

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
Escola de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
CiPharma

**AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO* DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO
IMEDIATA CONTENDO FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS**

Gleiciely Santos Silveira

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Dra. Vanessa Carla Furtado Mosqueira

Co-orientadora

Profa. Dra. Jacqueline de Souza

Ouro Preto

2009

S587a

Silveira, Gleiciely Santos.

Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis [manuscrito] / Gleiciely Santos Silveira. – 2009.

xxv, 146 f.: il. color., grafs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Carla Furtado Mosqueira.

Co-orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de Souza.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

1. Fármacos - Teses. 2. Carbamazepina - Teses. 3. Biofarmacêutica - Teses.
I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 615.014

Catálogo: sisbin@sisbin.ufop.br

GLEICIELY SANTOS SILVEIRA

**AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO* DE FORMAS
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO
IMEDIATA CONTENDO FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS**

Comissão Julgadora
da
Dissertação Para Obtenção do Grau de Mestre

Profa. Dra. Jacqueline de Souza
Co-orientadora/presidente

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
1^a examinadora

Profa. Dra. Eunice Kazue Kano
2^a examinadora

Ouro Preto, 12 de fevereiro de 2009

Dedico este trabalho a DEUS que sempre me proporcionou tudo o que me é essencial, a Mãe (lêda) que no céu olha por mim, ao meu pai Ciro e ao meu irmão Rony, o amor de vocês é o que me sustenta e impulsiona a querer ser melhor.

“TUDO POSSO NAQUELE QUE ME FORTALECE.”

Filipenses 4:13.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre ouviu minhas preces e me deu força e persistência para lutar pelo que desejo.

Ao meu irmão Rony e ao meu Pai, Ciro, pelo apoio, paciência, carinho e dedicação. A minha Mãe, minha Florzinha, obrigada pela luz e pela coragem que busco no seu exemplo.

Aos professores Roney e Elza pela doce e alegre presença. Professor Sidney (Bibo) por todo zelo, carinho e conselhos. A Dra. Eunice Kano por toda paciência, simpatia e disposição em ajudar.

Às professoras Carmen, Célia e Vera que permitiram a utilização de seus equipamentos e instalações sempre que necessário.

Às professoras Doutoras Vanessa Mosqueira e Jacqueline de Souza pela orientação e confiança.

Àqueles que foram muito mais que colegas, mas se tornaram grandes amigos: Tati Aguiar, Kelly, Fernando, Fernanda, Renata e Simone.

Às amigas Margarida, Izabela, Adriana, Luciana e as professoras Suzana e Zezé que me apoiaram na decisão de ingressar no mestrado.

Aos colegas do LCQ e do LDG Nano pela convivência harmoniosa: Rodolfo, Lucas, Mônica, Ricardo, Isaque, Marina, Liliam e Raquel.

À Marina, ao Lucas e principalmente ao Rodolfo, meu sincero agradecimento pelo auxílio na execução de ensaios, disposição e amizade.

À minha família e aos amigos que sempre torceram por mim, destacando aqui minha cunhada Tati, Flávia, Cíntia, Tia Vera e minha madrinha Valéria.

Ao Délio pelo carinho, amizade e disposição em ajudar. Aos técnicos Acácio, Maurício e José Maria pela atenção a mim dispensada.

À FAPEMIG /Rede TOXIFAR pelo auxílio financeiro para execução do projeto, ao CEDAFAR -Faculdade de Farmácia/UFMG por ceder os padrões e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências farmacêuticas (CiPharma) da Escola de Farmácia da UFOP pela oportunidade e pela concessão da bolsa de mestrado.

Meus sinceros agradecimentos a todos vocês.

SUMÁRIO

Lista De Tabelas	xiii
Lista De Figuras	xvi
Lista De Abreviaturas, Siglas E Símbolos	xix
Resumo.....	xxii
Abstract.....	xxiv
Cápítulo I - Introdução e Objetivos	
1.1 Introdução	2
1.2 Objetivos	8
1.2.1 Objetivo Geral	8
1.2.2 Objetivos Específicos	8
1.3 Referências Bibliográficas.....	9
Capítulo II - Revisão da Literatura	
2.1 Biofarmácia	13
2.2 Biodisponibilidade	15
2.2.1 Biodisponibilidade Absoluta.....	16
2.2.2 Biodisponibilidade Relativa.....	16
2.3 Bioequivalência	17
2.4 Equivalência Farmacêutica	18
2.5 Estudos De Dissolução	19
2.5.1 Fatores Que Afetam A Dissolução De Fármacos.....	22
2.5.1.1 Características Inerentes Ao Fármaco E A Forma Farmacêutica	22
2.5.1.1.1 Polimorfismo.....	22
2.5.1.1.2 Tamanho De Partículas.....	23
2.5.1.1.3 Fatores Relacionados À Forma Farmacêutica	23
2.5.1.2 Meio De Dissolução.....	23
2.5.1.2.1 Composição Do Meio De Dissolução	23

2.5.1.2.2 Presença De Gases No Meio De Dissolução	24
2.5.1.2.3 Presença De Surfactantes.....	24
2.5.1.2.4 Valores De pH	25
2.5.1.2.5 Aparelho E Velocidade De Agitação.....	26
2.5.1.2.6 Complexação	26
2.5.1.2.7 Outros Fatores Relacionados Ao Meio De Dissolução.....	26
2.6 Métodos Para Comparação De Perfis De Dissolução.....	26
2.6.1 Eficiência De Dissolução	26
2.6.2 Cinética De Dissolução	27
2.6.3 Método Modelo Independente (F1 E F2).....	28
2.6.4 Anova	29
2.7 Sistema De Classificação Biofarmacêutica	30
2.8 Bioisenção.....	32
2.9 Correlação <i>In Vitro/In Vivo</i>	33
2.10.1 Carbamazepina	34
2.10.1.1 Características Físico-Químicas.....	35
2.10.1.2 Posologia E Indicações Terapêuticas.....	35
2.10.1.3 Mecanismo De Ação	36
2.10.1.4 Interações Medicamentosas.....	36
2.10.1.5 Efeitos Adversos	37
2.10.1.6 Biodisponibilidade.....	37
2.10.1.7 Farmacocinética	38
2.10.2 Furosemida	40
2.10.2.1 Características Físico-Químicas.....	40
2.10.2.2 Posologia E Indicações Terapêuticas.....	41
2.10.2.3 Mecanismo De Ação	41

2.10.2.4 Interações Medicamentosas.....	41
2.10.2.5 Efeitos Adversos	42
2.10.2.6 Farmacocinética	42
2.11 Referências Bibliográficas.....	46
Capítulo III – Avaliação biofarmacotécnica <i>in vitro</i> de comprimidos contendo carbamazepina, fármaco pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica	
3.1 Introdução	57
3.2 Material E Métodos	59
3.2.1 Material.....	59
3.2.1.1 Medicamentos	59
3.2.1.2 Substâncias Químicas De Referência.....	60
3.2.1.3 Reagentes E Vidraria	60
3.2.1.4 Equipamentos	61
3.2.2 Métodos.....	62
3.2.2.1 Avaliação Física E Físico-Química.....	62
3.2.2.1.1 Variação De Peso E Peso Médio	62
3.2.2.1.2 Diâmetro E Espessura.....	63
3.2.2.1.3 Dureza.....	63
3.2.2.1.4 Friabilidade.....	63
3.2.2.1.5 Desintegração	63
3.2.2.1.6 Quantificação Da Carbamazepina Em Comprimidos	64
3.2.2.1.6.1 Preparo Da Solução Padrão.....	64
3.2.2.1.6.2 Preparo Da Solução Amostra Para Teor E Uniformidade De Conteúdo	64
3.2.2.1.6.2.1 Solução Amostra Para Teor	64
3.2.2.1.6.2.2 Solução Amostra Para Uniformidade De Conteúdo	64
3.2.2.1.6.3 Cálculo Da Concentração Da Carbamazepina.....	65

3.2.2.1.6.4 Teor	65
3.2.2.1.6.5 Uniformidade De Conteúdo	66
3.2.2.1.7 Condições Cromatográficas Para Separação E Quantificação De Carbamazepina Em Meio De Dissolução Contendo Lauril Sulfato De Sódio A 1%.	66
3.2.2.1.8. Validação Dos Métodos Analíticos Para Quantificação De Carbamazepina– Espectrofotometria E Cromatografia Líquida De Alta Eficiência (Clae) Para Estudo Do Perfil De Dissolução De Comprimidos	67
3.2.2.1.8.1. Especificidade	67
3.2.2.1.8.2 Limite De Quantificação	68
3.2.2.1.8.3 Linearidade.....	69
3.2.2.1.8.4 Exatidão	69
3.2.2.1.8.5 Precisão	71
3.2.2.1.9 Dissolução.....	71
3.2.2.1.9.1 Preparo Dos Meios De Dissolução.....	71
3.2.2.1.9.2 Curva De Calibração Para Quantificação Da Carbamazepina Nos Ensaios De Dissolução	72
3.2.2.1.9.3 Teste De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina	73
3.2.2.1.9.4 Perfil De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina.....	74
3.2.2.1.10 Métodos De Comparação Dos Perfis De Dissolução	75
3.2.2.1.10.1 Eficiência De Dissolução	75
3.2.2.1.10.2 Cinética De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina	75
3.2.2.1.10.3 Método Modelo Independente (F1 E F2).....	75
3.2.2.1.10.4 Anova	76
3.3.1 Variação De Peso E Peso Médio	77
3.3.2 Diâmetro E Espessura.....	78
3.3.3 Dureza E Friabilidade.....	78

3.3.4 Teor.....	79
3.3.5 Uniformidade De Conteúdo.....	80
3.3.6 Desintegração.....	81
3.3.7. Validação Dos Métodos De Quantificação Para Estudo Do Perfil De Dissolução De Comprimidos De Carbamazepina.....	81
3.3.7.1. Especificidade.....	82
3.3.7.2 Limite De Quantificação.....	82
3.3.7.3 Linearidade.....	82
3.3.7.4 Exatidão.....	87
3.3.7.5 Precisão.....	87
3.3.8 Teste De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina.....	88
3.3.9 Perfil De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina.....	89
3.3.10 Eficiência De Dissolução.....	95
3.3.11 Comparação De Perfis Utilizando Método Modelo Independente (F1 E F 2).....	96
3.3.12 Avaliação Da Cinética De Dissolução De Comprimidos Contendo Carbamazepina.....	97
3.4. Discussão Dos Resultados.....	99
3.5 Conclusão.....	104
3.6 Referências Bibliográficas.....	104
Capítulo IV – Avaliação biofarmacotécnica <i>in vitro</i> de comprimidos e cápsulas contendo furosemida, fármaco pertencente à classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica	
4.1 Introdução.....	108
4.2 Material E Métodos.....	109
4.2.1 Materiais.....	109
4.2.1.1 Medicamentos.....	109
4.2.1.2 Substância Química De Referência.....	110

	x
4.2.1.3 Reagentes E Vidraria	110
4.2.1.4 Equipamentos	111
4.2.2 Métodos.....	112
4.2.2.1 Avaliação Física E Físico-Química.....	112
4.2.2.1.1 Variação De Peso E Peso Médio	112
4.2.2.1.1.1 Variação De Peso E Peso Médio Dos Comprimidos.....	112
4.2.2.1.1.2 Variação De Peso E Peso Médio Das Cápsulas.....	112
4.2.2.1.2 Dureza.....	112
4.2.2.1.3 Friabilidade.....	113
4.2.2.1.4 Desintegração	113
4.2.2.1.5 Quantificação Da Furosemida Nos Produtos Avaliados.....	113
4.2.2.1.5.1 Preparo Da Solução Padrão.....	113
4.2.2.1.5.2 Preparo Da Solução Amostra Para Teor E Uniformidade De Conteúdo	114
4.2.2.1.5.3 Cálculo Da Concentração Da Furosemida	114
4.2.2.1.5.4 Teor	115
4.2.2.1.5.5 Uniformidade De Conteúdo.....	115
4.2.2.1.6 Validação De Metodologias Analíticas Para Quantificação De Furosemida In Vitro Por Espectrofotometria Na Região Do Ultravioleta Para Estudo Do Perfil De Dissolução De Comprimidos E Cápsulas.....	115
4.2.2.1.6.1. Especificidade	116
4.2.2.1.6.2 Limite De Quantificação	116
4.2.2.1.6.3 Linearidade.....	117
4.2.3.1.6.3 Exatidão	117
4.2.2.1.6.4 Precisão	118
4.2.2.1.7 Dissolução.....	118
4.2.2.1.7.1 Preparo Dos Meios De Dissolução.....	118

4.2.2.1.7.2 Curva De Calibração Para Quantificação Da Furosemida Nos Ensaio De Dissolução.....	119
4.2.2.1.7.3 Teste De Dissolução De Comprimidos E Cápsulas Contendo Furosemida	119
4.2.2.1.7.4 Perfil De Dissolução De Comprimidos Contendo Furosemida	120
4.2.2.1.7.5 Eficiência De Dissolução	121
4.2.2.1.7.6 Cinética De Dissolução De Comprimidos e Cápsulas Contendo Furosemida	121
4.2.2.1.7.7 Método Modelo Independente (Fatores F1 E F2).....	122
4.2.2.1.7.8 Anova	122
4.3 Resultados	123
4.3.1 Variação De Peso E Peso Médio	123
4.3.3 Dureza E Friabilidade	124
4.3.4 Teor	125
4.3.5 Uniformidade De Conteúdo	126
4.3.6 Desintegração	127
4.3.7 Validação Do Método De Quantificação Para Estudo Do Perfil De Dissolução De Comprimidos E Cápsulas De Furosemida	127
4.3.7.1. Especificidade	127
4.3.7.2 Limite De Quantificação	127
4.3.7.3 Linearidade.....	127
4.3.7.4 Exatidão	129
4.3.7.5 Precisão	130
4.3.8 Teste De Dissolução De Comprimidos Contendo Furosemida	130
4.3.8 Perfil De Dissolução De Comprimidos E Cápsulas Contendo Furosemida	131
4.3.10 Eficiência De Dissolução	135
4.3.11 Comparação De Perfis Utilizando Método Modelo Independente (F1 E F 2)....	135

4.3.11 Avaliação Da Cinética De Dissolução De Comprimidos Contendo Furosemida	136
4.4 Discussão Dos Resultados.....	138
4.5 Conclusão	141
4.6 Referências Bibliográficas.....	142
Capítulo V - Conclusão Geral	
Conclusão Geral	145

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 Variação de peso e peso médio realizados com 20 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) e desvios percentuais em relação à média.....	77
Tabela 3.2 Medidas de diâmetro e espessura realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).....	78
Tabela 3.3 Resultado do teste de dureza (kgf) realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).....	79
Tabela 3.4 Resultado do teste de friabilidade em função da porcentagem de massa perdida dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S); (n=20, 20 rpm, t=5minutos)	79
Tabela 3.5 Resultados da quantificação por espectrofotometria na região do ultravioleta a 285 nm de três amostras de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S.....	80
Tabela 3.6 Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de carbamazepina em dez unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).....	81
Tabela 3. 7 Limites de quantificação dos métodos de quantificação para estudo do perfil de dissolução de comprimidos de carbamazepina	82
Tabela 3.8 Resultados estatísticos relativos aos parâmetros utilizados para avaliação da linearidade do método cromatográfico empregado para quantificação da carbamazepina a 210 nm, utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M, metanol e acetonitrila (pH 7,0), sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C.	85
Tabela 3.9 Resultados estatísticos relativos à curva de calibração da metodologia analítica para quantificação por espectrofotometria (285 nm) da porcentagem de cedência de carbamazepina nos 3 meios de dissolução avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS.....	86
Tabela 3.10 Valores experimentais do teste de recuperação realizadas nas amostras de carbamazepina, preparadas com o produto referência (R), adicionadas de quantidades crescentes do padrão (n=3)	87
Tabela 3.11 Exatidão das metodologias espectrofotométricas para quantificação de amostras de ensaios de dissolução contendo carbamazepina	87
Tabela 3.12 Avaliação da precisão intra-ensaio do método cromatográfico (CLAE) e dos métodos espectrofotométricos utilizados para quantificação da porcentagem de dissolução da carbamazepina nos 3 meios avaliados.....	88
Tabela 3.13 Resultados da porcentagem de dissolução da carbamazepina, contida nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) submetidos a teste de dissolução utilizando 900 mL de lauril sulfato de sódio a 1% em água como meio, rotação igual a 75 rpm e tempo de 60 minutos, sendo a quantificação por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 285 nm.....	88

Tabela 3.14 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contido nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio lauril sulfato de sódio a 1% em água, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.....	89
Tabela 3.15 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contido nos produtos R, G e S utilizando como meio lauril sulfato de sódio a 1% em água, obtidos após quantificação por CLAE com detecção na região do ultravioleta a 210 nm.	90
Tabela 3.16 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S utilizando como meio de dissolução o tampão fosfato pH 5,8, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.	92
Tabela 3.17 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S, utilizando como meio suco gástrico simulado sem pepsina, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.	94
Tabela 3.18 Fatores de diferença (f1) e semelhança (f2) entre R e G e entre R e S em LSS 1% (n=12).....	96
Tabela 3.19 Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando os modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução de carbamazepina contida nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) obtidos utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato pH 5,8 e SGS, sob velocidade de rotação de 75 rpm, 37 °C.	97
Tabela 3.20 Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% ($t_{85\%}$) da carbamazepina presentes nos produtos R, G e S após dissolução utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS sob velocidade de rotação de 75 rpm, 37°C.	98
Tabela 4.1 Variação de peso e peso médio realizados com 20 unidades dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) e desvios percentuais em relação à média.....	123
Tabela 4.2 Medidas de diâmetro e espessura realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).....	124
Tabela 4.3 Resultado do teste de dureza (kgf) realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).....	125
Tabela 4.4 Resultado do teste de friabilidade em função da porcentagem de massa perdida (n=20, 20 rpm, t=5 minutos) nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)	125
Tabela 4.5 Resultados da quantificação por espectrofotometria na região do ultravioleta a 271 nm de três amostras de furosemida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M)	126

Tabela 4.6 Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de furosemida em dez unidades dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M).....	126
Tabela 4.7 Limites de quantificação dos métodos de quantificação para estudo do perfil de dissolução de comprimidos e cápsulas de furosemida.....	127
Tabela 4.8 Resultados estatísticos relativos à reta de calibração da metodologia analítica para quantificação por espectrofotometria (271 nm) da porcentagem de cedência de furosemida nos 3 meios de dissolução avaliados: tampão acetato, tampão fosfato e água.....	129
Tabela 4.9 Valores médios de exatidão para o método espectrofotométrico (n=3) aplicado a quantificação de furosemida solubilizada em tampões acetato pH 4,6; fosfato pH 5,8 e água	130
Tabela 4.10 Resultados da precisão intra-ensaio dos métodos espectrofotométricos (n=6) utilizados para quantificação da porcentagem de cedência da furosemida nos 3 meios de dissolução avaliados.....	130
Tabela 4.11 Resultados da porcentagem de cedência de furosemida, contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) quando submetidos a teste de dissolução utilizando 900 mL de tampão fosfato pH 5,8 como meio, rotação igual a 50 rpm (pá) e tempo de 30 minutos, sendo a quantificação por método espectrofotométrico na região do UV a 271 nm.	131
Tabela 4.12 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida (n=6) contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio água degaseificada, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.....	132
Tabela 4.13 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida (n=12) contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio tampão acetato pH 4,6, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.....	133
Tabela 4.14 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida, contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio tampão fosfato pH 5,8, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.....	134
Tabela 4.15 Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando os modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução da furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) obtidos utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8; sob velocidade de rotação de 50 rpm.	136
Tabela 4.16 Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% ($t_{85\%}$) da furosemida presentes nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) após dissolução utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8; sob velocidade de rotação de 50 rpm.	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Estrutura química da carbamazepina, 5-H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida. Massa molar: 236,26 g/mol, pKa: 13,4	35
Figura 2.2 Estrutura química da furosemida, Ácido 4-cloro-2-(2-furilmetilamino)-5-sulfamoil-benzóico. Massa molar: 330,74 g/mol, pKa 3,9	40
Figura 3.1 Curva de calibração do método cromatográfico para quantificação de carbamazepina a 210 nm, utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M (pH 7,0), metanol e acetonitrila 55:25:20 (v:v:v) sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C.....	83
Figura 3.2 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em LSS 1%.	84
Figura 3.3 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em SGS sem pepsina.....	84
Figura 3.4 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8.....	85
Figura 3.5 Cromatograma referente a amostras de solução padrão de carbamazepina nas concentrações de 2 µg/mL (vermelho) e 30 µg/mL (preto) utilizadas para avaliação da linearidade de carbamazepina utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M (pH 7,0), metanol e acetonitrila 55:25:20 (v:v:v) sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C, detecção na região do ultravioleta em 210 nm.	86
Figura 3.6 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução lauril sulfato de sódio a 1% em água.....	91
Figura 3.7 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação por CLAE de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução lauril sulfato de sódio a 1% em água.	91
Figura 3.8 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8.	93
Figura 3.9 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução suco gástrico simulado sem pepsina.....	95

- Figura 3.10 Valores de eficiência de dissolução (%) dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) ao submetê-los à dissolução (aparato pá, 75 rpm, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS; 37 °C). 96
- Figura 3.11 Meia vida de dissolução da carbamazepina presente nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 75 rpm, 37°C): solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1% (LSS 1%), tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina (SGSsp). 98
- Figura 3.12 Tempo necessário para que 85% da carbamazepina presente nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) esteja dissolvida, dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 75 rpm, 37°C): solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1% (LSS 1%), tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina (SGSsp). 99
- Figura 4.1 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8. 128
- Figura 4.2 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em tampão acetato pH 4,6. 128
- Figura 4.3 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em água. 129
- Figura 4.4 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução água degaseificada. 132
- Figura 4.5 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida em produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução tampão acetato pH 4,6. 133
- Figura 4.6 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8. 134
- Figura 4.7 Valores de eficiência de dissolução (ED%) dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) ao submetê-los à dissolução (aparato pá, 50 rpm, nos 3 meios avaliados: água, tampão fosfato e tampão acetato; 37 °C). 135
- Figura 4.8 Meia vida de dissolução da furosemida presente nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 50 rpm, 37°C): água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8. 137

Figura 4.9 Tempo necessário para que 85% ($t_{85\%}$) da furosemida presente nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 50 rpm, 37°C): água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8. 138

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Aa: absorbância da solução amostra

ANOVA: análise de variância

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ap: absorbância da solução padrão

ASC: área sob a curva

°C: graus Celsius

C%: concentração percentual das amostras

Ca: concentração da solução amostra

CIVIV: correlação *in vitro-in vivo*

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

C_{máx}: concentração máxima

Comp: comprimido

C_p: concentração da solução padrão

C_t: concentração teórica da solução amostra

DCB: denominação com um brasileira

DCI : denominação comum internacional

DPR: desvio padrão relativo

ED: eficiência de dissolução

EHL: Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo

Eq: equação

f₁: fator de diferença

f₂: fator de semelhança

FDA: Food and Drug Administration

FFSOLI: formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata

f_s : quantidade em porcentagem acumulada de fármaco dissolvido no tempo t ;

G : medicamento genérico

K: constante de velocidade de dissolução de primeira ordem

K_0 : constante de velocidade de dissolução de ordem zero

K_d : constante de velocidade de desintegração;

K_s : constante de velocidade de dissolução

LQ: Limite de quantificação

LSS 1%: solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1%

M: medicamento magistral

mg: miligramas

Min: minutos

mL: mililitros

nm: nanômetros

p : índice de significância

P: pureza da substância química de referência

Q_a = quantidade determinada de carbamazepina na solução amostra

$Q_{dis.}$: quantidade dissolvida

Q_p = quantidade nominal de padrão de carbamazepina adicionado à solução amostra.

Q_t : quantidade total

Q_x = quantidade total de carbamazepina determinada na solução após a adição de padrão à solução amostra

R: medicamento referência

r.p.m: rotações por minuto

RENAME: relação nacional de medicamentos essenciais

S: medicamento similar

SCB: sistema de classificação biofarmacêutica

SGS: suco gástrico simulado sem pepsina

SQR : substância química de referência

t: tempo

$t_{50\%}$: meia vida de dissolução

$t_{85\%}$: tempo médio para dissolução de 85% do fármaco

TGI: trato gastrintestinal

$T_{máx}$: tempo necessário para que a concentração máxima seja atingida

UV: ultravioleta

USP: Farmacopéia dos Estados Unidos da América

VR : valor declarado no rótulo

μg : microgramas

RESUMO

O estudo biofarmacêutico de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral (FFSO) contendo fármacos pouco solúveis é de suma importância para subsidiar a dispensação farmacêutica. Embora a intercambialidade entre medicamentos genéricos e referência seja prevista pela legislação brasileira, existem relatos sobre a busca de redução dos custos terapêuticos por pacientes que fazem a substituição por produtos similares ou magistrais. As variações entre as formulações e as tecnologias de fabricação dessas FFSO podem provocar alterações nas etapas de liberação e dissolução do fármaco gerando diferenças na sua absorção e resposta terapêutica. As características físico químicas do fármaco como solubilidade e permeabilidade intestinal também são importantes para prever seu comportamento *in vivo*. Os fármacos classificados como pouco solúveis pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), classes II e IV, tem a velocidade e a extensão de sua absorção significativamente afetada pelas características da formulação. Os estudos de dissolução *in vitro*, permitem utilizar as características do fármaco e a simulação de condições fisiológicas do trato gastrointestinal (TGI) para avaliar a sua cinética de liberação comparando diferentes formulações e estimando seu comportamento *in vivo*. O presente trabalho objetiva realizar avaliação biofarmacotécnica de medicamentos genéricos, similares, magistrais e referência, contendo fármacos pertencentes às classes II (carbamazepina) e IV (furosemida) do SCB, avaliando sua qualidade e as características de liberação *in vitro* simulando diferentes líquidos biológicos quanto à sua constituição e pH. Os experimentos consistiram na análise dos parâmetros farmacopéicos para avaliar a qualidade de um produto genérico, similar, magistral e o referência contendo furosemida e carbamazepina (exceto magistral). Todos os produtos cumpriram os requisitos mínimos de qualidade preconizados pelas farmacopéias. Os estudos de dissolução possibilitam verificar se a liberação dos fármacos ocorre em quantidade e tempo adequados à sua absorção, por meio dos parâmetros de eficiência e cinética de dissolução, análise estatística e cálculo dos fatores de diferença e similaridade. Para avaliar a liberação do fármaco em decorrência das alterações do pH e da constituição de líquidos do TGI foram traçados perfis de dissolução de furosemida (ácido fraco) nos seguintes meios: água, tampões fosfato pH 5,8, e acetato pH 4,6. Os resultados obtidos indicaram diferenças na velocidade e quantidade de furosemida liberada entre os produtos avaliados e para o mesmo produto em meios diferentes sugerindo que a liberação do fármaco

pode ser afetada pelo pH do TGI. Os estudos de dissolução para a carbamazepina (base fraca) foram realizados utilizando os seguintes meios: solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1%, tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina pH 1,2. Os resultados obtidos indicam que a velocidade e quantidade de carbamazepina liberada pode ser afetada pela constituição dos líquidos do TGI, mas não varia significativamente devido às mudanças no pH. Dentre os produtos analisados, o similar apresentou resultados de dissolução significativamente maiores que o referência. Estas observações podem subsidiar discussões sobre alterações clínicas importantes, como maior incidência de efeitos adversos, quando são administrados produtos contendo carbamazepina que se dissolvem *in vitro* mais rapidamente que o referência.

Palavras-chave: Dissolução, avaliação biofarmacêutica, fármacos de baixa solubilidade, carbamazepina; furosemida; formas farmacêuticas sólidas orais.

ABSTRACT

The study of biopharmaceutics parameters of solid oral dosage forms (FFSO) containing low solubility drugs is extremely important to support the pharmaceuticals dispensing. Although the interchangeability between generic medicines and reference is provided by Brazilian legislation, there are reports about the search for reduction in therapy cost for patients who are replaced with similar products or magisterial. The variations between the formulations and technologies for manufacturing these FFSO can cause changes in the stages of release and dissolution of drugs generating differences in drug absorption and therapeutic results. The physical and chemical properties of drug solubility and intestinal permeability are also important to predict their behavior *in vivo*. The drugs classified as low solubility (Class II and IV) has the rate and extent of its absorption significantly affected by the characteristics of the formulation. The studies of drug *in vitro* dissolution, is based in drug characteristics and simulation of physiological conditions of the gastrointestinal tract (TGI) to assess the kinetics of drug release comparing different formulations and estimating its behavior *in vivo*. This study aims to achieve biopharmaceutics evaluation of generic, similar, magisterial and reference medicines containing drugs belonging to classes two (carbamazepine) and four (furosemide) of Biopharmaceutics Classification System, assessing their quality and characteristics of *in vitro* release simulating different biological liquids as its constitution and pH. The experiments consisted of pharmacopeia parameters analysis to assess the quality of a generic, similar, and magisterial and reference products containing furosemide and carbamazepine (magisterial exception). All products meet the minimum standards of quality recommended by Brazilian's pharmacopoeia. The dissolution studies make possible to verify whether the release of drugs is adequate in quantity and time of its absorption by means of the parameters of efficiency and kinetics of dissolution, statistical analysis and calculation of the factors of difference and similarity. To assess the release of the drug as a result of changes in pH and the formation of the net TGI profiles were drafted for the dissolution of furosemide (weak acid) in the following resources: water, phosphate buffer pH 5.8 and acetate pH 4.6. The results showed differences in speed and amount of furosemide released between products and the dissolution results of the same product in different media suggesting that the release of the drug can be affected by pH of TGI. The carbamazepine (weak base) studies for the dissolution were performed using the following methods: aqueous

solution of sodium lauryl sulfate to 1%, phosphate buffer pH 5.8 and simulated gastric fluid without pepsin pH 1.2. The results indicate that the rate and amount of released carbamazepine can be affected by the constitution of the TGI net, but does not vary significantly due to changes in pH. Among the products tested, the similar results showed that its dissolution is significantly higher than the reference. These observations could support important discussions on clinical changes, such as higher incidence of carbamazepine side effects, when administered by immediate release dosage forms that dissolve *in vitro* faster than reference product.

Keywords: Dissolution, biopharmaceutics evaluation, low solubility drugs, carbamazepine, furosemide, solid oral dosage forms.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, têm-se estudado outras vias de administração de fármacos, mas a via oral ainda continua sendo preferencial. Isto ocorre devido à sua conveniência, baixo custo e maior aderência ao tratamento pelo paciente (Çelik, 1996; Manadas *et al.*, 2002). Os compostos para serem administrados oralmente devem ter adequada solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal, de forma a atingir sua concentração terapêutica na circulação sistêmica (Çelik, 1996, Balimane *et al.*, 2000).

Atualmente no mercado nacional existem quatro grupos de medicamentos: Os medicamentos referência, os genéricos, os similares (com registro anterior a 2003, que estão em processo de adequação à legislação vigente devendo passar pelo estudo de biodisponibilidade relativa até 2014) e os similares com registro posterior a 2003 (que passaram pelo teste de biodisponibilidade relativa previamente a concessão de registro).

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador o qual foi registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto e que teve sua eficácia, segurança e qualidade comprovada por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização (Brasil, 1999, ANVISA, 2004).

Os produtos genéricos e similares são desenvolvidos como “cópias” do referência, por isso torna-se desnecessário repetir os ensaios clínicos desde que seja comprovada equivalência farmacêutica (teste *in vitro*) e bioequivalência (velocidade e extensão da absorção sistêmica para produtos absorvidos no trato gastrointestinal) em relação ao medicamento referência (ANVISA, 2004).

O medicamento genérico, instituído a partir da Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, consiste em um produto semelhante ao referência ou inovador, pretendendo ser intercambiável com este. O genérico é normalmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, devendo ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas, e sendo designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (Brasil, 1999).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1996) e a ANVISA (Brasil, 2006), os medicamentos genéricos devem satisfazer aos mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o produto original, ou

inovador, além de serem clinicamente intercambiáveis com estes últimos. Para a maioria das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada por meio de ensaios de biodisponibilidade relativa e bioequivalência (Storpiertis & Consiglieri, 1995; Consiglieri & Storpiertis, 2000).

Os medicamentos similares são especialidades farmacêuticas contendo o mesmo fármaco nas mesmas concentrações, comercializadas por diferentes laboratórios sob apresentação e posologia idênticas. Estes medicamentos denominados similares embora tenham o direito ao registro sanitário, não podem ser considerados intercambiáveis (Consiglieri & Storpiertis, 2000).

Anteriormente à execução dos estudos de bioequivalência, o produto deve ser considerado “equivalente farmacêutico” quando comparado a um medicamento referência (determinado pela ANVISA). Os testes de equivalência farmacêutica são realizados de acordo com as metodologias farmacopéicas. São considerados equivalentes aqueles produtos que atendam aos parâmetros farmacopéicos e que apresentem resultados dentro de um limite de variação específico em relação ao medicamento de referência (Shah & Skelly, 1993). Não basta que o produto seja tecnicamente perfeito, ele deve ser capaz de liberar o fármaco na quantidade e na velocidade apropriadas ao seu objetivo terapêutico (Storpiertis & Consiglieri, 1995).

A ANVISA define equivalentes farmacêuticos como medicamentos que contém o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Estes devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso (Brasil, 2007).

Inicialmente, os ensaios de dissolução eram indicados para produtos contendo fármacos com baixa solubilidade, hoje vem sendo amplamente utilizado. Para realização do teste é necessário estabelecer condições, como: tipo de agitação, volume e características do meio de dissolução e valor de cedência adequada ao fármaco. Para isto são consideradas as características físico-químicas da molécula e o poder discriminatório desejável para o teste. Os resultados obtidos devem possibilitar comparar a influência do processo produtivo e das variáveis da

formulação com a adequada e completa liberação do fármaco em determinado tempo (Sathe *et al.*, 1996; Manadas *et al.*, 2002).

O teste de dissolução pode ser descrito como um ensaio físico utilizado para prever a liberação de fármaco para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Esta definição é mais consentânea com a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente, e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (Costa & Lobo, 1999).

Os testes de dissolução objetivam avaliar a cedência do fármaco contido ou não (dissolução intrínseca) em uma forma farmacêutica, para um meio similar aos líquidos corpóreos. Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico, para a identificação de variáveis críticas na produção, na formulação dos produtos, no controle de qualidade, no estabelecimento de correlação *in vitro/in vivo* e em assuntos regulatórios (Brasil, 2004).

Os gráficos de fração de fármaco dissolvido em função do tempo, também chamados gráficos ou perfis de dissolução, visam prever seu comportamento *in vivo*. Alguns fatores podem retardar ou diminuir a absorção, dentre os quais é possível citar: retenção do fármaco na forma farmacêutica; decomposição do mesmo pelos líquidos do trato gastrointestinal (TGI) ou formação de complexos não absorvíveis; ineficácia do transporte do fármaco através das membranas biológicas e metabolismo ou eliminação do mesmo antes de atingir a corrente sangüínea. Os dois primeiros fatores citados podem ser facilmente previstos por testes *in vitro* (Dressman *et al.*, 1998; Benet *et al.*, 2004).

A comparação de perfis de dissolução entre 2 produtos, geralmente é estabelecida entre: um lote referência e um lote teste; um lote anterior a uma mudança, e um lote produzido após alguma alteração; e para bioisenção das menores concentrações de um mesmo produto como é discutido em vários guias (Shah *et al.*, 1998, Brasil, 2004). Existem diferentes formas de realizar estudos comparativos entre perfis de dissolução de fármacos contidos em formas farmacêuticas sólidas. Um modelo matemático independente simples foi proposto por More e Flanner (1996) para avaliar os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2)

entre perfis de dissolução. O cálculo de f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução é recomendado pela Resolução RE nº. 310 (Brasil, 2004).

O estudo de bioequivalência é realizado entre um lote do produto referência e o biolote do produto teste. Após o cumprimento dos requisitos para o estudo, o produto teste é considerado genérico e não é realizado o estudo *in vivo* para os lotes produzidos posteriormente sobre as mesmas condições (usando a mesma formulação, equipamento e processo). Praticamente todos os lotes de produtos usados na prática pelos pacientes não passaram diretamente pelo teste de bioequivalência. Esse é um conceito importante no controle regulador da qualidade e intercambialidade dos produtos, devido a isto é importante a realização de testes como o de uniformidade de conteúdo e de dissolução *in vitro*, além do cumprimento das boas práticas de fabricação. Entre esses diversos testes *in vitro*, o teste de dissolução é, provavelmente, o mais importante em relação à biodisponibilidade (Gennaro, 2004).

As velocidades de dissolução e liberação *in vitro* do fármaco a partir da formulação, podem ser afetadas por vários fatores, os quais podem ser agrupados em três categorias principais: 1) Propriedades físico-químicas do fármaco: solubilidade, dimensão das partículas (relacionada à área superficial), polimorfismo e estado de cristalização (Farinha *et al.*, 1997); 2) Constituintes da formulação: diluentes, desagregantes, aglutinantes, lubrificantes e componentes de revestimento (Farinha *et al.*, 1997) e 3) condições para realização do estudo de dissolução (Qureshi & McGilveray, 1999; Qureshi & Shabnam, 2001).

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSOLI) são destinadas à rápida distribuição do fármaco no sistema circulatório. Devido à possibilidade de limitação do processo de absorção do fármaco pela velocidade de dissolução é necessário o uso de aparelhagem adequada à simulação dos processos *in vivo*. Para tal a Farmacopéia Americana (United, 2005) preconiza os aparatos 1 a 4, que são respectivamente: cesto rotatório, pás, cilindros recíprocos e célula de fluxo contínuo para o estudo de dissolução de FFSOLI (Azarmi *et al.* 2007).

