficiente prejudicam o direcionamento da análise para os problemas apresentados pelos produtos.

Em 2001, seis substâncias ativas contidas em 8 produtos analisados foram reprovadas. Vários foram os motivos da apreensão e em somente um produto não consta o motivo da denúncia. Para o Atenolol, Levotiroxina sódica e Norfoxacino as denúncias foram confirmadas com o resultado insatisfatório.

No ano 2002, quatro substâncias ativas contidas em doze produtos foram reprovadas, sendo que em dois destes o motivo de denúncia foi o produto não apresentar o efeito terapêutico desejado e nos produtos restantes não constavam os motivos da apreensão. Três empresas detentoras dos produtos não questionaram o resultado do Instituto. Porém a empresa detentora dos outros produtos (isotretinoína) questionou o resultado do INCQS e requereu a contra prova de uma das amostras reprovadas.

Durante a análise Fiscal foi verificado que o método de dissolução do produto contendo esta substância ativa não estava inscrito em nenhuma Farmacopéia, sendo solicitado o método ao fabricante e a ANVISA. Realizadas as análises, alguns dos produtos apresentaram resultados reprovatórios, ficando desse jeito reprovados. A empresa solicitou contra prova e realizada a análise o resultado foi mantido. Como vários lotes haviam sido reprovados em dissolução e uniformidade de conteúdo, foi enviado a ANVISA juntamente com os laudos um relatório técnico. Ainda em 2003 chegaram dois produtos para análise que foram reprovados, não havendo contestação da empresa. Este laboratório foi inspecionado e só agora em 2005 foi apreendido o produto para análise no INCQS, não tendo sido esta ainda realizada.

Em 2003, cinco substâncias contidas em oito produtos foram analisadas sendo que em quatro dos produtos não constava o motivo da apreensão e nos outros quatro o motivo eram alterações organolépticas. Não havendo nenhuma alteração no aspecto o Instituto tem por norma prosseguir na realização das análises previstas em compêndios oficiais. Os produtos foram reprovados em dissolução e nenhuma das empresas pediu contra prova.

Na tabela 8, ano de 2004, cinco substâncias ativas contidas em 9 diferentes produtos foram analisadas e os motivos de apreensão foram: três de produtos inseridos em programa de monitoramento de medicamentos (cimetidina e claritomicina – fiscal e contra prova), o ácido acetil salicílico por alteração de odor e o norfloxacino por não apresentar resposta clínica. Os demais (quatro) vieram apenas para fazer dissolução.

A empresa de um dos medicamentos que fazia parte do programa de monitoramento de medicamentos discordando da reprovação pediu contra prova nos ensaios de dissolução e uniformidade de conteúdo. Na contra prova o resultado da dissolução repetiu (insatisfatório) e o resultado da uniformidade de conteúdo não (satisfatório). Como o primeiro resultado da uniformidade apresentou um desvio padrão relativo alto podemos deduzir que o produto estaria com algum problema de natureza farmacotécnica. Em ata a empresa alegou que “obteve resultados satisfatórios em todos os ensaios e que o resultado insatisfatório para o ensaio de dissolução foi em decorrência da inobservância dos cuidados de armazenamento do produto no local onde foi coletado.”

Os produtos encaminhados especialmente para a realização do ensaio de dissolução (gliclazida), tiveram os resultados insatisfatórios bastante questionados, varias análises foram realizadas em diferentes laboratórios (REBLAS) dando diferentes resultados (sat/insat). Um ensaio realizado com o produto de referência de produção francesa obteve resultado satisfatório (aprovado), no tempo requerido para esta forma farmacêutica em nossos laboratórios. Por outro lado estudos de bioequivalência para o genérico que estavam sendo realizados em outra instituição com o produto, não estavam obtendo biodisponibilidade adequada. O fato foi comunicado a ANVISA. Após mais duas

reprovações no ensaio de dissolução a ANVISA, em junho de 2004 publica a resolução determinando a interdição cautelar do produto em todo o território nacional.

