

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

JULIANA WESSLER TOMASI

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE UM
MEDICAMENTO GENÉRICO BIOISENTO**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013.

JULIANA WESSLER TOMASI

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE UM
MEDICAMENTO GENÉRICO BIOISENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado para obtenção do grau de
Farmacêutica Generalista no curso de
Farmácia da Universidade do Extremo Sul
Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. MsC. Eduardo João
Agnes.

CRICIÚMA, JUNHO DE 2013.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre iluminar meu caminho e me guiar para
pode chegar até esta etapa tão importante de minha vida.

Agradeço aos meus pais Valdenei e Michela, por estar sempre presente, por abrirem
mão de muitas coisas para poderem me proporcionar este momento e por sempre me
apoiarem nos momentos mais difíceis, assim como agradeço por não terem me deixado
desistir e sim, incentivados para chegar até aqui.

Aos meus amigos por entenderem a minha ausência nos últimos dias e pelo incentivo
para seguir em frente nessa jornada. Em especial, a minha amiga Carla que sempre
ouviu meus desabafos e me deu incentivo em continuar.

Agradeço ao meu prof. MsC. Eduardo João Agnes por ter aceitado o convite de orientar
este trabalho e passado todo o conhecimento necessário para que ele seguisse em frente.

Ao pessoal do Laboratório de Química da Unesc, Edson e Jéssica, por sempre me
ajudarem e aturarem o tempo necessário para o desenvolvimento da parte prática deste
trabalho, com o bom humor de vocês o trabalho se torna mais divertido.

Agradeço a minha colega e amiga Lais por me ajudar em boa parte dos experimentos e
pelas grandes discussões em torno do desenvolvimento do trabalho.

Agradeço aos meus colegas do Curso de Farmácia, levo cada momento que passamos
juntos durante esta trajetória guardada na minha memória, são momentos únicos e
inesquecíveis.

Agradeço a todos os mestres que contribuíram para a minha formação, por passarem
toda sabedoria, sem vocês a nossa formação não seria possível.

“Um sonho sonhado sozinho é um sonho. Um sonho sonhado junto é realidade.”

Raul Seixas

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE UM MEDICAMENTO
GENÉRICO BIOISENTO**

Juliana WESSLER TOMASI

Departamento de Farmácia

Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

88806-000, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: julianatomasii@gmail.com

Eduardo JOÃO AGNES

Departamento de Farmácia

Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

88806-000, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: eja@unesc.net

Autora Responsável: Juliana Wessler Tomasi

E-mail: julianatomasii@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o Estado tem como responsabilidade a formulação e execução de políticas que visem estabelecer condições de acesso às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde (DIAS; ROMANO-LIEBER, 2006). Através destas políticas, entra em vigor a Lei nº 9.787/99 dos medicamentos genéricos. Anteriormente, existiam no mercado, apenas os medicamentos referências que são produtos inovadores registrados no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião de registro e lançados pela indústria e os medicamentos similares, que são considerados cópias dos medicamentos referências, sem garantia de qualidade e segurança. Com isso, a lei tenta assegurar que a população tenha acesso a medicamentos de qualidade e baixo custo (QUENTAL et al, 2008).

O medicamento genérico é similar a um produto referência ou inovador, onde se pretende com este ser intercambiável, geralmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999). Para que um laboratório possa registrar um medicamento genérico, deve ser comprovada sua equivalência farmacêutica e biodisponibilidade, em relação ao medicamento referência. Estes estudos mostram *in vivo* que o medicamento genérico se comporta igual ao medicamento referência, o tornando intercambiável (STORPIRTS et al, 2004).

O conceito de biodisponibilidade representa a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo na sua forma de dosagem, através de sua curva de concentração/tempo na circulação ou excreção na urina (SHARGEL; YU, 2005 apud BONAMICI, 2009, p.64). Já o termo equivalência farmacêutica comprova a

equivalência de produtos que apresentam a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que possuam uma biodisponibilidade comparável, quando submetidos ao mesmo desenho experimental (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A Resolução 901, de 29 de maio de 2003 cita que a absorção, liberação e a dissolução de fármacos sólidos administrados via oral, depende das condições fisiológicas e da sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Baseado nisso, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo* de um medicamento, ou seja, se um determinado fármaco, na sua dose mais alta, apresentar o mesmo perfil *in vitro*, este está isento de realizar os testes *in vivo*, denominados Bioisentos.