A velocidade e a extensão com as quais um fármaco é absorvido podem variar devido a suas características físico-químicas e fatores relacionados à desintegração e dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata.

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a dissolução e a permeação intestinal do fármaco representam dois fenômenos limitantes da absorção e conseqüentemente de sua ação terapêutica. De acordo com este sistema os fármacos poderiam ser agrupados em 4 classes: I) fármacos altamente solúveis e permeáveis, II) fármacos pouco solúveis e altamente permeáveis, III) fármacos altamente solúveis e pouco permeáveis e IV) fármacos pouco solúveis e pouco permeáveis (Amidon *et al.*, 1995; Baliname, 2000; GUIDANCE, 2000).

Para classificar um fármaco de acordo com o SCB, a solubilidade, a dose e a permeabilidade do fármaco devem ser bem conhecidas (Lindenberg *et al.*, 2004). O objetivo do SCB é prever o comportamento farmacocinético de um medicamento a partir da mensuração da permeabilidade e da solubilidade do fármaco (Wu & Benet, 2005).

Desde a sua introdução em 1995, o SCB tem tido impacto crescente em práticas regulatórias. De acordo com os critérios de alta solubilidade e alta permeabilidade, pode-se considerar a bioisenção de certos medicamentos, isto é, aprovação de um produto como genérico baseada em testes comparativos de dissolução *in vitro* em substituição do estudo de bioequivalência em humanos. Inicialmente, a bioisenção seria aplicada apenas para mudanças nas proporções dos componentes de uma formulação e trocas pós-aprovação, mais tarde o princípio da bioisenção foi estendido para aprovação de novos medicamentos genéricos. Como resultado, pode-se minimizar os experimentos em humanos e os custos no desenvolvimento de medicamentos genéricos (Lindenberg *et al.*, 2004).

Os fármacos inclusos na classe II (pouco solúveis e muito permeáveis) apresentam a velocidade de dissolução, como o principal fator limitante de sua absorção oral. Esta limitação pode ser devida ao equilíbrio físico-químico (ausência de líquido suficiente no TGI para dissolver a dose administrada) ou a cinética (dissolução lenta do fármaco em comparação ao trânsito no TGI dificultando a permeação nos locais de absorção) (Dressman *et al.*, 1998; Dressman & Fleisher, 1986).

Os fármacos contidos na classe IV (pouco solúveis e pouco permeáveis) apresentam baixa absorção, mas considera-se que, tal como nos casos dos fármacos de classe II, uma formulação inadequada pode ter uma influência negativa adicional tanto na velocidade como na extensão da absorção do fármaco (Manadas *et al.*, 2002).

Em contraposição a fármacos das classes I e III do SCB (alta solubilidade), espera-se que a escolha do meio desempenhe um papel mais importante na dissolução de fármacos das classes II e IV (baixa solubilidade). Galia e colaboradores (1998) demonstraram que, de um modo geral, a dissolução de fármacos da classe II é mais dependente dos meios de dissolução que fármacos da classe I.

A carbamazepina (classe II) é utilizada como anticonvulsivante, antipsicótico, antineurálgico e antimaníaco e a furosemida (classe IV) que é um diurético de alça, atuando primariamente sobre o segmento espesso da alça ascendente de Henle, inibindo o transporte do cloreto de sódio para fora do túbulo e para o interior do líquido intersticial ao inibir o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ na membrana do transportador.

O presente trabalho visa avaliar a qualidade e as características de liberação *in vitro* de fármacos pouco solúveis contidos em formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata simulando diferentes líquidos biológicos quanto a sua constituição e pH. Para tal foram avaliados os perfis de dissolução de produtos genéricos, similares, magistrais e referência, contendo fármacos representantes das classes II e IV do SCB. Para a seleção dos fármacos foi avaliada a ampla utilização, a terapêutica (preferencialmente uso prolongado ou crônico) e a dispensação pelo sistema único de saúde. Diante desses critérios foram selecionados os seguintes fármacos: carbamazepina (classe II) e a furosemida (classe IV).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de medicamentos genéricos, similares, magistrais e referência, contendo fármacos pertencentes às classes II e IV do SCB, avaliando sua qualidade e as características de liberação *in vitro*, simulando diferentes líquidos biológicos quanto a sua constituição e pH.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.2.2.1 Realizar levantamento bibliográfico sobre carbamazepina e furosemida;

1.2.2.2 Validar métodos analíticos para quantificação dos fármacos nos meios de dissolução;

1.2.2.3 Aplicar os métodos farmacopéicos e os referidos no item anterior aos produtos existentes no mercado, comparando os resultados obtidos entre produtos genéricos, similares, magistrais e referência;

1.2.2.4 Calcular a eficiência e a cinética de dissolução dos produtos comparando os resultados obtidos entre genéricos, similares, magistrais e referência;

1.2.2.5 Realizar estudos comparativos entre os perfis de dissolução de produtos genéricos, similares, magistrais e referência sob forma farmacêutica sólida de liberação imediata;

1.2.2.6 Verificar a existência ou não de alteração na velocidade e/ou quantidade de fármaco dissolvido de acordo com as mudanças de constituição e pH dos meios de dissolução;

1.2.2.7 Avaliar as características de dissolução *in vitro* de fármacos pouco solúveis contidos nos produtos genéricos, similares, magistrais e referência em diferentes meios de dissolução fornecendo subsídios a sua dispensação farmacêutica.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIDON, G.L.; LENNERNÅS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm. Res.*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANVISA, 2004. Política vigente para a regulamentação de medicamentos no Brasil. Brasília, setembro de 2004. Disponível em: www.anvisa.gov.br/medicamentos/manual_politica_medicamentos.pdf (acesso 15/10/2007)

AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *Int. J. Pharm.*, v. 328, p. 12-21, 2007.

BALIMANE, P.V.; CHONG, S.; MORRISON, R.A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, v. 44, p. 301-312, 2000

BENET, L.Z.; CUMMINS, C.L.; WU, C.Y. Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. *Int. J. Pharm.*, v. 277, p. 3-9, 2004.

BRASIL. 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 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/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm> Acesso em 12/12/2006.

BRASIL. Resolução RE n.1170, de 19 de abril de 2006. "Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência". [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=21746> Acesso em 10/06/2007.

BRASIL. RDC n. 16, de 02 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=259608&word=>. Acesso em 10/06/ 2007.

BRASIL. Resolução RE nº310, de 01 de setembro de 2004. "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução". Via internet, no endereço eletrônico. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=> . Acesso em 10/6/2007.

ÇELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, V.22, n.1, p.1-10, 1996.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 36, n1, p.13-21, 2000.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Port. Farm.*, v.59, n.4, p. 181-190, 1999.

DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, Norwell, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

DRESSMAN, J. B.; FLEISHER, D. Mixing tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *J. Pharm. Sci.*, v. 75, n. 2, p. 109-116, 1986.

FARINHA, A.; PAIS, J.P.; BICA, A. O ensaio de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica. *LEF Boletim*, v.4, n.15, p. 1-7, 1997.

GALIA, E.; NICOLAIDES, E.; HÖRTER, D.; LÖBENBERG, R.; REPPAS, C.; DRESSMAN, J.B. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and II drugs. *Pharm. Res.*, v. 15, n.5, p. 698-705, 1998.

GENNARO, Alfonso R. *Remington: A ciência e a prática da farmácia*. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.1032-1041.

GUIDANCE for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA. 2000. 13p.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharmaceutics*, v.58, p. 265-278, 2004.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 38, n. 4, p. 375-400, 2002.

MOORE, J.W., FLANNER, H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles. *Pharm. Tech.*, v. 20, n. 6, p. 64-74, 1996.

QURESHI, S. A., MCGILVERAY, I.J. Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDA calibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 7, n. 3, p. 249-258, 1999.

QURESHI, S. A., SHABNAM, J. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 12, n. 3, p. 271-276, 2001.

SATHE, P.M.; TSONG, Y.; SHAH, V.P. *In-vitro* dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. *Pharm. Res.*, Norwell, v. 13, n. 12, p. 1799-1803, 1996.

SHAH, V.P.; SKELLY, J.P. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. In: ARANCIA, A.; GAL, M.N.; MELLA, E., eds. *Biodisponibilidade de medicamentos*. Santiago: Universitária, 1993. p.145-157.

SHAH, V.P; TSONG; SATHE, P.; LIU. *In vitro* dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f₂. *Pharm. Res.*, v. 15, n. 6, 1998 .

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, v. 31, n. 2, p. 63-70, 1995.

UNITED States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF. 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. 34 Report. Geneva: WHO, 1996. 44p.

WU, L.X.; BENET, L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drugs disposition classification system. *Pharm. Res.*, v. 22, n. 1, p. 11-23, 2005.

CAPÍTULO II

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BIOFARMÁCIA

A biofarmácia também denominada biofarmacotécnica, consolidou-se a partir da década de sessenta como a disciplina que estuda os fatores físicos e físico-químicos relacionados ao fármaco, em sua forma farmacêutica, e a influência que a formulação exerce sobre a liberação do fármaco no organismo. Esta consiste no estudo do impacto *in vitro* das propriedades físico-químicas dos fármacos na sua liberação dentro do organismo, sob condições normais ou patológicas. O conceito de biofarmácia está relacionado com as características de absorção de um determinado fármaco. A participação desses fatores nas características de sua biodisponibilidade é observada, principalmente, no caso de formas farmacêuticas sólidas, já que nesses casos faz-se necessária à liberação do mesmo a partir da formulação para posterior absorção (Wagner, 1961; Ritschel, 1973, Shargel & Yu, 2005). Entre o momento da administração do fármaco contido em uma forma farmacêutica e a obtenção do efeito farmacológico, ocorrem várias etapas, agrupadas em três fases: 1) biofarmacêutica, 2) farmacocinética e 3) farmacodinâmica. A primeira fase envolve a disponibilização do fármaco no organismo, que para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI) consiste na desintegração do produto e dissolução do fármaco em meio aquoso (LeBlanc *et al.*, 1999; Shargel & Yu, 2005)

Análises biofarmacotécnicas *in vitro* possibilitam a obtenção de importantes informações a respeito do comportamento dos produtos farmacêuticos. Por meio desses estudos, pode-se comparar formulações em desenvolvimento ou mesmo especialidades farmacêuticas já comercializadas, visando selecionar e destacar aquelas que não correspondem aos critérios estabelecidos pelos compêndios oficiais e, portanto, que podem apresentar comprometimento de sua eficácia e segurança (Tingstad, 1978; Dressman *et al.*, 1998).

As características biofarmacotécnicas de formas farmacêuticas sólidas são delineadas principalmente pelos ensaios de dissolução *in vitro*, uma vez que, este processo é, geralmente, a etapa limitante para absorção de fármacos. Assim, uma abordagem precisa em relação ao perfil e a cinética do processo de dissolução permitem a obtenção de dados mais conclusivos em relação às formulações em estudo (Dressman *et al.*, 1998; Abdou, 2000; Tingstad, 1978).

2.2 MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

No mercado nacional são encontrados atualmente 4 tipos de medicamentos : os magistrais e os industrializados que englobam o medicamento referência, os genéricos e similares correspondentes.

O medicamento magistral é todo medicamento preparado na farmácia cuja prescrição estabelece a composição, a forma farmacêutica e a posologia (Farmacopéia, 1988).

O medicamento de referência é, geralmente, o inovador o qual foi registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto e que teve sua eficácia, segurança e qualidade comprovada por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização (Brasil, 1999). O genérico é normalmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, devendo ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas, e sendo designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (Brasil, 1999).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1996) e a ANVISA (Brasil, 2007a), os medicamentos genéricos devem satisfazer aos mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o produto original, ou inovador, além de serem clinicamente intercambiáveis com estes últimos. Para a maioria das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada por meio de ensaios de bioequivalência (Storpirtis & Consiglieri, 1995; Consiglieri & Storpirtis, 2000).

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 que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento de referência (Brasil, 2007).

Tal fato, aliado ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC) (Brasil, 1997), fornecem as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que,

nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (Storpiertis *et al.*, 2004).

Os medicamentos similares são especialidades farmacêuticas contendo o mesmo fármaco nas mesmas concentrações, comercializadas por diferentes laboratórios sob apresentação e posologia idênticas. Estes medicamentos denominados similares embora tenham o direito ao registro sanitário, não podem ser considerados genéricos (Consiglieri & Storpiertis, 2000).

A intercambialidade durante a dispensação entre produtos de referência e genéricos é prevista de acordo com a RDC nº 16 de 2 de março de 2007. Embora os produtos similares e os magistrais não possam ser considerados intercambiáveis, estes ainda são adquiridos pelos consumidores devido à busca por diminuição dos custos terapêuticos. Em 2004, foi realizada pela Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, uma pesquisa com 900 indivíduos em quatro capitais brasileiras. Esta identificou que 30% dos consumidores desconheciam o que era medicamento similar, 78% medicamento de referência e a maioria dos consumidores (88%) opta por medicamentos com o preço mais baixo (Associação, 2004; Rumel *et al.*, 2006).

2.2 BIODISPONIBILIDADE

O termo biodisponibilidade é definido pela quantidade intacta do fármaco administrada que atinge a circulação sangüínea para que ocorra um efeito biológico. Ela é dependente da biotransformação pré-sistêmica e da velocidade pela qual o processo ocorre (Moraes & Moraes, 2000).

A biodisponibilidade de um fármaco após administração de FFSOLI será função da velocidade e extensão da liberação/dissolução do fármaco, da permeabilidade efetiva, da sua estabilidade no trato gastrintestinal (TGI), da interação com fármacos administrados concomitantemente, do efluxo e/ou da sua biotransformação (Martinez & Amidon, 2002).

A resposta terapêutica de um fármaco depende de sua adequada concentração no sítio de ação e esta, ocorre após se estabelecer um equilíbrio entre a concentração do fármaco no plasma e no local onde exercerá sua ação. Esta concentração, por sua vez, depende de processos farmacocinéticos denominados:

absorção, distribuição, biotransformação e eliminação, os quais, são processos dinâmicos que ocorrem desde a entrada do fármaco no organismo até sua eliminação. A velocidade com que estes processos ocorrem pode afetar diretamente a concentração do fármaco na circulação sistêmica e, portanto sua biodisponibilidade (Gibaldi, 1991).

Um fármaco 100% disponível é aquele que é completamente liberado de sua forma farmacêutica, constituindo uma solução no TGI. O fármaco liberado e dissolvido deve ser completamente estável nos líquidos do TGI, atravessando as membranas biológicas e atingindo a circulação mesentérica sem ser inativado. Finalmente todo o fármaco absorvido deve passar para a circulação sistêmica sem ser biotransformado na passagem pelo fígado (Aulton, 1996).

2.2.1 BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA

A biodisponibilidade absoluta consiste na fração da dose administrada que é efetivamente absorvida pelo organismo. Para determinação da biodisponibilidade absoluta calcula-se a área sob a curva da concentração plasmática do fármaco versus tempo, a partir de uma injeção intravenosa como referência, pois neste caso a biodisponibilidade é considerada 100%. Pode-se comparar a absorção de um produto teste administrado por via extravascular calculando-se parâmetros farmacocinéticos como: área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (ASC_{0-t}), concentração plasmática máxima (C_{max}) e tempo necessário para atingir C_{max} (T_{max}) e comparando-os com os resultados obtidos após administração intravenosa do fármaco, nas mesmas condições e, se possível, na mesma dose (Storpiertis, 1999).

2.2.2 BIODISPONIBILIDADE RELATIVA

A biodisponibilidade relativa, segundo a legislação nacional vigente, consiste no quociente entre a quantidade e a velocidade de fármaco que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto e a quantidade e velocidade de fármaco que chega à circulação sistêmica a partir da administração

extravascular do produto de referência contendo o mesmo fármaco (Brasil, 2006). A biodisponibilidade relativa consiste no estudo comparativo entre as

biodisponibilidades de dois medicamentos administrados sob condições iguais e padronizadas (Consiglieri & Storpirtis, 2000). Para os estudos de biodisponibilidade relativa o planejamento, a execução e a avaliação dos resultados são realizados de acordo com o preconizado pela ANVISA de maneira idêntica aos estudos de bioequivalência (Brasil, 2003a).

Os estudos de biodisponibilidade relativa passaram a ser requisito obrigatório, a concessão de registro dos produtos similares a partir de 2003 no mercado brasileiro, sendo que até 2014, todos os produtos similares com registro anterior a 2003 deverão passar por esse teste como condição para manutenção do registro (Brasil, 2007d).

2.3 BIOEQUIVALÊNCIA

A importância da qualidade dos medicamentos produzidos está diretamente relacionada à sua eficácia, porém estas afirmativas não são suficientes para assegurar a intercambialidade entre diferentes produtos. Para tal, é necessário o estudo de bioequivalência (Storpirtis & Consiglieri, 1995).

A bioequivalência consiste no estudo comparativo entre as biodisponibilidades de produtos que contêm o mesmo fármaco, administrados pela mesma via. O desenho do estudo é realizado com administração extravascular de um produto teste e do referênciador correspondente contendo o mesmo fármaco. Dois produtos são considerados bioequivalentes quando, ao serem administrados nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentarem diferenças significativas em relação à quantidade de fármaco absorvida e à velocidade do processo de absorção (Storpirtis, Consiglieri, 1995; Brasil, 2003b).

A biodisponibilidade relativa estabelecida entre duas formulações administradas como dose única, a partir de dados de concentrações sangüíneas, deve ser determinada com base em valores de concentração plasmática máxima atingida ($C_{m\acute{a}x}$) pela espécie farmacologicamente ativa e a área sob a curva (ASC) traçada pelas variações de concentração plasmática do fármaco versus tempo.

A variabilidade individual na resposta a um medicamento é acompanhada de uma variabilidade no comportamento farmacocinético. Por isso, o FDA admite uma diferença de até 20% na biodisponibilidade das duas formulações, para que as mesmas sejam consideradas bioequivalentes (Moraes & Moraes, 2000).

A amplitude do intervalo de bioequivalência é um fator ainda muito discutido. Para a razão de tendência central D1 é geralmente adotado 80% e D2 igual a 120%. Estes valores são oriundos de relação com limites (por exemplo, os de potência) da Farmacopéia Americana. Para fármacos onde o índice terapêutico é estreito ou que apresentam efeitos tóxicos intensos, são adotados intervalos menores, 90 a 110%, na legislação americana, o mesmo não ocorre na legislação brasileira vigente (Consiglieri & Storpirtis, 2000).

Um medicamento para ser considerado genérico deve passar pelo estudo de bioequivalência em relação ao produto de referência, exceto para os produtos bioisentos.

Previamente aos estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa são realizados os estudos de equivalência farmacêutica (Storpirtis *et al.*, 2004)

2.4 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

O estudo de equivalência farmacêutica possibilita a comparação entre as características químicas e físico-químicas dos produtos teste e referência. Este pode ser empregado em três circunstâncias: para medicamentos isentos do estudo de bioequivalência, para medicamentos em que a própria equivalência é indicativo de bioequivalência e como um pré-requisito a submissão ao teste de bioequivalência (Brasil, 2007; Storpirtis *et al.*, 2004).

A descrição mais recente dos requisitos para o teste de equivalência farmacêutica está contida na Resolução RE no 310 de 01 de setembro de 2004 (Brasil, 2004). Segundo esta, os estudos devem ser realizados entre o medicamento teste e o referência comercializado no país, sendo as amostras preferencialmente analisadas até seis meses após a data de fabricação. Para ser considerado equivalente farmacêutico, o medicamento deve cumprir com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira ou outro código autorizado. Na ausência de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método fornecido pela empresa solicitante, validado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se com ensaios descritos nos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2006).

O medicamento teste deve cumprir com os requisitos dos testes de identificação, impurezas, doseamento e perfil de dissolução. Para que o produto teste

seja hábil a ser submetido ao estudo de bioequivalência a diferença entre os teores dos medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5%, não devendo nenhum dos produtos ultrapassar os limites farmacopéicos (Brasil, 2006; Brasil, 2003b; Brasil, 2004).

2.5 ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO

A etapa biofarmacêutica de disponibilização de um fármaco contido em uma forma farmacêutica sólida consiste na desintegração do produto e dissolução do fármaco, que precedem sua absorção. Embora as formas farmacêuticas sólidas de uso oral sejam as mais prescritas, são também as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade. A ineficácia clínica observada com o uso de alguns medicamentos, além de episódios de intoxicação, deu origem às investigações relacionadas a biodisponibilidade de produtos farmacêuticos (Storpirtis & Consiglieri, 1995; Prista *et al.*, 1995; LeBlanc *et al.*, 1999). Como a absorção depende da quantidade de fármaco solubilizada, características de dissolução adequadas são consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados. Se a velocidade de dissolução for inferior à de absorção, a liberação passa a ser um fator limitante da absorção e modifica cineticamente a biodisponibilidade do fármaco. Desse modo torna-se imperativo realizar estudos de dissolução *in vitro*, uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de um medicamento, sob a forma sólida, no que se refere a sua liberação a partir da forma farmacêutica (Banakar, 1992; Abdou *et al.*, 2000). Assegurando que a liberação do fármaco apresente cinética adequada, garantindo assim a qualidade biofarmacêutica do medicamento (Brossard & Wouessidjewe, 1990).

Estudos mostraram que variações na formulação ou mesmo na técnica de fabricação podem gerar diferenças substanciais na absorção e conseqüentemente na resposta terapêutica dos fármacos (Rouge *et al.*, 1996; Storpirtis *et al.*, 1999; Consiglieri & Storpirtis, 2000). Essas modificações podem ser monitoradas *in vitro* pelo perfil de dissolução, por meio da quantificação da fração dissolvida do fármaco e *in vivo* pela sua concentração plasmática, ambas em função do tempo. Os dados *in vivo* permitem obter a biodisponibilidade do fármaco (Banakar, 1992; Ginski & Polli, 1999).

Qualquer fator que altere os processos de desagregação e dissolução poderá afetar diretamente a biodisponibilidade, expressa em termos de quantidade de fármaco absorvido e velocidade do processo de absorção (Storpiertis *et al.*, 1999).

Espera-se que fármacos contidos em FFSOLI alcancem rapidamente a circulação sanguínea embora, a absorção de fármacos em direção a circulação sistêmica possa ser limitada pela velocidade de dissolução (Azarmi *et al.*, 2007).

A dissolução é um processo dinâmico fortemente dependente da composição e da hidrodinâmica do meio. O ambiente luminal na porção proximal do TGI varia consideravelmente, por isso é importante considerar o uso de muitas variáveis para alcançar o desenho completo de como uma FFSOLI libera o fármaco sob as várias condições no TGI (Martinez & Amidon, 2002).

Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico, identificação de variáveis críticas na produção, formulação, controle de qualidade, estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* e assuntos regulatórios. Atualmente é crescente a modernização dos processos de produção farmacêutica, assim como as pesquisas sobre diferentes formas de liberação de fármacos. Isto tem ocasionado maior ênfase na previsão *in vitro* dos efeitos da terapêutica *in vivo* (Khan, 1996; Manadas *et al.*, 2002).

Inicialmente, o teste de dissolução era indicado para fármacos com baixa solubilidade, hoje vem sendo mais amplamente utilizado. Para realização do teste é necessário estabelecer condições como: tipo de agitação, volume e características do meio de dissolução e valor de cedência adequada do fármaco. Para isto são considerados as características físico-químicas da molécula e o poder discriminatório desejável para o teste. Os resultados obtidos devem possibilitar comparar a influência do processo produtivo e das variáveis da formulação com a adequada e completa liberação do fármaco em determinado tempo (Sathe *et al.*, 1996; Manadas *et al.*, 2002).

O estudo de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata pode ser de três tipos conforme descrição a seguir:

- Teste de dissolução de um único ponto utilizado como teste de rotina de controle de qualidade (para fármacos de alta solubilidade e produtos farmacêuticos que se dissolvem rapidamente).

- Teste de dissolução de 2 pontos para caracterização de um produto farmacêutico ou como teste de rotina de controle de qualidade de alguns medicamentos, geralmente, para produtos que se dissolvem lentamente ou fármacos de baixa solubilidade aquosa.
- Perfil de dissolução utilizado principalmente durante o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação, para verificar a manutenção da qualidade após realização de alterações pós-aprovação, isenção de estudos de bioequivalência para dosagens menores de um mesmo produto, e para estabelecer semelhanças entre produtos teste e referência (FDA, 1997a).

O perfil de dissolução, resultado gráfico da porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, representa uma técnica relativamente rápida e pouco onerosa para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes da etapa clínica. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que porcentagens de cedência específicas sejam alcançadas, possibilitando conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* da formulação (Storpirtis, 1999).

Assim, embora a comparação definitiva entre formulações requeira o teste de bioequivalência em humanos, é prudente realizar uma extensa comparação *in vitro*, incluindo dados de dissolução, para maximizar as chances de sucesso de bioequivalência (Moore & Flanner, 1996).

É esperado que o teste de dissolução seja discriminativo, e essa terminologia deve ser relacionada e baseada somente na similaridade ou diferença entre os resultados *in vitro* e *in vivo*. Um teste de dissolução discriminativo produzirá perfis de dissolução similares, que podem ou não ser superponíveis para produtos bioequivalentes e perfis diferentes para produtos bioinequivalentes, ou seja, o teste deve ser capaz de refletir apropriadamente as características de liberação *in vivo*. Na ausência de um elo com o que ocorre *in vivo* o teste teria sua validade limitada (Qureshi, 2006).

Com o entendimento maior dos fatores que afetam a dissolução de um fármaco e sua influência no processo de absorção é possível desenvolver um método de dissolução que simule adequadamente o comportamento *in vivo* das formulações contendo o mesmo fármaco. O uso de árvore de decisão, montada através da avaliação dos resultados dos testes de dissolução de comprimidos produzidos por diferentes fabricantes em diversos meios e resultado de teste de

bioequivalência dos mesmos, torna mais fácil escolher o meio mais discriminativo para a realização dos testes de dissolução, podendo até obter um teste substituto para os testes de bioequivalência (Agrawal & Panchagnula, 2004).

2.5.1 FATORES QUE AFETAM A DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS

Para refletir o comportamento de absorção de um fármaco in vivo ou mais precisamente a liberação de fármacos in vivo, testes de dissolução de fármacos são conduzidos in vitro, mimetizando o ambiente fisiológico do TGI. Este ambiente é representado pela agitação moderada dos meios de dissolução contendo os medicamentos, como solução de ácido clorídrico a 0,1M ou soluções tampão com valores de pH entre 4,0 e 7,5. A porcentagem cumulativa de fármaco dissolvido em tempos definidos é determinada e pode ser representada pelo gráfico do perfil de dissolução que possibilita comparações com a liberação de fármacos in vivo e o estabelecimento de características de absorção em humanos (Moore & Flanner, 1996).

2.5.1.1 Características inerentes ao fármaco e a forma farmacêutica

2.5.1.1.1 Polimorfismo

Muitos compostos orgânicos são capazes de adotar uma ou mais estruturas cristalinas puras de forma identificável e definida ou amorfa e sem estrutura definida, dependendo das condições (temperatura, solvente, tempo) sob as quais a cristalização é induzida. Essa propriedade pela qual uma única substância pode existir em mais de uma forma cristalina é chamada de polimorfismo (Ansel *et al.*, 2007; Doelker, 2002; Martín & Viladrosa, 2000; Ritschel & Kearns, 1999; Vippagunta *et al.*, 2000).

Polimorfismo é definido como a existência de alterações no arranjo cristalino de uma substância sem, porém, observar-se modificação na estrutura das moléculas (conformação molecular e espacial) (Giron, 1995).

Os polimorfos podem ser classificados em enantiótopos e monótopos, sendo que os primeiros são reversíveis e podem passar da forma metaestável para a forma estável, porém menos energética (Storpiertis *et al.*, 1999).

O uso de formas metaestáveis, em geral, resulta em velocidades de dissolução e solubilidade maiores que as formas cristalinas estáveis do mesmo fármaco (Ansel *et al.*, 2007; Martín & Viladrosa, 2000). No entanto, o maior problema com o uso de polimorfos metaestáveis para aumentar a dissolução é a conversão da estrutura mais solúvel e de maior energia para a forma cristalina de menor energia (Horter & Dressman, 2001). Essas diferentes energias presentes nas diversas formas polimórficas podem afetar sua solubilidade, e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade (Raw *et al.*, 2004).

A existência de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada pelas mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos (Martín & Viladrosa, 2000).

2.5.1.1.2 Tamanho de partículas

Geralmente, quanto maior a área superficial do fármaco, ou seja, quanto menor o tamanho da partícula, mais rapidamente ocorrerá sua dissolução (Dressman *et al.*, 1998).

2.5.1.1.3 Fatores relacionados à forma farmacêutica

A forma farmacêutica (cápsulas de gelatina dura ou mole, comprimidos com e sem revestimento), os excipientes e a tecnologia de fabricação podem influenciar diretamente o processo de dissolução de um fármaco (Abdou, 1989).

2.5.1.2 Meio de dissolução

2.5.1.2.1 Composição do meio de dissolução

Os testes de dissolução podem ser realizados utilizando diversos meios. Nos códigos farmacêuticos como a Farmacopéia Americana (United, 2006) são descritas diferentes soluções tampão sem especificação de sua aplicabilidade (FDA, 1997a). Os meios de dissolução típicos listados pelas farmacopéias são: ácido clorídrico diluído, soluções tampão com pH na faixa fisiológica de 1,2 – 7,5, fluído gástrico simulado (com ou sem enzimas), fluído intestinal simulado (com ou sem enzimas),

água e soluções de surfactantes como polissorbato 80 e lauril sulfato de sódio (United, 2006). Esses meios de dissolução simulam efeitos do pH e osmolaridade na liberação de fármacos. No caso de soluções contendo surfactantes ocorre simulação de enzimas ou substâncias endógenas que aumentam a solubilidade do fármaco em meio aquoso (Jinno *et al.*, 2000). Apesar de combatida por alguns, a utilização de água como meio de dissolução se justifica principalmente porque ela não exerce nenhuma ação corrosiva no equipamento e apresenta freqüentemente resultados comparáveis aqueles obtidos quando se utiliza um meio ácido (Abdou, 2000). Embora seja desejável a utilização de meios que mimetizem melhor os líquidos biológicos caso se objetive utilizar o teste de dissolução como ferramenta preditiva do processo *in vivo* (Löbenberg & Amidon, 2000). Galia e colaboradores (1998) mostraram vários exemplos de uso de meios biorrelevantes para alcançar liberação imediata de fármacos a partir de comprimidos. Esse estudo concluiu que os meios biorrelevantes devem ser usados preferencialmente para fármacos pertencentes à classe II do SCB, mas não aumentam a dissolução de fármacos pertencentes à classe I do SCB.

2.5.1.2.2 Presença de gases no meio de dissolução

A presença de gases dissolvidos no meio de dissolução pode também gerar alterações no processo, já que os mesmos podem afetar o pH do meio de dissolução, alterar o movimento das partículas e diminuir o contato entre o líquido e o sólido formando pequenas bolhas na superfície da forma farmacêutica, uma vez que os gases podem formar bolhas durante mudanças de temperatura (Vankel, 1999; Pezoa, 1990). Dessa forma é desejável que os meios sejam desaerados para realização dos ensaios de dissolução. A desaeração/ desgaseificação pode ser obtida por aquecimento a 45°C seguido por filtração à vácuo, por sonificação a 37°C, por ebulição seguida de resfriamento, ou por borbulhamento de gás hélio no meio (Pezoa, 1990; Qureshi, 1995).

2.5.1.2.3 Presença de surfactantes

No intestino delgado, a solubilidade dos fármacos pode ser aumentada pelos componentes anfífilicos da bile como lecitina, sais biliares e monoleína. Quando

essas substâncias estão presentes em concentrações superiores à concentração micelar crítica (CMC), a solubilização micelar do fármaco pode ocorrer. Solubilização de vários fármacos de baixa solubilidade no interior de micelas de sais biliares tem sido relatada. Aumentos de até 100 vezes na solubilização de fármacos devido à adição de concentrações comparáveis as fisiológicas de sais biliares a meios aquosos tem sido observadas. A extensão da solubilização dos fármacos pelos sais biliares por sua vez é dependente do coeficiente de partição do fármaco e também do peso molecular do fármaco, já que, o volume no interior das micelas é limitado. Além disso, interações com grupos podem favorecer ou diminuir a solubilização dos fármacos, como no caso das forças de repulsão entre da parte aniônica da molécula de fenilbutazona e os grupos carboxila negativamente carregados dos sais biliares (Hörter & Dressman, 2001).

A opção pelo uso de tensoativos no meio de dissolução com objetivo de mimetizar condições in vivo deve levar em consideração a natureza do tensoativo (iônico ou não iônico) e o valor do seu equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL).

Os tensoativos diminuem a tensão superficial entre os sólidos e os meios de dissolução, favorecendo a dissolução mesmo quando utilizados abaixo da concentração micelar crítica (Abdou, 1989).

2.5.1.2.4 Valores de pH

Um parâmetro importante que influencia profundamente a solubilidade e a velocidade de dissolução de um fármaco iônico é o pH do meio. Desta forma, é interessante que se faça avaliação da dissolução do fármaco em diferentes faixas de pH para se ter uma idéia como seria o comportamento de dissolução do fármaco in vivo. O TGI apresenta valores de pH gástrico em jejum entre 1 e 3, e faixa de pH intestinal entre 5,0 e 7,4 aumentando gradualmente entre o duodeno e o íleo (Dressman *et al.*, 1990,1998)

Da mesma forma os pHs dos meios de dissolução influenciam a solubilidade e velocidade de dissolução dos fármacos.

2.5.1.2.5 Aparelho e velocidade de agitação

O meio adequado e a velocidade de agitação apropriada do cesto ou pá são de grande importância para garantir que o procedimento do teste seja útil e discriminatório. Conseqüentemente, trocando a velocidade de agitação, a medida da velocidade de dissolução é alterada, afetando a capacidade do teste *in vitro* para distinguir o desempenho *in vivo* para formulações de liberação imediata e de liberação prolongada (Scholz *et al.*, 2002; Abrahamsson *et al.*, 1999; Katori *et al.*, 1995; Shah *et al.*, 1992).

2.5.1.2.6 Complexação

A solubilização dos fármacos pode ser facilitada por processos de complexação. Esses mecanismos de complexação podem ser do tipo π doador e π acceptor, como no exemplo clássico de complexação da cafeína com ácido salicílico; por meio de formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas ou por administração concomitante a um alimento como no caso do dicumarol que se complexa com a caseína (proteína do leite) aumentando sua solubilização em até 5 vezes quando comparada com realizada em meio tamponado (Hörter & Dressman, 2001).

2.5.1.2.7 Outros fatores relacionados ao meio de dissolução

Outros fatores relacionados ao meio de dissolução que podem alterar a velocidade de dissolução são temperatura do mesmo, viscosidade e volume.

2.6 MÉTODOS PARA COMPARAÇÃO DE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

2.6.1 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

A eficiência de dissolução pode ser definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo t , expressa como % da área do retângulo que corresponderia a 100% de dissolução no mesmo tempo (Khan, 1975).

A eficiência de dissolução pode apresentar uma gama de valores dependendo dos intervalos de tempo escolhidos. De qualquer forma, para realizar comparações é necessário estabelecer previamente o intervalo e aplicá-lo a todas as formulações testadas. É necessário garantir que todo o conteúdo de fármaco da formulação esteja disponível para a solubilização e não haja qualquer tipo de interação ou adsorção do fármaco por excipientes (Khan, 1975).

2.6.2 CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução pode ser facilitada pela utilização de uma equação geral, que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. Para o estudo da cinética de dissolução dos produtos podem ser utilizados os modelos cinéticos de zero e primeira ordem, conforme descrito a seguir (Manadas *et al.*, 2002, Kano, 2002):

Zero ordem: para cada produto deve-se traçar gráficos de quantidade total (Qt) do fármaco menos a quantidade dissolvida (Qdis.) em função do tempo (t).

Primeira ordem: para cada produto deve-se traçar gráficos de logaritmo neperiano (ln) da porcentagem de fármaco não dissolvido em função do tempo (t).

Um método gráfico simples para análise de desintegração e dissolução de cápsulas e comprimidos foi citado por Kano (2002). O método permite estimar a

quantidade de fármaco dissolvida (%) em função do tempo, por meio da seguinte equação:

$$\text{Eq 2.1} \quad 100-f_s = \frac{100K_d}{K_d - K_s} e^{-K_s t} - \frac{100K_s}{K_d - K_s} e^{-K_d t}$$

Em que:

f_s = quantidade em porcentagem acumulada de fármaco dissolvido no tempo t ;

K_d = constante de velocidade de desintegração;

K_s = constante de velocidade de dissolução.

Durante os testes, quando a desintegração dos produtos for bastante rápida, pode-se considerar que a constante de desintegração tende ao infinito ($K_d \rightarrow \infty$). O que possibilita a simplificação do método proposto, de acordo com a Equação 2.2.

Eq 2.2 $100 - f_s = 100e^{-K_s t}$

Uma reta com inclinação equivalente a $-K_s$ pode ser obtida com a construção do gráfico de logaritmo neperiano da quantidade de fármaco não dissolvido (%) em função do tempo.

Visando obter mais dados relativos à cinética de dissolução dos fármacos podem ser calculados os seguintes parâmetros: meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), e tempo médio para dissolução de 85% do fármaco ($t_{85\%}$) nos produtos.

Para o cálculo da meia-vida de dissolução são utilizadas as Equações 2.3 para ordem zero e 2.4 para primeira ordem.

Eq 2.3 (ordem zero) $t_{50\%} = \frac{Q_\infty}{2K_0}$

Eq 2.4 (primeira ordem) $t_{50\%} = \frac{0,693}{K}$

Em que:

Q_∞ = quantidade total dissolvida;

K = constante de velocidade de dissolução de primeira ordem;

K_0 = constante de velocidade de dissolução de ordem zero.