A tabela 5 mostra uma relação das substâncias ativas reprovadas no período de 2000 a 2004. As mais reprovadas foram: fenobarbital 4 produtos, atenolol 3 produtos, isotretinoína 10 produtos, ranitidina 3 produtos e gliclazida 4 produtos, produtos críticos pela possibilidade de danos a saúde.

Foi verificada com a ajuda do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) a relação dos fabricantes que tiveram produtos reprovados e a incidência de reprovação por ano (Tabela 6). Em vinte e seis empresas com produtos reprovados, a empresa U foi à empresa com maior número de reprovações: 8 produtos no ano de 2002 e dois produtos em 2003, enquanto as empresas N e O apresentaram maior número de substâncias ativas reprovadas, ocorridas em anos diferentes.

O gráfico 5 representa a distribuição das Indústrias com produtos por regiões do Brasil e o sudeste apresenta o maior número de empresas com o maior índice de reprovação de produtos. Na tabela 6 verifica-se a reincidência de uma empresa sendo reprovada em mais de um produto, em mais de uma substância ativa e em anos diferentes, demonstrando a pouca efetividade das ações de Vigilância Sanitária. Independentemente da região a proporção de produtos reprovados pelos respectivos produtores se mantém.

A tabela 7 apresenta a distribuição dos produtos segundo a indicação terapêutica no período de 2000 a 2004 com cinquenta e seis substâncias ativas e cinquenta e cinco produtos. As maiores incidências de reprovação foram de anti-hipertensivo e de antiacne com dez produtos reprovados. A seguir cinco anticonvulsivantes, cinco diuréticos, quatro hormônios, quatro antibacterianos, quatro antidiabéticos orais, quatro antiúlceras pépticas, três antiinflamatórios, dois tuberculostáticos, um hansenostático, um antidepressivo, um analgésico e um antihelmíntico. Esta tabela aponta classes terapêuticas a serem inseridas nos programas de monitoramento da qualidade de medicamentos pelo risco que representam.

7-CONCLUSÃO:

Apesar das Formas Farmacêuticas Oraís serem as mais populares representam apenas $\frac{1}{4}$ (25%) dos medicamentos analisados sendo reprovados cerca de 15% destes no ensaio de dissolução. Fato grave que implica diretamente na eficácia e segurança dos medicamentos, principalmente pelas classes, princípios ativos reprovados e reincidência de produtores.

Foi constatada dificuldade na obtenção de dados dos campos selecionados no Sistema de Gerenciamento de Dados (SGA), que não estavam preenchidos, como por exemplo a “Forma Farmacêutica”. A disponibilização de pessoa treinada seria importante.

Considerando o número de análises de amostras da modalidade orientação, não prevista na legislação, sugere-se informar aos LACENS e Poder Judiciário para a coleta fiscal. Esclarecer que a execução de ensaio em amostra fiscal para LACEN não deve ser orientação mas mantido o caráter fiscal original e que os processos no Poder Judiciário são independentes mas complementares aos de Vigilância Sanitária e não a sua substituição.

Ficou evidenciado que o laboratório deveria dispor das metodologias analíticas constantes dos processos de registros de medicamentos para agilizar as análises, avaliar os métodos e dirimir dúvidas.

Os termos de apreensão não apresentam dados suficientes para a condução das análises pelo laboratório analítico, o que dificulta a investigação da denúncia. O motivo da apreensão é fundamental para orientar e diferenciar a abordagem laboratorial. Sugere-se o treinamento das VISAS e reformulação dos termos de apreensão.

A construção de tabelas utilizando os resultados dos dados analíticos existentes é útil na geração de programas específicos em vigilância sanitária por classes terapêuticas, princípios ativos e empresas com maior índice de reprovação.

Verificou-se que o baixo índice de formas farmacêuticas orais sólidas analisadas (25%) ao longo dos anos deveu-se a limitação da demanda nos programas por falta de capacidade analítica: número de técnicos e equipamentos.