O termo bioisenção citada acima se baseia no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) proposto por Amidon e colaboradores (1996, apud DEZANI, 2010, p.2), onde se fundamenta no princípio de que o controle da extensão e a velocidade de absorção de um fármaco, quando administrado por via oral, vão depender de dois aspectos: a solubilidade que o fármaco apresenta e a permeabilidade através das membranas fisiológicas. Com essa classificação, os fármacos podem se enquadrar em quatro classes; Classe I: alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II: baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III: alta solubilidade e baixa permeabilidade e; Classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Conforme consta na RE 897, de 29 de maio de 2003, os estudos de bioequivalência são dispensados para os seguintes medicamentos:

- 1- medicamentos administrados por via parenteral, como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco e concentração do medicamento referência, assim como apresenta os excipientes de mesma função.

2- soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco e concentração do medicamento referência e que não contenham excipientes que possam afetar a motilidade ou a absorção do fármaco.

3- pós para reconstituição que resultem em solução que cumpra com os requisitos.

4 – gases.

5 – soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco e concentração do medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

6 – medicamentos de uso tópico, não destinados a efeitos sistêmicos, contendo o mesmo fármaco e concentração do medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, destinados ao uso otológico e oftálmico, que se apresentem na forma de suspensão, devem ser apresentados os estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica, sendo que o modelo de estudo deve ser previamente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

7 – medicamento inalatórios ou sprays nasais administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob a forma de solução aquosa e contenha o mesmo fármaco e concentração do medicamento referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

8 – medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal.

Também cita os casos em que a bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica:

1 – medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos: ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, na forma farmacêutica sólida,

haverá isenção de bioequivalência caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento referência.

O SCB tem como objetivo fornecer uma ferramenta que atue na regulamentação e que possa substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, levando a uma redução da exposição de voluntários sadios aos fármacos candidatos aos testes de bioequivalência. Também reduzirá custos e tempo necessário para os processos de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

Através disto, se devem levar em conta que o processo de absorção pode ser modulado pela velocidade de dissolução do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal e com isso, alguns fatores podem alterar a dissolução do fármaco (SHARGEL et al, 1999 apud STORPIRTIS, 2004, p.52). Os fatores podem ser dependentes do fármaco como o tamanho da partícula, polimorfismo, pKa e coeficiente de partição óleo/água; dependente dos excipientes como natureza química, capacidade de absorção e quantidade empregada na formulação e; dependente do processo de fabricação no tipo de granulação empregada, modificações nas técnicas de produção (tempo de mistura ou secagem) e força de compressão (ROSA, 2005).

A RE 901, de 29 de maio de 2003 traz as especificações para a realização do perfil de dissolução que pode ser empregado. No caso de medicamentos genéricos deve ser realizado o teste descrito na Farmacopeia Brasileira ou, na ausência, outros códigos autorizados pela legislação vigente. Através disto, a Farmacopeia Brasileira V ed. (2010) descreve que o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de condições e aparelhagem específicas. Através do teste consegue se determinar, em porcentagem, se a quantidade de fármaco declarado na monografia está presente. Para

os medicamentos de múltiplas dosagens, pode-se realizar o estudo de bioequivalência com o de maior dosagem, não sendo necessário realizar com os de menores dosagens desde que a dissolução se encontre em conformidade e a composição seja a mesma.

Baseado nos critérios anteriores de classificação da SBC, o medicamento em estudo será a dipirona sódica. A dipirona pertence à classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) que se encontram entre os medicamentos mais utilizados na forma de automedicação pela população em geral para analgesia, pois como se trata de um medicamento que não necessita de prescrição médica, pensam que são seguro e inofensivo, como descrito em um estudo realizado por Mayolo e Fernandes em 2012. Neste mesmo estudo, a dipirona vem como o segundo medicamento mais utilizado perdendo apenas para o paracetamol.