2.6.3 MÉTODO MODELO INDEPENDENTE (F1 E F2)

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2). O fator 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:

Eq 2.5 $f1 = \{ [\sum_{t-1}^n |Rt - Tt|] / [\sum_{t-1}^n . Rt] \} .100$, em que:

n = número de tempos de coleta;

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

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

Já, o fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

Eq 2.6 $f2 = 50 . \log \{ [1 + (1/n) . \sum_{t-1}^n (Rt - Tt)^2]^{-0,5} . 100 \}$

Para empregá-los deve-se determinar o perfil de dissolução dos medicamentos teste e referência empregando doze unidades de cada.

Os critérios para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes são de que f1 apresente um valor de 0 a 15 e f2 de 50 a 100.

No entanto, para que seja possível a utilização de f1 e f2 é necessário que as seguintes condições sejam satisfeitas:

- no mínimo cinco pontos de coleta devem ser empregados;
- incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10% (Brasil, 2004).

2.6.4 ANOVA

A comparação de perfis de dissolução pode ser realizada utilizando análise de variância (ANOVA). A ANOVA de uma via (*one-way*) permite comparações estatísticas dos dados médios de dissolução em cada tempo. Ela é semelhante à comparação dos perfis de dissolução pelo teste t, porém leva em consideração a variabilidade nos dados de dissolução em cada tempo de coleta isoladamente, tratando cada ponto como se fosse independente dos outros. Este tratamento estatístico pode levar a um risco maior que 5% de ocorrer um erro do tipo I, ou seja,

de concluir de forma incorreta que os perfis são diferentes. Visando minimizar este problema pode-se realizar uma comparação do tipo de Bonferonni, que ajusta o nível de significância da comparação em cada intervalo de tempo. Este teste é desenvolvido de modo que o nível de significância da comparação dos perfis permaneça em um nível de 5% (O'hara *et al.*, 1998; Peace, 1998).

2.7 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

A velocidade e a extensão com as quais um fármaco é absorvido podem variar devido às suas características físico-químicas e aos fatores relacionados à desintegração e dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Segundo o SCB, a dissolução e a permeação intestinal do fármaco representam dois fenômenos limitantes da absorção e, conseqüentemente, de sua ação terapêutica e podem ser utilizados como parâmetros para o delineamento do estudo de bioequivalência (Balimane, 2000; Brasil, 2006).

O SCB pode ser considerado conservador por alguns autores, pois relaciona a solubilidade e a permeabilidade de fármacos com os critérios de dissolução. Porém, a possibilidade de estender os critérios de isenção para os estudos de bioequivalência *in vivo*, contemplando as características físico-químicas dos fármacos tem sido amplamente estudada (Ginski & Polli, 1999; Baliname, 2000). São considerados produtos de liberação imediata aqueles que cedem ao menos 85% de fármaco em 15 minutos de teste de dissolução nas seguintes condições: aparato I (cesto) 100 rpm ou aparato II (pá) velocidade de 50 rpm; com 900 mL ou menos dos meios de dissolução água desgaseificada, ácido clorídrico 0,1M e Tampão pH 4,5 e 6,8 (Murthy & Ghebre-Sellassie, 1993). Para extensão da bioisenção a produtos pertencentes a classe I do SCB a formulação deve exibir rápida dissolução *in vitro* e atender a 4 condições:

- o fármaco deve ser estável no TGI;
- os excipientes usados não devem ter efeito significativo na velocidade e extensão da absorção oral de fármacos;
- o fármaco não deve apresentar estreita faixa terapêutica;
- o produto não deve ser absorvido na cavidade oral (Lipka & Amidon, 1999; Yu *et al.*, 2002).

A classificação da solubilidade é baseada na maior dose do fármaco contida em produto de liberação imediata. Um fármaco é considerado altamente solúvel

quando a maior dose utilizada é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso na faixa de pH de 1,0-7,5. Se essas condições não forem atendidas o mesmo é considerado como de baixa solubilidade. O volume estimado de 250 mL é derivado dos protocolos típicos de estudos de bioequivalência que estabelecem a administração de medicamentos a voluntários humanos sadios com um copo de água (Yu *et al.*, 2002).

A classificação da permeabilidade é baseada diretamente na extensão da absorção intestinal de um fármaco em humanos ou indiretamente através da mensuração da taxa de transferência de massa através de membrana intestinal humana. Modelos animais ou *in vitro* capazes de prever a absorção intestinal em humanos podem ser utilizados como alternativas. Um fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção intestinal determinada for de 90% ou mais. De outra maneira é considerado de baixa permeabilidade (Yu *et al.*, 2002).

A classificação dos fármacos segundo o sistema biofarmacêutico é definida como:

- Classe I – fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade
- Classe II – fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade
- Classe III – fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade
- Classe IV – fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade

De uma forma geral, fármacos pertencentes à classe I, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também ser rapidamente transportados através da parede do TGI. Portanto, espera-se que esses fármacos sejam bem absorvidos, exceto quando apresentem instabilidade físico-química, metabolismo de primeira passagem, formem complexos insolúveis ou sejam secretados diretamente a partir da parede do TGI. Desta forma, os ensaios de dissolução para as formulações de liberação imediata contendo fármacos da classe I necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica em um meio aquoso (Dressman & Fleisher, 1986; Dressman *et al.*, 1998).

Os compostos classificados como III são rapidamente dissolvidos e o critério do ensaio deve ser a liberação do fármaco em um meio aquoso dentro de um intervalo de tempo pré-determinado. Devido à baixa permeabilidade é particularmente desejável a rápida dissolução dos fármacos de classe III para

maximizar o tempo de contato entre o fármaco dissolvido e a mucosa de absorção, aumentando conseqüentemente, a sua biodisponibilidade (Dressman *et al.* 1998).

A escolha da formulação é de importância crítica para desenvolvimento do produto para administração oral de fármacos da classe II. Se a biodisponibilidade dos fármacos é reconhecida por ser formulação-dependente no estágio inicial é desejável ter uma estratégia para maximizar a quantidade e a velocidade de absorção (Pouton, 2006).

Com o aperfeiçoamento das propriedades biofarmacêuticas da biodisponibilidade oral na forma do SCB, solubilidade e permeabilidade são consideradas como propriedades fundamentais na predição do desempenho de medicamentos orais *in vivo* (Amidon *et al.*, 1995) e tem resultado num grande número de manuais regulatórios que reduzem o tempo consumido em estudos de biodisponibilidade e simplifica o processo de aprovação de fármacos (FDA,2000b; Lobenberg & Amidon, 2000).

2.8 BIOISENÇÃO

A bioisenção consiste na dispensa da realização dos estudos de bioequivalência para determinados tipos de medicamentos ou na sua substituição pela equivalência farmacêutica, em alguns casos. Medicamentos administrados por via parenteral, como soluções aquosas, e soluções orais que contém o mesmo fármaco, na mesma concentração que o produto referência, são isentos do teste de bioequivalência. O mesmo pode ocorrer com gases, soluções aquosas otológicas, oftálmicas, inalatórios e medicamentos tópicos. Medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrintestinal também são isentos da realização do estudo de bioequivalência (Brasil, 2003a).

A equivalência farmacêutica pode se tornar um substituto do teste de bioequivalência para as menores dosagens, quando existirem dosagens de um medicamento genérico de liberação imediata e a maior dosagem for submetida e cumprir os requisitos do teste de bioequivalência. Neste caso é necessário manter as mesmas condições e locais de fabricação. Para comprimidos com várias dosagens, apenas a maior concentração pode ser submetida ao teste de bioequivalência, desde que os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as formas de dosagem, sejam

comparáveis conforme o guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (Brasil, 2003a; Brasil, 2007d).

2.9 CORRELAÇÃO *IN VITRO/IN VIVO*

Atualmente são realizados estudos visando prever o comportamento *in vivo* de fármacos por meio de gráficos de fração dissolvida em função do tempo. Estes gráficos ou perfis de dissolução auxiliam na previsão da absorção *in vivo*. Alguns dos fatores que podem retardar ou diminuir estes processos são: retenção do fármaco na forma farmacêutica; decomposição do mesmo pelos líquidos do trato gastrointestinal ou formação de complexos não absorvíveis; ineficácia do transporte do fármaco através das membranas biológicas e metabolismo ou eliminação do mesmo antes de atingir a corrente sangüínea. Os dois primeiros fatores citados podem ser facilmente previstos por testes *in vitro* (Dressman *et al.*, 1998).

Por sua vez, a relação da dissolução *in vitro* e a liberação de fármaco no organismo (*in vivo*), que é comumente determinada pelo cálculo da biodisponibilidade é referida como correlação *in vitro-in vivo* (CIVIV). O conceito de CIVIV, no formato quantitativo e/ou qualitativo garante a base para determinação da qualidade dos produtos. Portanto, o teste de dissolução não é apenas um teste para o desenvolvimento de produtos, mas também é extensivamente usado como uma técnica de controle de qualidade devido à associação *in vitro-in vivo* (FDA, 1997b).

Estudos objetivando estabelecer uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas e as características físico-químicas de determinada forma farmacêutica vem sendo realizados com freqüência. Para tal podem ser estabelecidos três níveis de correlação: **C** que avalia um único ponto entre um parâmetro da dissolução e um parâmetro farmacocinético; **B** que se baseia no tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* comparado ao tempo médio de residência (TMR) ou ao TMD *in vivo* e **A** que é obtida pela sobreposição do perfil de dissolução *in vitro* com a curva de concentração plasmática x tempo *in vivo* (Khan, 1996; Manadas *et al.*, 2002).

O estabelecimento de uma correlação entre parâmetros inerentes ao fármaco, determinados *in vitro* e as conseqüências de sua absorção determinadas *in vivo* poderia minimizar custos no desenvolvimento e pesquisa de novas opções terapêuticas. Além dos modelos desenvolvidos para avaliar a dissolução, são

crescentes as pesquisas visando estimar a permeação dos fármacos por membranas biológicas. Modelos associando dissolução/permeação têm-se mostrado mais adequados à previsão da absorção *in vivo* (Ginski & Polli, 1999).

Atualmente, para formas farmacêuticas de uso oral, há um consenso de que a dissolução do fármaco e a permeação intestinal representam dois fenômenos limitantes do processo de absorção (Polli *et al.*, 1996). Existem vários estudos objetivando o desenvolvimento de modelos de correlação entre dados obtidos *in vitro* e o comportamento *in vivo* de fármacos (CIVIV) (Katori *et al.*, 1995; Eddington *et al.*, 1998; Balan *et al.*, 2001; Rao *et al.*, 2001). Estes estudos visam estabelecer correlações estatisticamente aceitáveis entre o processo de absorção do fármaco e a sua liberação da forma farmacêutica determinada *in vitro* (Skelly *et al.*, 1990; Cutler *et al.*, 1997). O grau de CIVIV depende da dissolução do fármaco, sua permeação intestinal e da fração da dose absorvida (Polli *et al.*, 1996). A CIVIV apresenta grande relevância ética, pois minimiza os testes em voluntários sadios humanos. É possível, também, o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada e a previsão de seu comportamento *in vivo* (GUIDANCE, 2000). Alguns métodos *in vitro* apresentam alta fidelidade em mimetizar as características *in vivo* do epitélio intestinal. Eles são vastamente empregados no estudo de novos fármacos e permitem desvendar o mecanismo de absorção de moléculas em condições controladas. São usados também para avaliar a absorção de pró-fármacos e de aditivos farmacêuticos a uma formulação (Baliname *et al.*, 2000).

2.10 FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS

2.10.1 CARBAMAZEPINA

A carbamazepina é um dos fármacos antiepilépticos mais prescritos no SUS, sendo também utilizada no tratamento da neuralgia do trigêmeo e de transtornos psiquiátricos, particularmente no transtorno de humor bipolar (Spina *et al.*, 1996).

A carbamazepina é comercializada na forma de suspensão oral cuja concentração é de 20 mg/mL, sendo sua maior utilização sob a forma farmacêutica de comprimidos contendo 200 e 400 mg de fármaco (Katzung, 2005). O produto de referência é o Tegretol[®] produzido pela Novartis, existindo no comércio nacional 10 produtos genéricos (comprimidos 200mg), além dos similares contendo carbamazepina (ANVISA, 2007).

2.10.1.1 Características físico-químicas

A carbamazepina é 5-H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, cuja estrutura química está apresentada na figura 2.1.

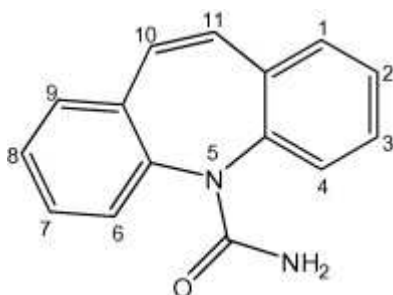


Figura 2.1 Estrutura química da carbamazepina, 5-H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida. Massa molar: 236,26 g/mol, pKa: 13,4

2.10.1.2 Posologia e indicações terapêuticas

A carbamazepina é utilizada como anticonvulsivante, antipsicótico, antineurálgico e antimaníaco. Como anticonvulsivante atua limitando a capacidade dos neurônios em manter o disparo repetitivo de alta frequência dos potenciais de ação mediante aumento da inativação dos canais de sódio; pode também impedir a liberação do neurotransmissor bloqueando os canais de sódio pré-sinápticos e a descarga dos potenciais de ação, o que diminui a transmissão sináptica. Usada isoladamente ou em associação com outros anticonvulsivantes, é eficaz em crises parciais, especialmente as complexas, tônico-clônicas generalizadas e as combinações destes tipos de crises. É utilizada também no tratamento inicial de epilepsia, além de ser fármaco de escolha para neuralgia trigêmea e glossofaríngea, sendo algumas vezes usada no tratamento da doença maníaco-depressiva.

As doses via oral em adultos e crianças acima de 12 anos, são inicialmente 400 mg divididas em duas doses no primeiro dia, aumentando-se 200 mg em uma ou duas semanas, divididas em três ou quatro doses diárias. A dose de manutenção pode variar de 800 mg a 1,2 g por dia (ANVISA, 2001).

2.10.1.3 Mecanismo de ação

Embora a inibição dos canais de cálcio e dos receptores de glutamato esteja envolvida na ação de muitos fármacos anticonvulsivantes, o principal mecanismo de ação da carbamazepina parece dever-se ao comprometimento da excitabilidade das membranas por meio de uma ação inibitória dos canais de sódio voltagem-dependentes que transportam a corrente para o interior da célula, necessária para a geração de um potencial de ação (Kohling, 2002).

Dessa forma, o mecanismo de ação da carbamazepina foi relacionado com redução do influxo de sódio, facilitação do efluxo do potássio, inibição dos canais de cálcio e subsequente redução da liberação de aminoácidos excitatórios. Após sua administração crônica, ela demonstrou efeitos noradrenérgicos, dopaminérgicos e moduladores do sistema GABAérgico, que aumentaram os níveis de GABA no cérebro e no líquido. No entanto, não se sabe como a carbamazepina atuaria nos transtornos do humor (Post *et al.*, 1998).

2.10.1.4 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas envolvendo a carbamazepina podem geralmente ser previstas com base nas propriedades farmacológicas dos fármacos combinados, particularmente no que diz respeito ao seu índice terapêutico, ao local do metabolismo e a habilidade de afetar a isoenzima específica que metaboliza o fármaco que se pretende administrar concomitantemente (Spina *et al.*, 1996).

Por ter baixo índice terapêutico, a carbamazepina está propensa a interações clinicamente significativas, isto é, pequenas mudanças na concentração plasmática podem resultar em perda da eficácia ou sinais de intoxicação. Além disso, a mesma é indutora de várias enzimas hepáticas e gera um metabólito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido.

As interações mais importantes que afetam a farmacocinética da carbamazepina são resultantes da indução ou da inibição da sua biotransformação. Assim, a inibição da CYP 3A4 e da epóxido hidrolase, enzima responsável pela conversão da carbamazepina-10,11-epóxido em diol inativo, e a indução de 2C19 e 3A3/4 consistem em importantes caminhos para suas interações (Marcolin *et al.*, 2004).

Dessa forma, fenitoína, fenobarbital e a primidona aceleram a eliminação da carbamazepina, provavelmente estimulando o citocromo P450 3A4, e reduzem as concentrações plasmáticas da carbamazepina a níveis que provoquem alterações clínicas. Já a inibição do metabolismo da carbamazepina e a elevação das concentrações plasmáticas a níveis potencialmente tóxicos da mesma podem ser causadas pelo estiripentol, remacemida, acetazolamida, macrolídeos, isoniazida, metronidazol, verapamil, diltiazem, cimetidina, danazol e propoxifeno.

A inibição da epóxido hidrolase pelo ácido valpróico, valpromida, valnoctamida e progabida pode culminar no desenvolvimento de sintomas tóxicos resultantes das concentrações plasmáticas elevadas do metabolito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A carbamazepina pode também aumentar significativamente a atividade da glucuroniltransferase, conduzindo à aceleração do metabolismo de anticonvulsivantes administrados simultaneamente, particularmente clonazepam, etosuximida, lamotrigina, topiramato, tiagabina e remacemida. O metabolismo de muitos outros fármacos, tais como, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, anticoncepcionais, glicocorticóides, anticoagulantes orais, ciclosporina, teofilina, agentes quimioterápicos e fármacos cardiovasculares podem igualmente ser induzidos, conduzindo a um grande número de interações entre fármacos clinicamente relevantes (Spina *et al.*, 1996).

2.10.1.5 Efeitos adversos

Estima-se que a incidência de efeitos colaterais relacionados ao uso da carbamazepina esteja na faixa de 33 a 50%, sendo que os mais comuns são: sonolência, vertigem, náusea e vômito; os quais geralmente retrocedem espontaneamente dentro de uma semana ou após redução da dose. Reações cardiovasculares, dermatológicas, gastrintestinais, geniturinárias, hematopoiéticas, hepáticas, metabólicas e neurológicas são menos freqüentes (Pellock, 1987).

2.10.1.6 Biodisponibilidade

Após administração por via oral, a carbamazepina é absorvida no intestino com uma biodisponibilidade estimada de 80-90%. Entretanto, esta é lenta e irregular,

e o pico plasmático médio da substância inalterada ocorre em até 10 horas após uma dose oral única inicial (Brodie & Johnson, 1997).

2.10.1.7 Farmacocinética

A carbamazepina atinge concentrações plasmáticas máximas (4 a 12 µg/ mL) dentro de 4 a 5 horas e até 12 horas após dose de 400 mg. O efeito anticonvulsivante se inicia dentro de algumas horas ou dias, dependendo do paciente; e o efeito analgésico para neuralgia do trigêmeo ocorre entre 8 e 72 horas. Como a carbamazepina induz sua própria biotransformação, a meia vida inicial de 35 horas é reduzida para 17 horas após três ou quatro semanas de administração (Cotter *et al.*, 1977; Aldenkamp *et al.*, 1998).

2.10.1.7.1 Absorção

A absorção da carbamazepina a partir do trato gastrointestinal é lenta e variável, favorecida quando administrada junto às refeições, mas quase completa (70%), sendo que a velocidade de absorção é maior quando a mesma é administrada junto às refeições. Os picos de concentração plasmática normalmente ocorrem no período de 4 a 12 horas após administração oral, embora possam sofrer prolongamento de até 24 horas após superdosagem (Cotter *et al.*, 1977; Aldenkamp *et al.*, 1998).

A administração da carbamazepina com alimentos aumenta sua biodisponibilidade, através do aumento da absorção, o que pode ser devido ao ambiente lipídico criado pela alimentação em si, ao aumento da produção de bile que favorece a absorção do medicamento ou a um atraso no tempo de esvaziamento gástrico que permite que o fármaco seja melhor absorvido no intestino delgado (Delgado *et al.*, 1997).

2.10.1.7.2 Distribuição

A ligação a proteínas plasmáticas da carbamazepina é moderada (76%), assim como a da carbamazepina-10,11, epóxido, seu principal metabólito ativo (50%).

A carbamazepina atravessa a barreira hematoencefálica e a placentária, acumulando-se nos tecidos fetais, sendo distribuída no leite materno em concentrações em torno de 60% das encontradas no plasma materno. A concentração do fármaco no fluido cérebro-espinhal é de aproximadamente 15% da concentração sérica. O volume de distribuição da carbamazepina é de 0,79 a 2 L/kg (Cotter *et al.*, 1977; Aldenkamp *et al.*, 1998).

2.10.1.7.3 Biotransformação

A carbamazepina é substrato de CYP 1A2, 2C8, 2C9/10 e 3A3/4 (complexo citocromo P450). A CYP 3A4 é a principal via para sua biotransformação, representando de 30% a 50% do total de seu clearance (Spina *et al.*, 1996). A carbamazepina pode induzir seu próprio metabolismo, sendo biotransformada no fígado a forma epóxido e vários outros metabólitos. A principal rota metabólica é a oxidação pelas enzimas microsossomais para formar carbamazepina-10,11, epóxido, o qual é um composto ativo que é quase completamente metabolizado a um metabólito inativo, trans-carbamazepina-diol, e excretada na urina principalmente na forma não conjugada. A carbamazepina é também inativada por conjugação e hidroxilação (Bernus *et al.*, 1994; 1995).

2.10.1.7.4 Eliminação

A carbamazepina e seus metabólitos são excretados na urina. Após administração oral, 72% da dose é excretada na urina e 28% é eliminado junto às fezes. Somente cerca de 1 a 3% do fármaco é excretado inalterado na urina (Aldenkamp *et al.*, 1998).

2.10.2 FUROSEMIDA

A furosemida é um diurético de alça comumente utilizado no tratamento de estado edematoso associado com insuficiência cardíaca, renal e hepática, além de hipertensão arterial (Hammarlund-Udenaes & Benet, 1989).

Ácidos fracos de baixa solubilidade com pKa menor que 6,0 como a furosemida (pKa=3,9) são relativamente insolúveis no suco gástrico pré-prandial e a dissolução ocorre nas porções iniciais do intestino delgado (Höter & Dressman, 2001).

A furosemida é comercializada na forma de soluções orais cuja concentração é 8 mg/mL e soluções parenterais contendo 10 mg/mL para administração intramuscular e intravenosa, sendo sua maior utilização sob a forma farmacêutica comprimidos contendo 20, 40 e 80 mg de fármaco (Katzung, 2005). O produto de referência é o Lasix[®] produzido pela Sanofi-Aventis, existindo no comércio nacional 3 produtos genéricos (sob a forma farmacêutica comprimidos), além dos similares (ANVISA, 2007).

2.10.2.1 Características físico-químicas

A furosemida é o ácido 4-cloro-2-(2-furilmetilamino)-5-sulfamoil-benzóico, cuja estrutura química está apresentada na Figura 2.2. Ela pode hidrolisar-se e precipitar-se em meio ácido, além de ser suscetível à foto decomposição, o que obriga ao uso de preparações líquidas em meio alcalino, além da necessidade de embalagens adequadas que evitam a exposição à luz (Dias *et al.*, 2004).

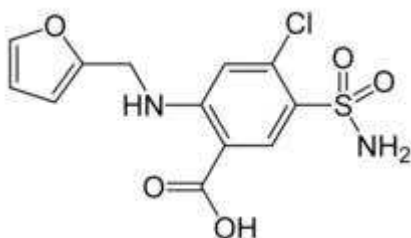


Figura 2.2 Estrutura química da furosemida, Ácido 4-cloro-2-(2-furilmetilamino)-5-sulfamoil-benzóico. Massa molar: 330,74 g/mol, pKa 3,9

2.10.2.2 Posologia e indicações terapêuticas

A furosemida é um diurético de alça comumente utilizado no tratamento de estado edematoso associado com insuficiência cardíaca, renal e hepática, além de hipertensão arterial (Hammarlund-Udenaes & Benet, 1989).

As doses via oral em adultos são inicialmente 20 a 80 mg em única administração, aumentando-se a dose com 20 a 40 mg em intervalos de seis a oito horas até que se obtenha a resposta desejada. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com algum líquido e com o estômago vazio. Por via intramuscular ou intravenosa, em adultos, são administradas de 20 a 40 mg em única administração, ajustando-se a dose de acordo com a resposta do paciente (Bulário eletrônico da ANVISA).

2.10.2.3 Mecanismo de ação

A furosemida atua inibindo seletivamente a reabsorção ativa de cloreto no ramo ascendente espesso na alça de Henle (Odlind, 1979, Ponto & Schoenwald, 1990). A nível celular, a furosemida pode influenciar o funcionamento do sistema de co-transporte de sódio-potássio-cloreto (Feig, 1986). Isto resulta no aumento da excreção de cloreto de sódio, potássio, hidrogênio, cálcio, magnésio, amônia e bicarbonato. A excreção de cloreto excede a de sódio, e, esta incapacidade de reabsorção de sal na região da alça do néfron resulta em uma diminuição da osmolaridade medular e, conseqüentemente, a diminuição da capacidade do rim de reabsorver água (Andreasen *et al.*, 1989).

2.10.2.4 Interações medicamentosas

Quando administrados concomitantemente à furosemida, fármacos como probenecida, pentopril e indometacina, os quais são eliminados via sistema de transporte não específico de ácidos orgânicos, levam a um aumento significativo das concentrações plasmáticas da furosemida e reduzem os clearances renal e extra-renal da mesma (Honari *et al.*, 1977; Rakhit *et al.*, 1987, Smith *et al.*, 1979).

A indometacina também apresenta uma interação farmacodinâmica com a furosemida. Esta interação leva a um decréscimo de 34% excreção de sódio e de

25% do volume urinário, quando comparado a administração unicamente da furosemida com alteração da curva dose-resposta da furosemida (Smith *et al.*, 1979).

Terapia com naproxeno em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, leva a uma redução na excreção de sódio, cloreto e água e a resposta à furosemida, mas sem alterar significativamente o clearance renal (Eriksson *et al.*, 1987).

O bulário eletrônico da ANVISA apresenta também outras possíveis interações medicamentosas com furosemida administrada oralmente como potencialização da ototoxicidade de antibióticos aminoglicosídicos e de outros fármacos ototóxicos; diminuição da excreção de sais de lítio podendo causar aumento dos níveis séricos de lítio, resultando em aumento do risco de toxicidade do lítio; possibilidade de potencialização dos efeitos nocivos de fármacos nefrotóxicos; diminuição dos efeitos dos antidiabéticos e medicamentos hipertensores simpatomiméticos (ex: epinefrina, norepinefrina); aumento do risco de desenvolvimento de hipopotassemia quando usada concomitantemente com corticosteróides, carbenoxolona, grandes quantidades de alcaçuz e uso prolongado de laxantes (Bulário eletrônico, 2008).

2.10.2.5 Efeitos adversos

As reações tóxicas mais comuns atribuíveis à terapia com furosemida são extensões dos efeitos terapêuticos, especificamente desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, principalmente hipopotassemia. Em apenas 0,4% dos pacientes efeitos adversos como distúrbios no sistema nervoso central, erupção cutânea e boca seca se manifestam. Em terapias com doses elevadas (maiores que 250 mg por dia), artrite gotosa secundária à hiperuricemia induzida pela furosemida ocorrem em uma proporção substancial dos pacientes (Greenblatt *et al.*, 1977; Gerlag & van Meijel, 1988; Kuchar & O'Rourke, 1985).

2.10.2.6 Farmacocinética

A furosemida exhibe uma farmacocinética linear em indivíduos saudáveis (Waller *et al.*, 1985). O clearance renal da furosemida em indivíduos sadios é de $7,0 \pm 2,7$ L/h/kg (Ponto & Schoenwald, 1990).

A meia-vida de eliminação da furosemida em indivíduos saudáveis encontra-se na faixa de 30 a 120 minutos, e é influenciada pelos processos patológicos

concomitantes. Em pacientes em estado terminal de doença renal sem comprometimento de outros órgãos, a meia vida da furosemida está em torno de 9,7 horas (Huang *et al.*, 1974).

O tempo médio de absorção da furosemida (comprimidos) quando administrada em jejum é de $84 \pm 8,4$ minutos, mas quando administrada no período pós-prandial é de $144 + 3,9$ minutos. A ingestão de alimentos parece atrasar o processo de absorção, mas parece também diminuir a variabilidade interindividual relacionada a esse processo (Hammarlund *et al.*, 1984).

Quando um comprimido de furosemida de 40 mg é administrado por via oral em adultos em jejum, concentrações séricas detectáveis do fármaco aparecem em torno de 10 minutos e $C_{máx}$ entre $1-3 \mu\text{g} / \text{mL}$ é atingido entre 60 e 90 minutos. Quando o mesmo é administrado muito próximo a uma refeição, existe um atraso do aparecimento do fármaco no plasma e um pico de concentração em torno de $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ é atingido depois de aproximadamente 2 horas (Cutler & Blair, 1979).

O início da atividade diurética após administração oral é de cerca de 1 hora. O pico de ação ocorre entre 1–2 h e o efeito se estende até 6–8 h. O fármaco apresenta alto nível de ligação às proteínas plasmáticas e apenas cerca de 3% da concentração do fármaco no plasma encontra-se na forma não ligada (Ponto & Schoenwald, 1990).

2.10.2.6.1 Absorção

A absorção e a biodisponibilidade da furosemida a partir de formas farmacêuticas orais é altamente variável, e tem sido atribuída a uma série de fatores incluindo estado de saúde do paciente (doenças), diferença entre os lotes de comprimidos, cálculos baseados em dados da urina ou plasma, sensibilidade e especificidade do ensaio empregado, e a presença ou ausência de alimentos (Ponto & Schoenwald, 1990; Smith *et al.*, 1980b).

A biodisponibilidade de comprimidos de furosemida comerciais é comparável a de soluções aquosas de furosemida. Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade oral da furosemida é de 60% a 69%. Em pacientes em estágio terminal de doença renal, a absorção é reduzida a valores entre 43% e 46% (Qureshi & McGilveray, 1998).

2.10.2.6.2 Distribuição

A furosemida atinge seu local de ação através de secreção ativa via bomba não-específica de ácidos orgânicos (Odlind & Beermann, 1980).

As respostas natriurética e diurética à furosemida são determinadas pela quantidade de fármaco que alcança o túbulo renal, mais especificamente ao seu sítio ativo na parte ascendente da alça de Henle (Brater *et al.*, 1983; Chennavasin *et al.*, 1979; Kaojarern, 1982).

A ligação às proteínas plasmáticas é muito alta (91 a 99%), e se dá quase que exclusivamente com a albumina, sendo reduzida nos pacientes com uricemia e nefrose (Zini *et al.*, 1976).

2.10.2.6.3 Biotransformação

O produto de conjugação da furosemida com ácido glicurônico é excretado através da urina e fezes. O fígado provavelmente não é o principal local de biotransformação da furosemida. Evidência de seu papel diminuto é a ausência de alteração no clearance não renal em pacientes com doenças hepáticas graves como cirrose e ascite hepática comparada com indivíduos saudáveis (Allgulander *et al.*, 1980; Keller *et al.*, 1981, Sawhney *et al.*, 1981; Verbeeck *et al.* 1982; Fuller *et al.*, 1981).

No caso de disfunção renal extrema, o fígado pode desempenhar papel significativo na eliminação da furosemida (Beermann *et al.*, 1977): pacientes usando o medicamento por mais de seis meses tem aumento significativo na produção de furosemida-glucuronídeo (Andreasen *et al.*, 1977).

Acredita-se que a presença de furosemida nas fezes se deva à difusão passiva do fármaco a partir do plasma para o lúmen, e não à excreção biliar (Valentine *et al.*, 1986).

O derivado glucuronídeo da furosemida é produzido em diferentes quantidades dependendo da variabilidade interindividual inerente. Possíveis fatores que contribuem para essa variabilidade são: idade do indivíduo, via de administração, uso prolongado e clearance (Ponto & Schoenwald, 1990).

2.10.2.6.4 Eliminação

O processo de excreção da furosemida é duplamente importante com respeito à farmacocinética / farmacodinâmica da furosemida: primeiramente porque os processos passivos e ativos permitem a remoção do fármaco do organismo e secundariamente, o processo de excreção, principalmente a excreção renal (secreção ativa e filtração glomerular) permite que o fármaco alcance seu sítio de ação, isto é, a superfície luminal dos túbulos renais (Ponto & Schoenwald, 1990).

Como o sítio de ação da furosemida é a superfície luminal (lúmen) da porção ascendente da alça de Henle, a fração do fármaco excretada inalterada na urina representa a fração que é potencialmente disponível para ação farmacológica. Doses intravenosas de furosemida administradas a indivíduos saudáveis resultam em 50-80% do fármaco excretado inalterado, enquanto que, depois de uma dose por via oral, a fração excretada inalterada é de 20-55% (Ponto & Schoenwald, 1990).

2.10.2.8 Influências da alimentação na absorção

Kelly e colaboradores (1973) e Hammarlund e colaboradores (1984), encontraram que a alimentação não provoca influência estatisticamente significativa na extensão da absorção da furosemida embora, Hammarlund e colaboradores (1984), tenham relatado que a mesma altera a velocidade de absorção (atraso). Beerman & Midskov (1986) observaram redução de 30% na biodisponibilidade da furosemida administrada sob a forma de comprimido concomitantemente à alimentação, quando administrado um café da manhã similar ao utilizado no estudo desenvolvido por McCrindle e colaboradores (1996), no qual foram utilizadas soluções orais de furosemida 40mg. Como a furosemida foi administrada em solução, é improvável que a redução da biodisponibilidade seja relacionada a problemas com a dissolução de furosemida na presença de alimentos. Outros pesquisadores relataram uma redução na velocidade de absorção de diferentes fármacos quando administrado junto a refeições, e esse é usualmente atribuído ao atraso no esvaziamento gástrico (Bogentoft *et al.*, 1978;; Greenblatt *et al.*, 1974; Greenblatt *et al.*, 1978; Wessels *et al.*, 1992).

2.11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. *Dissolution, bioavailability & bioequivalence*. Easton: Mack publishing company, 1989. 554p.

ABDOU, H.M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolution In: Genaro A. R., ed. *Remington: The science and practice of pharmacy*. 20 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.p.654-666.

ABRAHAMSSON, B.; ROOS, K.; SJOGREN, J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* V.25, p.765-771, 1999.

ADDICKS, W.; OWENS, W.; SNIDER, D. A. Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v.56, p.391-395, 2004.

AGRAWAL, S.; PANCHAGNULA, R. Dissolution test as a surrogate for quality evaluation of rifampicin containing fixed dose combination formulations. *International Journal of Pharmaceutics*. V.287, p.97-112, 2004.

ALDENKAMP, A. P.; RENTMEESTER, T.; HULSMAN, J.; MAJOIE, M.; DOELMAN, J.; DIEPMAN, L.; SCHELLEKENS, A.; FRANKEN, M.; OLLING, M. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol*, v.54, p. 185-192,1998.

ALLGULANDER, C.; BEERMANN, B.; SJOGREN, A. Frusemide pharmacokinetics in patients with liver disease. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 5, p.570-575, 1980.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P., CRISON, J.R. A theoretical bases for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Phar. Res.* V.12, p.413-420, 1995.

ANDREASEN, F.; LAURIDSEN, I.; HANSEN, F.; CHRISTENSEN, S.; STEINESS, E. Dose dependency of furosemide-induced sodium excretion. *Journal of Pharmacological Experimental Therapeutics* v.248, p.1182-1188, 1989.

ANDREASEN, F.; mikkelsen, e. Distribution elimination, and effect of furosemide in normal subjects and patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.*, v. 12, p. 15-22, 1977.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 8.ed. São Paulo: Editora Artmed, 2007. 776p.

ANVISA, 2001. Guia de medicamentos genéricos, 2001. Disponível em: www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display0110.pdf [acesso em 10/10/2007].

ANVISA, 2007. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados por ordem de medicamento de referência Atualizada até Diário Oficial da União de 01/10/2007. Disponível em: www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display0110.pdf [acesso em 10/10/2007].

ASSOCIAÇÃO Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. Pró-genéricos. 2004. Disponível em <http://www.progenericos.org.br/jornal/coletiva.pdf> [acesso em 15 outubro de 2008]

AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. V.328, p.12-21, 2007.

BALAN, G.; TIMMINS, P.; GREENE, D.S.; MARATHE, P.H. *In vitro-in vivo* correlation (IVIVC) models for metformin after administration of modified-release (MR) oral dosage forms to healthy human volunteers. *J. Pharm. Sci.*, v. 90, n. 8, p. 1176-1185, 2001.

BALIMANE, P.V.; CHONG, S.; MORRISON, R.A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, Amsterdam, v. 44, p. 301-312, 2000.

BANAKAR, U.V. *Pharmaceutical dissolution testing*. New York, Marcel Dekker, 1992. 437p.

BEERMANN, B.; MIDSKOV, C. Reduced bioavailability and effect of frusemide given with food. *Eur Clin Pharmacol*, v.29, p.725-727, 1986.

BEERMANN, B; DALEN, E.; LINDSTROM, B. Elimination of furosemide in healthy subjects and in those with renal failure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 22, p. 70-78, 1977.

BERNUS, I.; HOOPER, W. D., DICKINSON, R.G.; EADIE, M. J I. Bernus, R.G., W.D. Hooper and M.J. Eadie, Early stage auto induction of carbamazepine metabolism in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 47 p. 355–360, 1994.

BERNUS; HOOPER, W. D., DICKINSON, R.G.; EADIE, M. J. Metabolism of carbamazepine and co-administered anticonvulsants during pregnancy, *Epilepsy Res.*, v.21 p. 65–75, 1995.

BLUME, H.H.; SCHUG, B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 9, p. 117-121, 1999.

BOGENTOFT, C.; CARLSSON, I.; EKENVED, G.; MAGNUSSON, A.B. Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric coated dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol.*, v.14, p. 351-355, 1978.

BRASIL. *Resolução RDC n.894, de 29 de maio de 2003a*. “Guia para protocolo e relatório técnico de estudos de bioequivalência”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=19148&word=> [acesso em 10/10/2007].

BRASIL. *Resolução RDC n.898, de 29 de maio de 2003b*. “Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=24898&word=> [acesso em 10/10/2007].