8- PERSPECTIVAS:

1 – Seria necessário investir na formação de pessoal principalmente dos LACENS para diminuir a demanda do INCQS de modo a que ele pudesse avaliar métodos de registro e desenvolver pesquisas.

2 – Discutir os dados que contém o SGA, sistema de alimentação e coleta, disponibilizando treinamentos.

3 – Sugerir a ANVISA programas recorrentes das substâncias ativas reprovadas com inspeção das indústrias e cumprimento dos preceitos legais.

4 – Verificar e discutir com a ANVISA forma de agilização da entrega das metodologias existente no registro dos produtos.

5 – Estabelecer uma abordagem para as denúncias e motivos de apreensão considerando a reestruturação do Termo de Apreensão juntamente com os laboratórios oficiais, VISAS e ANVISA de maneira a poder atender as necessidades específicas de cada esfera no processo investigativo.

9-REFERÊNCIAS:

1-ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação Controlada**. 6ª ed., Ed. Premier, p. 32-47, 2000a.

2-ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação Controlada**. 6ª ed., Ed. Premier, p. 245-263, 2000b. .

3-BRASIL. Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n º 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 fev. 1999. Seção 1, p.1.

4-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 391, de 09 de agosto de 1999. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília 10 agosto 1999b.

5-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003a.

6-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003b.

7-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 901, de 29 de maio de 2003. “Guia para ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais e liberação imediata, (FFSOLI)”. **Diário oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003c.

8-BRITISH Pharmacopoeia 2000, London: Her Majesty’s Satationery Office, 2000. 1 v.

9-CÁRCAMO, E.C. **Cinética de dissolução de medicamentos**. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, Washington, 1981. p. 103.

10-FARMACOPÉIA Brasileira (FB), 4ª edição, parte I, Atheneu Editora São Paulo Ltda, 1988.

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

12-HANSON, R.; GRAY, V. **Handbook of dissolution testing**. 3ª ed., Dissolution Technologies, Incorporated, Delaware, 2004.p. 199.

13-HIR A. LÊ **Noções de Farmácia Galênica**, 6ª ed., Organização Andrei Editora Ltda, 1997.

14-**INSTITUTO NACIONAL de CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. Apresentação história do instituto**, disponível em: www.incqs.fiocruz/interna.htm. Acesso em 9 mai. 2006.

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

16-MARQUES, M.R.C. **Dissolução, Palestra Equifarma**, Rio de Janeiro, 2004 Comunicação Pessoal.

17-PHARMACOPEIAL FORUM, Pharmacopaeial Forum, 3: 216 – 219 (1977).

18-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 18 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1970.

19-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 19 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1975.

20-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 20 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1980.

21-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 21 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1985

22-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 22 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1990.

23-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 23 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 1995.

24-PHARMACOPOEIA of the United States of America. 24 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 2000.

25- PHARMACOPOEIA of the United States of America. 25 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 2002.

26- PHARMACOPOEIA of the United States of America. 26 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 2003.

27- PHARMACOPOEIA of the United States of America. 27 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 2004.

28- PHARMACOPOEIA of the United States of America. 28 rd. Washington , Dc: Pharmacopeial Convention, 2005.

29-SHARGEL, L. &YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4^a ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768 p.

30-SILVA, A.C.P.O **Laboratório Oficial na Avaliação Analítica**. In: Rosenfeld, S. org. Fundamentos da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 271-301.

31-Skoug, J.W.;Halstead, G.W.; Theis, D.L.; Freeman, J.E.; .Fagam, D.T.; e Rohrs, B .R.
Roteiro para Desenvolvimento e Validação do Teste de Dissolução em Formas Farmacêuticas Sólidas para Uso Oral. Pharmaceutical Technology, Brasil, p.34-43, 1997.

32-STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D.
Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. Rev. Bras. Cien. Farm., São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

33-WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority.** Geneva: [s.n.], 1999.