



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018009093-3 A2



* B R 1 0 2 0 1 8 0 0 9 0 9 3 A 2 *

(22) Data do Depósito: 04/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 16/11/2021

(54) Título: MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE PÓS E APARATO DISSOLUTOR

(51) Int. Cl.: G01N 33/15; B01F 1/00; B01F 13/08.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) Inventor(es): MAX SEIDY SAITO; KELLY CRISTINE ZATTA; SILVIA S. GUTERRES; ADRIANA RAFFIN POHLMANN.

(57) Resumo: MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE PÓS E APARATO DISSOLUTOR. A presente invenção descreve um método de dissolução de pós e um aparato de dissolução capaz de conduzir o presente método. Especificamente, a presente invenção compreende um método que envolve uma etapa de preparação de um pó coeso por meio de etapas de prensagem, onde a utilização do pó coeso no aparato dissolutor exclui a necessidade de uma cápsula gelatinosa dura ou aditivos no meio de dissolução, que ocasionam variações nos resultados de dissolução. A presente invenção e situa nos campos do desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE PÓS E APARATO DISSOLUTOR

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve um método de dissolução de pós e um aparato de dissolução capaz de conduzir o presente método. O método envolve a formação de um pó coeso que dispensa a utilização de capsulas de gelatina dura ou outros meios de confinamento ou a utilização de aditivos no meio de dissolução. A presente invenção se situa nos campos do desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos.

Antecedentes da Invenção

[0002] O controle de qualidade durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos é de suma importância para garantir sua segurança e eficácia (Ansel et al. 2000; Kesic, 2009), cujas determinações são reguladas pela Agência Nacional de Medicamentos (ANVISA) que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano (RDC nº 17/2010, ANVISA). A fase biofarmacotécnica tem por objetivo determinar o perfil de liberação do fármaco a partir do medicamento, podendo estimar posteriormente sua absorção in vivo (Aguilar et al. 2005), visto que a absorção é fator dependente da quantidade de fármaco solúvel (Araújo et al. 2010). Desse modo, a realização de ensaios de dissolução em diferentes condições fisiológicas simuladas é de grande relevância para garantir os efeitos terapêuticos desejados, e assim, a qualidade biofarmacêutica.

[0003] Adicionalmente, nos deparamos com a problemática que versa sobre a produção de sistemas carreadores de micro- e nanopartículas na forma de formas farmacêuticas pulverulentas. Muitos dos métodos e equipamentos disponíveis para estudos de caracterização não são compatíveis com esta tecnologia no sentido de quão realista são quanto a limites de detecção e quantidade de insumo necessário, visto que em sua maioria, tais sistemas

carreadores são desenvolvidos com concentrações de fármaco significativamente baixas, e muitas vezes, em pequenas quantidades devido limitações da produção em escala de bancada e o alto custo associado.

[0004] Um exemplo disso são os dissolutores, visto que sua aquisição pode ser de aproximadamente 12 mil dólares, dependendo do fabricante, além dos custos para aquisição dos diferentes tipos de acessórios para implementação no aparato, podendo superar o valor de 15 mil dólares. Por se tratar de equipamentos de ponta com alta qualificação, o alto custo para obtenção e manutenção os torna inacessíveis principalmente para laboratórios de pesquisa de pequeno porte ou vinculados a universidades. Sabe-se que o teste de dissolução consiste em uma ferramenta de suma importância para o controle de qualidade de produtos em desenvolvimento, contudo este é apenas um dos inúmeros testes a serem realizados, e trabalhos desta natureza requerem diferentes análises para sua eficiente caracterização. Além de disso, há o custo associado a compra de fármacos e excipientes de grau farmacêutico com alta pureza, e o tempo demandado para a obtenção de sistemas tecnológicos. Estes dados reforçam a problemática da utilização de aparatos convencionais que necessitam de grande quantidade de amostra, que se mostra inviável, dificultando o progresso da pesquisa.

[0005] Um dos grandes problemas detectados no estado da técnica se referem ao ensaio de dissolução de formulas farmacêuticas que no estado de pó flutuam e/ou floculam durante o ensaio, interferindo nos resultados obtidos, uma alternativa para desviar deste problema é a introdução do fármaco em pó no interior de um meio de confinamento, como por exemplo, gelatina dura, porém os meios de confinamento podem interagir com o fármaco, dependendo de sua natureza, causando alteração nos resultados dos ensaios.

[0006] Formas farmacêuticas sólidas requerem atenção especial, pois sua biodisponibilidade pode ser afetada significativamente por diversos fatores, como a solubilidade do fármaco, excipientes das formulação e técnicas de produção empregadas (Serajuddin, 1999; Khadka et al. 2014; McClements &

Xiao, 2014; Kuentz, Holm & Elder, 2015). Entretanto, os métodos farmacopeicos aceitos oficialmente apresentam algumas limitações na execução do ensaio para pós secos, e o principal refere-se a problemas de interação cruzada, formando ligações covalentes entre o fármaco e/ ou excipientes da formulação com os componentes de fabricação das cápsulas de gelatina dura, as quais são comumente utilizadas como reservatórios.