BRASIL. *Resolução RE n.310, de 01 de setembro de 2004*. “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=> [acesso em 10/10/2007].

BRASIL. *Resolução RE n.1170, de 19 de abril de 2006*. “Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=21746> [acesso em 10/10/2007].

BRASIL. *RDC n. 16, de 02 de março de 2007*. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. “[A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=259608&word=>. [acesso em 10/10/2007].

BRATER, D. C.; CHENNAVASIN, P.; DAY, B.; BURDETTE, A.; ANDERSON, S. Bumetanide and furosemide. *Clin Pharmacol Ther*, v. 34, p. 207-213,1983.

BRODIE, M. J.; JOHNSON, F. A Carbamazepina no tratamento das crises epiléticas: eficácia, farmacocinética e perfil de efeitos adversos. *In: JOHNSON, S.; JOHNSON, F. NEIL. Carbamazepina: uma reavaliação*. São Paulo: Novartis, p. 9-44,1997.

BROSSARD, C.; WOUESSIDJEW, D. Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération ralentie. *STP Pharma*, v.6, n.10, p.728-741, 1990.

BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://bulario.bvs.br/index.php>. [acesso em 10/10/2007].

CHENNAVASIN, P.; SEIWEL, R.; BRATER, D. C. Pharmacodynamic analysis of rusemide-probenecid in interaction in man. *Kidney Int.*, v. 16, p. 187-195, 1979.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 13-21, 2000.

COTTER, L. M.; EADIE, M. J.; HOOPER, W. D.; LANDER, C. M.; SMITH, G. A.; TYRER, J. H. The pharmacokinetics of carbamazepine. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, v. 12, p. 451-456, 1977.

CUTLER, D.J.; BEYSSAC, E.; AIACHE, J.M. Level B and C *in vivo/in vitro* correlations: statistical considerations. *Intern. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 158, p. 185-193, 1997.

CUTLER, R. E.; BLAIR, A.D. Clinical pharmacokinetics of frusemide. *Clinical pharmacokinetics*, v. 4, p. 279-296, 1979.

DELGADO, O; PUIGVENTOS, F; SERRA, J. Administración de medicamentos por vía oral. *Med. Clin.*; v.108, p. 426-435, 1997.

DIAS, I.L.T.; NETO, G.O.; MARTINS, J.L.S. Metodologias analíticas para a determinação da furosemida. *Lecta*, v. 22, n. 1/2, p. 19-2, 2004.

DOELKER, E. Modofications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Ann Pharm Fr*, v. 60, n. 3, p. 161-76, 2002.

DRESSMAN, J.B., BERARDI, R.R., DERMENTZOGLOU, L.C., RUSSELL, T.L., SCHMALTZ, S.P., BARNETT, J.L., JARVENPAA, K. Upper gastrointestinal pH in young, healthy men and women. *Pharm. Res.*, v.7, p.756–761, 1990.

DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorpt: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, Norwell, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

EDDINGTON, N.D.; MARROUM, P.; UPPOOR, R.; HUSSAIN, A.; AUGSBURGER, L. Development and internal validation of an *in vitro-in vivo* correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharm Res.*, Norwell, v. 15, n. 3, p. 466-473, 1998.

ERIKSSON, L.O.; BEERMANN, B.; KALLNER, M. Renal function and tubular transport effects of sulindac and naproxen in chronic heart failure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v.42, p. 646-654, 1987.

FDA, 1997a. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms; Guidance for industry; U.S. Department of. Healthy and Human Services, FDA, Center of Drug Evaluation and Research, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1997.

FDA, 1997b. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and aplicaton of *in vitro/in vivo* correlations; Guidance for industry; U.S. Department of. Healthy and Human Services, FDA, Center of Drug Evaluation and Research, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1997. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1306fnl.pdf> [acesso em 10/10/2007].

FDA, 2000b. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral forms containing certain active moieties/active ingredients based um Biopharmaceutical Classification System; Guidance for industry; U.S. Department of. Healthy and Human Services, FDA, Center od Drug Evaluation and Research, US. Government Printing Office, Washington D.C., 2000. <http://www.fda.gov/cder/gidance/3618fnl.pdf> [acesso em 10/10/2007].

FEIG, P.U. Cellular mechanisms of action of loop diuretics: implications for drug effectiveness and adverse effects. *American Journal of Cardiology*, v.57, p. 14 A-19A, 1986.

FULLER, R.; HOPPEL, C.; INGALLS, S. Furosemide kinetics in patients with hepatic cirrhosis with ascites. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 30, p.61-467, 1981.

GALIA, E., NICOLAIDES, E., HORTER, D., LÖBENBERG, R., REPPAS, C., DRESSMAN, J.B. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and II drugs. *Pharmaceutical Research*, v.15, p.698-705, 1998.

GERLAG, P.; VAN MEIJEL, J. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Archives of Internal Medicine*, v.148, p.286-291, 1988.

GINSKI, J.M.; POLLI, J.E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/ Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 177, p. 117-125, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Termochimica Acta*, v. 248, p. 1-59, 1995.

GOODMAN & GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

GREENBLATT, D. J.; DUHME, D. W.; KOCH-WESER, J.; SMITH, T. W. Bioavailability of digoxin tablets and elixir in the fasting and postprandial state. *Clin Pharmacol Ther.*, v. 16, p. 444-448, 1974.

GREENBLATT, D. J.; ALLEN, M. D.; MACLAUGHLIN, D.S.; HARMATZ, J. S.; SHADER, R. I. Diazepam absorption: effects of antacids and food. *Clin Pharmacol Ther.*, v. 24, p. 600-609, 1978.

HAMMARLUND, M. M.; PAALZOW, L. K.; ODLIND, B. Pharmacokinetics of furosemide in man after intravenous and oral administration. Application of moment analysis. *Eur J Clin Pharmacol.*; v. 26., p.197-207, 1984.

HAMMARLUND-UDENAES, M & BENET, LZ. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease--an update. *J Pharmacokinetic Biopharm.* v. 17, n. 1, p.1-46, 1989.

HANG, H.P ; RITTER, J.M. FLOWER, R. *Farmacologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001

HONARI, J.; BLAIR, A. D; CUTLER, R. E. Effects of probenecide on furosemide kinetics and natriuresis in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 22, p. 395-401, 1977.

HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolved drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery review*, 46 (2001) 75-87.

HUANG, C. M.; ATKINSON, A. J.; LEVIN, M. Pharmacokinetics of furosemide in ac renal failure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 16, p. 659-666, 1974.

JINNO, J.; OH, D.M.; CRISON, J.R.; AMIDON, G.L. Dissolution of ionizable water insoluble drugs : combined effect of pH and surfactant. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.89, p.268-274, 2000.

KANO, E.K. *Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos in vitro e in vivo* (bioequivalência). São Paulo, 2002. 233p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

KAOJARERN, S.; DAY, B.; BRATER, D. C. The time course of delivery of frusemide into urine: an independent determinant of overall response. *Kidney Int.*, v. 22, p. 69-74, 1982.

KATORI, N.; AOYAGI, N.; TERÃO, T. Estimation of agitation intensity in GI tract in humans and dogs based on *in vitro/in vivo* correlation. *Pharm Res.*, v 12, p.237-243, 1995

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica & Clínica* 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KELLER, E.; HOPPE-SEYLER, G; MUMM, R. Influence of hepatic cirrhosis and end-stage renal disease on pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide. *Eur J Clin Pharmacol.*, v. 20, p. 27-33, 1981.

KELLY, M. R.; CUTLER, R. E.; FORREY, A. W.; KIMPEL, B. M. Pharmacokinetics of orally administered furosemide. *Kidney Int.*, v.15, p. 178-186, 1973.

KHAN, K.A., RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.27, p. 48-49, 1975.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with *in vivo* data: challenges and opportunities. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 140, p. 131-143, 1996.

KOHLING, R. Voltage-gated sodium channels in epilepsy. *Epilepsia*, v. 43, p. 1278-1295, 2002.

KUCHAR, D. L.; O'ROURKE, M. F. High dose furosemide in refractory cardiac failure. *European Heart Journal*, v. 6, p.954-958, 1985.

LEBLANC, P. P.; AIACHE, J. M.; BESNER, J. G; BURI, P.; LESNE, M. *Tratado de biofarmácia e farmacocinética*. 3 ed. Lisboa: Instituto Piaget, 1999.

LIPKA, E.; AMIDON, G. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v. 62, p. 41-49, 1999.

LOBENBERG , R., AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur. J. Pharm.Pharm. Biopharm.*, v.50, p.3-12, 2000.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-400, 2002.

MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev. Psiq. Clín*, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.

MARTÍN, I.D.; VILADROSA, J. L. Liberación: factores fisicoquímicos. In: Berrozpe J. D., Lanao J.M, Delfina JMP. *Biofarmacia y farmacocinética*. Madrid: Editorial Sintesis; 2000, v. 2, p.276-292.

MARTINEZ, M.N, AMIDON, G.L. A mechanism approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals, *J. Clin. Pharmacol.*, v.42, p.620-643, 2002.

McCRINDLE, J. L.; KAM WA, T. C. LI; BARRON, W. & PRESCOTT, L. F. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br. J Clin Pharmacol.*, v.42, p. 743-746, 1996.

MOORE, J.J.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles. *Pharmaceutical Technologies*, v.20, p. 64-74,1996.

MORAES M. E. A.; MORAES, M. O. Ensaios clínicos de medicamentos no Brasil. *Rev. Fármacos & Medicamentos*, v.6, n. 1, p. 36-40, 2000.

MURTHY, K.S.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, Hoboken, v. 82, n. 2, p. 113-126, 1993.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile. *PSTT*, v.1, n.5, 1998.

ODLIND, B ; BEERMANN, B. Renal Tubular secretion and secretion of frusemide and its saluretic effect. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 27, p. 784-790, 1980.

PEACE, K. E. Biopharmaceutical statistics for drug development, v.86, 1998.Marcel Decker.

PELLOCK, J. M. Carbamazepine Side Effects in Children and Adults. *Epilepsia*, v. 28, n.3, p. 864-870, 1987.

PEZOA, R.; CONCHA, A. M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacéuticas sólidas. *Revista del Colegio Químico Farmaceutico*, v.46, n.2, p. 43-51, 1990.

POLLI, J.E.; CRISON, J.R.; AMIDON, G.L. Novel approach to the analysis of *in vitro-in vivo* relationships. *J. Pharm. Sci*, v.85, p. 753-761, 1996.

PONTO, L.L. & SCHOENWALD, R.D. Furosemide (Frusemide): a pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I), *Clin. Pharmacokinet.*, v.18, p. 381-408, 1990.

POST, RM; DENICOFF, KD; FRYE, MA; DUNN, RT; LEVERICH, GS; OSUCH, E; SPEER, A. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiol.*, v. 38: p. 152-166, 1998.

POUTON, COLIN W. Formulation of poorly water soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.29, p. 278-287, 2006.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.3, 1995.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n.8, p.905-924, 1995.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. Assessment of pharmaceutical quality of furosemide tablets from multinacional markets. *Drug development and Industrial Pharmacy*, v. 24, p. 995-1005, 1998.

QURESHI, SAEED A. Developing discriminatory drug dissolution tests and profiles: some thoughts for consideration on the concept and its interpretation. *Dissolution Technologies*, november, p.18-23, 2006. Disponível em : http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200611Articles/DT200611_A03.pdf [acesso em 10/10/2007].

RAKHIT, A.; KOCHAK, G.M.; TIPNIS, V. Inhibition of renal clearance of furosemide by pentopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* v. 41, p. 580-586, 1987.

RAO, B.S.; SESHASAYANA, A., SARADHI, S.V.P.; KUMAR, N.R.; NARAYAN, C.P.S.; MURTHY, K.V.R. Correlation of “*in vitro*” release and “*in vivo*” absorption characteristics of rifampicin from ethylcellulose coated nonpareil beads. *Intern. J Pharm.* Amsterdam, v. 230, p. 1-9, 2001.

RAW, A. S.; FURNESSI, M. S.; GILLI, D. S.; ADAMSI, R. C.; HOLCOMBE JR, F. O.; YU, L. X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, p.397-414, 2004.

RITSCHER, W. A. Bioavailability of peroral dosage forms. *Boll. Chim. Farm.*, v.112, p. 137-163, 1973.

RITSCHER, W. A., KEARNS, G. L. *Handbook of basic pharmacokinetics: including clinical applications*. 5th.ed.Washington: American Pharmaceutical Association, 1999.

ROUGE, N.; BURI, P.; DOELKER, E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Intern J Pharm.*, Amsterdam, v. 136, p. 117-139, 1996.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev. Saúde Pública*, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.

SATHE, P.M.; TSONG, Y.; SHAH, V.P. *In-vitro* dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. *Pharm. Res.*, Norwell, v. 13, n. 12, p. 1799-1803, 1996.

SAWHNEY, V. K.; GREGORY, P. B.; SWEZEY, S. E. Furosemide disposition in cirrhotic patients. *Gastroenterology*, v. 81, p. 1012-1016, 1981.

SCHOLZ, A., ABRAHAMSSON, DIEBOLD, S.M., KOSTEWICZ, E., POLENTARUTTI, B.I., UNGELL, A., Dressman, J.B. Influence of hydrodynamics and particle size on the absorption felodipine on labradors. *Pharm. Res.*, v.19, p.42-46, 2002.

SHAH, V.P., GONBARG, M., NORRY, A. DIGHE, S., SKELLY, J.P. Influence of high rates of agitation on release patterns of immediate release drug products. *J. Pharm. Sci.*, v.81,p. 500-503, 1992.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. 5 ed., New York: McGraw Hill,897 p., 2005.

SKELLY, J.P., AMIDON, G.L., BARR, W.H., BENET, L.Z., CARTER, J.E., ROBINSON, J.R., SHAH, V.P., YACOBI, A. *In vitro* and *in vivo* testing and correlation for oral controlled/modified-release dosage forms. *Pharm Res. Norwell*, v. 7, n. 9, p. 975-982, 1990.

SMITH , D.E.; BRATER, D.C.; LIN, E.T. Attenuation of furosemide's diuretic effect by indomethacin: pharmacokinetic evaluation. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, v.7, p.265-274, 1979.

SMITH , D.E; LIN, E.T; BENET, L. Z. Absorption and disposition of furosemide in healthy volunteers, measured with a metabolic specific assay. *Drug metabolism and disposition*, v. 8, p. 337-342, 1980b.

SPINA, E ; PISANI, F ; PERUCCA, E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin. Pharmacokinet*, v. 31, n. 3, p. 198-214, 1996.

STORPIRTIS, S. *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: s.n, 1999. 78p.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-70, 1995.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, Brasília, v. 16, n. 9/10, p. 51-55, 2004.

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

TINGSTAD, J. E. Dissolution rate testing for the optimization of formulations. *Pharm. Ind.*, v. 40, n.7, p.751-757, 1978.

UNITED States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006. p. 1064-1065, 1961-1963.

VALENTINE, J. F.; BRATER, D. C.; KREJS, G. J. Clearance of furosemide by the gastrointestinal tract. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 236, p. 177-180, 1986.

VANKEL TECHNOLOGY GROUP. *Advanced technology*, s.n., 1999.

VERBEECK, R. K.; PATROARDHAN, R.; VILLENEUVE, J. P. Furosemide disposition in cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 31, p. 719-725, 1982.

VIPPAGUNTA, S.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev.*, v. 48:p. 3-26, 2000

WAGNER, J.G. Biopharmaceutics absorption aspects. *J. Pharm. Sci.*, v.50, p. 359-38 1961.

WALLER, E. S.; MASSARELA, J. W.; TOMKIW, M. S. Pharmacokinetics of furosemide after three different single oral doses. *Bipharmaceutics and Drug Disposition*, v. 6, p. 109-117, 1985.

WESSELS, J. C.; KEELEMAN, H. A.; BONESCHAN, S.B.; STEIN, H. S. The influence of different types of breakfast on the absorption of paracetamol among members of an ethnic group. *Int. J. Clin Pharmacol Ther Toxicol*, v.30, p. 208-213, 1992.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEDHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.L.; HUSSAIN, A.S. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharm. Res.*, Norwell, v. 19, n. 7, p. 921-925, 2002.

ZINI, R.; D'ATHIS, P.; HOAREAU, A. Binding of four sulphonamides to human albumin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 10, p. 139-145, 1976.

CAPÍTULO III

**AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO* DE COMPRIMIDOS CONTENDO
CARBAMAZEPINA, FÁRMACO PERTENCENTE À CLASSE II DO SISTEMA DE
CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA**

3.1 INTRODUÇÃO

A carbamazepina é um dos fármacos antiepilépticos mais prescritos no SUS, sendo também utilizada no tratamento da neuralgia do trigêmeo e de transtornos psiquiátricos, particularmente no transtorno de humor bipolar (Spina et al., 1996).

A carbamazepina apresenta absorção no TGI lenta e errática, ocorrendo mais rapidamente no estômago cheio, e mais lentamente a partir de comprimidos do que de uma solução. Sua biodisponibilidade é menor que 70%. A concentração plasmática máxima ocorre entre 4 a 12 horas depois da administração oral. A carbamazepina liga-se às proteínas plasmáticas na proporção de 70-80% e é distribuída de maneira uniforme e rápida pelo organismo. Metabolizada no fígado origina um epóxido e outros metabólitos. A via metabólica principal é a oxidação pelo citocromo P450 à carbamazepina-10,11-epóxido (Bernus et al., 1994; 1995).

Os sinais de toxicidade surgem, geralmente, a partir do limite superior de concentrações plasmáticas (12 mg/L ou 50 µmol/L) são devidos a efeitos no SNC, irritação gastrintestinal, propriedades antiarritmogênicas e da sua ação antidiurética. Alguns pacientes sofrem de toxicidade dependente da dose em concentrações plasmáticas terapêuticas ou mesmo sub-terapêuticas, enquanto que outros não sofrem toxicidade em concentrações significativamente acima do intervalo terapêutico (IPCS, 2008).

A carbamazepina é um fármaco pouco hidrossolúvel e uma base com pKa em torno de 13. Fármacos básicos são absorvidos preferencialmente no intestino. A velocidade de transporte de substâncias através de uma membrana é influenciada pela espessura e área permeável da membrana, bem como por características do fármaco, como tamanho, forma molecular e coeficiente de partição óleo/água. A constante de dissociação (pKa) da substância ativa e a concentração hidrogeniônica (pH) do meio onde se encontra (compartimentos corporais) também influenciam potencialmente sua velocidade de transporte por membranas biológicas. Para eletrólitos fracos, sais de ácidos ou bases fracas, como são a maioria dos fármacos, o pH do meio determina seu grau de dissociação em solução. Para estes fármacos, a passagem passiva através da membrana dependerá da lipossolubilidade e da quantidade da forma não ionizada. O grau de ionização, portanto, é dependente de dois fatores relacionados: a constante de dissociação da substância ou pKa e o pH

do meio onde se encontra a molécula, o qual pode ser diferente entre os lados da membrana.

O valor do pKa de uma substância representa o valor de pH do meio no qual a concentração da forma ionizada é igual a concentração da forma não ionizada. Qualquer pH diferente desse origina proporções diversas das formas ionizadas e não ionizada. No mesmo meio ácido, bases fracas (ceptoras de prótons) estão, predominantemente, na forma ionizada, polar, mais hidrossolúvel e, portanto, com maior dificuldade para transpor membranas. Esta teoria tem extrema importância em toda a farmacocinética: no processo de absorção através do trato gastrointestinal (TGI), por exemplo, onde são amplas as variações de pH (1 a 3,5 no estômago, 5 a 6 no duodeno e próximo de 8 ao nível do íleo) (Hang & Dale, 2001; Goodman & Gilman, 2003, Souza *et al.*, 2007).

A etapa limitante da absorção de um fármaco no TGI, administrado por via oral e contido em uma forma farmacêutica sólida, é a velocidade e a quantidade que este se dissolve. O estudo de modelos de dissolução que mimetizem as condições do TGI e as várias alterações fisiológicas do organismo pode auxiliar na previsão da absorção de fármacos e conseqüentemente na sua resposta terapêutica (Dune, 1999; Dressman & Horter, 2001). Neste sentido, equações matemáticas como aquela proposta por Noyes e Whitney utilizam valores numéricos para avaliar a difusibilidade de um fármaco através dos constituintes da formulação, solubilidade nos líquidos do TGI (com diferentes constituições, devido a presença de surfactantes endógenos, como enzimas, alterações na viscosidade ou variações de pH em períodos pré e pós-prandial), características e tamanho das partículas do fármaco (granulometria, forma cristalina, lipofilicidade). Compostos com solubilidade inferior a 100 mg/mL apresentam limitações para dissolução e, conseqüentemente, para a absorção (Dressman & Horter, 2001).

A etapa limitante da absorção de fármacos pouco solúveis (classe II do SCB) é a dissolução *in vivo*, por isso é crescente o estudo de condições *in vitro* que reflitam ou controlem o processo de dissolução *in vivo*. Embora existam métodos de dissolução oficiais descritos pela farmacopéias, eles são geralmente baseados nas características do produto inovador, nem sempre sendo aplicáveis a outras formulações ou a alterações nos adjuvantes farmacotécnicos (Souza *et al.*, 2007).

Os estudos de perfis de dissolução devem utilizar o mesmo método de dissolução empregado no estudo de equivalência farmacêutica. No caso da inexistência de método de dissolução farmacopéico, os perfis de dissolução devem ser realizados em, pelo menos, três meios de dissolução diferentes, os quais devem ser validados, dentro da faixa de pH fisiológico. A apresentação dos perfis de dissolução em três meios poderá ser dispensada nos casos em que a empresa apresentar o dossiê de desenvolvimento analítico, comprovando que o método proposto para análise é o mais adequado para o produto. Esse procedimento também pode ser adotado nos casos em que o método de dissolução presente na(s) farmacopéia(s) não é adequado para o produto, desde que devidamente justificado (Brasil, 2004).

No presente capítulo objetivou-se comparar as características biofarmacotécnicas *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas para uso oral, caracterizadas como genéricos, similares e referência contendo carbamazepina. Para tal foram analisados os parâmetros farmacopéicos, além da medida das dimensões dos comprimidos (diâmetro e espessura) realização de estudos comparativos de perfil de dissolução visando dar subsídios à discussão sobre a intercambialidade de medicamentos e a adequada dispensação farmacêutica dos mesmos.

Foi utilizada a infra-estrutura dos laboratórios de Controle de Qualidade e Laboratório de Desenvolvimento Galênico e Nanotecnologia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 MATERIAL

3.2.1.1 Medicamentos

Foram avaliados três produtos contendo carbamazepina 200 mg por comprimido, sendo estes referência, genérico e similar, respectivamente.

- Tegretol® (Referência) - R
Fabricante: Novartis Biociência S/A
Apresentação: caixa com 20 comprimidos
Lote: 20059
Data de fabricação: setembro de 2007
Data de validade: agosto de 2012
- Carbamazepina (Genérico) - G
Fabricante: Eurofarma Laboratórios LTDA
Apresentação: caixa com 20 comprimidos
Lote: 127095
Data de fabricação: janeiro de 2008
Data de validade: janeiro de 2010
- Tegrex® (Similar) - S
Fabricante: Laboratório Neoquímica comércio e indústria LTDA
Apresentação: caixa com 20 comprimidos
Lote: 75082
Data de fabricação: abril de 2007
Data de validade: abril de 2010

3.2.1.2 Substâncias Químicas de Referência

Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira (SQR) – carbamazepina FB (cedida pelo Laboratório CEDAFAR - Faculdade de Farmácia/UFMG).

Lote: 1038

Teor: 99,6%

3.2.1.3 Reagentes e Vidraria

- Cloreto de sódio p.a. VETEC
- Fosfato de potássio monobásico p.a. Proquimios

- Hidróxido de sódio em lentilhas p.a. F. Maia
- Lauril sulfato de sódio p.a VETEC
- Água ultrapura (Baumer; Millipore)
- Acetonitrila grau HPLC TEDIA
- Ácido Clorídrico p.a. ISO FAR
- Metanol p.a. IMPEX
- Metanol grau HPLC TEDIA
- Papel de filtro quantitativo Quanta® J. Prolab
- Pipetas volumétricas
- Funil
- Balões volumétricos
- Béqueres
- Kitassato
- Tubos de ensaio
- Suporte para tubos de ensaio
- Pipetador de Segurança em borracha três vias
- Unidades filtrantes Millipore, tipo HV Millex® em polietileno com membrana Durapore com 13 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm.
- Membranas filtrantes de nylon Millipore com 47 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm.

3.2.1.4 Equipamentos

- Balança analítica Celtac modelo FA2104N, Brasil
- Balança semi-analítica KERN, Brasil
- Dissolutor Nova Ética modelo 299/6, Brasil
- Espectrofotômetro Helios α v460, Inglaterra
- Desintegrador Ética modelo 0120, Brasil
- Banho- Maria FANEM modelo 102, Brasil
- Banho-Maria FANEM modelo 112D com controlador digital de temperatura constante UNITEMP®, Brasil
- Estufa FANEM modelo 315 SE, Brasil

- Friabilômetro Ética modelo 3001, Brasil
- pHmetro Nova Técnica modelo NTPH2, Brasil
- Paquímetro Digimes, China
- Durômetro Ducom®, Off. Tec. Galileo, Brasil
- Sistema filtrante Millipore®
- Bomba de vácuo
- Termômetro
- Coluna cromatográfica Symmetry® Waters C18 (4,6 x 150 mm, 5 µm), Irlanda
- Pré-coluna Waters C18 (50 x 4,6 mm 5 µm)
- Sistema de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Alliance Waters 2695, composto por uma bomba quaternária, Desgaseificador, Injetor automático de amostras e Forno de coluna. Detector por arraste de iodo (DAD) Waters 2996, e Sistema de processamento de dados Empower 2.

3.2.2 MÉTODOS

3.2.2.1 Avaliação física e físico-química

3.2.2.1.1 Variação de peso e peso médio

A determinação da variação de peso e do peso médio dos comprimidos foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4^a edição (Farmacopéia, 1988).

Pesaram-se individualmente 20 unidades de cada comprimido e determinou-se a variação em relação à média. Segundo a Farmacopéia Brasileira 4^a edição, para comprimidos com peso médio acima de 250 mg, o limite de variação aceitável é de $\pm 5,0$ %. O produto cumpre as especificações quando não mais que duas unidades estejam fora dos limites especificados, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

3.2.2.1.2 Diâmetro e espessura

A determinação da medida de comprimidos denominados R, G e S foi realizada utilizando um paquímetro.

3.2.2.1.3 Dureza

Determinou-se a dureza de dez unidades de amostra de cada produto, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4^a edição (Farmacopéia, 1988). Os comprimidos foram submetidos individualmente a ação de aparelho de mola espiral, sendo medida a força. Para o teste de comprimidos, o mínimo aceitável é de 3 kgf.

3.2.2.1.4 Friabilidade

A avaliação da friabilidade das amostras de comprimidos foi determinada de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4^a edição (Farmacopéia, 1988). Submeteram-se 20 unidades das amostras, previamente pesadas, a ação do equipamento a 100 rotações num período de 5 minutos. A seguir, foram removidos os resíduos de pó dos comprimidos, e os mesmos foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representou a friabilidade em função da percentagem de pó perdido. Consideraram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso quando submetidos ao teste descrito.

3.2.2.1.5 Desintegração

A determinação do tempo de desintegração foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4^a edição (Farmacopéia, 1988). Para este teste foram utilizadas 6 unidades de cada produto e água a 37°C \pm 1 °C como líquido de imersão. O limite de tempo estabelecido para o teste de desintegração de comprimidos de carbamazepina é de no máximo 5 minutos.

3.2.2.1.6 Quantificação da carbamazepina em comprimidos

3.2.2.1.6.1 Preparo da solução padrão

A solução padrão foi preparada pesando exatamente 50 mg de carbamazepina (SQR previamente dessecada em estufa a 105 °C por 2 horas) e transferindo-se para balão volumétrico de 100,0 mL com auxílio de 60 mL de metanol. A solução foi agitada por 10 minutos e posteriormente completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. Retirou-se 1,0 mL dessa solução e diluiu-se com metanol em balão volumétrico de 50,0 mL, obtendo-se uma concentração de 0,01 mg/mL

3.2.2.1.6.2 Preparo da solução amostra para teor e uniformidade de conteúdo

3.2.2.1.6.2.1 Solução amostra para teor

Pesaram-se e pulverizaram-se 20 comprimidos. Transferiu-se o equivalente a 50 mg de carbamazepina (um quarto do peso médio) do pó obtido para balão volumétrico de 100,0 mL com auxílio de 70 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 10 minutos seguido de agitação mecânica por 30 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se, desprezando os primeiros mililitros. Alíquotas de 1,0 mL do filtrado foram transferidas para balão volumétrico de 50,0 mL e diluídas com metanol, obtendo-se uma concentração de 0,01 mg/mL.

3.2.2.1.6.2.2 Solução amostra para uniformidade de conteúdo

Foram analisadas dez unidades conforme procedimento a seguir. Pesou-se separadamente cada comprimido e triturou-se. Transferiu-se quantitativamente para balão volumétrico de 100,0 mL o equivalente a 25 % do peso de cada comprimido, adicionou-se 70 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 10 minutos seguido de agitação mecânica por 30 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se, desprezando os primeiros

mililitros. Alíquotas de 1,0 mL do filtrado foram transferidas para balão volumétrico de 50,0 mL e diluídas com metanol e homogeneizadas, obtendo-se uma concentração de 0,01 mg/mL.

3.2.2.1.6.3 Cálculo da concentração da carbamazepina

As soluções amostra contendo carbamazepina foram quantificadas por método espectrofotométrico a 285 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. A concentração das soluções foi determinada pela seguinte equação, obtida pela simplificação da lei de Beer:

$$\text{Eq. 3.1} \quad C_a = (A_a \times C_p) / A_p$$

Onde:

C_a : concentração da solução amostra

A_a : absorvância da solução amostra

C_p : concentração da solução padrão

A_p : absorvância da solução padrão

As porcentagens da carbamazepina presente nas amostras dos produtos analisados foram calculadas pela seguinte equação:

$$\text{Eq. 3.2} \quad C\% = (C_a \times P\%) / C_t$$

Onde:

$C\%$: concentração percentual das amostras

C_a : concentração da solução amostra

$P\%$: pureza da substância química de referência em porcentagem

C_t : concentração teórica da solução amostra (0,01mg/mL)

3.2.2.1.6.4 Teor

O teor de carbamazepina nos medicamentos referência, genérico e similar foi obtido após análise de 3 soluções amostra de cada produto. As soluções amostra

foram preparadas e quantificadas conforme o disposto nos itens 3.2.2.1.6.2.1 e 3.2.2.1.6.3, respectivamente. De acordo com a monografia para análise do fármaco contida no fascículo 3 da Farmacopéia Brasileira 4ª edição, o limite estabelecido é de 92,0 a 108,0% em relação ao valor rotulado (Farmacopéia, 2001)

3.2.2.1.6.5 Uniformidade de conteúdo

O teste de uniformidade de conteúdo consiste em separar aleatoriamente 30 comprimidos e pesar individualmente 10 unidades. O cálculo do teor de fármaco é efetuado quantificando-se individualmente cada unidade. Posteriormente é calculado o desvio padrão relativo (DPR) entre os resultados. Para medicamentos com média dos limites especificados na monografia igual ou inferior a 100% do valor rotulado, se aceita uma variação de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e o DPR deve ser menor ou igual a 6%. Caso as 10 unidades testadas não atendam aos requisitos, são utilizadas as 20 unidades restantes. Dentre as 30 unidades testadas apenas uma pode apresentar variação fora dos limites de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e nenhuma pode estar fora da faixa de 75,0 a 125,0%. O DPR das 30 unidades deve ser igual ou inferior a 7,8% (Farmacopéia, 1996).

As soluções amostra foram preparadas e quantificadas conforme o disposto nos itens 3.2.2.1.6.2.2 e 3.2.2.1.6.3, respectivamente.

3.2.2.1.7 Condições cromatográficas para separação e quantificação de carbamazepina em meio de dissolução contendo lauril sulfato de sódio a 1%.

Embora o método descrito pela Farmacopéia Brasileira para quantificação da carbamazepina nos estudos de dissolução, seja a espectrofotometria de absorção no ultravioleta a 285 nm, o manuseio de amostras obtidas oriundas de estudo empregando solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 1% como meio de dissolução ocasionou a formação de espuma. Visando avaliar o impacto desta observação nos resultados de perfil de dissolução da carbamazepina foi validado o método cromatográfico a seguir e comparado ao método espectrofotométrico descrito nos compêndios oficiais.

O método consistiu na eluição das amostras através de coluna Symmetry® Waters C18 (4,6 x 150 mm x 5 µm) precedida de pré-coluna C18, detecção na região do ultravioleta em 210 nm. A fase móvel utilizada foi constituída de tampão fosfato 0,02 M pH 7,0, metanol e acetonitrila (55:25:20, v/v/v), com fluxo de 1,1 mL/minuto em sistema isocrático de eluição. O volume de injeção de amostra foi de 25 µL e a temperatura do forno de 45°C.

A fase móvel foi filtrada utilizando membrana de 47 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm, e em seguida desaerada por meio de sonicação por 30 minutos.

3.2.2.1.8. Validação dos métodos analíticos para quantificação de carbamazepina–espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para estudo do perfil de dissolução de comprimidos

A validação do método analítico, por meio de estudos experimentais, deve garantir que o método empregado atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a qualidade e a confiabilidade dos resultados. Esta foi realizada conforme descrito pela Resolução nº. 899 e pela Farmacopéia Americana (Brasil, 2003; United, 2006), com a determinação dos seguintes parâmetros: especificidade, limite de quantificação, linearidade, exatidão e precisão.

3.2.2.1.8.1. Especificidade

A especificidade de um método representa sua capacidade de avaliar de forma inequívoca a substância em exame na presença de componentes que poderiam interferir com a sua determinação numa mistura complexa. Pode ainda ser definida como o grau de interferência nos resultados de análise de amostras contendo impurezas, produtos de degradação ou componentes químicos relacionados, quando comparados aos obtidos com a substância isolada (Brasil, 2003; United, 2006).

A especificidade do método foi avaliada por meio da sua aplicação a uma mistura física dos adjuvantes (em proporção superior à faixa porcentual que os mesmos são utilizados usualmente nas formulações) visando verificar a interferência dos constituintes da formulação nos resultados obtidos. A esta mistura foi adicionado volume adequado de meio de dissolução, que foi filtrado após determinado tempo de

contato, seguido de leitura espectrofotométrica das amostras nas condições padronizadas. Para o método cromatográfico a especificidade foi atestada a partir da sobreposição do sinal cromatográfico referente à carbamazepina contida na substância química de referência e nas amostras, preparadas nas mesmas concentrações e condições.

Foi avaliada também a possível interferência das unidades filtrantes HV Millex® com poro de 0,45 µm. Para tal foram filtrados os meios de dissolução e realizadas leituras espectrofotométricas e cromatográficas dos filtrados.

3.2.2.1.8.2 Limite de Quantificação

O limite de quantificação representa a menor concentração de analito que pode ser quantificada através do método, com exatidão e precisão (Brasil, 2003; United, 2006).

O limite de quantificação pode ser determinado estabelecendo-se uma relação de 10:1 entre o sinal e o ruído do espectrofotômetro. Assim, a absorbância no limite de quantificação deve ser igual a, no mínimo, 10 vezes o ruído do espectrofotômetro. Com referência ao método cromatográfico (CLAE), a área do sinal cromatográfico referente ao fármaco deve ser dez vezes maior que a área dos sinais adjacentes, oriundos de ruídos da linha de base (United, 2006).

Segundo a Resolução nº. 899 (Brasil, 2003) este parâmetro pode ser calculado pela equação:

$$\text{Eq. 3.3} \quad \text{Limite de quantificação} = \frac{\text{D.P.} \times 10}{\text{I.C.}}$$

em que:

D.P. = desvio-padrão da resposta de concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação

I.C. = é a inclinação da curva de calibração.

Este parâmetro da validação foi determinado conforme equação apresentada anteriormente (Brasil, 2003).

3.2.2.1.8.3 Linearidade

A linearidade indica a faixa de concentração do fármaco em que as respostas obtidas pela metodologia (valor da absorbância ou área do pico de interesse) são diretamente proporcionais à quantidade de fármaco presente na amostra (United, 2006).

Esse parâmetro foi determinado por meio da construção da curva de calibração com soluções-padrão de carbamazepina de diversas concentrações. As concentrações analisadas para validação da metodologia espectrofotométrica e cromatográfica variaram de 2 µg/mL a 30 µg/mL. Os resultados obtidos corresponderam à média de cinco determinações, e foram relacionados com as respectivas concentrações para a elaboração da curva de calibração. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados (Brasil, 2003).

3.2.2.1.8.4 Exatidão

A exatidão é definida como a proximidade entre os resultados obtidos utilizando-se o método proposto e o valor real, podendo ser expressa em termos de porcentagem de recuperação (United, 2006).

A determinação deste parâmetro foi realizada conforme recomendado pela AOAC (Association of Official Analytical Chemistries, 1995). Adicionaram-se quantidades conhecidas e crescentes de padrão de carbamazepina a soluções-amostra. Neste caso, a exatidão foi expressa como porcentagem recuperada. A avaliação da exatidão como porcentagem recuperada pode indicar possíveis interferências de excipientes da formulação.

Para a realização do ensaio avaliou-se a concentração de carbamazepina nas soluções A, B e C, obtidas pela adição de quantidades crescentes de padrão à solução amostra (Quadro 3.1), para isso adicionou-se 1 mL da solução padrão a 1 mL da solução amostra. A concentração de carbamazepina foi determinada na solução amostra, antes da adição de padrão, e nas soluções A, B e C, após a adição de padrão. A porcentagem recuperada foi calculada comparando-se os valores obtidos na análise da solução-amostra e das soluções A, B e C.