O fármaco possui indicação como analgésico, antipirético e antiartrítico. A sua farmacocinética demonstra que é totalmente absorvido pelo trato gastrointestinal, conseguindo atingir sua concentração máxima em 1 a 1,5 hora quando administrado pela via oral ou intramuscular, assim como seus metabólitos se ligam fracamente às proteínas plasmáticas (KOROLKOVAS, 2009). Porém, possui um efeito adverso bastante grave, a agranulocitose. O termo indica uma redução absoluta do número de granulócitos circulantes, incluindo neutrófilos, eosinófilos, monócitos e basófilos (FINCH, 1976 apud DIOGO, 2003, p.23).

O presente trabalho tem como objetivo avaliar as características de medicamentos diferentes contendo as mesmas concentrações de um fármaco para verificar a condição de genérico em relação ao medicamento referência e observar através do perfil de dissolução se o medicamento se encontra dentro dos critérios de medicamentos bioisentos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRA

Para o presente estudo foram utilizados comprimidos de 1000 mg de dipirona sódica, na sua dosagem mais alta (achar resolução), medicamento referência Novalgina, laboratório Sanofi-aventis e medicamento genérico Dipirona Sódica, laboratório Neo Química obtidos em farmácia de dispensação.

DETERMINAÇÃO DE PESO

Conforme consta na Farmacopeia Brasileira V ed. (2010), no caso de produtos em dose unitária, o teste permite verificar uniformidade entre as unidades de um mesmo lote. Para isso se pesou, individualmente, 20 comprimidos e se determinou o peso médio, onde comprimidos não revestidos com peso médio inferior a 80 mg se permite ter uma variação de $\pm 10\%$; mais que 80 mg e menos que 250 mg a variação pode ser de $\pm 7,5\%$ e peso médio acima de 250 mg o limite de variação pode atingir $\pm 5\%$.

TESTE DE DUREZA

Através do teste de dureza se pode determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Com isso, se submeteu o comprimido à ação de um aparelho que mediu a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-la, obtendo os valores em Kg/F.

Para a realização do teste foram necessários 10 comprimidos. Os mesmos são testados individualmente, sempre obedecendo à mesma orientação. Ao final o resultado foi expresso com a média dos valores obtidos nas determinações. Porém, o resultado deste teste é apenas informativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

TESTE DE FRIABILIDADE

Os comprimidos, quase sempre, sofrem choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Por conta disso é necessário que apresentem resistência ao esmagamento (PEIXOTO et al, 2005).

Baseado nisso, o teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação de aparelhagem específica. Para a execução do teste se pesou, com exatidão, 10 comprimidos e introduziu-os no aparelho, ajustado a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo para 4 minutos. Ao final foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesados novamente. São aceitáveis comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração permite verificar se os comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado. O comprimido é considerado desintegrado quando nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho ou unidades que durante o teste se transformaram em massa pastosa.

Para a execução do teste são necessários 6 comprimidos que são colocados em 6 tubos da cesta e se aciona o aparelho, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. O limite de tempo estabelecido como critério para a desintegração é de 30 minutos e ao final do tempo estabelecido, observar se os comprimidos serão desintegrados (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

DOSEAMENTO

Para realizar o doseamento foi pesado e pulverizado 20 comprimidos, em seguida pesado 0,35g do pó e transferido para um erlenmeyer. Adicionado 25 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e agitado até dispersão homogênea. Após isso, titulado com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15°C, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador, onde cada mL de iodo equivale a 17,570 mg de dipirona (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Para a realização do teste de dissolução foi empregado o método descrito na Farmacopeia Brasileira V ed. (2010) utilizando a monografia do medicamento em estudo. O dissolutor foi montado conforme especificado a fim de reduzir, ao mínimo, os fatores que alterem a hidrodinâmica do sistema. É adicionado o meio de dissolução ao recipiente da aparelhagem e mantida a temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Após isso é adicionado à amostra e se inicia imediatamente a agitação. Para isso foi utilizado ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL como meio de dissolução. A aparelhagem utilizada para a realização do teste foi o de pás, 50 rpm por 60 minutos. Durante este tempo foram coletadas as alíquotas e realizada a leitura das amostras em espectrofotômetro em 258 nm para posterior montagem do perfil de dissolução.

PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Segundo a ANVISA no guia de recomendação para realização de ensaios de dissolução FFSOLI para gerar um perfil de dissolução, devem-se obter, no mínimo, cinco pontos de amostragens nos intervalos de 5 ou 10 minutos para medicamentos de dissolução rápida. A avaliação de vários pontos, ou seja, do perfil de dissolução

completo, é mais conclusiva em relação à dissolução de um único ponto, onde esta está mais indicada para garantir a manutenção da qualidade e desempenho do medicamento (ADAMS, 2001 apud MARCOLONGO, 2003, p.61).

A avaliação do perfil de dissolução é útil para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto referência (ADAMS, 2001 apud MARCOLONGO, 2003, p. 61). Na literatura se recomenda realizar as equações de fator de diferença (f_1) e semelhança (f_2) para a comparação dos perfis de dissolução (SHAH, V.P. et al, 1998).

No caso do f_1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis, sendo definido pela seguinte equação:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] + \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

n = número de tempos de coleta.

R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência.

T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste, no tempo t .

Já o f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, definida pela seguinte equação:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Onde:

R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência.

T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste, no tempo t .

n = número de tempos de coleta.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira V ed. (2010), foram pesados 20 comprimidos individualmente e com isso se conseguiu obter o peso médio. Após a realização do peso médio, conseguiu-se realizar o limite de variação de cada comprimido de um mesmo lote, onde, no caso de comprimidos de 1000 mg, o limite de variação é de $\pm 5\%$. Os resultados se encontram na tabela 1 e 2 abaixo:

Tabela 1: Peso médio dos comprimidos testados.

Amostra	Novalgina	Dipirona Sódica
Peso médio	1,0667 g	1,1538 g
Desvio Padrão	0,009	0,022
Coeficiente de Variação	0,910	1,935

Tabela 2: Variação dos comprimidos testados.

Amostra	Referência	Genérico
1	0,1406%	2,3487%
2	0,5906%	1,5600%
3	0,1781%	1,7074%
4	2,5592%	0,6760%
5	0,7124%	4,2208%
6	3,8294%	0,0660%
7	0,2814%	0,7280%
8	0,1969%	0,2166%
9	2,6811%	0,2686%
10	1,3312%	2,9294%
11	0,0562%	1,7160%

12	0,5062%	2,9381%
13	0,1124%	2,7127%
14	1,1124%	0,7020%
15	0,5062%	1,7247%
16	0,2062%	1,7594%
17	0,7781%	0,4593%
18	0,6562%	1,9760%
19	0,6187%	1,6727%
20	1,1999%	0,6066%

Como se pode observar na Tabela 2, todos os comprimidos ficaram dentro da variação permitida, cumprindo o teste estabelecido pela Farmacopeia, porém observa-se que tanto o medicamento Referência quanto o Genérico obtiveram variações significativas dentro de um mesmo lote do produto.

Segundo Gennaro (2004) o peso do comprimido corresponde ao preenchimento volumétrico da cavidade da matriz e determina o peso do comprimido compactado e para isso ocorrer é preciso ajustar a máquina para dar o peso desejado. Após ajustada a máquina e os comprimidos fabricados, são realizados periodicamente checagem para garantir que estejam sendo feitos comprimidos com peso apropriado. Porém, Aulton (2005) cita que podem ocorrer alguns problemas técnicos durante a compressão do comprimido como alta variação do peso e da concentração do fármaco nos comprimidos, deformações e laminação dos comprimidos e adesão ou engripamento do complexo farmacêutico às coroas dos punções. Isto justificaria o motivo de alguns comprimidos possuírem uma variação maior em relação aos outros, visto que isso não é positivo na fabricação do comprimido, pois como citado anteriormente, alguns

comprimidos podem ficar com uma concentração maior de princípio ativo do que outros, levando a algumas alterações no tratamento do paciente.