[0007] A literatura apresenta uma gama de estudos que relatam tal incompatibilidade para diversos fármacos desde os anos 70, como cloranfenicol, tetraciclina e ampicilina (Khalil et al., 1974; York, 1977; Mohamad et al., 1986; Georgarakis et al., 1988), a qual continua até os dias atuais sem uma solução eficiente. Duconseille e colaboradores (2014) em extensa revisão, cita que aldeídos, iminas, cetonas, sacarídeos (como glucose), corantes (FD&C Red No. 3 ou 40 e Blue No. 1), carbonato de cálcio, peróxido de hidrogênio, ácido sulfônico, carbodiimidas, benzeno e estabilizadores presentes em fármacos e formulações farmacêuticas ocasionam a interação cruzada. Além disso, Singh e colaboradores (2002) relata que a interação cruzada da cápsula de gelatina dura forma uma película fina, dura e insolúvel em água, atuando como uma barreira e restringindo a liberação da forma farmacêutica contida. Outros exemplos de fármacos com interação cruzada com cápsulas de gelatina dura são descritos na revisão de Singh et al. (2002), como amoxicilina, cloranfenicol, nitrofurantoína, gemfibrozil, fármacos hidrofóbicos, etodolaco, acetaminofeno e fármacos pouco solúveis em água.

[0008] Digenis e colaboradores (1994) mencionam que alguns fármacos podem formar ligação químicas inespecíficas com cápsulas de gelatina dura, levando a uma dissolução incompleta dos componentes da forma farmacêutica sólida e liberação insuficiente do fármaco, e no caso de ensaios de bancada, um resultado falso. Adicionalmente, Ofner e colaboradores (2001) comenta sobre a exposição de cápsulas de gelatina dura com formaldeído (presente em algumas formas farmacêuticas sólidas) e também sobre condições de stress (alta temperatura e umidade), relatando que também é possível haver interação

cruzada entre os próprios elementos da cápsula de gelatina dura, corroborando com a problemática acima citada. Além dos estudos mencionados, muitos outros casos são relatados na literatura, os quais tornam evidente a relevância da problemática detectada e a urgente necessidade de desenvolver uma metodologia capaz de superar esta imitação e viabilizar a execução do ensaio de solubilidade que se faz indispensável neste processo.

[0009] Outro problema inerente às metodologias habitualmente utilizadas refere-se a formas farmacêuticas sólidas que contenham em sua composição excipientes intumescentes (ex. hidroxipropil-metil-celulose e poloxamer), impedindo que a forma farmacêutica fique totalmente submersa no meio de dissolução. Marques (2014) demonstra a utilização de enzimas no meio de dissolução e utilização de cápsulas de HPMC (hidroxipropil-metilcelulose) para minimizar os problemas relacionados a interação da formulação farmacêutica com a cápsula de gelatina dura. Adicionalmente, se o meio de dissolução apresentar surfactantes, pode ser apropriado realizar um pré-tratamento (incubação) das cápsulas de gelatina dura e enzimas, e, após, adição do surfactante. Esse método é descrito pelo FDA (Food and Drug Administration U.S.A, database de métodos de dissolução). Embora sejam abordagens recomendadas pela USP (United States Pharmacopeia), há diversas problemáticas relacionadas com o resultado. Enzimas e/ou pré-tratamento do meio podem modificar o mesmo e originar resultados não reprodutíveis ou incompatíveis com resultados *in vivo*, e a utilização de cápsulas de HPMC para formas farmacêuticas sólidas pode levar à formação de uma barreira de gel resultando no aprisionamento do pó e um perfil de liberação errôneo, principalmente para formulações que já contenham em sua composição HPMC.

[0010] Algumas modificações nos métodos e equipamentos utilizados para este ensaio estão sendo avaliadas atualmente, como por exemplo, utilização de outros equipamentos, adição de novas enzimas e criação de novas cápsulas (Dickinson et al. 2012; Garbacz et al. 2008; Bachour, Bou-Chacra & Löbenberg, 2017; Pundir, Badola & Sharma, 2017). Ainda assim,

atualmente não há uma alternativa viável para excluir as cápsulas de gelatina dura ou impedir que a interação cruzada ocorra sem modificações na formulação farmacêutica ou no meio de dissolução.

[0011] Devido à inexistência de dados na literatura apresentando resultados ou protocolos eficientes para execução de ensaios de dissolução para forma farmacêutica de pós secos, e considerando os dados abordados anteriormente, é de suma importância a obtenção de um método reprodutível e capaz de superar tais limitações.

[0012] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0013] O documento “A novel method for assessing dissolution of aerosol inhaler products”, dos autores Davies e Feddah, revela a utilização do aparato IV USP (célula de fluxo contínuo) modificado em conjunto com um impactador em cascata de Andersen, selecionando assim as partículas que chegariam no pulmão. Porém a modificação do equipamento dissolutor pode ser de alta complexidade e gerar altos custos.

[0014] O documento “An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets”, dos autores Jivraj, et al, revela diversos diversos excipientes disponíveis no mercado para compressão direta de pós, como lactose, sorbitol, manitol. Porém a utilização de excipientes causa alteração nos resultados dos testes de dissolução quando o produto final é a forma pulverulenta (pó).