A solução-amostra foi preparada tomando-se comprimidos do medicamento referência triturados, e diluídos em metanol grau cromatográfico obtendo-se uma solução de concentração 0,2 mg/mL, a mesma foi diluída na fase móvel até a concentração de 2 µg/mL.

A porcentagem recuperada foi determinada por meio da seguinte equação:

Eq 3.4 $\% R = ((C_x - C_a) / C_p) \times 100$

onde:

% R = porcentagem recuperada

Q_x = quantidade final de carbamazepina determinada na solução A, B, ou C após a adição de padrão de carbamazepina à solução-amostra;

Q_a = quantidade determinada de carbamazepina na solução-amostra;

Q_p = quantidade nominal de padrão de carbamazepina adicionado à solução amostra.

Quadro 3.1 Soluções empregadas para avaliação da exatidão do método analítico para quantificação por CLAE das amostras provenientes de ensaios de dissolução de comprimidos de carbamazepina utilizando LSS 1% como meio de dissolução, (fase móvel tampão fosfato 0,02 M, metanol e acetonitrila (pH 7,0) na proporção de 55:25:20) e detecção no ultravioleta a 210 nm (n=3)

Quantidade de carbamazepina presente nas soluções (µg)			
	Solução-amostra (Q_a)	Padrão adicionado (Q_p)	Concentração final (Q_x)
Solução A	2	2	4
Solução B	2	8	10
Solução C	2	22	24
Solução Amostra	2	0	2

Para o método espectrofotométrico, a exatidão foi determinada pela análise de soluções do padrão da carbamazepina em três diferentes concentrações (baixa, média e alta) e três determinações por concentração (Causon, 1997).

A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração média correspondente (Brasil, 2003).

$$\text{Eq 3.5} \quad \text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração nominal}} \times 100$$

3.2.2.1.8.5 Precisão

A precisão de um método se refere ao grau de concordância entre resultados individuais obtidos pela aplicação repetitiva do método à mesma amostra (United, 2006). Esse parâmetro foi avaliado a partir da análise de três diferentes concentrações: 2, 10 e 30 µg/mL, em sextuplicata, analisadas em um mesmo dia (precisão intra-ensaio). Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises, conforme a seguinte equação:

$$\text{Eq 3.6} \quad \text{CV (\%)} = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100$$

3.2.2.1.9 Dissolução

3.2.2.1.9.1 Preparo dos meios de dissolução

Visando avaliar a liberação da carbamazepina contida nos produtos G,S e R em condições que mimetizam as do TGI, foram realizados estudos comparativos de perfis de dissolução utilizando três meios: solução aquosa contendo lauril sulfato de sódio a 1% (meio preconizado pela Farmacopéia Brasileira), tampão fosfato de potássio pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina. Os meios de dissolução foram preparados conforme descrito a seguir nos itens 3.2.2.1.9.1.1, 3.2.2.1.9.1.2 e 3.2.2.1.9.1.3 e antes da execução dos ensaios de dissolução os mesmos foram desaerados por aquecimento a 45° C seguido de filtração a vácuo, utilizando membrana de 47mm de diâmetro e poros de 0,45 µm (Pezoa, 1990; Qureshi, 1995).

Para minimizar a evaporação dos meios durante a realização dos ensaios de dissolução, os mesmos foram aquecidos a 37°C antes de serem vertidos nas cubas (Pezoa, 1990; Qureshi, 1995; Marcolongo, 2003).

3.2.2.1.9.1.1 Tampão fosfato pH 5,8

Foram adicionados 6,81 g de fosfato de potássio monobásico p.a. e 18 mL de hidróxido de sódio 0,2 M em um balão volumétrico de 1000,0 mL. E, em seguida completou-se o volume com água deionizada (United, 2005).

3.2.2.1.9.1.2 Suco gástrico simulado sem pepsina (SGS)

Foram adicionados 2,0 g de cloreto de sódio e 7 mL de ácido clorídrico a um balão volumétrico de 1000,0 mL contendo cerca de 500 mL de água deionizada, homogeneizou-se e, em seguida, completou-se o volume com água deionizada (United, 2003; Gália *et al.*, 1998).

3.2.2.1.9.1.3 Lauril sulfato de sódio (LSS) a 1% em água

Foram adicionados 10,0 g de lauril sulfato de sódio a um balão de 1000 mL, adicionou-se água deionizada aos poucos homogeneizando até completar o volume.

3.2.2.1.9.2 Curva de calibração para quantificação da carbamazepina nos ensaios de dissolução

Foi preparada solução estoque de carbamazepina (utilizando SQR dessecada por 2 horas em estufa a 105°C) na concentração de 2 mg/mL utilizando metanol como solvente. A partir desta solução estoque foram realizadas diluições nos três meios de dissolução utilizados (LSS 1%, SGS sem pepsina e tampão fosfato pH 5,8) obtendo-se as soluções para construção das curvas de calibração nas seguintes concentrações: 1,00; 2,00; 10,00; 20,00 e 40,00 µg/mL. A determinação espectrofotométrica da concentração das soluções foi efetuada a 285 nm.

Durante os estudos de dissolução empregando LSS 1%, foram realizadas também determinações cromatográficas das amostras. Para tal foram realizadas diluições da solução estoque na proporção de 1:5 em LSS 1% e posteriormente diluídas nas concentrações de 2,00; 5,00; 10,00; 20,00 e 30,00 µg/mL utilizando como fase móvel tampão fosfato 0,02 M (pH 7,0): metanol e acetonitrila na proporção de 55:25:20 (v:v:v) para construção da curva de calibração (as condições cromatográficas foram estabelecidas em 3.2.2.1.7).

3.2.2.1.9.3 Teste de dissolução de comprimidos contendo carbamazepina

Durante a execução dos testes de dissolução foi utilizado o aparato número 2 (pá), 900 mL de meio de dissolução composto de solução aquosa contendo 1% de lauril sulfato de sódio, sob a velocidade de agitação de 75 rpm. A temperatura utilizada durante o teste foi de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguindo-se os critérios gerais para o teste de dissolução. Foram retiradas alíquotas de 10 mL de cada cuba de dissolução, 60 minutos após o início do teste. Estas foram filtradas em unidades filtrantes HV Millex[®] com poro de 0,45 µm, e em seguida foram diluídas em lauril sulfato de sódio na proporção de 1:10, sendo efetuadas na seqüência, as leituras das absorbâncias das mesmas na região do ultravioleta a 285 nm. Em seguida, as concentrações das amostras foram calculadas através de interpolação dos valores de absorbância obtidos na reta de calibração correspondente.

A porcentagem de cedência preconizada é de no mínimo 75,0% da quantidade de carbamazepina declarada no rótulo (VR) em 60 minutos (Farmacopéia, 2001). Em um primeiro estágio são testadas seis unidades. Se cada unidade apresentar cedência maior ou igual a 80,0% do VR, o produto será aprovado, não sendo necessário efetuar o segundo estágio.

Caso o critério para o primeiro estágio não seja atendido, repete-se o teste com mais 6 unidades. Se a média das doze unidades testadas for maior ou igual a 75,0% do VR e se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a 60,0% , o resultado do teste será considerado satisfatório.

Caso o critério para o segundo estágio ainda não for satisfatório, repete-se o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas for maior ou igual a 75,0% do VR e se no máximo 2 unidades apresentarem cedência menor que 60,0%

do VR, o produto é aprovado. Se a amostra ainda não satisfizer a este terceiro critério o produto é reprovado (Farmacopéia, 1988 e 2001).

3.2.2.1.9.4 Perfil de dissolução de comprimidos contendo carbamazepina

Para avaliar a cinética de dissolução do fármaco carbamazepina contido em comprimidos classificados como referência, genérico e similar, foi determinado o perfil de dissolução dos três produtos em três meios de dissolução distintos: solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1%, tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina (preparados conforme descrito nos itens 3.2.2.1.9.1.1 a 3.2.2.1.9.1.3) aparato pá com velocidade de rotação de 75 rpm, temperatura para realização do ensaio de $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Foram avaliadas doze unidades de cada produto nas condições descritas acima. Amostras de 10 mL de meio foram coletadas a 1; 3; 5; 7; 10; 12; 15; 20; 30; 40; 50 e 60 minutos após o início do teste, com reposição do mesmo volume de meio a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ em cada tempo. As alíquotas foram filtradas em unidades filtrantes HV Millex[®] com poro de 0,45 μm , e foram diluídas com o mesmo meio utilizado na execução do ensaio na proporção de 1:10 (quando o meio de dissolução utilizado foi LSS 1%), e na proporção de 1:5 (para ensaios realizados utilizando tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina) efetuou-se as leituras das absorvâncias das amostras diluídas obtidas na região do ultravioleta a 285 nm. A quantificação das amostras de dissolução da carbamazepina em LSS 1%, a partir dos três produtos testados, foi realizada comparativamente por dois métodos: cromatográfico e espectrofotométrico. As concentrações das amostras foram calculadas através de interpolação dos valores de absorvância obtidos nas curvas de calibração correspondentes quando método espectrofotométrico foi utilizado e através da área do sinal cromatográfico quando CLAE foi utilizada. Nos cálculos da porcentagem dissolvida levaram-se em consideração as concentrações do fármaco nas alíquotas retiradas e diluições realizadas, além das correções necessárias devido à retirada do fármaco e reposição do meio em cada tempo de coleta.

3.2.2.1.10 Métodos de comparação dos perfis de dissolução

Para avaliar a liberação do fármaco a partir dos três produtos comparativamente foram calculados os valores de eficiência de dissolução e, quando possível, foi utilizado um método de modelo independente simples (fatores f_1 e f_2), além do cálculo de parâmetros referentes à cinética de dissolução e da comparação dos perfis por ANOVA.

3.2.2.1.10.1 Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução foi calculada conforme disposto no capítulo II no item 2.6.1. O intervalo de tempo escolhido para cálculo da eficiência de dissolução dos produtos referência, genérico e similar contendo carbamazepina foi de 20 minutos.

3.2.2.1.10.2 Cinética de dissolução de comprimidos contendo carbamazepina

Para o estudo da cinética de dissolução dos produtos referência, genérico e similar contendo carbamazepina, foram avaliados os modelos cinéticos de zero e primeira ordem, conforme descrito no capítulo II, item 2.6.2 .

Visando obter mais dados relativos à cinética de dissolução dos fármacos contidos nos produtos referência, genérico e similar, foram calculados os seguintes parâmetros: meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), e tempo médio para dissolução de 85% dos fármaco ($t_{85\%}$) nos produtos.

3.2.2.1.10.3 Método Modelo Independente (f_1 e f_2)

A comparação dos perfis de dissolução por meio do cálculo dos fatores de diferença (f_1) e de semelhança (f_2) foi realizada conforme descrito no capítulo II item 2.6.3. Somente foi possível aplicar o método para os produtos que apresentaram velocidade de dissolução compatível a obtenção de 5 pontos de amostragem sendo apenas um deles com quantidade de fármaco dissolvida superior a 85%.

3.2.2.1.10.4 ANOVA

O método de comparação de perfis de dissolução por meio de análise de variância foi realizado conforme descrito no capítulo II item 2.6.4.

Os testes estatísticos utilizados para analisar os resultados foram ANOVA, Dunnet e Bonferroni processados através do programa Graph Pad Prism ® versão 4.00, 2003.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 VARIAÇÃO DE PESO E PESO MÉDIO

Na Tabela 3.1 estão apresentados os resultados de pesos referentes a 20 unidades, bem como, os valores de desvios percentuais em relação à média.

Tabela 3.1 Variação de peso e peso médio realizados com 20 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) e desvios percentuais em relação à média.

Unidades	R		G		S	
	Peso (mg)	Desvio (%)	Peso (mg)	Desvio (%)	Peso (mg)	Desvio (%)
1	299,2	0,46	292,3	-0,96	498,9	1,38
2	300,8	0,99	293,2	-0,65	489,0	-0,63
3	297,6	-0,08	301,0	1,99	491,4	-0,15
4	298,0	0,05	291,7	-1,16	491,8	-0,07
5	289,7	-2,73	297,2	0,70	483,6	-1,73
6	298,2	0,12	288,1	-2,38	490,5	-0,33
7	295,5	-0,79	290,6	-1,53	486,3	-1,18
8	299,5	0,56	294,9	-0,08	491,0	-0,23
9	302,2	1,46	291,3	-1,30	495,4	0,67
10	302,9	1,70	294,1	-0,35	496,5	0,89
11	295,7	-0,72	298,8	1,25	493,9	0,36
12	300,1	0,76	298,7	1,21	493,5	0,28
13	298,1	0,09	302,0	2,33	491,5	-0,13
14	296,9	-0,32	293,9	-0,42	492,3	0,04
15	298,1	0,09	292,8	-0,79	494,5	0,48
16	293,5	-1,46	300,0	1,65	494,5	0,48
17	296,7	-0,38	298,9	1,28	490,1	-0,41
18	299,3	0,49	296,4	0,43	493,3	0,24
19	299,5	0,56	292,2	-0,99	491,0	-0,23
20	295,3	-0,85	294,4	-0,25	493,4	0,26
Média	297,8		295,1		492,1	

3.3.2 DIÂMETRO E ESPESSURA

Na Tabela 3.2 estão apresentados as medidas de diâmetro e espessura referentes a 10 unidades, bem como, os valores de DPR obtidos.

Tabela 3.2 Medidas de diâmetro e espessura realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)

Unidades	R		G		S	
	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)
1	0,905	0,370	0,930	0,455	1,110	0,565
2	0,910	0,375	0,925	0,465	1,110	0,570
3	0,915	0,375	0,920	0,460	1,110	0,570
4	0,910	0,370	0,925	0,460	1,110	0,565
5	0,915	0,380	0,925	0,455	1,110	0,570
6	0,905	0,380	0,925	0,460	1,110	0,570
7	0,910	0,370	0,930	0,460	1,110	0,565
8	0,905	0,365	0,930	0,455	1,110	0,565
9	0,905	0,375	0,925	0,455	1,110	0,565
10	0,910	0,380	0,925	0,455	1,110	0,570
Média	0,909	0,374	0,926	0,458	1,110	0,568
DPR (%)	0,43	1,38	0,34	0,76	0,00	0,46

3.3.3 DUREZA E FRIABILIDADE

Na Tabela 3.3 estão apresentados os resultados referentes ao teste de dureza (n=10), bem como, os valores de DPR obtidos.

Os resultados referentes ao teste de friabilidade de 20 unidades estão apresentados na Tabela 3.4.

Tabela 3.3 Resultado do teste de dureza (kgf) realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)

Unidades	R	G	S
1	8,0	7,0	9,5
2	6,5	6,5	10,0
3	6,5	6,5	9,0
4	7,5	7,0	9,5
5	7,0	6,0	9,5
6	6,0	6,0	9,5
7	6,0	5,5	9,0
8	8,0	5,0	9,0
9	6,5	5,5	8,0
10	6,5	5,0	9,5
Média	6,9	6,0	9,3
DPR (%)	10,35	11,79	5,54

Tabela 3.4 Resultado do teste de friabilidade em função da porcentagem de massa perdida dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S); (n=20, 20 rpm, t=5minutos)

	R	G	S
Perda durante o teste (g)	0,0330	0,0174	0,0088
% perda	0,55	0,29	0,09

3.3.4 TEOR

Os resultados do teor de carbamazepina foram obtidos conforme descrito no item 3.2.2.1.6.4, após quantificação de três amostras de cada um dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) contendo carbamazepina quantificada por espectrofotometria na região do ultravioleta a 285 nm são apresentados na Tabela 3.5

Tabela 3.5 Resultados da quantificação por espectrofotometria na região do ultravioleta a 285 nm de três amostras de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S

Unidades	R		G		S	
	Concentração (mg/comp)	Teor (%)	Concentração (mg/comp)	Teor (%)	Concentração (mg/comp)	Teor (%)
1	192,08	96,04	215,63	107,82	191,52	95,76
2	183,60	91,80	200,57	100,28	211,53	105,77
3	198,09	99,05	198,60	99,30	194,06	97,03
Média (%)	95,63		102,47		99,52	
DP	3,64		4,66		5,45	
DPR (%)	3,81		4,55		5,47	

3.3.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Para esse teste foram suficientes dez unidades de cada produto. Os resultados referentes aos produtos R, G e S estão apresentados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6 Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de carbamazepina em dez unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)

Unidades	R		G		S	
	Concentração (mg/comp)	Teor (%)	Concentração (mg/comp)	Teor (%)	Concentração (mg/comp)	Teor (%)
1	179,08	89,54	203,60	101,80	183,61	91,81
2	186,16	93,08	185,63	92,81	190,25	95,13
3	179,66	89,83	201,40	100,70	187,06	93,53
4	180,23	90,12	203,12	101,56	189,32	94,66
5	193,81	96,91	195,51	97,76	184,36	92,18
6	197,10	98,55	193,54	96,77	180,07	90,03
7	184,41	92,20	189,84	94,92	183,58	91,79
8	202,31	101,16	192,64	96,32	181,33	90,67
9	196,95	98,47	198,91	99,45	177,99	88,99
10	187,50	93,75	204,04	102,02	177,71	88,85
Média (%)		94,36		98,41		91,76
DP		4,16		3,19		2,19
DPR (%)		4,41		3,24		2,39

3.3.6 DESINTEGRAÇÃO

Os produtos R,G e S apresentaram tempo de desintegração inferior a um minuto.

3.3.7. VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO PARA ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CARBAMAZEPINA

Para quantificar a carbamazepina liberada a partir da forma farmacêutica comprimido durante os estudos de dissolução foram validados os métodos cromatográfico (CLAE) e espectrofotométrico.

3.3.7.1. Especificidade

Tanto o método cromatográfico proposto quanto o método espectrofotométrico descrito pelos compêndios oficiais, mostraram-se específicos para quantificar a carbamazepina. A leitura espectrofotométrica da mistura física contendo os adjuvantes dos produtos testados não apresentou absorvância a 285 nm. O filtrado dos meios de dissolução obtido a partir das unidades filtrantes HV Millex® com poro de 0,45 µm, não apresentou leitura espectrofotométrica ou sinal cromatográfico nos comprimentos de onda selecionados.

3.3.7.2 Limite de Quantificação

Para os métodos cromatográficos e espectrofotométricos o limite de quantificação (LQ), calculado segundo equação apresentada no item 3.2.2.1.7.1, estão expressos na Tabela 3.7

Tabela 3. 7 Limites de quantificação dos métodos de quantificação para estudo do perfil de dissolução de comprimidos de carbamazepina

Método	CLAE	Espectrofotométrico		
		LSS 1%	SGS sem pepsina	Tampão fosfato pH 5,8
LQ	1,19µg/mL	1,99 µg/mL	0,93 µg/mL	0,88 µg/mL
Precisão	1,75 %	1,82 %	1,20%	1,39%
Exatidão	100,99%	101,89%	98,29%	99,27%

3.3.7.3 Linearidade

As curvas de calibração da carbamazepina construídas por CLAE e a obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm a partir de diferentes diluições em LSS 1% mostraram-se lineares na faixa de concentração de 2 a 30 µg/mL. Enquanto as curvas de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8 e em SGS sem pepsina mostraram-se lineares na faixa de concentração de 1 a 40 µg/mL.

As curvas de calibração estão representadas nas Figura 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 e os parâmetros relativos a elas são apresentados nas Tabela 3.8 e 3.9.

Na Figura 3.5 é apresentado um cromatograma referente a amostras de solução padrão de carbamazepina nas concentrações de 2 µg/mL (vermelho) e 30 µg/mL (preto) utilizadas para avaliação da linearidade de carbamazepina utilizando CLAE com detecção na região do ultravioleta em 210 nm.

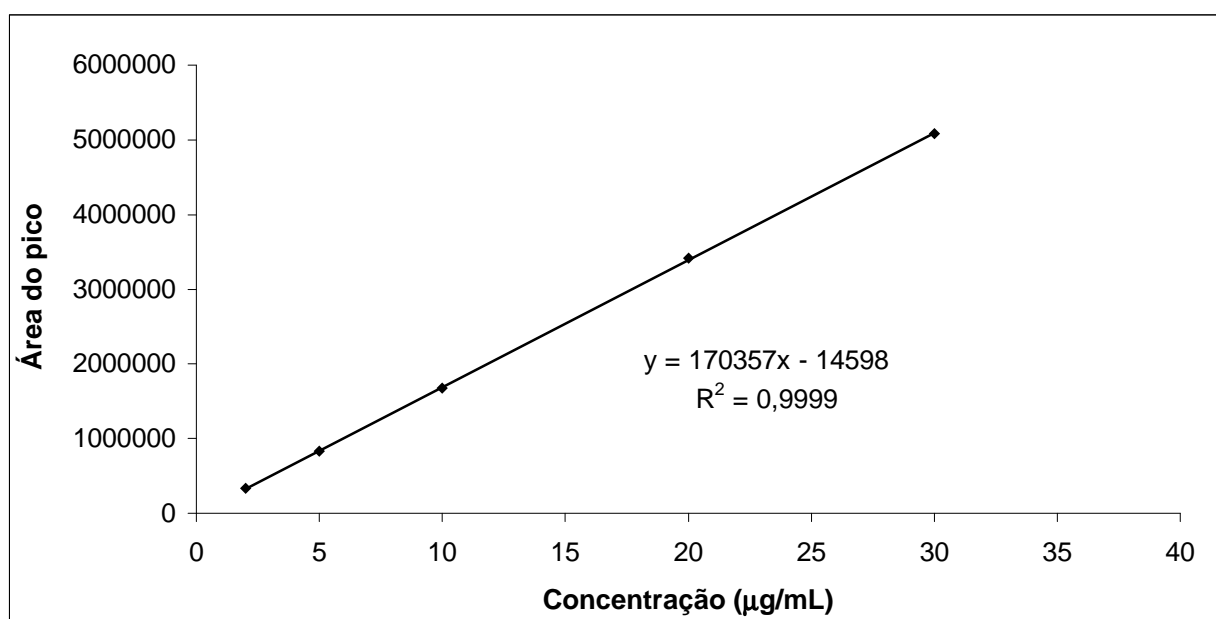


Figura 3.1 Curva de calibração do método cromatográfico para quantificação de carbamazepina a 210 nm, utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M (pH 7,0), metanol e acetonitrila 55:25:20 (v:v:v) sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C.

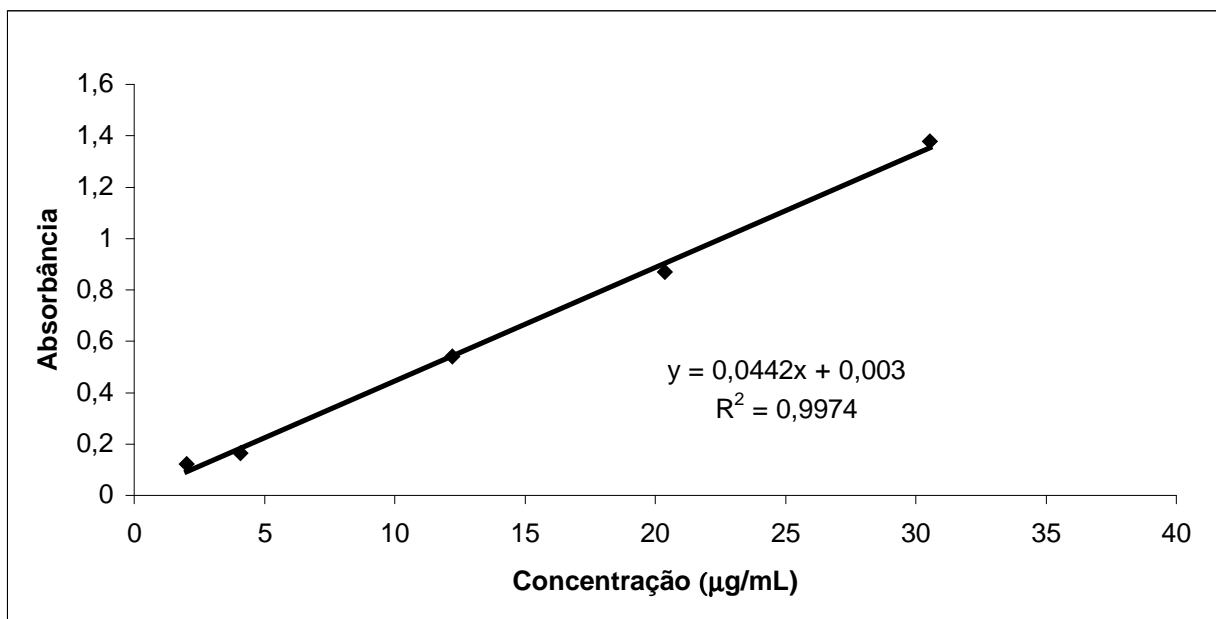


Figura 3.2 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em LSS 1%.

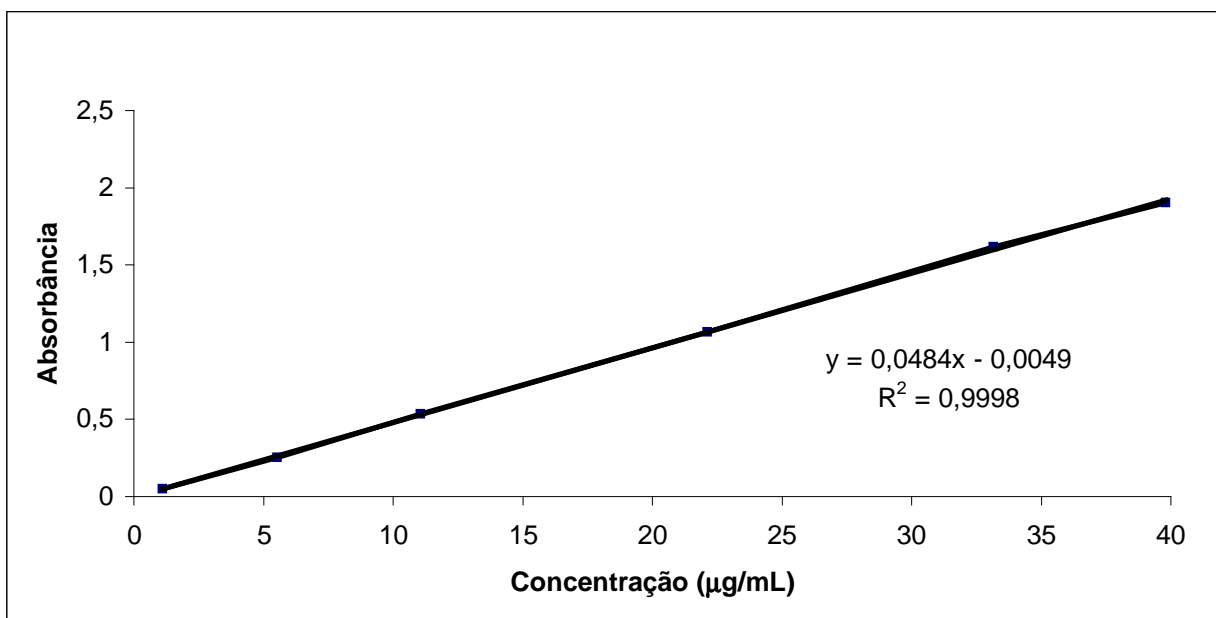


Figura 3.3 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em SGS sem pepsina.

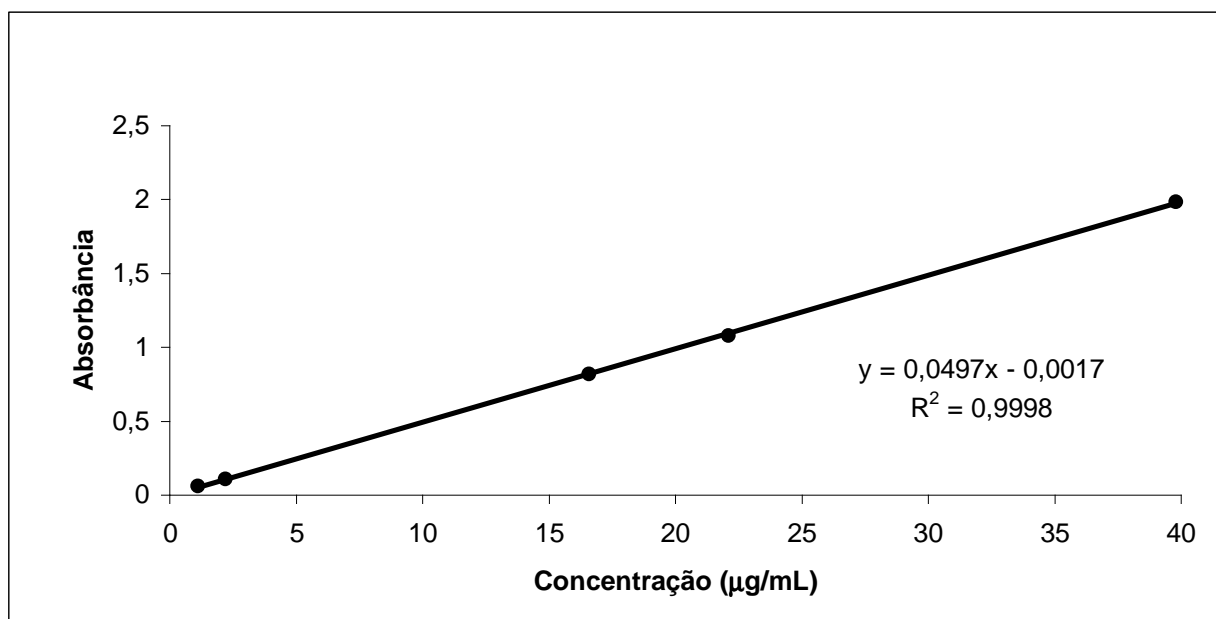


Figura 3.4 Curva de calibração da carbamazepina obtida por análise espectrofotométrica em 285 nm, a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8.

Tabela 3.8 Resultados estatísticos relativos aos parâmetros utilizados para avaliação da linearidade do método cromatográfico empregado para quantificação da carbamazepina a 210 nm, utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M, metanol e acetonitrila (pH 7,0), sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C.

Método cromatográfico	
Parâmetro	Valor
Coeficiente angular (a)	170357
Coeficiente linear (b)	-14598
Coeficiente de correlação (r)	0,9999

Tabela 3.9 Resultados estatísticos relativos à curva de calibração da metodologia analítica para quantificação por espectrofotometria (285 nm) da porcentagem de cedência de carbamazepina nos 3 meios de dissolução avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS

Parâmetro	Método espectrofotométrico		
	LSS 1%	SGS sem pepsina	Tampão fosfato pH 5,8
Coeficiente angular (a)	0,0442	0,0484	0,0497
Coeficiente linear (b)	0,0030	-0,0049	-0,0017
Coeficiente de correlação (r)	0,9974	0,9998	0,9998

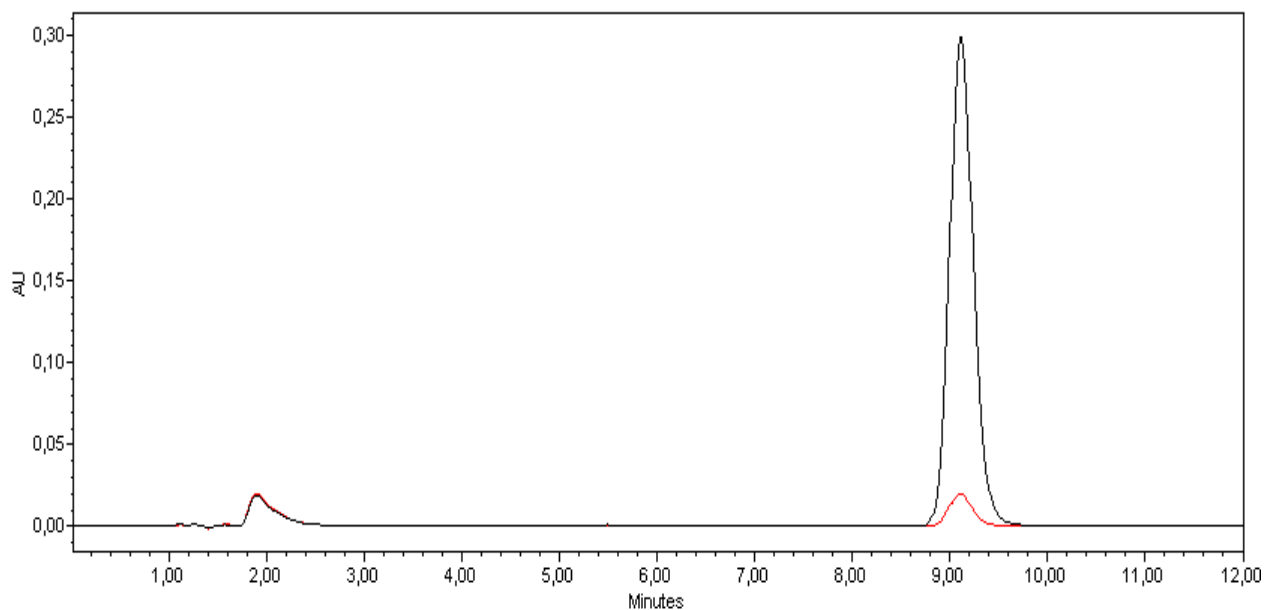


Figura 3.5 Cromatograma referente a amostras de solução padrão de carbamazepina nas concentrações de 2 µg/mL (vermelho) e 30 µg/mL (preto) utilizadas para avaliação da linearidade de carbamazepina utilizando fase móvel composta de tampão fosfato 0,02M (pH 7,0), metanol e acetonitrila 55:25:20 (v:v:v) sob fluxo de 1,1 mL /min e temperatura de 45°C, detecção na região do ultravioleta em 210 nm.

3.3.7.4 Exatidão

A exatidão dos métodos foi avaliada por meio da concordância entre os valores teóricos de concentração dos fármacos e os valores experimentais. Os resultados da exatidão dos métodos estão representados nas Tabelas 3.10 (método cromatográfico) e 3.11 (métodos espectrofotométricos).

Tabela 3.10 Valores experimentais do teste de recuperação realizadas nas amostras de carbamazepina, preparadas com o produto referência (R), adicionadas de quantidades crescentes do padrão (n=3)

	Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Quantidade recuperada ($\mu\text{g/mL}$)	Recuperação (%)
A	2,00	2,17	108,52
B	5,00	5,22	104,38
C	12,00	13,04	108,71

Tabela 3.11 Exatidão das metodologias espectrofotométricas para quantificação de amostras de ensaios de dissolução contendo carbamazepina

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	LSS 1% espectrofotométrico	SGS sem pepsina espectrofotométrico	Tmp fosfato pH 5,8 espectrofotométrico
2,00	92,11%	96,80%	101,69%
10,00	99,74%	100,20%	99,74%
30,00	101,70%	101,14%	100,48%

3.3.7.5 Precisão

A Tabela 3.12 apresenta os resultados referentes à precisão intra-ensaio do método cromatográfico e espectrofotométrico de quantificação da porcentagem de dissolução da carbamazepina nos três meios avaliados.

Tabela 3.12 Avaliação da precisão intra-ensaio do método cromatográfico (CLAE) e dos métodos espectrofotométricos utilizados para quantificação da porcentagem de dissolução da carbamazepina nos 3 meios avaliados

Concentração (µg/mL)	Precisão intra-ensaio (CV%)(n = 6)			
	CLAE	Espectrofotométrico		
	LSS 1%	LSS 1%	SGS sem pepsina	Tampão fosfato pH 5,8
2,0	0,39	0,88	1,23	1,38
8,0	0,11	0,38	1,07	1,15
22,0	0,09	0,17	0,99	0,93

3.3.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO CARBAMAZEPINA

Os resultados de porcentagem de cedência da carbamazepina, obtidos após dissolução dos comprimidos e posterior quantificação, estão apresentados na Tabela 3.13.

Tabela 3.13 Resultados da porcentagem de dissolução da carbamazepina, contida nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) submetidos a teste de dissolução utilizando 900 mL de lauril sulfato de sódio a 1% em água como meio, rotação igual a 75 rpm e tempo de 60 minutos, sendo a quantificação por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 285 nm.

Unidades	Quantidade dissolvida (%)		
	R	G	S
1	85,05	95,65	103,13
2	88,88	95,52	105,07
3	89,07	95,65	106,99
4	96,42	95,05	103,90
5	86,05	100,90	106,04
6	82,02	95,03	101,44
Média	87,92	96,30	104,43
DPR (%)	5,60	2,36	1,94

3.3.9 PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO CARBAMAZEPINA

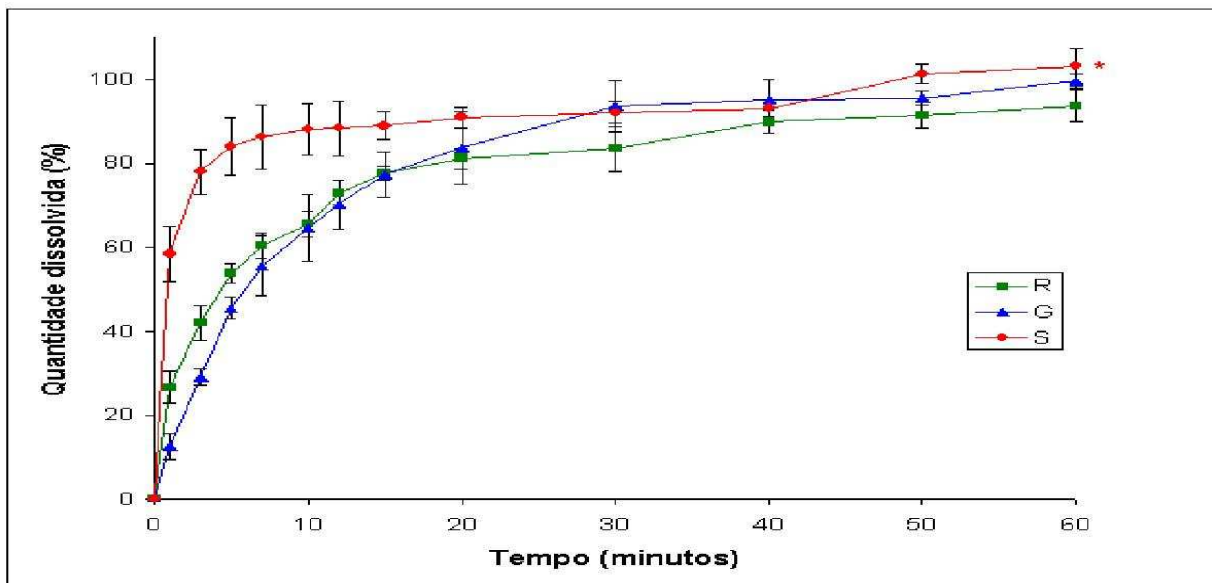
Nas Tabelas 3.14, 3.15, 3.16 e 3.17 estão contidos os resultados médios de dissolução de carbamazepina contido nos produtos R, G e S utilizando como meios de dissolução lauril sulfato de sódio a 1% em água, quantificados espectrofotometricamente e por CLAE, tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina, respectivamente. Os perfis médios de dissolução relativos aos dados obtidos com a carbamazepina estão apresentados nas Figuras 3.6, 3.7, 3.8 e 3.9.