Para o teste de dureza se obteve os seguintes resultados na tabela abaixo:

Tabela 3: Dureza dos comprimidos testados.

Amostra	Novalgina	Genérico
1	Não quebrou	14 Kg/F
2	14 Kg/F	11,5 Kg/F
3	14 Kg/F	14 Kg/F
4	Não quebrou	12 Kg/F
5	14 Kg/F	Não quebrou
6	14 Kg/F	12 Kg/F
7	14 Kg/F	13 Kg/F
8	14 Kg/F	12 Kg/F
9	14 Kg/F	13 Kg/F
10	14 Kg/F	14 Kg/F

Através do grau de dureza do comprimido se consegue obter uma ideia sobre a resistência do comprimido ao esfacelamento, ao desgaste pelo atrito ou à ruptura sob condições de armazenagem, ao transporte e ao manuseamento antes de ser usado. Outro fato relevante sobre a dureza, se o comprimido estiver duro demais pode não desintegrar no período necessário de tempo ou satisfazer as especificações da dissolução. Já, o contrário, se ele estiver macio demais, não vai resistir ao manuseio durante os processamentos subsequentes como o revestimento ou armazenamento (GENNARO, 2004).

Na Farmacopeia Brasileira V ed (2010) traz que este teste é apenas informativo, porém, através dos valores obtidos e levando em consideração que alguns comprimidos não quebraram, pode-se considerar que os medicamentos tem uma boa resistência mecânica não causando futuros danos ao comprimido.

Para a realização do teste de friabilidade, ao final do teste, os comprimidos foram pesados novamente e realizado o cálculo para saber qual a perda em porcentagem dos comprimidos. O medicamento referência obteve uma perda de 0,17% e o medicamento genérico obteve uma perda de 0,07%, onde este se encontra de acordo com a Farmacopeia Brasileira V ed. (2010) que permite uma perda de até 1,5% de seu peso.

Este teste é de suma importância, já que comprimidos que possuem uma alta friabilidade, ou seja, perdas maiores que 1,5% ou próximas desse valor, podem levar a perda do princípio ativo, ocasionando um comprometimento da eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento (PEIXOTO et al, 2005).

Vale resaltar que as propriedades de dureza e friabilidade estão ligadas (GENNARO, 2004), visto que quanto mais alto o valor da dureza o comprimido possui menores chances de sofrer com rupturas e desgastes quando submetido à friabilidade. Isso pode ser observado no teste, a dureza média dos comprimidos foi de 14 N para o medicamento referência e 12.8 N para o genérico e a friabilidade ficou bem abaixo do máximo permitido de 1,5%, mostrando que os comprimidos possuem as características necessárias para manter-se intacto a possíveis rupturas e consequente perda de princípio ativo.

Para o teste de desintegração a Farmacopeia Brasileira V ed. (2010) determina que o tempo limite para a desintegração seja de 30 minutos. No caso dos medicamentos

analisados, ambos apresentaram o perfil de desintegração semelhante, onde a Novalgina desintegrou em 5 minutos e 25 segundos e o genérico em 5 minutos e 15 segundos.

Conforme descrito por Peixoto et al (2005) a desintegração afeta a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. A desintegração faz com que o comprimido forme pequenas partículas, com isso o princípio ativo fica disponível para ser absorvido e aumenta a superfície de contato com o meio de dissolução, levando a absorção e biodisponibilidade do fármaco no organismo. Porém, Gennaro (2004) cita que o teste de desintegração possui fraca relação com a biodisponibilidade do fármaco, visto que o teste é turbulento e possui agitação. Já a solubilidade, tamanho da partícula, estrutura cristalina e outros fatores podem levar a alteração da dissolução.