[0015] O documento “Cross-linking of hard gelatin carbamazepine capsules: effect of dissolution conditions on in vitro drug release”, dos autores Marchais, et al, revela a tentativa de reverter a interação cruzada entre cápsulas de gelatina dura e carbamazepina utilizando como meios de dissolução o fluido gástrico simulado (FGS) e intestinal simulado (FIS), adicionando enzimas no meio de dissolução e observou-se que a utilização das mesmas só é justificada para interação cruzada moderada do fármaco com a

cápsula. Além disso, o surfactante SLS não apresentou resultados satisfatórios. Observa-se então, que dependendo dos componentes da formulação, recomendação internacionais e já testadas (enzimas e surfactantes) podem não ter um resultado satisfatório.

[0016] O documento US8584539 utiliza uma modificação do Aparato IV USP, empregando diversos compartimentos para mimetizar modificações no meio gastrointestinal. A presente invenção tem como parâmetro a utilização de pouca quantidade de fármaco e meios, e utiliza métodos padronizados de meios simulados, sem necessidade de um aparato que utilize várias células para conseguir obter resultados.

[0017] De forma comparativa, os documentos: DE102011011186, WO2008157584, CN202582943U, EP2325633 e WO200886542 fazem melhorias no Aparato USP II já existente (utilização de pás). Cada modificação (detecção de infravermelho, utilização de sondas, sistemas de contrabalanceamento, coleta automática) faz com que o aparato se torne mais caro e impossibilite a realização do teste de dissolução para pequenas amostras de formas farmacêuticas pulverulentas

[0018] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0019] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir de um método de dissolução de pós que envolve uma etapa de preparação do pó por meio de prensagem, gerando um pó coeso, não necessitando de utilização de cápsula de gelatina dura ou qualquer outro tipo de aditivo, fazendo com que não ocorram alterações da curva de dissolução da amostra. Adicionalmente, a presente invenção descreve o desenvolvimento de um aparato dissolutor que

tem por objetivo resolver a problemática relacionada a realização do ensaio de dissolução para pequenas amostras, resultantes em sua maioria da produção de formas farmacêuticas pulverulentas de micro- e nanopartículas.

[0020] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta um método de dissolução de pós que compreende as etapas de:

- a. obtenção de uma amostra pulverulenta;
- b. preparação de um pó coeso a partir da amostra pulverulenta;
- c. inserção da amostra em um aparato dissolutor; e
- d. realização do ensaio de dissolução.

[0021] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um aparato dissolutor aplicado ao método de dissolução de pós descrito no presente relatório, e compreende:

- a. uma base fixa dotada de:
 - i. ao menos uma placa de agitação magnética dotada de um agitador magnético; e
 - ii. um banho de aquecimento;
- b. uma estrutura superior móvel dotada de:
 - iii. ao menos uma haste; e
 - iv. ao menos uma cesta associada a uma das extremidades da haste;

em que,

- a estrutura superior é associada à base por meio de ao menos uma guia dotada de um meio de regulação de altura;
- a cesta é formada por um material dotado de malha;
- a cesta é intercambiável;
- a haste é alinhada a placa de agitação magnética; e
- a temperatura do banho de aquecimento é regulável.

[0022] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados versam sobre um método e um aparato de dissolução

capazes de realizar a dissolução de fármacos sólidos e/ou formulações farmacêuticas pulverulentas (coesas ou não).

[0023] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0024] São apresentadas as seguintes figuras:

[0025] A figura 1 mostra uma imagem do pó coeso obtido no método da presente invenção.

[0026] A figura 2 mostra um gráfico dos parâmetros de diâmetro médio (D[4,3]) e distribuição das partículas (span) foram semelhantes aos parâmetros do pó inicial, indicando que o processo de coesão do pó ocorre de modo reversível.

[0027] A figura 3 mostra uma análise microscópica, em aumentos de 2000x e 10000x, evidenciando que não ocorreu modificação na morfologia das partículas após a compactação do pó livre em um pó coeso.

[0028] A figura 4 mostra um gráfico da porcentagem de fármaco recuperado.

[0029] A figura 5 mostra os resultados para os ensaios de dissolução utilizando Ringer e Fluido Pulmonar Simulado (FPS) do pó contido em cápsulas de gelatina dura.

[0030] A figura 6 mostra os resultados para os ensaios de dissolução com o pó coeso em cinco meios diferentes (Ringer, Fluido Pulmonar Simulado - FPS, Fluido Alveolar Simulado - FAS, Fluido Gástrico Simulado - FGS e Fluido Intestinal Simulado – FIS), observando-se diferentes perfis de liberação entre os meios testados, com baixo desvio padrão.

[0031] A figura 7 mostra uma vista frontal de uma concretização da presente invenção.

[0032] A figura 8 mostra uma vista de uma concretização da cesta do aparato da presente invenção, sendo a dita cesta bipartida.

[0033] A figura 9 mostra uma vista frontal da estrutura superior do aparato da presente invenção.

[0034] A figura 10 mostra uma vista inferior da estrutura superior da figura 9.