Tabela 3.14 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contido nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio lauril sulfato de sódio a 1% em água, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)					
	R		G		S	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	26,67	3,82	12,59	3,14	58,37	6,57
3	42,10	4,12	29,12	1,95	77,98	5,42
5	53,84	2,39	45,49	2,56	84,10	6,85
7	60,37	3,09	55,53	7,14	86,33	7,52
10	65,58	3,11	64,74	7,85	88,18	6,13
12	72,91	2,92	70,27	5,77	88,31	6,51
15	77,59	1,70	77,32	5,26	88,93	3,29
20	81,21	2,50	83,75	8,73	90,96	2,38
30	83,52	5,34	93,60	6,15	92,17	2,57
40	89,84	2,76	95,29	4,65	93,16	1,90
50	91,59	3,13	95,57	1,60	101,25	2,28
60	93,60	3,83	99,60	1,56	103,17	4,10

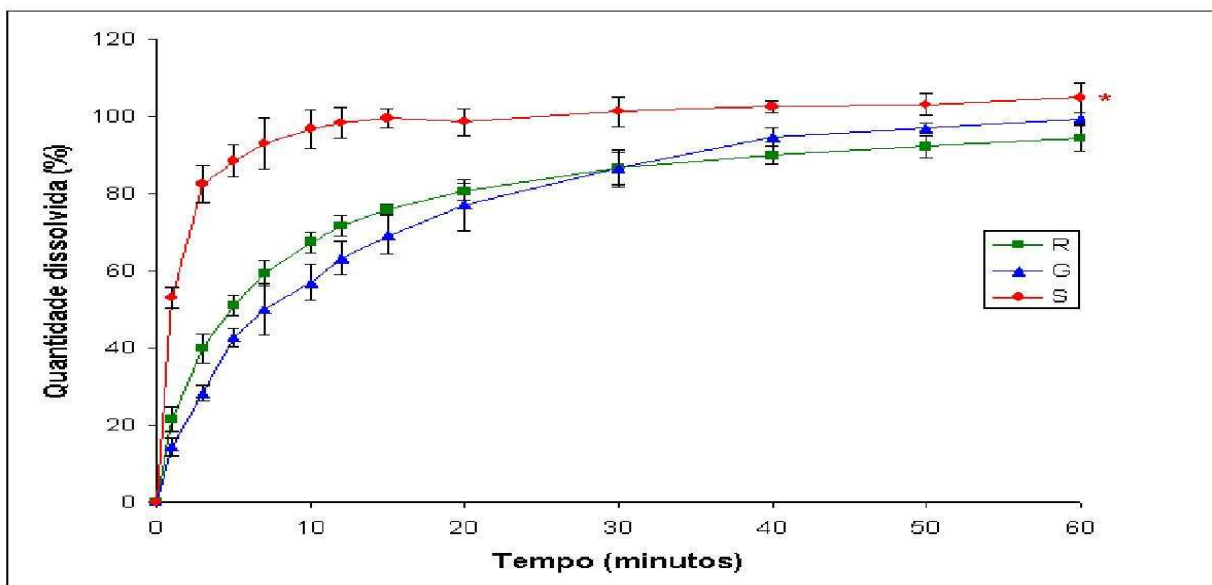
Tabela 3.15 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contido nos produtos R, G e S utilizando como meio lauril sulfato de sódio a 1% em água, obtidos após quantificação por CLAE com detecção na região do ultravioleta a 210 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)					
	R		G		S	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	21,59	3,03	14,45	2,37	53,16	2,77
3	40,04	3,84	28,31	1,95	82,61	4,90
5	51,05	2,77	42,71	2,42	88,51	4,10
7	59,37	3,25	50,07	6,75	93,07	6,62
10	67,51	2,70	56,95	4,68	96,82	5,00
12	71,74	2,61	63,30	4,29	98,39	4,00
15	75,99	1,33	69,28	4,96	99,67	2,46
20	80,59	2,23	77,18	6,69	98,63	3,52
30	86,59	4,84	86,62	4,07	101,31	3,82
40	89,97	2,31	94,66	2,26	102,66	1,39
50	92,25	2,85	97,04	1,34	103,19	2,96
60	94,48	3,35	99,51	1,40	104,96	3,69



*Diferença estatisticamente significativa entre o perfil de dissolução do produto assinalado e o apresentado pelo produto R (ANOVA e Bonferonni).

Figura 3.6 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução lauril sulfato de sódio a 1% em água.

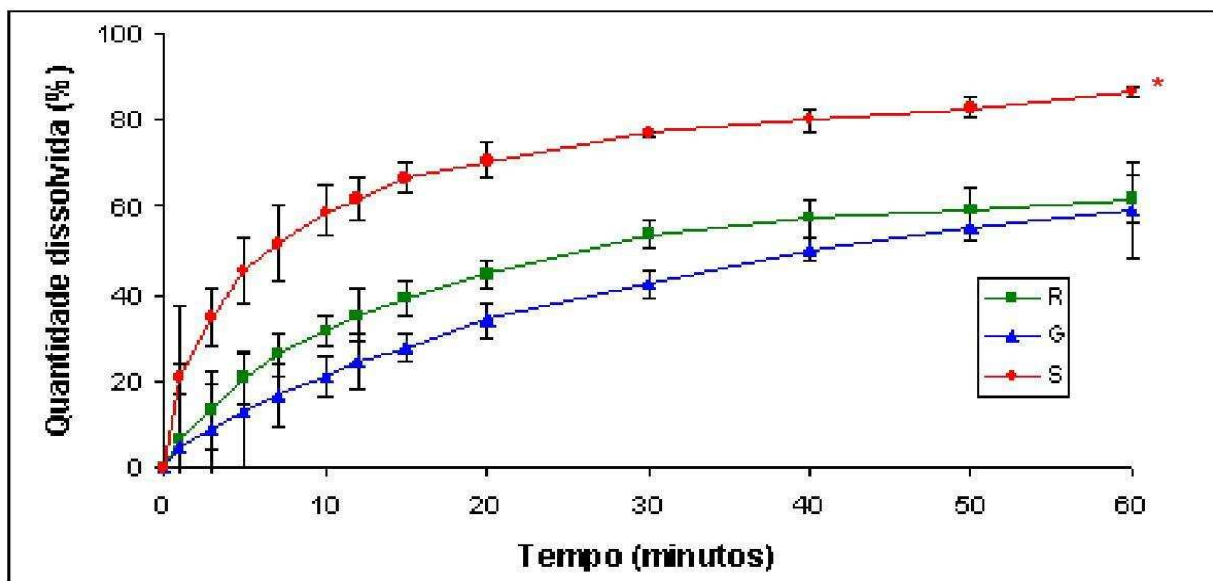


*Diferença estatisticamente significativa entre o perfil de dissolução do produto assinalado e o apresentado pelo produto R (ANOVA e Bonferonni).

Figura 3.7 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação por CLAE de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução lauril sulfato de sódio a 1% em água.

Tabela 3.16 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S utilizando como meio de dissolução o tampão fosfato pH 5,8, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)					
	R		G		S	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	6,36	10,95	4,64	19,26	20,58	16,63
3	13,52	9,01	9,12	10,25	34,83	6,90
5	20,79	6,08	13,19	13,03	45,45	7,50
7	26,21	5,04	16,98	7,26	51,71	8,41
10	31,61	3,39	21,25	4,68	59,02	5,70
12	35,23	5,75	24,55	6,18	61,81	4,87
15	39,16	3,94	27,73	3,27	66,73	3,70
20	44,67	2,94	34,03	4,14	70,74	4,06
30	53,85	3,19	42,22	3,13	76,93	0,76
40	57,39	4,72	50,13	2,66	80,15	2,63
50	59,39	4,99	55,39	2,92	82,87	2,25
60	61,71	5,64	59,30	10,98	86,51	1,28

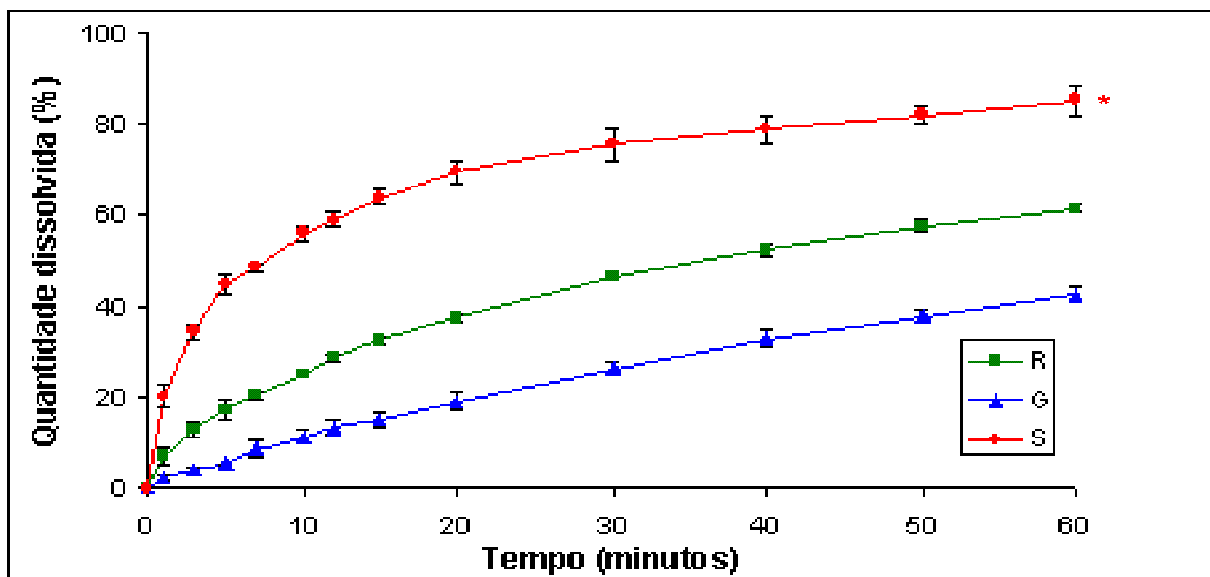


*Diferença estatisticamente significativa entre o perfil de dissolução do produto assinalado e o apresentado pelo produto R (ANOVA e Bonferonni).

Figura 3.8 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8.

Tabela 3.17 Resultados médios do perfil de dissolução de carbamazepina, contida nos produtos R, G e S, utilizando como meio suco gástrico simulado sem pepsina, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 285 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)					
	R		G		S	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	7,03	1,98	2,38	0,69	20,32	2,55
3	12,77	1,81	3,91	0,54	34,42	1,32
5	17,32	2,01	5,34	0,17	44,79	2,06
7	20,43	1,07	8,58	2,08	48,46	1,06
10	25,21	0,77	11,21	1,51	56,00	1,63
12	28,82	1,00	13,09	1,67	59,02	1,65
15	32,44	0,93	15,33	1,59	63,98	1,75
20	37,56	0,76	19,13	2,05	69,58	2,43
30	46,34	0,40	26,39	1,17	75,56	3,49
40	52,20	1,50	33,03	1,78	78,91	2,99
50	57,78	1,31	37,90	1,35	81,97	2,12
60	61,52	1,12	42,36	1,65	85,04	3,06



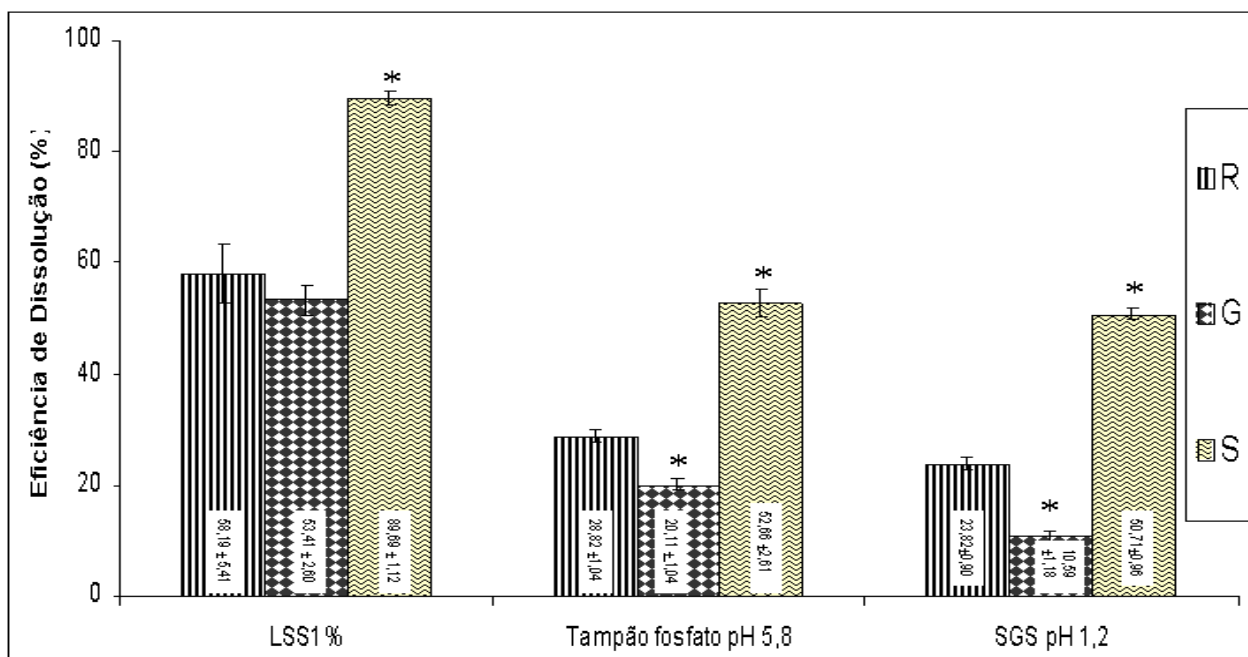
*Diferença estatisticamente significativa entre o perfil de dissolução do produto assinalado e o apresentado pelo produto R (ANOVA e Bonferonni).

Figura 3.9 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de carbamazepina contida em produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) utilizando como meio de dissolução suco gástrico simulado sem pepsina.

3.3.10 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

Os valores de eficiência de dissolução que representam a média de seis determinações \pm desvio padrão relativo no intervalo de tempo de 20 minutos são apresentados na Figura 3.10.

Para o cálculo dos valores de ED (%) de comprimidos contendo carbamazepina em LSS 1% foram utilizados os dados provenientes de quantificação por CLAE.



* Produtos que apresentam diferença estatisticamente significativa em relação ao resultado apresentado pelo produto referência nas mesmas condições ($p < 0,05$)

Figura 3.10 Valores de eficiência de dissolução (%) dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) ao submetê-los à dissolução (aparato pá, 75 rpm, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS; 37 °C).

3.3.11 COMPARAÇÃO DE PERFIS UTILIZANDO MÉTODO MODELO INDEPENDENTE (F1 E F 2)

A comparação dos perfis de dissolução por meio do cálculo dos fatores f1 e f2, só foi possível entre os produtos R e G; e entre R e S em LSS 1% (Tabela 3.18). Para os demais meios de dissolução apenas o produto similar apresentou cedência de fármaco superior a 85%, indicando haver diferença significativa na quantidade de fármaco liberado em condições que simulam as das diferentes porções do TGI. Para o cálculo dos fatores foram utilizados como base os dados provenientes da quantificação por CLAE.

Tabela 3.18 Fatores de diferença (f1) e semelhança (f2) entre R e G e entre R e S em LSS 1% (n=12).

	f 1	f 2
R x G	11,67	54,51
R x S	72,88	22,64

3.3.12 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO CARBAMAZEPINA

Os resultados referentes à análise estatística da reta de regressão para o fármaco contido nos produtos R, G e S estão apresentados na Tabela 3.19. Para os cálculos dos parâmetros de cinética de dissolução em LSS 1%, foram utilizados os dados provenientes de quantificação por CLAE.

Tabela 3.19 Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando os modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução de carbamazepina contida nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) obtidos utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato pH 5,8 e SGS, sob velocidade de rotação de 75 rpm, 37 °C.

Produto	LSS 1%				Tampão fosfato pH 5,8				SGS pH 1,2			
	Zero		Primeira		Zero		Primeira		Zero		Primeira	
	r	F	r	F	r	F	r	F	r	F	r	F
R	-0,951	47,76	-0,990	236,5	-0,941	61,67	-0,973	143,5	-0,972	136,2	-0,990	403,4
G	-0,967	71,36	-0,993	348,2	-0,982	216,1	-0,996	874,7	-0,996	887,1	0,999	3683
S	-0,822	10,41	-0,984	149,1	-0,870	25,00	-0,951	75,94	-0,889	29,99	-0,960	94,40

O modelo cinético de primeira ordem que melhor representou a dissolução dos produtos foi utilizado para o cálculo da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% dos fármacos ($t_{85\%}$). Os parâmetros cinéticos obtidos a partir das equações da reta determinada pelo modelo de primeira ordem para os produtos R, G e S estão apresentados na Tabela 3.20. Nas Figuras 3.11 e 3.12 estão as representações gráficas dos dados cinéticos de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ para os produtos R, G e S contendo carbamazepina.

Tabela 3.20 Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% ($t_{85\%}$) da carbamazepina presentes nos produtos R, G e S após dissolução utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: LSS 1%, tampão fosfato e SGS sob velocidade de rotação de 75 rpm, 37°C.

Parâmetros cinéticos	LSS 1%			Tampão fosfato pH 5,8			SGS pH 1,2		
	Produtos			Produtos			Produtos		
	R	G	S	R	G	S	R	G	S
k (min. ⁻¹)	0,0833	0,0717	0,287	0,0148	0,0145	0,0269	0,0147	0,0091	0,026
$t_{50\%}$ (min.)	8,32	9,67	2,41	46,82	47,79	25,76	47,14	76,15	26,65
$t_{85\%}$ (min.)	22,77	26,46	6,61	128,18	130,84	70,52	129,06	208,47	72,97

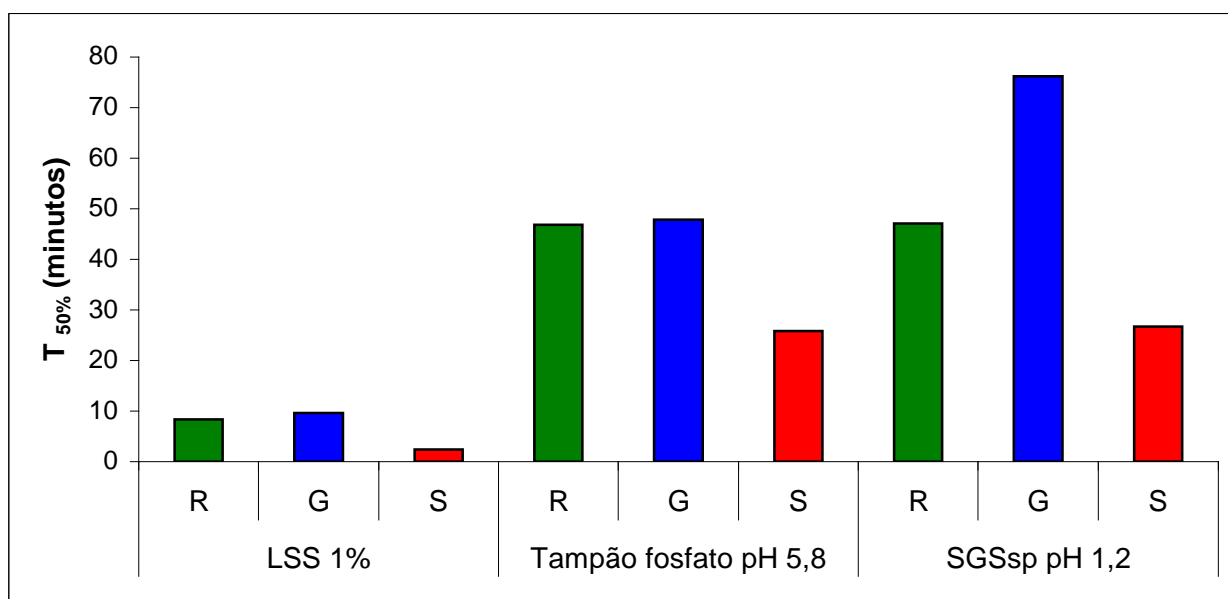


Figura 3.11 Meia vida de dissolução da carbamazepina presente nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 75 rpm, 37°C): solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1% (LSS 1%), tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina (SGSsp).

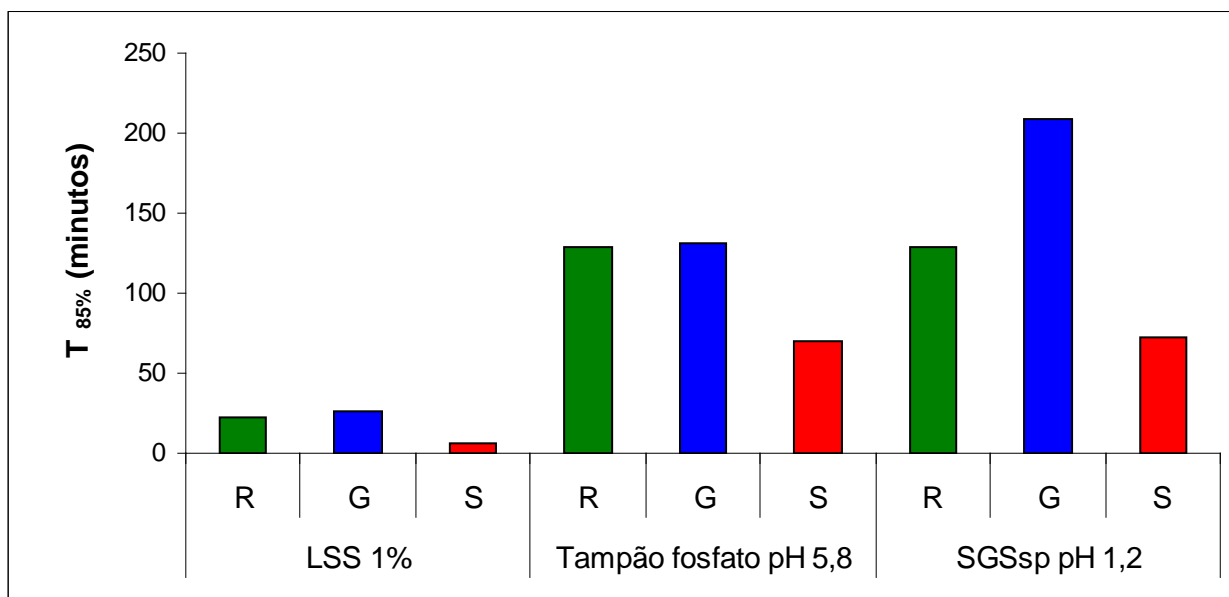


Figura 3.12 Tempo necessário para que 85% da carbamazepina presente nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S) esteja dissolvida, dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 75 rpm, 37°C): solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1% (LSS 1%), tampão fosfato pH 5,8 e suco gástrico simulado sem pepsina (SGSsp).

3.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados médios relativos aos valores de peso foram 297,84, 295,13 e 492,12 mg para os produtos R, G e S testados, respectivamente. Os três produtos apresentaram variação de peso inferior a 3%. Os resultados de dureza para os produtos avaliados foi superior a 3 kgf e a perda de massa referente a friabilidade foi inferior a 1,5%. Quanto à determinação de diâmetro e espessura, embora não sejam exigências farmacopéicas, os resultados demonstraram pequena variação para cada produto avaliado, sendo o diâmetro e espessura do produto S significativamente maior que o apresentado pelos demais, apresentando coerência com a diferença de peso médio que este produto apresenta em relação aos demais. Quanto aos teores de fármaco, os produtos R, G e S apresentaram resultados compreendidos entre 92,0 e 108,0% em relação à quantidade rotulada, porém ocorreu uma diferença superior a 5% entre o teor médio dos produtos referência e genérico. Essa diferença de teor apresentada entre R e G, não era esperada, já que a regulamentação brasileira estabelece que a diferença entre os teores do produto teste e do referência não deve

ser superior a 5,0% para que este seja submetido ao estudo de bioequivalência (Brasil, 2004; Brasil, 2006). A bioequivalência entre produtos pode ser fortemente afetada quando ocorre diferença significativa entre os teores, tornando-se mais danosa ao paciente em casos onde o fármaco possui estreita faixa terapêutica como a carbamazepina. Neste caso poderia ocorrer bioinequivalência entre os produtos em decorrência da dose administrada e não por problemas intrínsecos da formulação (Kano, 2008).

A uniformidade de conteúdo dos lotes de produtos avaliados foi atestada, pois os resultados obtidos apresentaram-se entre 85,0 e 115,0% com desvio padrão relativo inferior a 6,0%. Os três produtos avaliados se desintegraram em tempo inferior ao limite de 5 minutos e apresentaram quantidade dissolvida superior a 80,0% em sessenta minutos, utilizando como meio a solução aquosa de LSS a 1%, nas condições preconizadas pela Farmacopéia Brasileira (Farmacopéia, 1996).

Os três produtos cumpriram os requisitos mínimos de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira. Porém para que sejam absorvidos de maneira semelhante no TGI é importante avaliar a velocidade e a quantidade de liberação do fármaco em decorrência das alterações do pH.

Para avaliar a quantidade de fármaco dissolvida em função do tempo foram traçados os perfis de dissolução dos três produtos em solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1% (Figura 3.7). Para avaliar a influência do pH simulando as diferentes porções do TGI na liberação do fármaco foram testados também os seguintes meios: tampão fosfato pH 5,8 (Figura 3.8) e suco gástrico simulado sem pepsina-pH 1,2 (Figura 3.9). Em humanos saudáveis, o pH estomacal varia de aproximadamente 1,3 (jejum) a 4,9 (período pós-prandial), já as porções média e distal do duodeno tem pH em torno de 6,5 em jejum e de aproximadamente 5,4 no período pós-prandial.

A carbamazepina pode ser considerada como uma substância neutra, sem nenhum caráter ácido ou básico em uma larga faixa de pH (Martindale, 1989), o que pode explicar a pequena variação de porcentagem de cedência de um mesmo produto contendo carbamazepina quando o suco gástrico simulado sem pepsina ou tampão fosfato pH 5,8 são utilizados como meio de dissolução (isto só não é observado para o produto G). Pela análise por ANOVA seguida do teste de Bonferroni, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os perfis

apresentados pelo mesmo produto quando se utilizam suco gástrico simulado (pH 1,2) ou tampão fosfato (pH 5,8) como meio de dissolução, exceto para o produto G. Os resultados da análise comparativa através da ANOVA demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores quantificados por espectrofotometria e cromatografia (CLAE) para cedência do fármaco utilizando LSS 1% como meio de dissolução.

Quanto aos métodos utilizados para comparar a cedência de fármaco a partir da formulação, os valores de eficiência de dissolução (ED) apresentados na figura 3.10, possibilitaram demonstrar que os produtos genérico e referência apresentaram valores de ED semelhantes utilizando LSS 1% como meio de dissolução. Como este é o método de dissolução oficial e geralmente utilizado para monitorar os produtos após sua aprovação como genérico, fornece indícios de que as características *in vitro* do produto genérico em relação ao referência vem se mantendo constante. O produto similar apresentou valores maiores de ED nos três meios testados. Os menores valores de ED foram apresentados pelo produto genérico. Todos os produtos apresentaram diferença de ED estatisticamente significativa em relação ao produto referência, utilizando suco gástrico simulado sem pepsina e tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução. Os resultados comparativos de ED entre o referência e o similar foram significativamente maiores em relação à diferença de ED entre o referência e o genérico nos meios avaliados.

Os valores de f_1 e f_2 , apresentados na Tabela 3.18, indicam que existe uma diferença significativa dos perfis de dissolução do produto similar em relação ao produto referência e demonstram também a semelhança entre os perfis dos produtos R e G em LSS 1%. O estudo de dissolução de todos os produtos avaliados em tampão fosfato e em suco gástrico simulado não atingiram 85% de cedência nas condições testadas, exceto para o produto similar. Isto pode indicar que ocorre maior liberação de carbamazepina contida no produto similar nas diversas porções do TGI em relação aos demais produtos. Isto pode ocasionar absorção diferenciada do fármaco em relação aos demais produtos.

Na tabela 3.20 estão apresentados os resultados da aplicação dos modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem. O modelo mais adequado é aquele cujos resultados apresentam-se próximos da linearidade, tomando-se apenas os pontos que correspondem à fase ascendente das curvas. Estudos estatísticos da reta de

regressão, resultante da cinética de dissolução da carbamazepina dos produtos R, G e S, revelaram que o modelo matemático que mais se ajustou a esses perfis foi o de primeira ordem (onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, o que é esperado para formulações de liberação convencional (Ishi *et al.*, 1996)). Os parâmetros estatísticos apontaram para esse modelo, pois, tanto o índice de correlação (r) quanto os valores de F (relação de variância maior e menor) foram superiores. Na Tabela 3.21 estão apresentados os valores de K_s (constante de velocidade de dissolução), que embora não possam ser utilizados para comparação direta entre os produtos, uma vez que os mesmos variam consideravelmente entre os modelos cinéticos, apresentam importância devido ao seu emprego nos cálculos de $t_{50\%}$ (meia vida de dissolução) e $t_{85\%}$. Estes possibilitam definir o tempo necessário para que 50% e 85% do fármaco estejam dissolvidos. Assim, para produtos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, os valores de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ serão mais baixos. Valores de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ são menores para o produto S em todos os meios testados.

De acordo com os resultados comparativos dos perfis de dissolução dos comprimidos contendo carbamazepina obtidos por meio da análise de variância seguida de comparação do tipo de Bonferoni existe diferença estatisticamente significativa entre os perfis de dissolução dos produtos referência e similar nos três meios avaliados, essa diferença não é observada entre o genérico e referência a partir dos resultados através desse tipo de análise.

A carbamazepina é um dos poucos fármacos onde a faixa terapêutica não é bem estabelecida, pelo menos em relação aos efeitos adversos neurológicos agudos (Arroio & Sander, 1999; Tothfalusi *et al.*, 2007). Dessa forma, os dados de concentração podem ser interpretados somente a partir da constatação de que indivíduos se queixam sobre efeitos tóxicos mesmo quando as concentrações sanguíneas são baixas durante o período de absorção, quando a sensibilidade farmacodinâmica a efeitos adversos é alta em comparação com a fase de eliminação (Tothfalusi *et al.*, 2007). Miller e colaboradores (2004) relataram que formulações que liberam carbamazepina mais lentamente provocam menos efeitos colaterais neurológicos.

Meyer e colaboradores (1992), realizaram estudos comparativos entre o produto referência e alguns comprimidos genéricos contendo carbamazepina,

visando detectar a incidência de efeitos colaterais. Eles observaram que os genéricos que apresentavam maior incidência de efeitos adversos eram aqueles que se dissolviam *in vitro* mais rapidamente que o produto referência (meio de dissolução LSS 1%, 900 mL, aparelho pá, 75 rpm, 37°C), apresentando *in vivo* maiores valores de concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo ($ASC_{0-\infty}$) e menor tempo para alcançar a $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$). Estes resultados indicam que a absorção mais rápida da carbamazepina ocasiona alteração relevante nos resultados clínicos. Neuvonen (1985) observou maior incidência de efeitos colaterais (vertigem e ataxia) para pacientes que utilizaram comprimidos de carbamazepina disponíveis na Finlândia que apresentavam absorção mais rápida. Tothfalusi e colaboradores (2007), concluíram que dois produtos contendo carbamazepina podem levar a diferenças clinicamente importantes no que se refere à toxicidade aguda até mesmo se os produtos são declarados bioequivalentes com base em medidas farmacocinéticas suficientemente similares ($C_{m\acute{a}x}$ e ASC_{0-t}). Eles demonstraram a existência de uma relação entre a velocidade de liberação da carbamazepina e ocorrência de efeitos adversos, e da forte dependência direta dos efeitos adversos em relação à velocidade de absorção. Concluíram também que a absorção rápida da carbamazepina é desfavorável não somente por aumentar concentrações no período de absorção, mas também pela possibilidade de ocorrência das concentrações elevadas prematuramente quando a sensibilidade farmacodinâmica a efeitos colaterais é maior. O que demonstra a necessidade de avaliação do $T_{m\acute{a}x}$ nos testes de bioequivalência de produtos contendo carbamazepina.

Dessa forma, os resultados de dissolução mais rápida do produto similar em relação ao medicamento referência obtidos nos três diferentes meios de dissolução *in vitro* avaliados no presente trabalho nos levam a cogitar a possibilidade de que o mesmo possa causar maior incidência de efeitos colaterais que o referência.

3.5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que todos os produtos avaliados cumpriram com os requisitos mínimos de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição, embora tenha sido observada uma diferença superior a 5,0% entre os teores médios dos produtos referência e genérico.

Os perfis médios obtidos dos produtos referência e genérico apresentaram dissolução equivalente nos três meios testados (ANOVA e Dunett), sendo a velocidade de liberação do produto genérico um pouco menor. A cedência do fármaco, em tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução, foi de aproximadamente 60% para os produtos genérico e referência e de 87% para o similar. Já em suco gástrico simulado sem pepsina, as cedências dos produtos referência, genérico e similar foram de respectivamente de 61,5; 42,4 e 85,0% em 60 minutos.

A observação dos perfis de dissolução de um mesmo produto contendo carbamazepina nos diferentes meios utilizados neste estudo sugere que a liberação do fármaco a partir dos produtos estudados não é afetada por variações no pH do TGI (na faixa de 1,2- 5,8) para os produtos referência e similar. Porém, os resultados obtidos em LSS 1% indicam que a liberação de carbamazepina a partir dos produtos avaliados pode ser mais afetada devido a variações na constituição dos líquidos do TGI que por variações de pH na faixa de 1,2 a 5,8 quando considerados separadamente.

3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNUS, I.; HOOPER, W. D., DICKINSON, R.G.; EADIE, M. J. Bernus, R.G., W.D. Hooper and M.J. Eadie, Early stage autoinduction of carbamazepine metabolism in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 47 p. 355–360, 1994.

BERNUS, I.; HOOPER, W. D., DICKINSON, R.G.; EADIE, M. J. Metabolism of carbamazepine and co-administered anticonvulsants during pregnancy, *Epilepsy Res.*, v.21 p. 65–75, 1995

BRASIL. *Resolução RDC n.899, de 29 de maio de 2003*. “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=> [acesso em: 10 jun 2007].

BRASIL. *Resolução - RE n. 310, de 1º de setembro de 2004*. “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=> [acesso em: 10 jun 2007].

BRASIL. *Resolução RE n.1170, de 19 de abril de 2006*. “Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=21746> [acesso em 10/10/2007].

CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *J. Chromatogr. B: Biom. Appl.*, v.689, n.1, p.175-180, 1997.

DRESSMAN, J. B; HÖRTER, D. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery review*, v. 46, p. 75-87, 2001.

DUNE,A; Devane, J.; O’HARA, T. The relationship between in vitro drug dissolution an vivo absorption. *Statician*, v. 48, p.125-133, 1999.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1988. pt.I.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1996. pt.II. fasc. 1

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 2001. pt.II. fasc 3

GINSKI, J.M.; POLLI, J.E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/ Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 177, p. 117-125, 1999.

IPCS- International Programme on Chemical Safety. Disponível em: www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm [acesso em 05 janeiro de 2008].

KANO, E.K. Avaliação de diferentes cronogramas de coletas de amostras biológicas em estudos de bioequivalências e análise da influência do teor de fármaco sobre o resultado destes estudos. São Paulo, 2008. 187 p. Tese de doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos : fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo, 2003. 117 p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia. 29 Ed. London: The Pharmaceutical Press., 1989.

MEYER, M. C.; STRAUGHN, A. B.; JARVI, E. J.; WOOD, G. C.; PELSOR, F. R.; SHAH, V. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm. Res.*, v.9, n.12, 1992.

MILLER, R. KRAUSS, G.L.; HAMZEH, F.M. Improved CNS tolerability following conversion from immediate-to extended release carbamazepine. *Acta Neurol Scand*, v.109, p. 347-357, 2004.

NEUVONEM, P. J. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, v.23, p. 226-232, 1985.

PEZOA, R.; CONCHA, A. M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacéuticas sólidas. *Revista del Colegio Químico Farmacéutico*, v.46, n.2, p. 43-51, 1990.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 21, n.8, p.905-924, 1995.

SOUZA, J. ; FREITAS, Z. M. F. ; STORPIRTIS, S. . Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *RBCF*, v. 43, p. 1-13, 2007.

SPINA, E ; PISANI, F ; PERUCCA, E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin. Pharmacokinet*, v. 31, n. 3, p. 198-214, 1996.

TOTHFALUSI, L.; SPEIDL, S.; ENDRENYI, L. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 65, n. 1, p. 110-122, 2007.

UNITED States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF. 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005.

CAPÍTULO IV

**AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA *IN VITRO* DE COMPRIMIDOS E
CÁPSULAS CONTENDO FUROSEMIDA, FÁRMACO PERTENCENTE À CLASSE
IV DO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA**

4.1 INTRODUÇÃO

A furosemida é uma benzosulfonamida, pertencente ao grupo dos diuréticos de alça, que atuam inibindo seletivamente a reabsorção de cloreto de sódio no ramo ascendente espesso na alça de Henle. Ela está incluída entre os diuréticos mais eficazes disponíveis, devido a grande capacidade de absorção de cloreto de sódio desse segmento e ao fato de a diurese não ser limitada pelo desenvolvimento de acidose (Katzung, 2005).

A principal utilização da furosemida é no tratamento do edema pulmonar agudo, onde o rápido aumento da capacitância venosa, juntamente com uma acentuada natriurese reduz as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e assim, alivia rapidamente o edema pulmonar. A mesma é bastante utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva crônica, da hipertensão arterial (particularmente acompanhada de comprometimento renal), no tratamento de edema, de ascite decorrente da cirrose hepática e no tratamento de hipercalcemia (Hang *et al.*, 2001; Brunton *et al.*, 2007). Caracterizada por sua baixa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade, apresenta biodisponibilidade oral média de 60% (podendo variar de 10 a 100%). É eliminada rapidamente, com meia vida de eliminação de aproximadamente 1,5 h, sendo 65% inalterada por excreção renal e 35% metabolizada. Alguns efeitos indesejáveis são comuns e estão diretamente relacionados com suas ações renais: hipocalcemia, alcalose metabólica (devido à excreção de íons hidrogênio), hipovolemia e hipotensão que podem ocorrer em idosos devido à diurese profunda. Efeitos colaterais não relacionados com a ação renal do fármaco são raros (Hang *et al.*, 2001).

A furosemida é comercializada na forma de soluções orais cuja concentração é 8 mg/mL e soluções parenterais contendo 10 mg/mL para administração intramuscular e intravenosa, sendo sua maior utilização sob a forma farmacêutica comprimidos contendo 20, 40 e 80 mg de fármaco (Katzung, 2005). O produto de referência é o Lasix[®] produzido pela Sanofi-Aventis, existindo atualmente no comércio nacional 3 produtos genéricos (sob a forma farmacêutica comprimidos), além dos similares contendo furosemida (ANVISA, 2007).

No presente capítulo objetivou-se comparar as características biofarmacotécnicas *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas para uso oral,

caracterizadas como genéricos, similares, referência e magistrais contendo furosemida. Para tal foram analisados os parâmetros farmacopéicos, além da medida das dimensões dos comprimidos (diâmetro e espessura) e realização de estudos comparativos do perfil de dissolução visando dar subsídios à discussão sobre a intercambialidade de medicamentos e a adequada dispensação farmacêutica dos mesmos.

Foi utilizada a infra-estrutura dos laboratórios de Controle de Qualidade e Laboratório de Desenvolvimento Galênico e Nanotecnologia da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

4.2.1 MATERIAIS

4.2.1.1 MEDICAMENTOS

Foram avaliados quatro produtos contendo 40 mg de furosemida, sendo estes, os produtos referência, genérico, similar e cápsulas magistrais.

- Lasix® (Referência) - R

Fabricante: Aventis Farmacêutica LTDA

Apresentação: caixa com 20 comprimidos

Lote: 704782

Data de fabricação: agosto de 2007

Data de validade: julho de 2010

- Furosemida (Genérico) - G

Fabricante: Laboratórios Biosintética LTDA

Apresentação: caixa com 30 comprimidos

Lote: 7090240

Data de fabricação: julho de 2007

Data de validade: julho de 2010

- Neosemid® (Similar) - S

Fabricante: Laboratórios Neoquímica Comércio e Indústria LTDA

Apresentação: caixa com 20 comprimidos

Lote: 81586

Data de fabricação: dezembro de 2007

Data de validade: dezembro de 2009

- Cápsulas magistrais de furosemida - M

Fabricante: Farmácia de manipulação do município de Ouro Preto - MG

Apresentação; embalagem com 120 cápsulas

Data de fabricação: julho de 2008

Data de validade: janeiro de 2009

4.2.1.2 SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira - furosemida FB (cedida pelo Laboratório CEDAFAR -Faculdade de Farmácia/UFMG).

Lote: 1002

Teor: 100,0%

4.2.1.3 REAGENTES E VIDRARIA

- Fosfato de potássio monobásico p.a. Proquimios
- Hidróxido de sódio em lentilhas p.a. F. Maia
- Acetato de sódio p.a. Synth
- Ácido acético reagente analítico IMPEX
- Água ultrapura (Baumer)
- Papel de filtro quantitativo Quanty® J. Prolab
- Pipetas volumétricas
- Funil
- Balões volumétricos
- Béqueres
- Kitassato
- Tubos de ensaio
- Suporte para tubos de ensaio

- Pipetador de Segurança em borracha três vias
- Unidades filtrantes Millipore, tipo HV Millex® em polietileno com membrana Durapore com 13 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm.
- Membranas filtrantes de nylon Millipore com 47 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm
- Âncoras de aço inox (“sinkers”) para utilização em ensaios de dissolução

4.2.1.4 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica Celtac modelo FA2104N, Brasil
- Balança semi-analítica KERN, Brasil
- Dissolutor Nova Ética modelo 299/6, Brasil
- Espectrofotômetro Helios α v460, Inglaterra
- Desintegrador Ética modelo 0120, Brasil
- Banho- Maria FANEM modelo 102, Brasil
- Banho-Maria FANEM modelo 112D com controlador digital de temperatura constante UNITEMP®, Brasil
- Estufa FANEM modelo 315 SE, Brasil
- Friabilômetro Ética modelo 3001, Brasil
- pHmetro Nova Técnica modelo NTPH2, Brasil
- Paquímetro Digimess, China
- Durômetro Ducom®, Off. Tec. Galileo, Brasil
- Sistema filtrante Millipore®
- Bomba de vácuo
- Termômetro

4.2.2 MÉTODOS

4.2.2.1 AVALIAÇÃO FÍSICA E FÍSICO-QUÍMICA

4.2.2.1.1 Variação de peso e peso médio

A determinação da variação de peso e do peso médio dos comprimidos e cápsulas foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição (Farmacopéia, 1988).

4.2.2.1.1.1 Variação de peso e peso médio dos comprimidos

Pesaram-se individualmente 20 unidades de cada produto e determinou-se a variação em relação à média. Segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, para comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, o limite de variação aceitável é de $\pm 7,5\%$. O produto cumpre as especificações quando não mais que duas unidades estejam fora dos limites especificados, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.2.2.1.1.2 Variação de peso e peso médio das cápsulas

Pesaram-se individualmente 20 unidades de cápsulas, removendo o conteúdo de cada uma e pesando novamente. Determinou-se a o peso médio do conteúdo pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia. Segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, para cápsulas com peso médio de até 300 mg, o limite de variação aceitável é de $\pm 10,0\%$. O produto cumpre as especificações quando não mais que duas unidades estejam fora dos limites especificados, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

4.2.2.1.2 Dureza

Determinou-se a dureza de dez unidades de amostra de cada produto (forma farmacêutica comprimido), conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição. Os comprimidos foram submetidos individualmente a ação de aparelho de

mola espiral, sendo medida a força. Para o teste de comprimidos, o mínimo aceitável é de 3 kgf (Farmacopéia, 1988).

4.2.2.1.3 Friabilidade

A avaliação da friabilidade das amostras de comprimidos foi determinada de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4ª edição (Farmacopéia, 1988) conforme descrito no capítulo III no item 3.2.2.1.3. Consideraram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso quando submetidos ao teste descrito.

4.2.2.1.4 Desintegração

A determinação do tempo de desintegração foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição (Farmacopéia, 1988). Para este teste foram utilizadas 6 unidades de cada produto e água a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão. O limite de tempo estabelecido para o teste de desintegração de comprimidos é de 30 minutos e para a desintegração de cápsulas gelatinosas é de 45 minutos.

4.2.2.1.5 Quantificação da furosemida nos produtos avaliados

4.2.2.1.5.1 Preparo da solução padrão

A solução padrão foi preparada pesando exatamente 50,0 mg de furosemida (SQR previamente dessecada por 3 horas em estufa a 105°C) e transferindo-se para balão volumétrico de 250,0 mL com auxílio de 150 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

A solução foi agitada por 10 minutos e posteriormente completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. Retirou-se 2,0 mL dessa solução e diluiu-se com hidróxido de sódio 0,1M em balão volumétrico de 50,0 mL, obtendo-se uma concentração de 8 $\mu\text{g/mL}$.

4.2.2.1.5.2 Preparo da solução amostra para teor e uniformidade de conteúdo

4.2.2.1.5.2.1 Solução amostra para teor

Pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos e o conteúdo de 20 cápsulas. Transferiu-se o equivalente a 0,2 g de furosemida (5 pesos médios) do pó obtido para balão volumétrico de 500,0 mL com auxílio de 300 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitou-se por 10 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se, desprezando os primeiros mililitros. Alíquotas de 1,0 mL do filtrado foram transferidas para balão volumétrico de 50,0 mL e diluídas com hidróxido de sódio 0,1 M, obtendo-se uma concentração de 8 µg/mL.

4.2.2.1.5.2.2 Solução amostra para uniformidade de conteúdo

Pesou-se separadamente cada comprimido e triturou-se. Para cápsulas, as mesmas foram pesadas individualmente, e em seguida foram pesadas vazias, reservando o conteúdo destas, que foram homogeneizados na seqüência. Transferiu-se quantitativamente para balão volumétrico de 100,0 mL o equivalente a 50 % do peso de cada unidade de produto testado (20 mg de furosemida), adicionou-se 60 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, agitou-se por 10 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se, desprezando os primeiros mililitros.

Alíquotas de 2,0 mL do filtrado foram transferidas para balão volumétrico de 50,0 mL e diluídas com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizadas, obtendo-se uma concentração de 8 µg/mL.

4.2.2.1.5.3 Cálculo da concentração da furosemida

As soluções amostra contendo furosemida foram quantificadas por método espectrofotométrico a 271 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. A concentração das soluções foi determinada por equação, obtida pela simplificação da lei de Lambert Beer conforme descrito no capítulo III no item 3.2.2.1.6.3.

4.2.2.1.5.4 Teor

O teor de furosemida nos medicamentos referência, genérico, similar e magistral foi obtido após análise de 3 soluções amostra de cada produto. As soluções amostra foram preparadas e quantificadas conforme o disposto nos itens 4.2.2.1.5.2.1 e 4.2.2.1.5.3, respectivamente. De acordo com a monografia para análise do fármaco contida no fascículo 3 da Farmacopéia Brasileira 4ª edição, o limite estabelecido é de 90,0 a 110,0% em relação ao valor rotulado (Farmacopéia, 2001)

4.2.2.1.5.5 Uniformidade de conteúdo

O teste de uniformidade de conteúdo foi realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição (Farmacopéia, 1996) como descrito no capítulo III item 3.2.2.1.5.5. Para medicamentos com média dos limites especificados na monografia igual ou inferior a 100% do valor rotulado, se aceita uma variação de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e o DPR deve ser menor ou igual a 6%. Caso as 10 unidades testadas não atendam aos requisitos, são utilizadas as 20 unidades restantes. Dentre as 30 unidades testadas apenas uma pode apresentar variação fora dos limites de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e nenhuma pode estar fora da faixa de 75,0 a 125,0 %. O DPR das 30 unidades deve ser igual ou inferior a 7,8% (Farmacopéia, 1996).

As soluções amostra foram preparadas e quantificadas conforme o disposto nos itens 4.2.2.1.5.2.2 e 4.2.2.1.5.3, respectivamente.

4.2.2.1.6 Validação de metodologias analíticas para quantificação de furosemida *in vitro* por espectrofotometria na região do ultravioleta para estudo do perfil de dissolução de comprimidos e cápsulas

A validação das metodologias foi realizada conforme descrito pela Resolução nº. 899 e pela Farmacopéia Americana (Brasil, 2003; UNITED, 2006) por meio da determinação dos seguintes parâmetros: especificidade, limite de quantificação, linearidade, exatidão e precisão.

4.2.2.1.6.1. Especificidade

Para avaliação da especificidade foi testada a interferência dos constituintes da formulação, realizando uma mistura física dos adjuvantes (em proporção superior à faixa porcentual empregada em FFSOLI). A esta mistura foi adicionado volume adequado de meio de dissolução e realizado tempo de contato equivalente ao estudo de dissolução. Posteriormente ocorreu filtração da amostra seguida de leitura espectrofotométrica nas condições padronizadas.

Avaliou-se também a interferência referente aos invólucros de gelatina das cápsulas magistrais na quantificação da furosemida. Para tal, foram realizados os experimentos seguindo o mesmo procedimento para traçar os perfis de dissolução (descritos no item 4.2.2.1.7.4) utilizando os três meios propostos e leitura espectrofotométrica nas condições padronizadas.

Verificou-se também a possível interferência das unidades filtrantes HV Millex® com poro de 0,45 µm nos estudos de dissolução. Para tal foram filtrados os meios de dissolução e realizadas leituras espectrofotométricas dos filtrados.

4.2.2.1.6.2 Limite de Quantificação

O limite de quantificação representa a menor concentração de analito que pode ser quantificada através do método, com exatidão e precisão (Brasil, 2003; United, 2006). O limite de quantificação pode ser determinado estabelecendo-se uma relação de 10:1 entre o sinal e o ruído do espectrofotômetro. Assim, a absorbância no limite de quantificação deve ser igual a, no mínimo, 10 vezes o ruído do espectrofotômetro (United, 2006).

Segundo a Resolução nº 899 (Brasil, 2003) este parâmetro pode ser calculado pela equação:

$$\text{Eq 4.1} \quad \text{Limite de quantificação} = \frac{\text{D.P.} \times 10}{\text{I.C.}}$$

onde:

D.P. = desvio-padrão da resposta de concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação

I.C. = é a inclinação da curva de calibração.

Este parâmetro da validação foi determinado conforme equação apresentada anteriormente (Brasil, 2003).

4.2.2.1.6.3 Linearidade

A linearidade indica a faixa de concentração do fármaco em que as respostas obtidas pela metodologia (valor da absorbância ou área do pico de interesse) são diretamente proporcionais à quantidade de fármaco presente na amostra (United, 2006). Esse parâmetro foi determinado por meio da construção de 5 curvas de calibração em cada meio de dissolução utilizado, preparadas conforme o disposto no item 4.2.2.1.7.2. Para avaliação da linearidade das curvas foram preparadas soluções contendo furosemida SQR na faixa de concentração de 2 a 30 µg/mL para cada meio de dissolução e a quantificação foi realizada por método espectrofotométrico.

Os resultados médios foram relacionados com as respectivas concentrações para a elaboração da curva de calibração. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados (Brasil, 2003).

4.2.3.1.6.3 Exatidão

A exatidão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor real (Brasil, 2003). Para o método espectrofotométrico, a exatidão foi avaliada como uma medida de erro sistemático, sendo definida então como concordância entre o valor determinado e o real. O referido parâmetro foi determinado pela análise de soluções do padrão de furosemida em três diferentes concentrações baixa, média e alta que foram respectivamente 2,0; 10,0 e 30,0 µg/mL) e três determinações por concentração (Causon, 1997).

A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração média correspondente (Brasil, 2003).

$$\text{Eq 4.2} \quad \text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

4.2.2.1.6.4 Precisão

A precisão de um método se refere ao grau de concordância entre resultados individuais obtidos pela aplicação repetitiva do método à mesma amostra (United, 2006).

Esse parâmetro foi avaliado a partir da análise de três diferentes concentrações: 2, 10 e 30 µg/mL, em sextuplicata, analisadas em um mesmo dia (precisão intra-ensaio). Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises, conforme a seguinte equação:

$$\text{Eq 4.3} \quad \text{CV (\%)} = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100$$

4.2.2.1.7 Dissolução

4.2.2.1.7.1 Preparo dos meios de dissolução

Visando avaliar a liberação do fármaco furosemida contida em medicamentos genérico, similar, referência e magistral nas diversas porções do TGI, foram realizados estudos comparativos de perfis de dissolução utilizando três meios: tampão fosfato de potássio pH 5,8 (meio preconizado pela Farmacopéia Brasileira), tampão acetato de sódio pH 4,6 e água deionizada.

Os meios de dissolução foram preparados conforme descrito a seguir nos itens 4.2.2.1.7.1.1 e 4.2.2.1.7.1.2, e antes da execução dos ensaios de dissolução os meios, foram desaerados por aquecimento a 100° C, resfriamento a temperatura ambiente seguido de filtração a vácuo, utilizando membrana de 47mm de diâmetro e poros de 0,45 µm. Para minimizar a evaporação dos meios durante a realização dos

ensaios de dissolução, os mesmos foram aquecidos a 37°C antes de serem vertidos nas cubas (Pezoa, 1990; Qureshi, 1995; Marcolongo, 2003).

4.2.2.1.7.1.1 Tampão fosfato pH 5,8

Foram adicionados 6,81 g de fosfato de potássio monobásico p.a. e 18 mL de hidróxido de sódio 0,2 M um balão volumétrico de 1000,0 mL, em seguida completou-se o volume com água deionizada (United, 2006).

4.2.2.1.7.1.2 Tampão acetato pH 4,6

Foram adicionados 3,59 g de acetato de sódio triidratado a um balão volumétrico de 1000,0 mL, foram adicionados 11,8 mL de ácido acético 2 M e, em seguida, completou-se o volume com água deionizada (United, 2006).

4.2.2.1.7.2 Curva de calibração para quantificação da furosemida nos ensaios de dissolução

Foi preparada solução estoque de furosemida (utilizando SQR dessecada por 3 horas em estufa a 105°C) na concentração de 0,2 mg/mL utilizando hidróxido de sódio 0,1M como solvente. A partir desta solução estoque foram realizadas diluições nos três meios de dissolução propostos obtendo-se as soluções para construção das curvas de calibração nas seguintes concentrações: 2,00; 4,00; 10,00; 20,00 e 30,00 µg/mL. A determinação espectrofotométrica da concentração das soluções foi efetuada a 271 nm.

4.2.2.1.7.3 Teste de dissolução de comprimidos e cápsulas contendo furosemida

Durante a execução dos testes de dissolução foi utilizado o aparato número 2 (pá), 900 mL de meio de dissolução composto por tampão fosfato pH 5,8, sob a velocidade de agitação de 50 rpm. A temperatura utilizada durante o teste foi de 37°C ± 0,5 °C, seguindo-se os critérios gerais para o teste de dissolução. Para realização

dos ensaios de dissolução com o produto M foram utilizadas âncoras de aço inox para evitar flutuação do mesmo.

Foram retiradas alíquotas de 10 mL de cada cuba de dissolução, 30 minutos após o início do teste. Estas passaram por unidades filtrantes HV Millex® com poro de 0,45 µm, e em seguida foram diluídas em tampão fosfato pH 5,8 na proporção de 1:1. As amostras foram quantificadas por espectrofotometria na região do ultravioleta a 271 nm. Em seguida, as concentrações das amostras foram calculadas por meio da interpolação dos valores de absorbância obtidos na reta de calibração correspondente.

A porcentagem de cedência preconizada é de no mínimo 80,0% da quantidade de furosemida declarada no rótulo (VR) em 30 minutos (Farmacopéia, 2001). Em um primeiro estágio são testadas 6 unidades. Se cada unidade apresentar cedência maior ou igual a 85,0% do VR, o produto será aprovado não sendo necessário efetuar o segundo estágio.

Caso o critério para o primeiro estágio não seja atendido, repete-se o teste com mais 6 unidades. Se a média das doze unidades testadas for maior ou igual a 80,0% do VR e se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a 65,0%, o resultado do teste será considerado satisfatório. Caso o critério para o segundo estágio ainda não for satisfatório, repete-se o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas for maior ou igual a 80,0% do VR e se no máximo 2 unidades apresentarem cedência menor que 65,0% do VR, o produto é aprovado. Se a amostra ainda não satisfizer a este terceiro critério o produto é reprovado (Farmacopéia, 1988 e 2001).

4.2.2.1.7.4 Perfil de Dissolução de comprimidos contendo furosemida

Para avaliar a cinética de dissolução do fármaco furosemida contida em produtos sólidos orais de liberação imediata classificados como referência, genérico, similar e magistral foi determinado o perfil de dissolução dos quatro produtos em três meios de dissolução distintos: água deionizada, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8 (preparados conforme descrito no item 4.2.2.1.6.1) aparato pá com velocidade de rotação de 50 rpm, temperatura para realização do ensaio 37,0 °C ±

0,5 °C. Para realização dos ensaios de dissolução com o produto M foram utilizadas âncoras de aço inox para evitar flutuação do mesmo.

Foram avaliadas doze unidades de cada produto nas condições descritas acima. Amostras de 10 mL de meio foram coletadas 1; 3; 5; 7; 10; 12; 15; 20; 30 e 40 minutos após o início do teste, com reposição do mesmo volume de meio a 37 °C ± 0,5 °C em cada tempo.

As alíquotas passaram por unidades filtrantes HV Millex ® com poro de 0,45 µm, e foram diluídas com o mesmo meio utilizado na execução do ensaio na proporção de 1:1, então, efetuou-se as leituras das absorbâncias das amostras diluídas obtidas na região do ultravioleta a 271 nm e as concentrações das amostras foram calculadas através de interpolação dos valores de absorbância obtidos nas retas de calibração correspondentes. Nos cálculos da porcentagem dissolvida levaram-se em consideração as concentrações do fármaco nas alíquotas retiradas e diluições realizadas, além das correções necessárias devido à retirada do fármaco e reposição do meio em cada tempo de coleta.

Para avaliar a liberação do fármaco a partir dos três produtos comparativamente foram calculados os valores de eficiência de dissolução e quando possível foi utilizado um método de modelo independente simples (fatores f1 e f2), além do cálculo de parâmetros referentes à cinética de dissolução e da comparação dos perfis por ANOVA.

4.2.2.1.7.5 Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução foi calculada conforme disposto no capítulo II item 2.6.1. e o intervalo de tempo escolhido para cálculo da eficiência de dissolução dos produtos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida foi de 20 minutos.

4.2.2.1.7.6 Cinética de dissolução de comprimidos e cápsulas contendo furosemida

Para o estudo da cinética de dissolução dos produtos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, foram avaliados os modelos cinéticos de zero e primeira ordem, conforme descrito no capítulo II item 2.6.2.

Visando obter mais dados relativos à cinética de dissolução dos fármacos contidos nos produtos referência, genérico e similar, foram calculados os seguintes parâmetros: meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), e tempo médio para dissolução de 85% dos fármacos ($t_{85\%}$) nos produtos.

4.2.2.1.7.7 Método Modelo Independente (fatores f1 e f2)

A comparação dos perfis de dissolução por meio do cálculo dos fatores de diferença (f1) e de semelhança (f2) foi realizada conforme descrito no capítulo II item 2.6.3. Somente foi possível aplicar o método para os produtos que apresentaram velocidade de dissolução compatível a obtenção de 5 pontos de amostragem sendo apenas um deles com quantidade de fármaco dissolvida superior a 85%.

4.2.2.1.7.8 ANOVA

O método de comparação de perfis de dissolução por meio de análise de variância foi realizado conforme descrito no capítulo II item 2.6.4.

Os testes estatísticos utilizados para analisar os resultados foram ANOVA, Dunnet e Bonferroni processados através do programa Graph Pad Prism ® versão 4.00, 2003.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 VARIAÇÃO DE PESO E PESO MÉDIO

Na Tabela 4.1 estão apresentados os resultados de pesos referentes a 20 unidades, bem como, os valores de desvios percentuais em relação à média para R, G, S e M.

Tabela 4.1 Variação de peso e peso médio realizados com 20 unidades dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) e desvios percentuais em relação à média.

Unidades	R		G		S		M	
	Peso (mg)	Desvio (%)	Peso (mg)	Desvio (%)	Peso (mg)	Desvio (%)	Peso (mg)	Desvio (%)
1	158,9	-0,42	145,3	-1,26	158,4	-2,56	102,9	-3,71
2	158,5	-0,67	148,9	1,19	164,0	0,88	105,3	-1,31
3	159,6	0,02	147,1	-0,03	162,9	0,21	105,2	-1,41
4	164,5	3,09	145,2	-1,33	160,1	-1,52	108,7	2,09
5	157,6	-1,23	147,6	0,31	163,2	0,39	106,2	-0,41
6	158,3	-0,79	146,7	-0,31	158,9	-2,25	107,3	0,69
7	162,9	2,09	144,7	-1,66	159,8	-1,70	104,5	-2,11
8	157,3	-1,42	147,8	0,44	161,8	-0,47	105,8	-0,81
9	164,3	2,97	145,4	-1,19	163,4	0,51	106,7	0,09
10	159,6	0,02	147,9	0,51	161,5	-0,66	107,7	1,09
11	156,9	-1,67	150,0	1,94	169,2	4,08	110,3	3,69
12	158,9	-0,42	148,6	0,99	159,9	-1,64	109,7	3,09
13	160,4	0,52	150,8	2,48	166,8	2,61	107,9	1,29
14	157,1	-1,54	147,7	0,37	165,1	1,56	104,3	-2,31
15	156,9	-1,67	146,9	-0,17	165,6	1,87	105,0	-1,61
16	158,9	-0,42	147,9	0,51	165,8	1,99	110,5	3,89
17	157,6	-1,23	145,6	-1,05	159,2	-2,07	110,7	4,09
18	161,2	1,02	144,7	-1,66	161,8	-0,47	102,6	-4,01
19	158,4	-0,73	147,8	0,44	162,9	0,21	103,3	-3,31
20	163,5	2,47	146,4	-0,51	161,0	-0,96	107,6	0,99
Média	159,57		147,15		162,57		106,61	

4.3.2 Diâmetro E ESPESSURA

Na Tabela 4.2 estão apresentados as medidas de diâmetro e espessura referentes a 10 unidades de cada produto, bem como, os valores de DPR obtidos.

Tabela 4.2 Medidas de diâmetro e espessura realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S).

Unidades	R		G		S	
	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)	Diâmetro (cm)	Espessura (cm)
1	0,810	0,220	0,700	0,270	0,500	0,250
2	0,815	0,220	0,700	0,270	0,500	0,250
3	0,800	0,225	0,700	0,270	0,500	0,250
4	0,805	0,220	0,700	0,270	0,500	0,200
5	0,805	0,220	0,700	0,270	0,500	0,250
6	0,810	0,225	0,700	0,270	0,500	0,200
7	0,805	0,230	0,700	0,270	0,500	0,250
8	0,810	0,220	0,700	0,270	0,500	0,250
9	0,810	0,215	0,700	0,270	0,500	0,250
10	0,805	0,220	0,700	0,270	0,550	0,250
Média	0,808	0,222	0,700	0,270	0,505	0,240
DPR (%)	0,53	1,86	0,00	0,00	3,13	8,78

4.3.3 DUREZA E FRIABILIDADE

Na Tabela 4.3 estão apresentados os resultados referentes a 10 unidades, bem como, os valores de DPR obtidos. Os resultados dos testes de friabilidade expressos em função da porcentagem de massa perdida são apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 Resultado do teste de dureza (kgf) realizados com 10 unidades dos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)

Unidades	R	G	S
1	5,0	3,5	4,5
2	6,0	3,5	4,5
3	5,5	4,0	4,0
4	6,0	3,5	3,5
5	5,5	3,5	4,0
6	5,5	3,5	3,5
7	5,0	3,5	4,0
8	6,0	3,0	4,0
9	6,5	3,0	4,0
10	5,0	3,5	4,0
Média	5,6	3,5	4,0
DPR (%)	8,75	7,81	7,91

Tabela 4.4 Resultado do teste de friabilidade em função da porcentagem de massa perdida (n=20, 20 rpm, t=5 minutos) nos produtos referência (R), genérico (G) e similar (S)

	R	G	S
Perda durante o teste (g)	0,0330	0,0174	0,0088
% perda	0,55	0,29	0,09

4.3.4 TEOR

Os resultados do teor de furosemida após quantificação de três amostras de cada um dos produtos R, G, S e M, contendo furosemida, quantificada por espectrofotometria na região do ultravioleta a 271 nm, são apresentados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5 Resultados da quantificação por espectrofotometria na região do ultravioleta a 271 nm de três amostras de furosemida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M)

Teor (%)				
Unidades	R	G	S	M
1	98,33	95,49	94,41	93,87
2	95,93	95,01	91,68	96,10
3	100,69	91,47	95,55	93,48
Média (%)	98,32	93,99	93,88	94,49
DP	2,38	2,19	1,99	1,42
DPR (%)	2,42	2,33	2,12	1,50

4.3.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

A uniformidade de conteúdo dos produtos R, G, S e M foram avaliadas, apenas dez unidades de cada produtos foram suficientes para realização do teste.

Tabela 4.6 Resultados do teste de uniformidade de conteúdo de furosemida em dez unidades dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M)

Teor (%)				
Unidades	R	G	S	M
1	92,82	88,22	91,95	99,83
2	94,93	86,87	95,17	88,72
3	90,46	86,10	90,56	90,50
4	89,81	90,00	93,34	97,89
5	90,89	93,74	89,67	94,40
6	95,02	91,83	92,73	101,22
7	102,34	90,78	93,28	93,10
8	99,02	92,91	95,75	100,14
9	85,53	88,77	98,12	92,76
10	98,26	90,09	93,79	96,57
Média (%)	98,32	89,93	93,44	95,51
DP	2,38	2,50	2,49	4,28
DPR (%)	2,42	2,78	2,66	4,49

4.3.6 DESINTEGRAÇÃO

Os produtos R, G, S e M se desintegraram em tempo inferior a 3 minutos sendo o tempo de desintegração do produto S igual a 9 minutos.

4.3.7 VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE QUANTIFICAÇÃO PARA ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS DE FUROSEMIDA

4.3.7.1. ESPECIFICIDADE

O método espectrofotométrico descrito pelos compêndios oficiais mostrou-se específico para quantificar a furosemida contida nos meios de dissolução propostos. Não foi observada leitura de absorvância a 271 nm devido às três fontes de interferência testadas: 1) mistura física contendo os adjuvantes dos produtos avaliados, 2) invólucros das cápsulas magistrais dissolvidos nos meios propostos e 3) filtrado dos meios de dissolução obtidos a partir das unidades filtrantes HV Millex® com poro de 0,45 µm.

4.3.7.2 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO

Tabela 4.7 Limites de quantificação dos métodos de quantificação para estudo do perfil de dissolução de comprimidos e cápsulas de furosemida

	Água	Tampão acetato	Tampão Fosfato
LQ (µg/mL)	1,0	1,2	1,3
Precisão (CV%)	1,65	1,70	1,70
Exatidão (%)	95,4	98,4	99,1

4.3.7.3 LINEARIDADE

As curvas de calibração da furosemida obtidas por análise espectrofotométrica a 271 nm a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8, em tampão acetato pH 4,6 e em água mostraram-se lineares na faixa de concentração de 2 a 30 µg/mL, conforme apresentado nas Figuras 4.1, 4.1 e 4.1. Os parâmetros relativos a análise estatística da linearidade estão apresentados na Tabela 4.8.

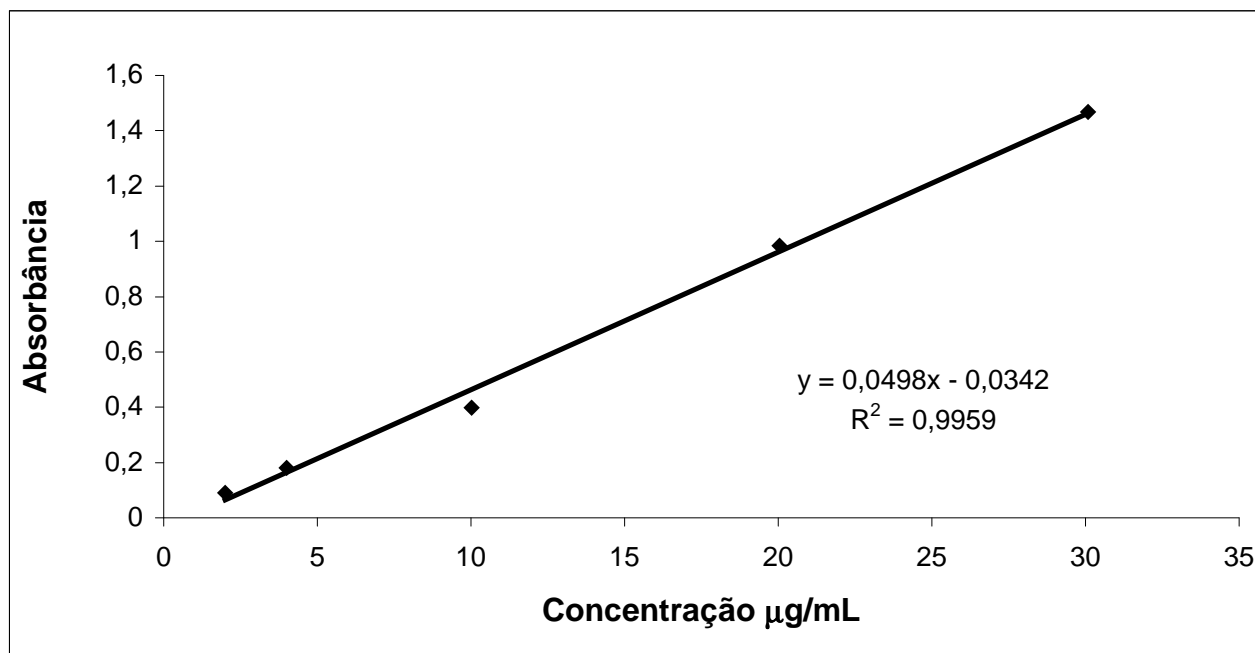


Figura 4.1 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em tampão fosfato pH 5,8

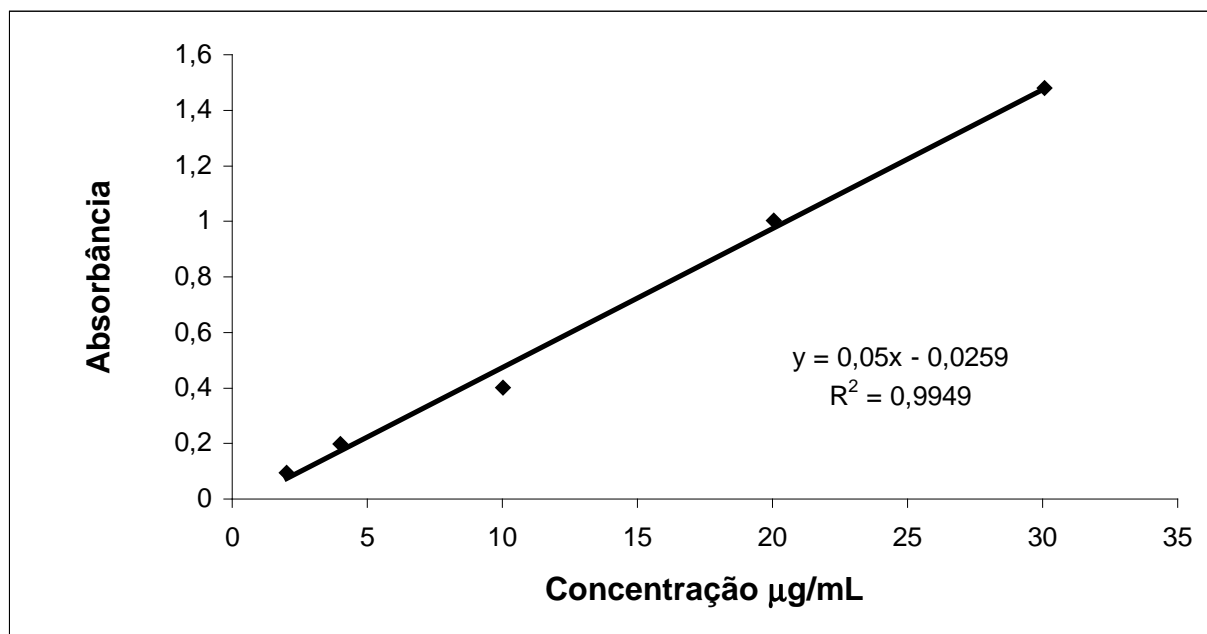


Figura 4.2 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em tampão acetato pH 4,6.