Quando um medicamento é administrado via oral, o mesmo deve exercer o seu efeito terapêutico e para isso é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluídos gastrointestinais e, dessa forma, estejam disponíveis para a absorção. Na fabricação dos comprimidos ou cápsulas, são adicionados adjuvantes, onde estes auxiliam na velocidade de liberação do fármaco, desintegração e dissolução dos mesmos, porém não possuem atividade farmacológica (BORTOLUZI; LAPORTA, 2008).

Para os comprimidos de dipirona a Farmacopeia Brasileira V ed (2010) especifica que os comprimidos devem conter, no mínimo, 95% e no máximo, 105% da quantidade declarada do princípio ativo nos comprimidos.

Tabela 4: Doseamento dos comprimidos testados.

	Referência	Genérico
1	96,16%	98,20%
2	93,05%	82,29%
3	94,69%	81,56%

Média	94,63%	87,35%
Desvio Padrão	1,55	9,4
Coefficiente de Variação	1,64	10,76

Como pode se observar pelos valores obtidos na tabela 4, a média das 3 amostragens, o medicamento referência ficou próximo ao valor mínimo, contando que a amostra 1 está dentro do valor aceito. Já o medicamento genérico, apesar da amostra 1 se encontrar dentro do valor referido, os demais ficaram abaixo do desejado.

Para Aulton (2005) uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é a constância da dose do fármaco em cada unidade individual dos comprimidos, porém, na prática pequenas variações entre as unidades são aceitas. Como observado na tabela acima, isso não ocorre entre os comprimidos, visto que apenas um se encontra dentro do especificado e os demais ficam abaixo do limite mínimo, não possuindo uniformidade de conteúdo e levando a um mau desempenho do comprimido, visto que alguns irão ficar com uma quantidade alta de princípio ativo e outros com uma quantidade baixa.

O perfil de dissolução tem como objetivo fazer uma simulação *in vitro* de como o medicamento poderá se comportar *in vivo*, visto que é realizada uma simulação do meio no qual ele seria dissolvido no organismo (SOUZA, FREITAS, STORPIRTIS 2007). Para a montagem do perfil de dissolução foi realizada a coleta das amostras do meio de dissolução, em tempos adequados e determinada a porcentagem de fármaco dissolvida (MARCOLONGO, 2004).

Para isso, a Farmacopeia Brasileira (2010) traz que não menos do que 70% da quantidade declarada de dipirona se dissolvem em 45 minutos. Através disto se estipulou que seria realizada a coleta de 6 amostras, em diferentes tempos, para a

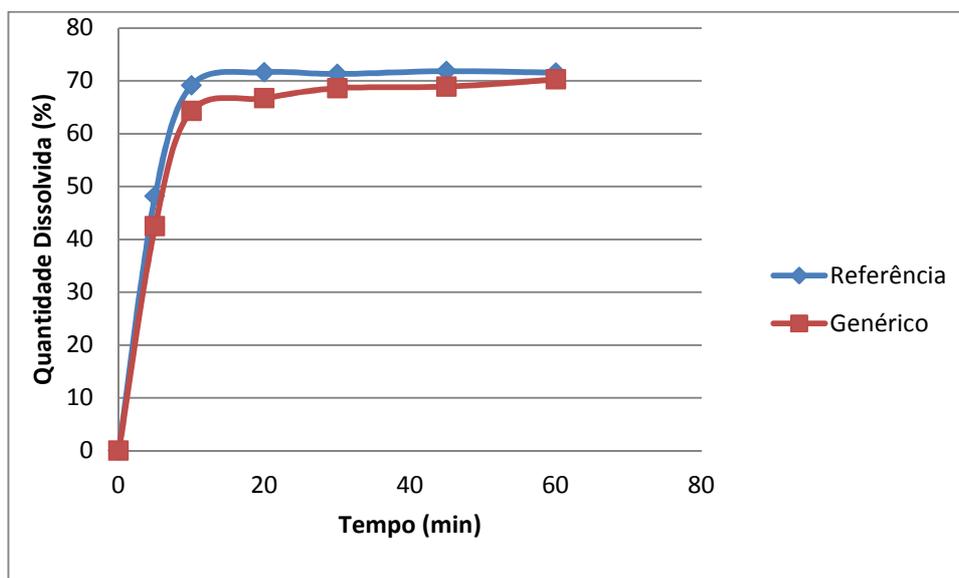
realização do perfil de dissolução. Após a coleta e leitura em espectro, se conseguiu os seguintes resultados na tabela abaixo:

Tabela 5: Porcentagem Dissolvida

Tempo	% dissolvida Referência	% dissolvida Genérico
5	48,20%	42,49%
10	69,14%	64,34%
20	71,62%	66,74%
30	71,31%	68,62
45	71,85%	68,92%
60	71,55%	70,71%

Porém, pode-se observar que o medicamento referência já dissolveu 70% no tempo de 20 minutos, diferente do medicamento genérico, que só foi dissolver 70% no tempo de 60 minutos. Isso demonstra *in vitro* que o medicamento referência, vai ser dissolvido e chegado ao seu sítio de ação mais rapidamente que o genérico, porém, não significa que o efeito desejado não seja o mesmo.

Figura 1: Perfil de Dissolução dos comprimidos testados.



Através da figura 1, consegue-se obter uma visão diferenciada da comparação dos dois medicamentos, onde se observa que possuem uma semelhança no seu perfil de dissolução. Porém, para uma melhor comparação dos valores se optou em realizar o modelo matemático, proposto na RE 901 (BRASIL, 2003), onde a comparação do perfil de dissolução é realizada por um Método de Modelo Independente simples, onde se emprega o fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2) através dos seguintes cálculos matemáticos:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] + \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

No caso do f1, consegue se obter a diferença entre os dois medicamentos comparados, onde este apresentou um valor de 13,18%. Já o valor obtido no cálculo do f2 foi de 70,71% e indica a semelhança entre os dois comprimidos. A resolução indica que para considerar os medicamentos como semelhantes estes devem apresentar f1 de 0 a 15% e f2 de 50 a 100%. Levando em consideração a comparação do gráfico e os cálculos matemáticos empregados, pode-se considerar que os medicamentos acima são semelhantes quanto ao perfil de dissolução e que ambos vão realizar efeitos semelhantes dentro do que são propostos.

4 CONCLUSÃO

Os testes designados pela Farmacopeia Brasileira são utilizados para controle de qualidade, para verificar a reprodutibilidade lote a lote dos medicamentos e apontar falhas nos processos de produção dos mesmos, visto que a qualidade é indispensável para que o consumidor obtenha produtos seguros e que realizem a função desejada. Porém, estes testes também são utilizados para realização de equivalência farmacêutica,

podendo assim, comparar um medicamento que se pretende ser igual ou similar a um já existente no mercado.

Através dos testes realizados, apenas o doseamento do princípio ativo não atingiu os valores desejados em ambos os comprimidos onde o experimento deveria ser revisado para confirmar a falta de conformidade, porém, os demais testes ficaram em conformidade com os valores exigidos pela Farmacopeia Brasileira e com a Resolução 304. Caso o teste de doseamento ficasse em conformidade, os comprimidos seriam equivalentes farmacêuticos. Esta Resolução é um grande avanço para a indústria farmacêutica, pois além de reduzir gastos, também se podem dispensar os estudos realizados com humanos sadios para a confirmação da bioequivalência dos fármacos.

Além dos testes propostos pelo compêndio oficial do fármaco, as indústrias também devem realizar os testes de permeabilidade de membrana, conseguindo obter uma visão sobre qual local o medicamento será absorvido, bem qual sua capacidade de atravessar a membrana epitelial, visto que no mercado atual já existem alguns modelos propostos para a realização deste teste. Assim, sabendo qual a sua classificação é mais fácil direcionar o estudos de equivalência farmacêutica. Porém, esta área da Tecnologia Farmacêutica ainda tem muito que ser explorada no Brasil, visto que existem poucos estudos relacionados a este tema e é uma área que deverá receber muita atenção, pelo fato de reduzir a exposição dos indivíduos sadios aos testes com fármacos, como já citado anteriormente.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, E. et al. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.226, p. 107-125, 2001. apud MARCOLONGO, Raquel. **Dissolução de Medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** 117 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Fármaco e Medicamento, Departamento de Área de Produção e Controle Farmacêuticos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

AMIDON, G.L.; BERMEJO, M. **Modern biopharmaceutics.** Versão 6.03. Ann Arbor: TSRL, 2003. 1 CD-ROOM. apud DEZANI, André Bersani. **Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina: Aplicações na Classificação Biofarmacêutica.** 2010. 140 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Fármaco e Medicamento, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2ª ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005. 677p.

BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 8, n. 1, p.21-38, 2008.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Legislação. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.** Altera a Lei nº 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. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787_99.htm>. Acesso em: 25 out. 2012.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Legislação. **Resolução nº 901, de 29 de maio de 2003.** Determinar a publicação do “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)”. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/901_03re.htm>. Acesso em: 25 out. 2012.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Legislação. **Resolução nº 897, de 29 de maio de 2003**. Determinar a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência”, em anexo. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/897_03re.htm>. Acesso em: 25 out. 2012.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Legislação. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 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. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm>. Acesso em: 25 out. 2012.

DIAS, Cláudia Regina Cilento; ROMANO-LIEBER, Nicolina Silvana. Processo da Implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 22, p.1661-1669, 01 ago. 2006.

Farmacopeia Brasileira. V ed. Brasília: Fiocruz, 2010. 546 p.

FINCH, S.C., **Distúrbios dos granulócitos** – anormalidades quantitativas benignas de granulócitos. In: Mc Graw Hill. et al. Hematologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1976. 1179p. apud DIOGO, Andréa Nilza Melo. **Dipirona: Segurança do Uso e Monitoramento da Qualidade de Comprimidos Orais**. 89 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2003.

GENNARO, Alfonso R. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20ª Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.

KOROLKOVAS, A. **Dicionários Terapêutico Guanabara**. 16ª, ed 2009/2010, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

LENNERNÄS, Hans; ABRAHAMSSON, Bertil. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, n. 57, p.273-285, 2005.

MAYOLO, Taís; FERNANDES, Luciana Carvalho. Análise da Prática de Automedicação em uma Drogeria de Arroio do Meio - RS. **Destaques Acadêmicos**, Lageado - RS, v. 4, n. 3, p.7-18, 2012.

PEIXOTO, Maíra Moreira et al. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana - BA. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 13/14, p.69-73, 2005.

QUENTAL, Cristiane et al. Medicamentos Genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n., p.619-628, 2008.

ROSA, Tatiana Cupello Colonesi da. **Dissolução Intrínseca de Hidroclorotiazida de Diferentes Granulometrias e sua Relação com a Dissolução do Ativo em Comprimidos**. 2005. 106 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

SHAH, Vinod P. et al. In Vitro Dissolution Profile Comparision: Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f2. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 6, p.889-896, 1998.

Disponível em:

<<http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1011976615750?LI=true>>. Acesso em: 30 out. 2012.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C; PONG, SW. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 5.ed. New York: MacGraw-Hill. 2005. 892p. apud BONAMICI, Denise. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões**. 64. 159 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-graduação em Fármaco e Medicamento, Departamento de Área de Produção e Controle Farmacêuticos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

SHARGEL, L. & YU, A.B.C. – **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 4^a ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768 p. apud STORPIRTS, Silvia et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 9, p.51-56, set. 2004.

SOUZA, Jacqueline de; FREITAS, Zaida Maria F.; STORPIRTIS, Sílvia. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 4, p.515-527, 2007. Trimestral.

STORPIRTS, Silvia et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 9, p.51-56, set. 2004.

**PROJETO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO ELABORADO
ANTERIORMENTE OU NA DISCIPLINA DE TCC I**

na página seguinte inserir o projeto do trabalho realizado anteriormente

NORMAS DE ENVIO DE ARTIGOS DA REVISTA SELECIONADA