[0035] A figura 11 mostra uma vista lateral da estrutura superior da figura 9.

Descrição Detalhada da Invenção

[0036] As descrições que se seguem são apresentadas a título de exemplo e não limitativas ao escopo da invenção e farão compreender de forma mais clara o objeto do presente pedido de patente.

[0037] Em um primeiro objeto, a presente invenção apresenta um método de dissolução de pós que compreende as etapas de:

- a. obtenção de uma amostra pulverulenta;
- b. preparação de um pó coeso a partir da amostra;
- c. inserção da amostra em um aparato dissolutor; e
- d. realização do ensaio de dissolução;

Em uma concretização, a preparação do pó coeso é realizada por meio da prensagem da amostra pulverulenta.

[0038] A utilização da amostra em forma de pó coeso permite a realização do ensaio de fármacos pouco solúveis, que tendem a flutuar e ou flocular durante o ensaio, descartando a necessidade de introduzir o fármaco em um meio de confinamento que alteraria os resultados obtidos no ensaio, ou seja, o pó coeso dispensa utilização de meios de confinamento (como cápsulas de gelatina dura), utilização de surfactantes ou enzimas, podendo ser utilizado em sua forma sem alteração da formulação, ausência de flutuação devido à coesão das partículas, grande área de contato com o meio dissolutor

[0039] A amostra em forma de pó coeso deve ser introduzida em uma cesta, pois desta forma a mesma se mantém submersa durante o ensaio. O aparato utilizado preferencialmente deve compreender uma cesta intercambiável, pois o estado de pó coeso é frágil e deve ser manipulado cuidadosamente para que a formulação não retorne ao estado de pó (não coeso). A utilização de cesta intercambiável descarta a utilização de confinamento da amostra em cápsulas de gelatina dura, tensoativos ou âncoras.

[0040] A preparação do pó coeso a partir da amostra pulverulenta é realizada por meio da prensagem da amostra pulverulenta, sendo que os parâmetros de prensagens como número de prensagens, força de prensagem e altura inicial de prensagem variam de acordo com as características da amostra pulverulenta, sendo as características divididas entre os grupos: fármacos pouco solúveis ou insolúveis em água, fármacos solúveis ou muito solúveis em água e a variação mássica da amostra, preferencialmente de 10, 20 e 30 mg.

[0041] Em uma concretização, a prensagem da amostra pulverulenta compreende de 2 a 10 prensagens com força variando entre 6300N e 6700N, sendo a primeira prensagem com altura do aparato de prensagem de 100mm e a(s) prensagem(ns) seguinte(s) com altura inicial de 90mm.

[0042] Em uma concretização, foi utilizado uma forma farmacêutica contendo adjuvantes como L-Lisina e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), e para a obtenção da amostra em forma de pó coeso a prensagem compreendeu 3 prensagens com força de 6400N, a primeira prensagem com altura do aparato de prensagem de 100mm e as 2 prensagens seguintes com altura inicial de 90mm.

[0043] Em um segundo objeto, a presente invenção apresenta um aparato dissolutor aplicado no método de ensaio de dissolução de pós descrito no presente relatório e compreende:

- a. uma base fixa dotada de:

- v. ao menos uma placa de agitação magnética (1) dotada de um agitador magnético (2); e
- vi. um banho de aquecimento (3);
- b. uma estrutura superior móvel (4) dotada de:
 - vii. ao menos uma haste (5); e
 - viii. ao menos uma cesta (6) associada a uma das extremidades da haste (5);

em que,

- a estrutura superior móvel (4) é associada à base por meio de ao menos uma guia (7) dotada de um meio de regulagem de altura (8);
- a cesta (6) é formada por um material dotado de malha;
- a cesta (6) é intercambiável;
- a haste (5) é alinhada a placa de agitação magnética (1); e
- a temperatura do banho de aquecimento (3) é regulável.

[0044] A base compreende ao menos uma placa de agitação magnética (1), dotada de um agitador magnético (2) e controle de rotação, e um banho de aquecimento (3). A base forma, em sua parte superior, um volume separado para o banho de aquecimento (3), sendo que, suas superfícies laterais devem ser confeccionadas com material transparente e inerte. A placa de agitação magnética (1) é associada à base, abaixo do banho de aquecimento (3), não ocupando o volume voltado ao banho de aquecimento (3).

[0045] O banho de aquecimento (3) compreende controle de temperatura, capaz de manter a temperatura constante dentro de uma faixa de variação. Em uma concretização, a faixa de variação de temperatura é de 0,5°C.

[0046] A estrutura superior móvel (4) é associada à base por meio de ao menos uma guia (7) dotada de ajuste de altura (8). A guia (7) permite a movimentação relativa da estrutura superior (4) em relação à base na direção do eixo Y representado nas figuras. Ao menos uma haste (5), de material inerte, é associada à estrutura superior móvel (4), sendo que a haste (5) é

posicionada paralela à guia (7), ainda a haste (5) compreende fixa em sua extremidade, oposta a associada á estrutura (4), uma cesta (6), sendo a dita cesta (6) intercambiável.

[0047] Em uma concretização, a guia (7) compreende uma estrutura vazada associada à base e uma haste associada à estrutura superior (4) e posicionada no interior da estrutura vazada.