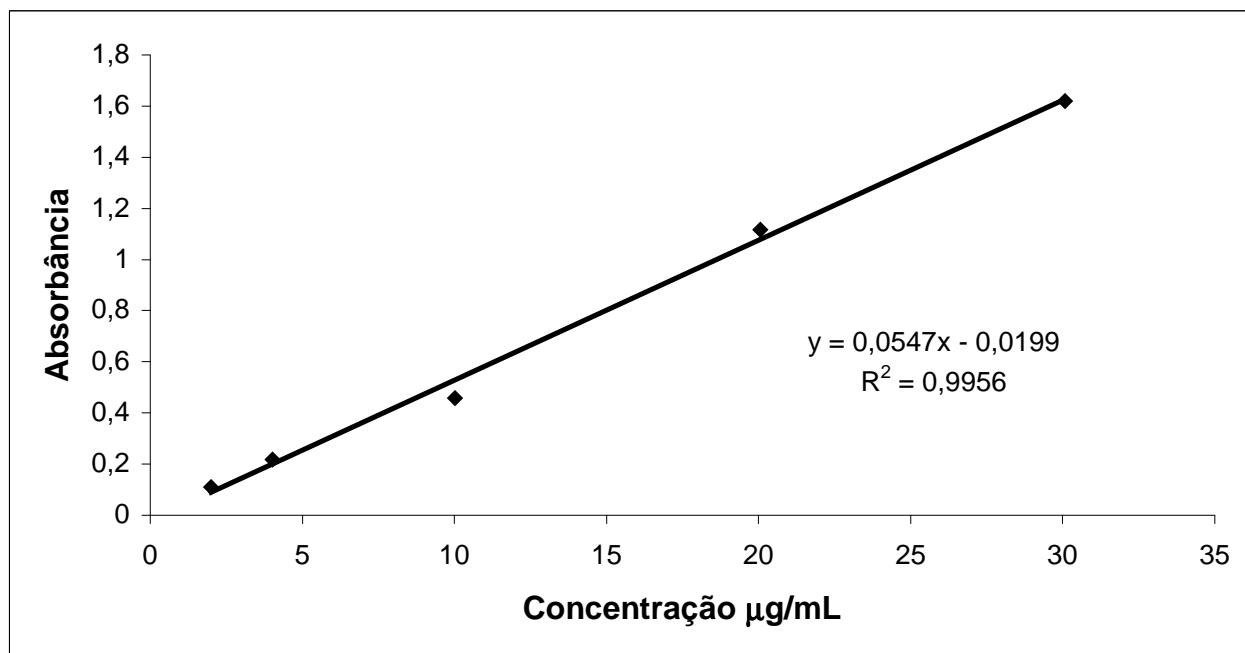


Figura 4.3 Curva de calibração da furosemida obtida por análise espectrofotométrica a 271 nm, a partir de diferentes diluições em água

Tabela 4.8 Resultados estatísticos relativos à reta de calibração da metodologia analítica para quantificação por espectrofotometria (271 nm) da porcentagem de cedência de furosemida nos 3 meios de dissolução avaliados: tampão acetato, tampão fosfato e água

Parâmetro	Água	Tampão acetato pH 4,6	Tampão fosfato pH 5,8
a	0,0547	0,050	0,0498
b	-0,0199	-0,0259	-0,0342
r	0,9956	0,9949	0,9959

4.3.7.4 EXATIDÃO

Os resultados médios de exatidão obtidos a partir da determinação em triplicata de três concentrações do padrão estão apresentados na Tabela 4.9.

Tabela 4.9 Valores médios de exatidão para o método espectrofotométrico (n=3) aplicado a quantificação de furosemida solubilizada em tampões acetato pH 4,6; fosfato pH 5,8 e água

Concentração (µg/mL)	Exatidão (%)		
	Água	Tampão fosfato pH 5,8	Tampão acetato pH 4,6
2,00	98,93	101,33	99,97
10,00	99,40	101,24	100,22
30,00	101,76	100,05	101,03

4.3.7.5 PRECISÃO

Na Tabela 4.10 estão apresentados os resultados referentes à precisão intra-ensaio do método espectrofotométrico de quantificação da porcentagem de cedência da furosemida nos três meios avaliados, conforme descrito no item 4.2.2.1.6.4

Tabela 4.10 Resultados da precisão intra-ensaio dos métodos espectrofotométricos (n=6) utilizados para quantificação da porcentagem de cedência da furosemida nos 3 meios de dissolução avaliados

Concentração (µg/mL)	Precisão intra-ensaio (CV %)		
	Água	Tampão fosfato pH 5,8	Tampão acetato pH 4,6
2	1,71	1,65	1,31
10	1,62	1,84	1,53
30	1,65	1,15	1,20

4.3.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO FUROSEMIDA

Os resultados de porcentagem de cedência de furosemida, obtidos após dissolução dos comprimidos e posterior quantificação, estão apresentados na Tabela 4.11.

Tabela 4.11 Resultados da porcentagem de cedência de furosemida, contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) quando submetidos a teste de dissolução utilizando 900 mL de tampão fosfato pH 5,8 como meio, rotação igual a 50 rpm (pá) e tempo de 30 minutos, sendo a quantificação por método espectrofotométrico na região do UV a 271 nm.

Unidades	Quantidade dissolvida (%)			
	R	G	S	M
1	104,43	98,91	103,58	92,33
2	99,09	98,17	97,22	95,78
3	100,26	98,43	98,33	91,90
4	102,04	96,46	96,65	89,85
5	93,91	95,42	97,12	96,55
6	105,68	109,97	105,11	87,63
Média	100,90	99,56	99,67	92,34
DPR (%)	4,18	5,27	3,71	3,69

4.3.8 Perfil de Dissolução de comprimidos e cápsulas contendo furosemida

Nas tabelas 4.12, 4.13 e 4.14 estão contidos os resultados médios de dissolução de furosemida contida nos produtos R, G, S e M utilizando como meios de dissolução água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8 (meio compendial), respectivamente. Os perfis médios de dissolução relativos aos dados obtidos com a furosemida estão apresentados nas Figuras 4.4, 4.5 e 4.6

Tabela 4.12 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida (n=6) contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio água degaseificada, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)							
	R		G		S		M	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	17,23	6,57	15,82	3,44	4,52	6,73	4,04	13,50
3	37,19	5,42	29,38	1,95	14,93	8,41	16,92	12,00
5	47,97	6,85	34,41	0,56	26,23	1,38	41,39	10,53
7	56,86	7,52	39,58	2,44	38,31	9,25	48,31	9,73
10	64,39	8,13	42,55	1,85	51,61	9,15	53,77	8,06
12	70,09	6,51	46,13	1,77	59,20	8,22	59,73	8,64
15	74,41	3,29	48,62	1,26	67,17	4,77	63,71	5,47
20	77,73	2,38	52,70	1,73	72,48	2,33	65,94	5,82
30	80,67	2,57	57,79	1,90	77,95	2,97	69,02	7,71
40	82,71	2,28	62,25	1,56	80,69	3,47	71,45	5,50

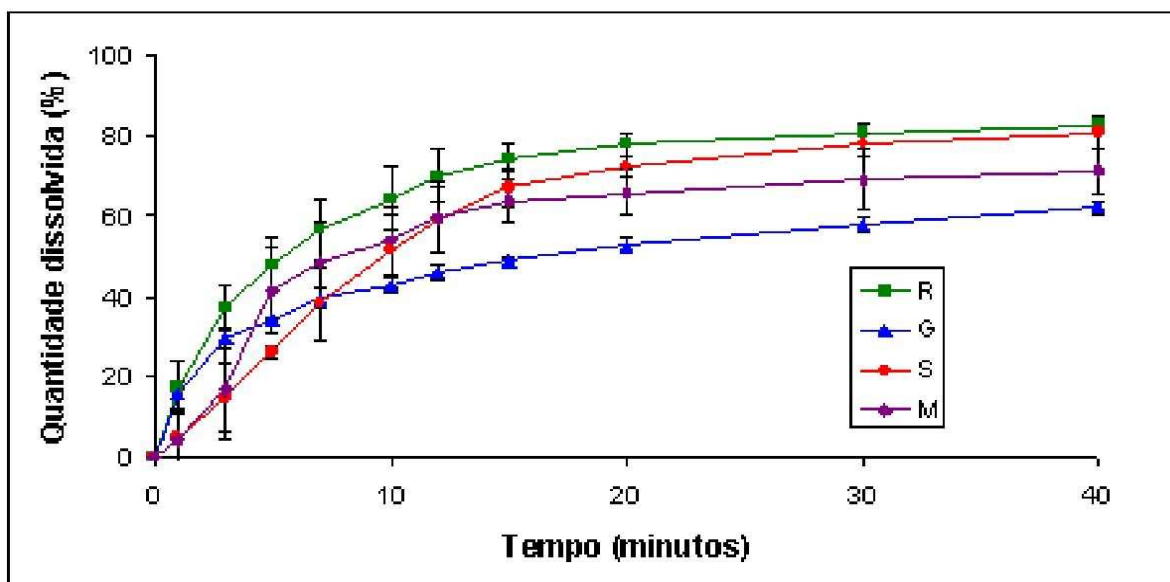


Figura 4.4 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução água degaseificada.

Tabela 4.13 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida (n=12) contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio tampão acetato pH 4,6, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)							
	R		G		S		M	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	25,75	9,31	13,68	8,39	11,16	9,98	2,99	7,49
3	52,18	9,12	30,13	11,68	22,56	6,08	25,19	14,31
5	71,23	7,55	42,59	13,66	31,49	7,23	54,59	12,64
7	81,60	9,71	49,96	12,37	48,41	8,94	69,66	8,04
10	93,39	6,53	58,15	11,94	64,71	7,36	76,27	3,91
12	96,77	6,36	63,77	9,92	76,73	4,87	80,41	4,98
15	99,89	5,82	68,98	8,25	85,04	4,95	82,42	4,24
20	102,75	3,70	75,51	7,08	93,16	1,97	85,52	4,66
30	103,02	2,35	82,71	5,38	100,37	4,23	88,09	3,04
40	102,78	1,82	88,15	4,69	100,97	4,89	90,80	4,31

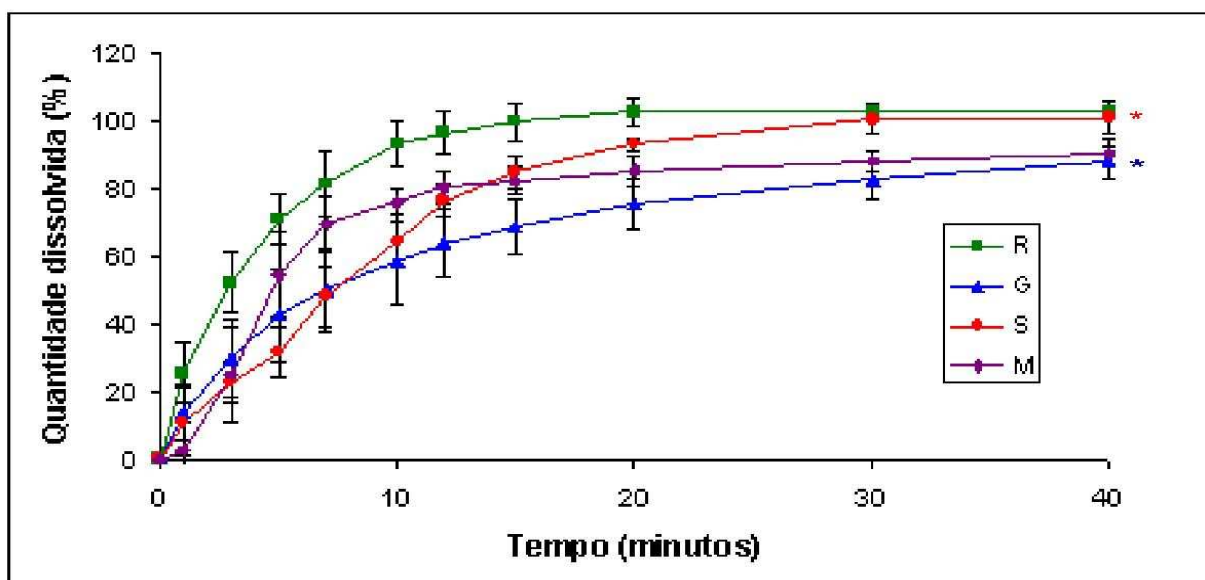


Figura 4.5 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida em produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução tampão acetato pH 4,6.

*Diferença estatística do perfil em relação ao apresentado por R (ANOVA e Bonferonni).

Tabela 4.14 Resultados médios do perfil de dissolução de furosemida, contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio tampão fosfato pH 5,8, obtidos após quantificação por método espectrofotométrico com detecção na região do ultravioleta a 271 nm.

Tempo (min.)	Quantidade dissolvida (%)							
	R		G		S		M	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
1	40,66	9,79	42,26	2,82	9,23	9,31	3,63	6,57
3	67,22	8,84	80,51	6,30	24,95	9,08	30,62	16,68
5	80,42	9,95	88,48	6,75	40,15	9,24	61,24	5,88
7	89,90	8,90	92,49	4,40	54,57	6,90	74,80	5,92
10	96,35	5,72	94,10	4,15	72,31	4,75	79,28	5,91
12	98,14	4,27	95,25	3,72	85,58	9,57	81,82	6,07
15	99,08	3,88	96,45	3,69	94,35	5,39	84,88	6,39
20	99,43	3,96	97,38	3,76	99,28	2,64	88,36	4,12
30	100,90	4,18	99,56	5,29	99,67	3,71	92,34	3,69
40	100,78	4,16	100,50	6,04	102,98	5,69	95,89	2,90

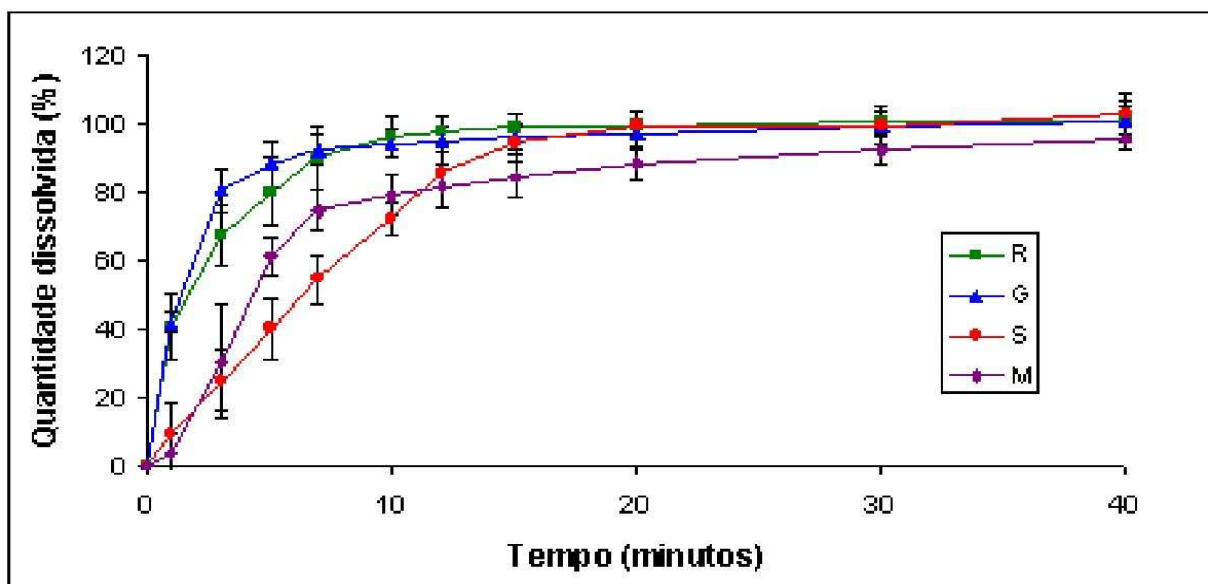
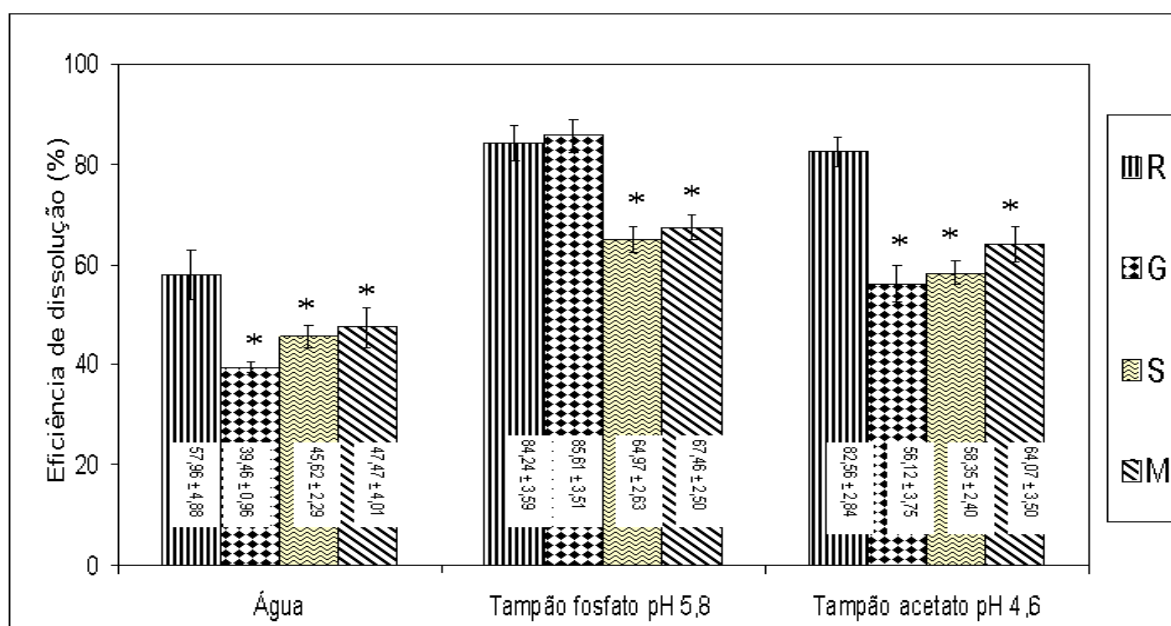


Figura 4.6 Perfis médios de dissolução, referentes a seis determinações, obtidos após quantificação, por método espectrofotométrico, de furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) utilizando como meio de dissolução tampão fosfato pH 5,8.

4.3.10 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

A eficiência de dissolução foi calculada conforme disposto no capítulo II item 2.6.1. Os valores que representam a média de seis determinações \pm desvio padrão relativo no intervalo de tempo de 20 minutos são apresentados na Figura 4.7.



*Produtos que apresentam diferença estatisticamente significativa em relação ao resultado apresentado pelo produto referência nas mesmas condições (ANOVA e Bonferonni)

Figura 4.7 Valores de eficiência de dissolução (ED%) dos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) ao submetê-los à dissolução (aparato pá, 50 rpm, nos 3 meios avaliados: água, tampão fosfato e tampão acetato; 37 °C).

4.3.11 COMPARAÇÃO DE PERFIS UTILIZANDO MÉTODO MODELO INDEPENDENTE (F1 E F2)

A comparação dos perfis de dissolução por meio do cálculo dos fatores f1 e f2, não foi possível para nenhum dos produtos nas condições avaliadas. Em tampão fosfato pH 5,8 a dissolução foi muito rápida, com todos os produtos apresentando cedência superior a 85% em 15 minutos, com exceção ao magistral que apresentou cedência de 84,88% nesse mesmo período. Em tampão acetato pH 4,6 o produto R apresentou cedência superior a 85% em 15 minutos. Quando a água foi utilizada como meio de dissolução nenhum dos produtos apresentou cedência de fármaco superior a 85%.

4.3.11 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS CONTENDO FUROSEMIDA

A avaliação da cinética de dissolução foi realizada por meio da aplicação dos modelos de zero e primeira ordem conforme disposto no capítulo II item 2.6.2. Os resultados referentes à análise estatística da reta de regressão para o fármaco contido nos produtos R, G, S e M estão apresentados na Tabela 4.15.

Tabela 4.15 Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando os modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução da furosemida contida nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) obtidos utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8; sob velocidade de rotação de 50 rpm.

Ordem	Tampão fosfato pH 5,8				Água				Tampão acetato pH 4,6			
	Zero		Primeira		Zero		Primeira		Zero		Primeira	
Produto	r	F	r	F	r	F	r	F	r	F	r	F
R	-0,92	22,27	-0,99	1774	-0,81	15	-0,91	36	-0,95	38	-0,99	391
G	-0,89	7,681	-0,97	37	-0,89	32	-0,95	68	-0,96	64	-0,99	319
S	-0,99	1311	-0,98	87	-0,87	24	-0,94	63	-0,97	109	-0,99	362
M	-0,94	21,54	-0,97	54	-0,94	32	-0,97	62	-0,97	29	-0,99	103

O modelo cinético de primeira ordem, que melhor representou a dissolução dos produtos (exceto para S utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução), foi utilizado para o cálculo da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% dos fármacos ($t_{85\%}$). Os parâmetros cinéticos obtidos a partir das equações da reta determinada pelo modelo de primeira ordem para os produtos R, G, S e M estão apresentados na Tabela 4.16. Para o produto S utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução, o modelo cinético que melhor se ajustou foi o de ordem zero, que foi utilizado para o cálculo dos parâmetros cinéticos correspondentes (k; $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$). Nas Figuras 4.8 e 4.9 estão as representações gráficas dos dados cinéticos de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ dos produtos R, G, S e M contendo furosemida.

Tabela 4.16 Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução ($t_{50\%}$); do tempo necessário a dissolução de 85% ($t_{85\%}$) da furosemida presentes nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M) após dissolução utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8; sob velocidade de rotação de 50 rpm.

Parâmetros cinéticos	Água				Tampão acetato pH 4,6				Tampão fosfato pH 5,8			
	R	G	S	M	R	G	S	M	R	G	S	M
k (min. ⁻¹)	0,04	0,02	0,04	0,03	0,42	0,05	0,14	0,15	0,31	0,18	0,19	0,13
$t_{50\%}$ (min.)	18,3	38,1	16,2	24,7	2,4	9,1	5,8	4,6	2,3	3,9	3,6	5,2
$t_{85\%}$ (min.)	50,2	104	44,4	67,5	6,7	24,8	15,7	12,6	6,2	10,6	9,8	14,2

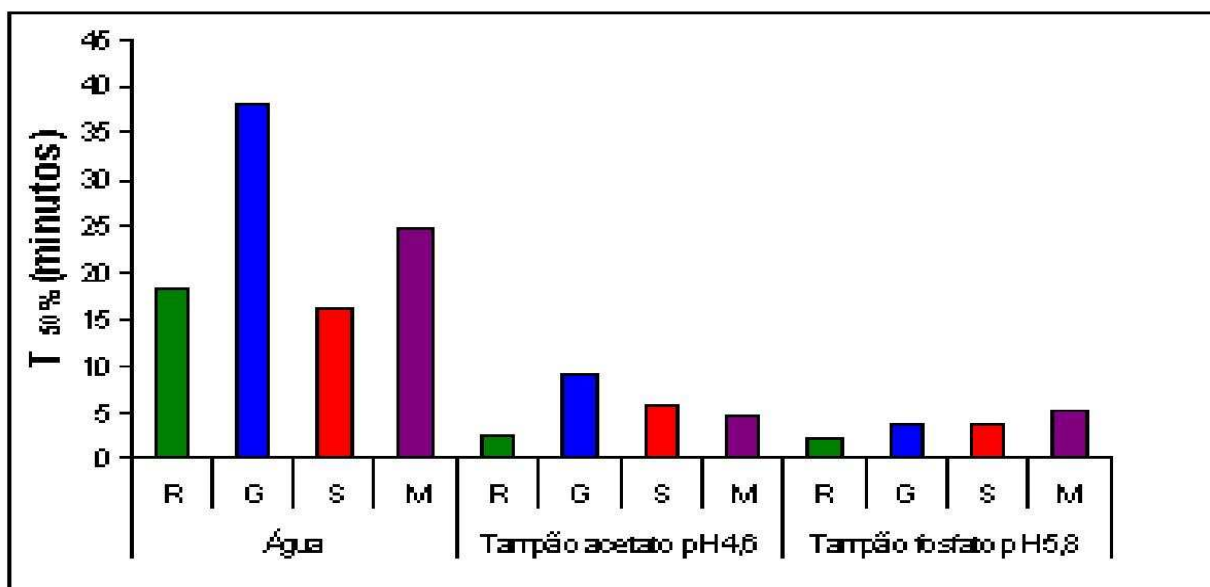


Figura 4.8 Meia vida de dissolução da furosemida presente nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 50 rpm, 37°C): água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8.

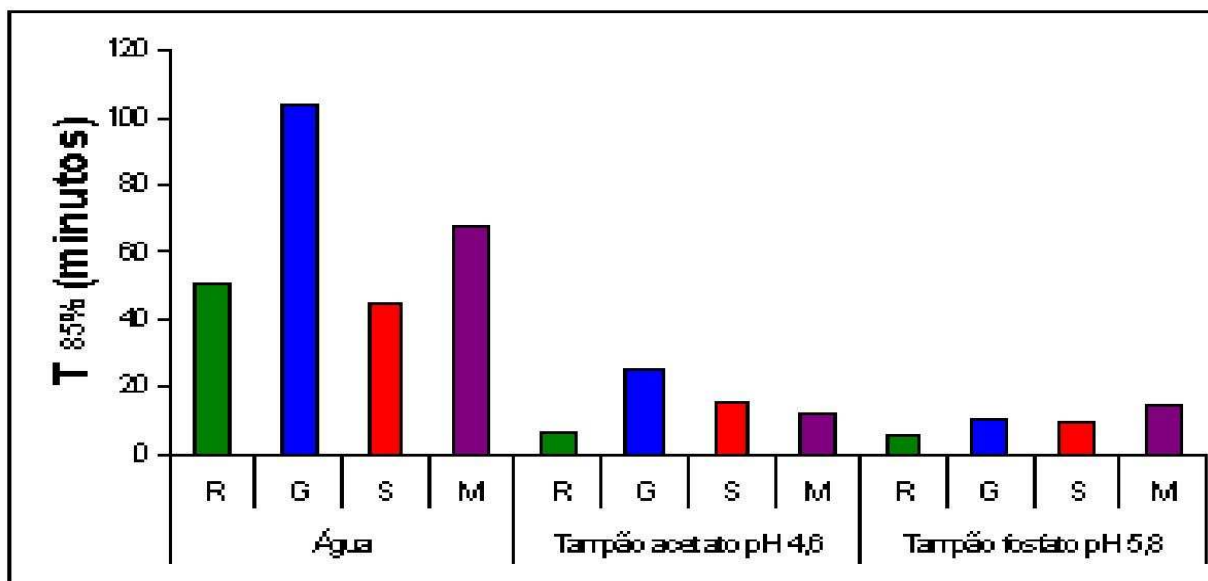


Figura 4.9 Tempo necessário para que 85% (t85%) da furosemida presente nos produtos referência (R), genérico (G), similar (S) e magistral (M), dados calculados a partir da constante de dissolução nos 3 meios avaliados (aparelho pá, 50 rpm, 37°C): água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8.

4.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os resultados relativos ao peso médio das formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas apresentam variação inferior a 4%. Os resultados de dureza para os três produtos na forma farmacêutica comprimido avaliados foi superior a 3 kgf e a perda de massa referente à friabilidade foi inferior a 1,5%. Quanto à determinação de diâmetro e espessura para forma farmacêutica comprimido, embora não sejam exigências farmacopéicas, os resultados S significativamente menor que o apresentado pelos demais. Os quatro produtos avaliados se desintegraram em tempo inferior ao limite de 30 minutos, porém o produto S (que apresenta também menor velocidade de dissolução nos dez primeiros minutos de teste nas três condições avaliadas) desintegrou-se mais lentamente consumindo para isso nove minutos. Os quatro produtos apresentaram quantidades dissolvidas superiores a 85,0% em trinta minutos, utilizando como meio tampão fosfato de potássio pH 5,8 nas condições preconizadas pela Farmacopéia Brasileira (Farmacopéia, 2001).

Todos os produtos apresentaram resultados referentes ao teor compreendidos entre 90,0 e 110,0% em relação à quantidade rotulada, apresentando valores de

uniformidade de conteúdo entre 85,0 e 115,0% com desvio padrão relativo inferior a 6,0%.

Os produtos R, G, S e M avaliados cumpriram os requisitos mínimos de qualidade preconizados pela Farmacopéia Brasileira.

Para quantificação da porcentagem de fármaco dissolvida durante os estudos de dissolução o método espectrofotométrico preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição, foi validado, utilizando os diferentes meios de dissolução. Foi observado que os invólucros de gelatina das cápsulas magistrais dissolvidos nos meios testados não absorvem significativamente na região do UV a 271 nm, indicando adequada especificidade do método. Este apresentou capacidade de quantificação da furosemida nos três meios de dissolução com adequada precisão e exatidão na faixa de concentração de 2 a 30 µg/mL.

A furosemida pode ser considerada como um fármaco de caráter ácido fraco ($pK_a = 3,9$), o que pode explicar a variação de porcentagem de cedência de um mesmo produto contendo furosemida quando meios de dissolução com pH diferentes são utilizados.

Para avaliar a influência do pH simulando as diferentes porções do TGI na liberação do fármaco foram testados os seguintes meios: água (Figura 4.4), tampão acetato pH 4,6 (Figura 4.5) e tampão fosfato pH 5,8 (Figura 4.6). Em humanos saudáveis, o pH estomacal varia de aproximadamente 1,3 (jejum) a 4,9 (período pós-prandial), já as porções média e distal do duodeno tem pH em torno de 6,5 em jejum e de aproximadamente 5,4 no período pós-prandial.

Através da comparação dos perfis de dissolução de um mesmo produto nos diferentes meios por ANOVA e Bonferonni verificou-se que os perfis de dissolução dos produtos em água apresentaram-se estatisticamente diferentes quando comparados com os perfis do mesmo produto utilizando um dos tampões para realização do ensaio.

Os resultados comparativos dos perfis de dissolução dos quatro produtos utilizando tampão acetato pH 4,6 como meio de dissolução em relação aos obtidos utilizando tampão fosfato pH 5,8 através de ANOVA e Bonferonni, demonstraram que a liberação do fármaco se dá mais lentamente no primeiro para o produto G, devido a sua menor solubilidade em pH 4,6. Embora, este resultado não tenha causado impacto na quantidade total do fármaco dissolvido no tempo de 30 minutos e que os

demais produtos (R, S e M) não apresentaram diferença estatística entres os perfis para um mesmo produto quando foram utilizados tampão fosfato e tampão acetato como meio de dissolução.

Quanto aos métodos utilizados para comparar a cedência de fármaco a partir da formulação, os valores de eficiência de dissolução (ED) apresentados na Figura 4.7, possibilitaram demonstrar que os produtos genéricos e referência apresentaram valores de ED semelhantes utilizando tampão fosfato pH 5,8 como meio de dissolução. Como este é o método de dissolução oficial e geralmente utilizado para monitorar os produtos após sua aprovação como genérico, isto fornece indícios de que as características *in vitro* do produto genérico em relação ao referência vem se mantendo constantes. As cápsulas magistrais apresentaram resultados intermediários em todos os meios avaliados. O produto similar apresentou menor ED em água e tampão fosfato pH 5,8. Em tampão acetato pH 4,6 o menor valor de ED foi apresentado pelo produto genérico. Todos os produtos apresentaram diferença de ED estatisticamente significativa em relação ao produto referência, utilizando água e tampão acetato pH 4,6 como meio de dissolução.

Não foi possível calcular os valores de f_1 e f_2 nas condições testadas. O estudo de dissolução de todos os produtos avaliados em tampão fosfato e dos produtos R e S em tampão acetato apresentaram dissolução muito rápida, ou seja, quantidade de fármaco dissolvido em 15 minutos, igual ou superior a 85%. Neste caso, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los.

Na Tabela 4.15 estão apresentados os resultados da aplicação dos modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem. O modelo mais adequado é aquele próximo onde ocorre perfeita linearidade, tomando-se apenas os pontos que correspondem à fase ascendente das curvas. Estudos estatísticos da reta de regressão, resultante da cinética de dissolução da furosemida dos produtos R, G, S e M, revelaram que o modelo matemático que mais se ajustou a esses perfis foi o de primeira ordem (onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, o que é esperado para formulações de liberação convencional (Ishi *et al.*, 1996), com exceção do produto S cuja cinética de liberação em tampão fosfato pH 5,8 se ajustou melhor ao modelo de ordem zero (este também foi o produto que desintegrou-se mais lentamente). Os

parâmetros estatísticos apontaram para esse modelo, pois, tanto o índice de correlação (r) quanto os valores de F (relação de variância maior e menor) foram superiores.

Na Tabela 4.16 estão apresentados os valores de K_s (constante de velocidade de dissolução), que embora não possam ser utilizados para comparação direta entre os produtos, uma vez que os mesmos variam consideravelmente entre os modelos cinéticos, sua importância está no fato de que são empregados nos cálculos de $t_{50\%}$ (meia vida de dissolução) e $t_{85\%}$. Estes possibilitam definir o tempo necessário para que 50% e 85% do fármaco estejam dissolvidos. Assim, para produtos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, os valores de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ serão mais baixos. Os valores de $t_{50\%}$ e $t_{85\%}$ encontrados foram menores para o produto R em tampão fosfato pH 5,8 e acetato pH 4,6 e para o produto S quando a água foi utilizada como meio de dissolução.

4.5 CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que todos os produtos cumpriram com os requisitos mínimos de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

Os perfis médios obtidos dos 4 produtos apresentaram dissolução equivalente em tampão fosfato pH 5,8 através de análise estatística por ANOVA e Bonferonni, sendo que a velocidade de liberação do produto magistral apresenta-se inicialmente um pouco menor devido ao tempo necessário para desintegração do invólucro da mesma.

A cedência de fármaco, em água como meio de dissolução, foi de aproximadamente 80% para os produtos S e R, de 60% para G e 70% para M. Dentre as condições avaliadas, o tampão acetato pH 4,6 possibilitou discriminar melhor os produtos, sendo obtida cedência de aproximadamente 85% nos tempos 10, 15,20 e 30 minutos para os produtos referência, similar, magistral e genérico, respectivamente. A diferença no perfil de dissolução da furosemida em diferentes meios sugere que a velocidade de liberação do fármaco pode ser afetada pelo pH do TGI. A liberação de 85% da quantidade de fármaco em até 15 minutos caracteriza os produtos de liberação imediata que geralmente não apresentam diferenças

significativas de absorção, porém, os resultados obtidos indicam que esses valores podem se alterar devido a variações na constituição e no pH dos líquidos do TGI.

De acordo com os resultados comparativos dos perfis de dissolução dos produtos contendo furosemida obtidos por meio da análise de variância, seguida de comparação do tipo de Bonferonni, não existe diferença estatisticamente significativa entre os perfis de dissolução dos produtos genérico, similar e magistral em relação ao referência, exceto quando o meio utilizado foi tampão acetato pH 4,6, no qual o produto genérico e similar apresentaram diferença significativa em relação ao perfil apresentado pelo referência.

4.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, 2007. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados por ordem de medicamento de referência Atualizada até Diário Oficial da União de 01/10/2007. Disponível em: www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display0110.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Lei n. 9787, de 10 de fevereiro de 1999*. Estabelece o medicamento genérico. *Diário Oficial da União*, Brasília.1999.

BRASIL. *Resolução RDC n.899, de 29 de maio de 2003*. “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento técnico para medicamentos genéricos]. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=> [acesso em: 10 jun 2007].

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. GOODMAN & GILMAN: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: viewpoint and discussion. *J. Chromatogr. B: Biom. Appl.*, v.689, n.1, p.175-180, 1997.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1988. pt.1.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1996. pt.2.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Organização Andrei, 2001. pt.2.

HANG, H.P ; RITTER, J.M. FLOWER,R. *Farmacologia*. 5°ed.Rio de Janeiro,Guanabara Koogan,2001

ISHI, K.; SAITOU, R.; YAMADA, R; ITAI, S.; NEMOTO, M.Novel approach determination of correlation between in vivo and in vitro dissolution using the optimization technique. *Chem Pharm. Bull*, v.44, n.8, p 1550-1555,1996.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica & Clínica* 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. 2003. 117f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PEZOA, R.; CONCHA, A. M.; GAETE, G. Dissolución de formas farmacéuticas sólidas. *Revista del Colegio Químico Farmaceutico*, Santiago, v.46, n. 2, p. 43-51, 1990.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 21, n. 8, p. 905-924, 1995.

UNITED States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF. 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO GERAL

Dentre os fármacos pouco solúveis amplamente utilizados e distribuídos pelo sistema único de saúde tornou-se clara a importância da avaliação biofarmacotécnica *in vitro* e comparação entre produtos genéricos, similares, magistrais e referência contendo carbamazepina (fármaco pouco solúvel e muito permeável – Classe II -SCB) e furosemida (fármaco pouco solúvel e pouco permeável – Classe IV -SCB), devido a relatos sobre a variabilidade terapêutica e a incidência de efeitos adversos observados.

Os métodos espectrofotométricos descritos para quantificação da carbamazepina a 285 nm e para furosemida a 271 nm, além do método cromatográfico para quantificação da carbamazepina em lauril sulfato de sódio a 1% a 210 nm foram validados para quantificação dos fármacos solubilizados nos diferentes meios de dissolução, mostrando-se específicos, precisos e exatos na faixa de concentração de 2 a 30 µg/mL tanto para carbamazepina quanto para furosemida.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros de validação calculados para os métodos espectrofotométrico a 285 nm e cromatográfico a 210 nm para quantificação da carbamazepina solubilizada em meio de dissolução contendo solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 1%.

Todos os produtos avaliados cumpriram os requisitos mínimos de qualidade descritos pela Farmacopéia Brasileira.

A comparação dos perfis de dissolução *in vitro* da carbamazepina em diferentes meios sugere que a liberação do fármaco a partir dos produtos avaliados é afetada em maior extensão pela constituição dos líquidos do TGI que pelas variações no pH do TGI (na faixa de pH de 1,2 a 5,8).

Relatos encontrados na literatura de maior incidência de efeitos adversos relativos ao uso de carbamazepina contida em formulações que se dissolvem *in vitro* mais rapidamente que o medicamento referência, além dos resultados experimentais de dissolução mais rápida do produto similar em relação ao medicamento referência obtidos nos três diferentes meios de dissolução, alertam para os cuidados durante a substituição dos medicamentos contendo carbamazepina.

A diferença nos perfis de dissolução da furosemida contida na mesma formulação em diferentes meios sugere que a liberação do fármaco pode ser afetada pelo pH do TGI.

De acordo com os resultados comparativos dos perfis de dissolução dos produtos contendo furosemida obtidos por meio da análise de variância, seguida de

comparação do tipo de Bonferonni, não existe diferença estatisticamente significativa entre os perfis de dissolução *in vitro* dos produtos genérico, similar e magistral em relação ao referência nos meios avaliados, exceto para aqueles apresentados pelos produtos genérico e similar em tampão acetato pH 4,6 que apresentaram diferença significativa em relação ao referência neste mesmo meio.