[0048] A cesta (6) é formada por um material dotado de malha, sendo que o tamanho das aberturas da malha (mesh) é selecionado de acordo com o componente da amostra do teste. Ainda, deve ser selecionado um material inerte para a confecção da cesta (6), para que a cesta não interfira no resultado do teste.

[0049] Em uma concretização, a cesta (6) compreende formato esférico, compreendendo diâmetro de 18mm para testes com cápsulas número 0 a 1, comprimidos e formas farmacêuticas menores que 18mm e compreendendo diâmetro de 40mm para testes com cápsulas número 2 a 5, comprimidos e formas farmacêuticas maiores que 18mm.

[0050] Em uma concretização, para testes de pós ou pequenas formas farmacêuticas onde o tamanho da abertura da cesta (6) possa influenciar no resultado ou fazer com que ocorra flutuação dos componentes a cesta (6) compreende abertura de 0,1mm (150 mesh). Para as demais amostras a cesta (6) compreende abertura de 0,4mm (40 mesh).

[0051] Em uma concretização, o aparato compreende a utilização de um recipiente de ensaio (9). Em concretizações preferenciais, os recipientes de ensaio (9) são Becker que variam de 50 a 1000ml.

[0052] Em uma concretização, o recipiente de ensaio (9) compreende uma tampa (10).

[0053] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. Método de dissolução de pós **caracterizado** pelo fato de compreender as etapas de:
 - a. obtenção de uma amostra pulverulenta;
 - b. preparação de um pó coeso a partir da amostra pulverulenta;
 - c. inserção da amostra em um aparato dissolutor; e
 - d. realização do ensaio de dissolução.
2. Método de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato da preparação do pó coeso ocorrer por meio de prensagem da amostra pulverulenta.
3. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2 **caracterizado** pelo fato da prensagem da amostra pulverulenta compreender de 2 a 10 prensagens com força variando entre 6300N e 6700N, sendo a primeira prensagem com altura do aparato de prensagem de 100mm e a(s) prensagem(ns) seguinte(s) com altura inicial de 90mm.
4. Aparato dissolutor **caracterizado** pelo fato de ser aplicado ao método de dissolução de pó seco conforme descrito nas reivindicações de 1 a 3 e compreender:
 - a. uma base fixa dotada de:
 - i. ao menos uma placa de agitação magnética (1) dotada de um agitador magnético (2); e
 - ii. um banho de aquecimento (3);
 - b. uma estrutura superior móvel (4) dotada de:
 - i. ao menos uma haste (5); e
 - ii. ao menos uma cesta (6) associada a uma das extremidades da haste (5);

em que,

- a estrutura superior móvel (4) é associada à base por meio de ao menos uma guia (7) dotada de um meio de regulagem de altura (8);
- a cesta (6) é formada por um material dotado de malha;
- a cesta (6) é intercambiável;
- a haste (5) é alinhada a placa de agitação magnética (1); e
- a temperatura do banho de aquecimento (3) é regulável.

5. Aparato dissolutor de acordo com a reivindicação 4 **caracterizado** por compreender a utilização de um recipiente de ensaio (9).

6. Aparato dissolutor de acordo com a reivindicação 5 **caracterizado** pelo recipiente de ensaio (9) compreender uma tampa (10).

FIGURAS



Figura 1

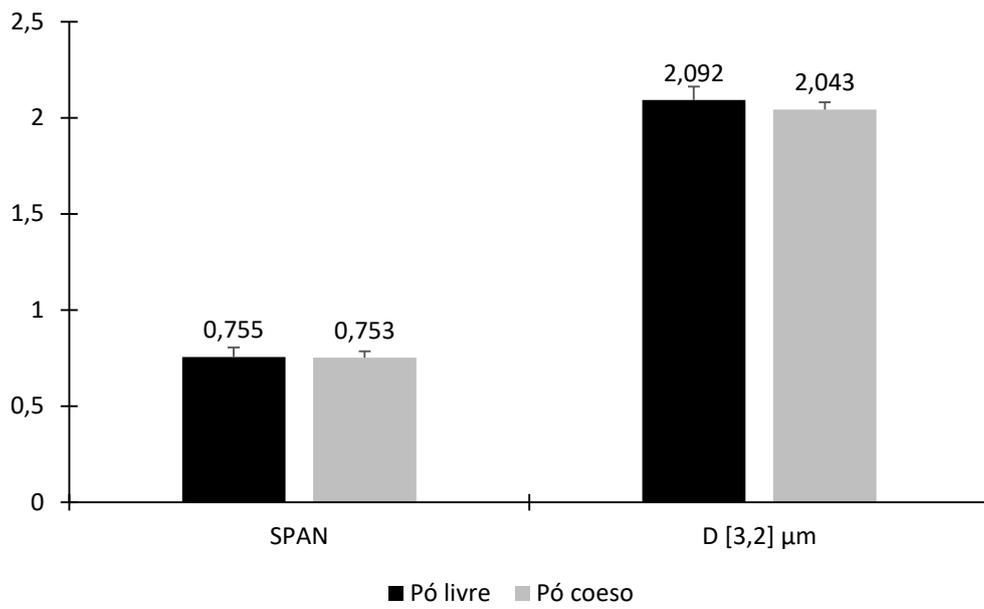


Figura 2

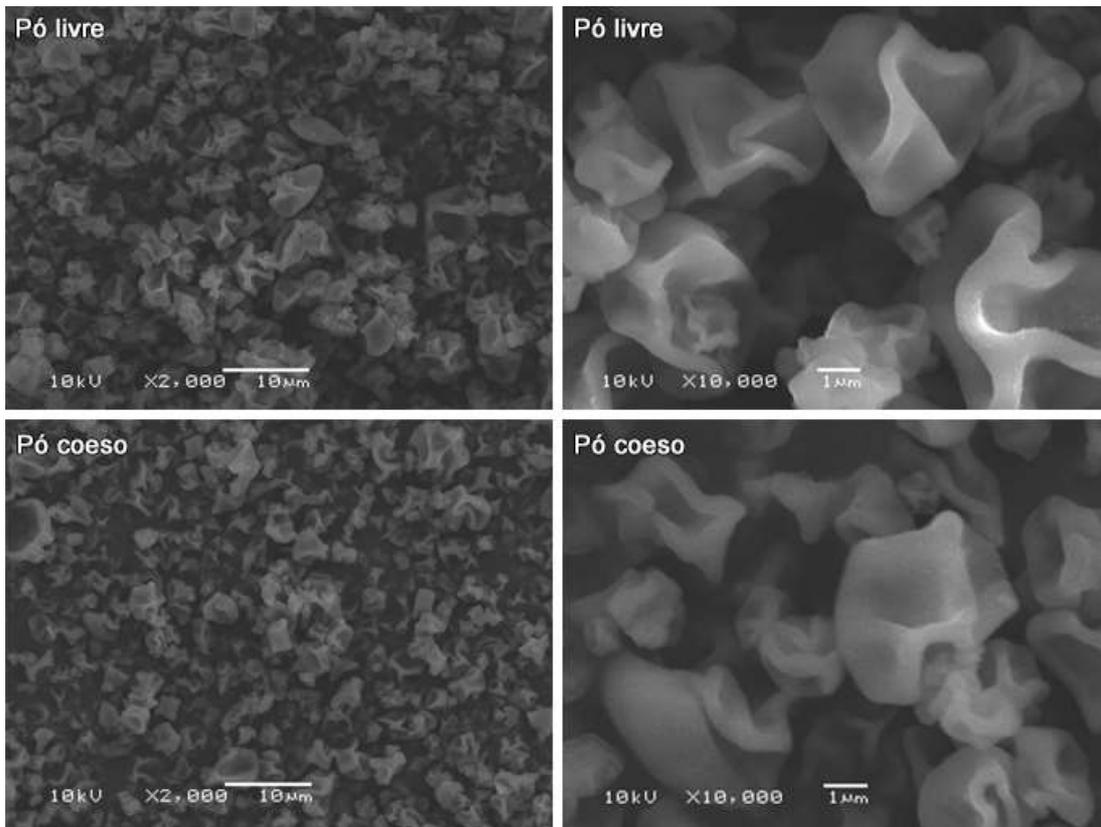


Figura 3

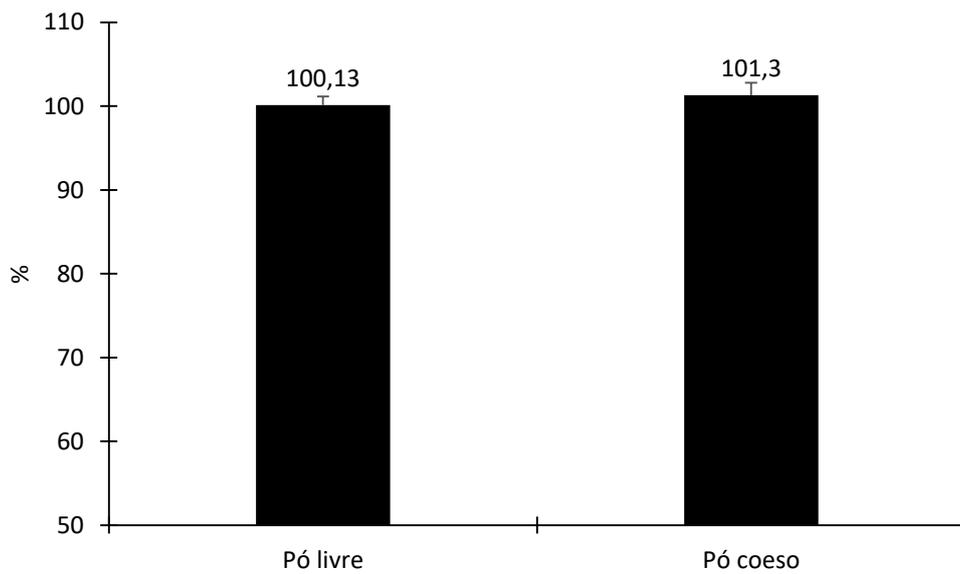


Figura 4

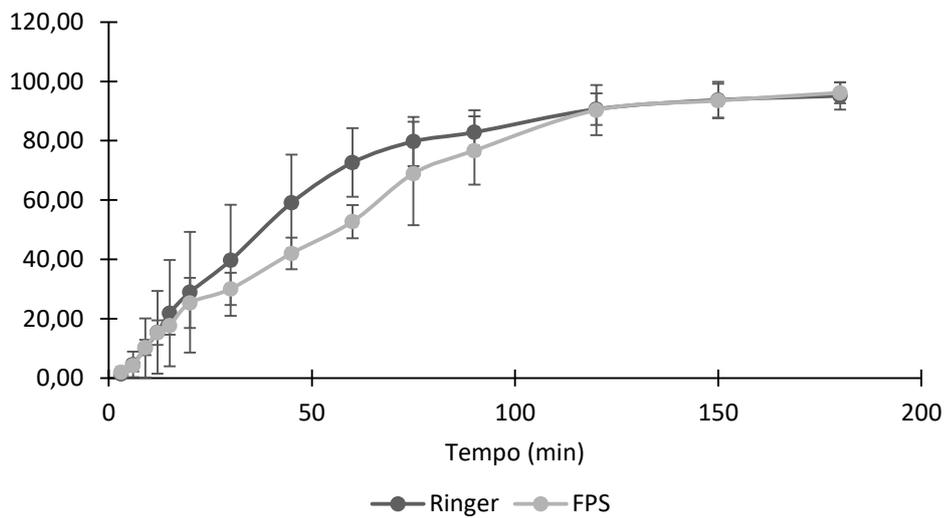


Figura 5

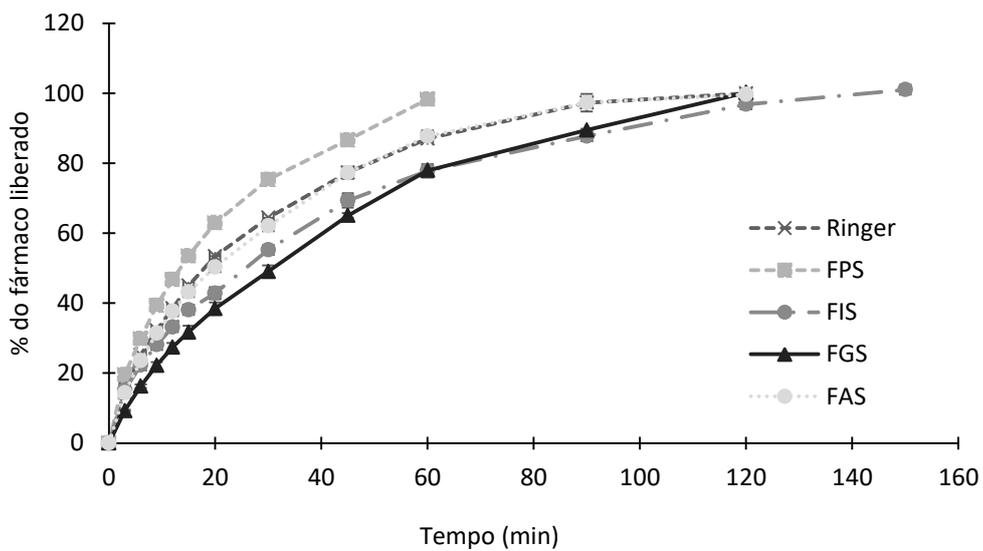


Figura 6

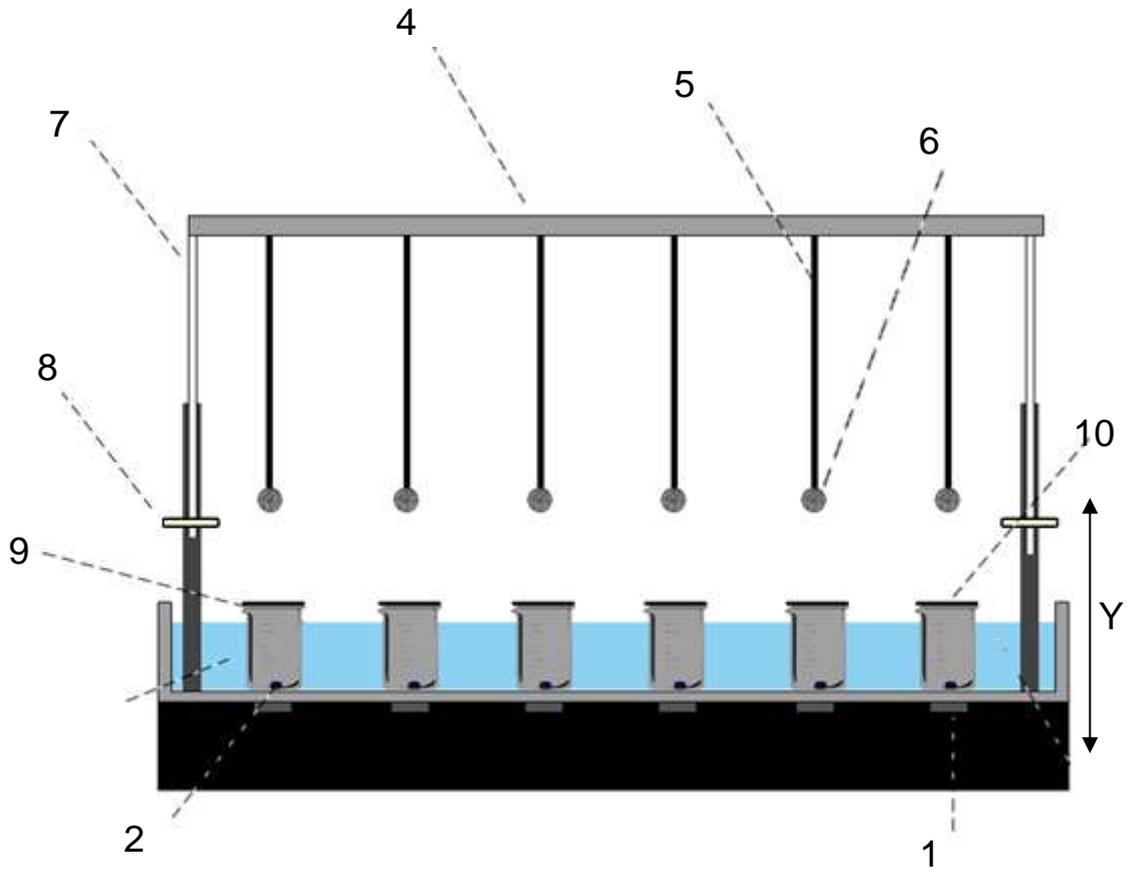


Figura 7

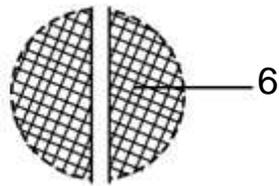


Figura 8

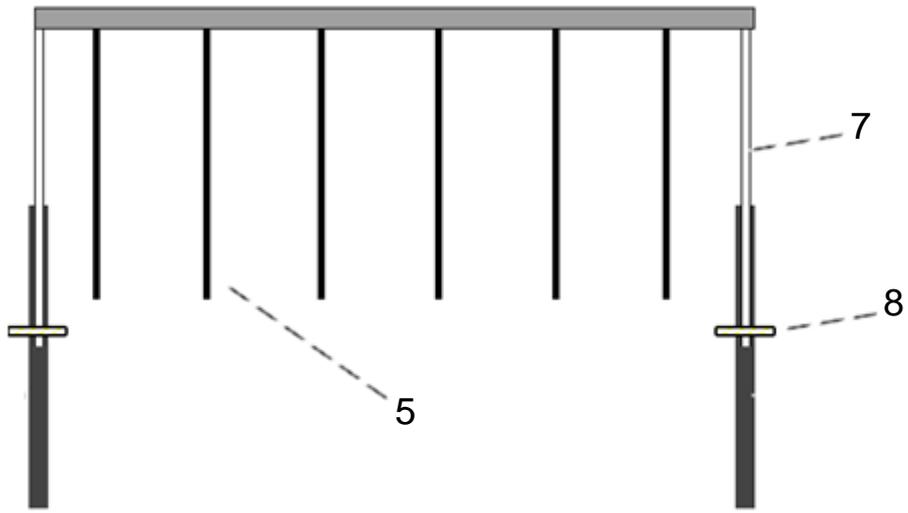


Figura 9

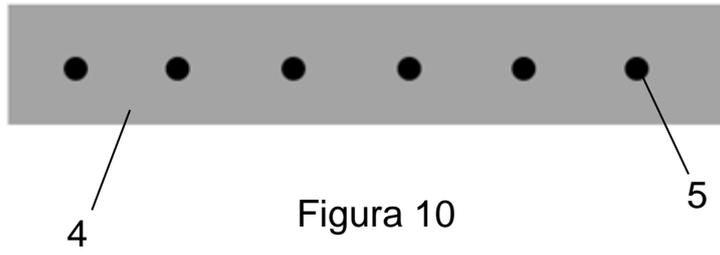


Figura 10

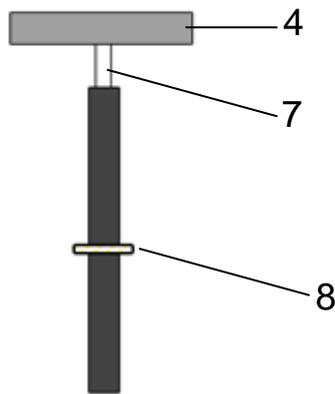


Figura 11

Resumo**MÉTODO DE DISSOLUÇÃO DE PÓS E APARATO DISSOLUTOR**

A presente invenção descreve um método de dissolução de pós e um aparato de dissolução capaz de conduzir o presente método. Especificamente, a presente invenção compreende um método que envolve uma etapa de preparação de um pó coeso por meio de etapas de prensagem, onde a utilização do pó coeso no aparato dissolutor exclui a necessidade de uma cápsula gelatinosa dura ou aditivos no meio de dissolução, que ocasionam variações nos resultados de dissolução. A presente invenção se situa nos campos do desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos.