



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

ANDRÉA VIEIRA PONTES

**ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DOS FÁRMACOS CAPTOPRIL E
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMERCIALIZADOS NO PROGRAMA
FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL**

FORTALEZA

2009

ANDRÉA VIEIRA PONTES

**ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DOS FÁRMACOS CAPTOPRIL E
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMERCIALIZADOS NO PROGRAMA
FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2009

P858e Pontes, Andréa Vieira

Estudo de equivalência farmacêutica dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol comercializados no programa farmácia popular do Brasil / Andréa Vieira Pontes. – Fortaleza-Ce, 2009.

144 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Controle de Qualidade 2. Preparações Farmacêuticas 3. Anti-hipertensivos 4. Captopril 5. Propranolol I. Moraes Filho, Manoel Odorico de (Orient.) II. Título.

CDD: 615.1

ANDRÉA VIEIRA PONTES

**ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DOS FÁRMACOS CAPTOPRIL E
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMERCIALIZADOS NO PROGRAMA
FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

A transcrição de qualquer trecho deste trabalho é permitida, desde que seja feita conforme com as normas de ética científica.

Aprovada em 27 de julho de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru
Universidade Federal do Ceará-UFC

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos avós, pais e irmão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus.

Ao meu orientador, Professor Dr. Manoel Odorico de Moraes, pela oportunidade, orientação e apoio.

À professora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela co-orientação, pelo aprendizado, apoio e compreensão.

Ao professor Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru, pela análise estatística, pela colaboração, paciência e por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora.

À professora Dra. Gisela Costa Camarão, pelo constante auxílio, amizade e por ter aceitado o convite para participar da banca examinadora.

Ao Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra, pelo aprendizado, carinho e pelas palavras de força nos momentos difíceis.

À Ana Leite, pela amizade e apoio constante.

Ao Dr. Gerson Pianetti da Faculdade de Farmácia da UFMG, pela colaboração na realização deste trabalho.

Aos meus avós, pelo exemplo de vida, apoio e estímulo.

Aos meus pais, Osvaldo e Raquel, pelo constante apoio e amor, por tornarem meus sonhos possíveis.

Ao meu irmão Osvaldo Neto, pelo carinho e amizade.

Aos amigos da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC), Demétrius, Ismenia, André, Jonaina, Valden, Joelma, Ismael, Gilmara, Luciana, Patrícia, Maria Teresa, Fábila, Flávia, Adelânia, Raimundo, Evanir e Paulo, pela ajuda e pelos dias agradáveis.

Às amigas Ana Paula e Deysi.

À Aura Rhanes, secretária do Programa de Pós-graduação em Farmacologia – UFC.

Aos estagiários e amigos do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos da UFMG, em especial a Isabela César e Fernando Nogueira, pela inestimável ajuda na execução deste trabalho.

Aos Professores da Pós-Graduação em Farmacologia pelos ensinamentos e aperfeiçoamento científico.

Aos funcionários da UNIFAC e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC.

Ao Programa Estudante Convênio - PEC-PG, CAPES, CNPq, FINEP, UNIFAC-HM e Instituto Claude Bernard, pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

*“Da terra, Deus criou os remédios, e o
homem de bom senso não os despreza.”*

Ecl. 38, 4-5

RESUMO

ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DOS FÁRMACOS CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMERCIALIZADOS NO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL. Andréa Vieira Pontes. Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, Fortaleza, 2009.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*. No Brasil, os medicamentos alopáticos são divididos em três categorias quanto ao registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária: medicamentos novos, medicamentos similares e medicamentos genéricos. A legislação atual dispõe que para o registro de novos medicamentos genéricos e similares é necessária a comprovação da equivalência farmacêutica e a bioequivalência em relação ao medicamento de referência. Produtos registrados antes de 2003 têm um período de adaptação garantido, de modo que os resultados dos testes de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução sejam incluídos ao seu registro até 2014. O Programa Farmácia Popular do Brasil é uma nova política de Assistência Farmacêutica, dentro do Sistema Único de Saúde que tem como objetivo facilitar o acesso da população aos medicamentos considerados básicos e essenciais, diminuindo assim, o impacto dos preços dos medicamentos no orçamento familiar. O objetivo deste trabalho foi avaliar a Equivalência Farmacêutica de comprimidos de Captopril 25 mg e Cloridrato de Propranolol 40 mg comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil, comparando-o com medicamentos de Referência e Genérico, visando discutir a importância da qualidade dos medicamentos para a saúde pública. Realizaram-se testes físicos e físico-químicos como: identificação, determinação de peso, desintegração, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo, pureza e perfil de dissolução, segundo a Farmacopéia Brasileira, 4ª edição. Os resultados indicaram uma baixa dureza nos comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmácia Popular. Os perfis de dissolução, analisados por ANOVA e teste de Tukey demonstraram diferenças significativas ($p < 0,001$) entre os perfis de dissolução da Farmácia popular em relação ao Genérico e Referência nos tempos avaliados dos dois fármacos em estudo. Compararam-se os perfis de dissolução dos comprimidos da Farmácia Popular com os medicamentos Referência e Genérico através da Eficiência de Dissolução (ED%). A extensão do fármaco dissolvido do medicamento Farmácia Popular foi significativamente menor ($P < 0,001$) do que o Referência para Captopril e Propranolol. O Captopril da Farmácia Popular, apesar de ter cumprido as exigências da legislação, foi reprovado no ensaio de ED%. Portanto, os comprimidos de Cloridrato de Propranolol e Captopril da Farmácia Popular não foram considerados equivalentes farmacêuticos em relação aos medicamentos Referência e Genérico.

Palavras-chave: Controle de Qualidade, Preparações Farmacêuticas, Anti-hipertensivos, Captopril, Propranolol.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF CAPTOPRIL AND PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS SOLD IN THE POPULAR PHARMACY PROGRAM IN BRAZIL. Andréa Vieira Pontes. Supervisor: PhD Manoel Odorico de Moraes Filho. Dissertation presented for the degree of Master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology. Faculty of Medicine. Federal University of Ceara, 2009.

The pharmaceutical equivalence between two medicines is based on the confirmation that both contain the same active drug on the same dosage and dosage form, which is assessed by *in vitro* tests. In Brazil, the National Health Surveillance Agency defines that allopathic medicines can be registered in three categories: innovator, generic and similar drugs. The actual legislation determines that to register new generic and similar medicines it is necessary to prove its pharmaceutical equivalence and bioequivalence with a reference drug. Products registered before 2003 have until 2014 to present these equivalence results. The Popular Pharmacy Program in Brazil is a new strategy of pharmaceutical assistance of the Health System with the purpose to facilitate the population's access to medicines considered basic and essential, lowering the price impact of these medicines in the family budgets. The objective of this study was to assess the pharmaceutical equivalence of captopril 25 mg and propranolol hydrochloride 40 mg tablets sold in the Popular Pharmacy Program in Brazil, comparing them to a reference and generic drug, debating the importance of the quality of drugs for the public health. Physical and physicochemical tests such as identification, weight variation, disintegration, hardness, friability, purity, dosage, content uniformity, and dissolution profile, were performed according to the Brazilian Pharmacopeia 4th edition. The results showed a low hardness of propranolol hydrochloride tablets originated from the Popular Pharmacy Program. The dissolution profiles analysed by analysis of variance (ANOVA) and Tukey test demonstrated significant differences between the dissolution profiles of both drugs originated from the Popular Pharmacy Program and their respective reference and generic drugs ($p < 0,001$). The dissolution profiles were compared by the Dissolution Efficiency method. The extension of the active drug dissolved from the Popular Pharmacy medicine was significantly lower than the dissolution from the reference and generic drugs ($P < 0,001$) for both captopril and propranolol hydrochloride. Even though captopril would fulfill the requirements of the National Health Surveillance Agency to be considered equivalent, it was not approved on the dissolution efficiency test. Therefore, the assessed tablets originated from the Popular Pharmacy Program in Brazil were not considered pharmaceutical equivalents when compared to their respective reference and generic drugs.

Keywords: Quality Control, Pharmaceutical Preparations, Antihypertensive Agents, Captopril, Propranolol.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Fórmula estrutural do captopril.....	39
FIGURA 2	Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol.....	41
FIGURA 3	Amostras de captopril 25 mg utilizados no estudo e seus respectivos número de lote, datas de fabricação e validade.....	51
FIGURA 4	Amostras de cloridrato de propranolol 40 mg utilizados no estudo e seus respectivos número de lote, datas de fabricação e validade.	52
FIGURA 5	Durômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Captopril e Cloridrato de Propranolol.....	57
FIGURA 6	Friabilômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Captopril e Cloridrato de Propranolol.....	58
FIGURA 7	Aparelho utilizado nos testes de desintegração de comprimidos e cápsulas.....	59
FIGURA 8	Esquema gráfico do ensaio do perfil de dissolução.....	65
FIGURA 9	Identificação das amostras de Captopril por Cromatografia em Camada Delgada.....	71
FIGURA 10	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg – Farmácia Popular.....	73
FIGURA 11	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg– Genérico.....	73
FIGURA 12	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg – Referência.....	74
FIGURA 13	Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Farmácia Popular.....	76

FIGURA 14	Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Genérico.....	76
FIGURA 15	Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Referência.....	77
FIGURA 16	Teor de captopril obtido no ensaio de doseamento com comprimidos de 25 mg para os três produtos analisados.....	78
FIGURA 17	Cromatograma da solução padrão utilizada no ensaio de pureza e doseamento, contendo captopril e dissulfeto de captopril.....	79
FIGURA 18	Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de captopril no teste de dissolução utilizando-se HCl 0,1M como solvente.....	80
FIGURA 19	Perfil de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	82
FIGURA 20	Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	83
FIGURA 21	Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.	84
FIGURA 22	Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	85

FIGURA 23	Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	86
FIGURA 24	Placa cromatográfica após desenvolvimento do cromatograma e revelação da placa cromatográfica.....	87
FIGURA 25	Soluções contendo comprimidos pulverizados de cloridrato de propranolol acidificadas tratadas com nitrato de prata SR.....	88
FIGURA 26	Soluções contendo comprimidos pulverizados de cloridrato de propranolol acidificadas tratadas com nitrato de prata SR após adição de ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6M.....	88
FIGURA 27	Espectro de absorção no ultravioleta na faixa de 250 a 350 nm das soluções a 0,004% dos produtos contendo cloridrato de propranolol em metanol.....	89
FIGURA 28	Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Farmácia Popular.....	90
FIGURA 29	Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Genérico.....	90
FIGURA 30	Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Referência.....	91
FIGURA 31	Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Farmácia Popular.....	93
FIGURA 32	Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Genérico.....	93
FIGURA 33	Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Referência.....	94

FIGURA 34	Teor de propranolol obtido no ensaio de doseamento com comprimidos de 40 mg para os três produtos analisados.....	95
FIGURA 35	Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de cloridrato de propranolol no teste de dissolução utilizando-se HCl 1% como solvente.....	97
FIGURA 36	Perfil de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	99
FIGURA 37	Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	100
FIGURA 38	Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	101
FIGURA 39	Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	102
FIGURA 40	Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa às amostras de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular.....	103

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Substâncias Químicas de Referência Captopril e Cloridrato de Propranolol, com seus respectivos teores, lotes e fornecedores.....	50
QUADRO 2	Limites de aceitação de comprimidos no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas.....	57
QUADRO 3	Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Captopril.....	66
QUADRO 4	Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Propranolol.....	67

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Valores de tempo de retenção do pico principal obtidos no ensaio de doseamento do captopril dos três produtos analisados e na solução padrão.....	72
TABELA 2	Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Captopril 25 mg e suas respectivas especificações, descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.....	75
TABELA 3	Teor médio das dez unidades, valores máximo e mínimo e DPR obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo para a três apresentações farmacêuticas contendo captopril 25 mg analisadas.....	77
TABELA 4	Teor e DPR obtidos no ensaio de doseamento para a três apresentações farmacêuticas contendo captopril 25 mg analisadas.....	78
TABELA 5	Resultados obtidos no ensaio de pureza do fármaco captopril através do método de cromatografia líquida de alta eficiência.....	79
TABELA 6	Absorvâncias das soluções preparadas com captopril SQR obtidas para a curva de calibração.....	80
TABELA 7	Valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Farmácia Popular, Genérico e Referência.....	81
TABELA 8	Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo cloridrato de propranolol 40 mg e suas respectivas especificações, descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.....	92

TABELA 9	Teor médio das dez unidades, valores máximo e mínimo e DPR obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo para a três apresentações farmacêuticas contendo propranolol 40 mg analisadas.....	94
TABELA 10	Teor e DPR obtidos no ensaio de doseamento para a três apresentações farmacêuticas contendo propranolol 40 mg analisadas.....	96
TABELA 11	Absorvâncias das soluções preparadas com cloridrato de propranolol SQR obtidas para a curva de calibração..	96
TABELA 12	Valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de cloridrato de propranolol provenientes de três fontes: Farmácia Popular, Genérico e Referência.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
<	Maior que
>	Menor que
°C	Grau centigrado
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área Sobre a Curva
BPF	Boas práticas de fabricação
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDER/FDA	<i>Center of Development and Evaluation Research</i>
CIVIV	Correlação <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i>
CLAE	Cromatografia em fase líquida de alta eficiência
CV	Coeficiente de variação
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DPR	Desvio Padrão Relativo
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ED%	Eficiência de Dissolução
EMEA	Agência Européia para Avaliação de Produtos Medicinais
EQFAR	Centros de Equivalência Farmacêutica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – EUA
g	Gramas
IC	Intervalo de confiança
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
L	Litro
M	Molaridade
mg	Miligrama

Min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
N	Newton
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPS	Organização Pan-Americana de Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
POP	Procedimento Operacional Padrão
REBLAS	Rede Brasileira de Laboratórios de Saúde Pública
RPM	Rotações por minuto
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SNC	Sistema Nervoso Central
SQR	Substância química de referência
TGI	Trato gastrointestinal
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> ; Farmacopéia Americana
UV	Ultravioleta
µL	Microlitro
VIS	Visível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
1.1. Equivalência Farmacêutica.....	22
1.1.1. Controle de Qualidade de Medicamentos	24
1.1.2. Dissolução de Medicamentos.....	27
1.1.3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica	31
1.2. Medicamentos no Brasil.....	33
1.3. Programa Farmácia Popular do Brasil.....	36
1.4. Fármacos Anti-hipertensivos.....	37
1.4.1. Captopril.....	39
1.4.2. Cloridrato de Propranolol	41
1.5. Relevância e Justificativa	44
2. OBJETIVOS	48
2.1. Geral.....	48
2.2. Específicos.....	48
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
3.1. Materiais	50
3.1.1. Substâncias Químicas de Referência (SQR).....	50
3.1.2. Amostras	50
3.1.3. Reagentes	52
3.1.4. Equipamentos.....	53
3.2. Métodos	54
3.2.1. Identificação.....	54
3.2.1.1. Identificação de Captopril.....	54
3.2.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada.....	54
3.2.1.1.2. Tempos de Retenção dos Picos Cromatográficos.....	55
3.2.1.2. Identificação do Cloridrato de Propranolol	55
3.2.1.2.1. Cromatografia em Camada Delgada	55
3.2.1.2.2. Reações do Íon Cloreto	56
3.2.1.2.3. Espectro de Absorção no Ultravioleta.....	56
3.2.2. Determinação de Peso	56
3.2.3. Dureza.....	57
3.2.4. Friabilidade	58
3.2.5. Tempo de Desintegração	59
3.2.6. Doseamento do Captopril	60
3.2.7. Doseamento do Cloridrato de Propranolol	61
3.2.8. Uniformidade de Doses Unitárias	61
3.2.8.1. Captopril.....	62
3.2.8.2. Cloridrato de Propranolol	62

3.2.9. Ensaio de Pureza - Captopril	63
3.2.10. Ensaio de Pureza - Cloridrato de Propranolol.....	63
3.2.11. Perfil de Dissolução	64
3.2.11.1. Captopril.....	66
3.2.11.2. Cloridrato de Propranolol	67
3.2.11.3. Cálculo das Concentrações e Comparação do Perfil de Dissolução.....	68
3.2.12. Análise Estatística	69
4. RESULTADOS	71
4.1. Equivalência Farmacêutica de Captopril	71
4.1.1. Identificação.....	71
4.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada	71
4.1.1.2. Tempos de Retenção dos Picos Cromatográficos	72
4.1.2. Características Físicas e Físico-Químicas	72
4.1.3. Doseamento	78
4.1.4. Ensaio de Pureza	79
4.1.5. Perfil de Dissolução	80
4.2. Equivalência Farmacêutica de Propranolol.....	86
4.2.1. Identificação.....	86
4.2.1.1. Cromatografia em Camada Delgada	86
4.2.1.2. Reações de Íons Cloreto.....	87
4.2.1.3. Espectro de Absorção no Ultravioleta.....	89
4.2.2. Características Físicas e Físico-Químicas	89
4.2.3. Doseamento	95
4.2.4. Ensaio de Pureza.....	96
4.2.5. Perfil de Dissolução	96
5. DISCUSSÃO.....	105
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	118
7. CONCLUSÃO.....	121
8. REFERÊNCIAS	122
9. GLOSSÁRIO	135
ANEXO A.....	136
ANEXO B.....	139

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Equivalência Farmacêutica

Há milhares de princípios ativos e associações no mercado de medicamentos e novas opções são oferecidas aos profissionais prescritores diariamente, dificultando a escolha do medicamento mais adequado para o paciente, sendo necessária a identificação dos medicamentos disponíveis e avaliação do melhor custo-benefício para o paciente (RUMEL, 2006).

A intercambialidade inclui a escolha de um medicamento entre dois ou mais para os mesmos fins terapêuticos ou profiláticos. Esta intercambialidade entre medicamentos baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos, ou seja, tais medicamentos apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar eventos adversos (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

A equivalência terapêutica é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade (PUGENS *et al.*, 2008).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação *in vitro* de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Trata-se do desenvolvimento de estudos comparativos da qualidade, visando dar subsídios para determinação da intercambialidade. Pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre dois medicamentos (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Os medicamentos 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).

Contudo, a equivalência farmacêutica não garante a bioequivalência dos medicamentos, pois esta não necessariamente acarreta equivalência terapêutica, tendo em vista que as diferenças nos excipientes e/ou no processo de fabricação podem conduzir a diferenças no desempenho do produto. A eficácia e segurança de um medicamento intercambiável devem estar asseguradas e demonstradas por meio de ensaios laboratoriais de natureza “*in vitro*” e “*in vivo*” (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

De acordo com o *Food Drug Administration* (FDA), equivalentes farmacêuticos são aqueles produtos que têm a mesma substância ativa, na mesma quantidade, com forma farmacêutica, via de administração e rotulagem similares. Eles também devem atender aos mesmos padrões de qualidade, como aqueles existentes na *United States Pharmacopeia* (USP), e serem produzidos segundo as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação - BPF (FDA, 1997).

A legislação brasileira dispõe que, para um medicamento ser registrado como similar ou genérico é necessário que seja comprovada a equivalência farmacêutica e a bioequivalência em relação ao medicamento de referência, indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Resolução nº 310, de 1º de setembro de 2004, que estabelece o “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução” (BRASIL, 2004; MONTEIRO *et al.*, 2005). A Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007, dispõe sobre o registro de medicamento similar e estabelece que sejam necessários estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa para este grupo de medicamentos. Produtos registrados antes de 2003 têm um período de adaptação garantido, de modo que os resultados dos testes de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução sejam incluídos ao seu registro até 2014 (VALENTE, 2006). No caso de fármacos que apresentam polimorfismo, informações, metodologias analíticas adotadas e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfismos do fármaco serão exigidos (BRASIL, 2007).

De acordo com Storpirtis (1999), o medicamento de referência é o medicamento inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto, com eficácia e segurança comprovadas através de ensaios clínicos.

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos, entre o medicamento candidato a genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS-ANVISA). Os medicamentos teste e referência devem cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira, além do ensaio de perfil de dissolução, com o objetivo de verificar a conformidade das preparações de acordo com as especificações estabelecidas e assegurar a segurança e eficácia de tais medicamentos (BRASIL, 2004; STORPIRTIS, 1999).

1.1.1. Controle de Qualidade de Medicamentos

O controle de qualidade sempre esteve presente na indústria farmacêutica, visto o alto padrão de qualidade que os produtos farmacêuticos devem possuir (Watson, 2003). De acordo com o conceito atual de Controle Total de Qualidade, a qualidade é algo que se constrói durante todo o processo de fabricação de um medicamento, e não apenas alcançada por inspeção do produto final (Pinto *et al.*, 2000).

A determinação da qualidade de medicamentos é um fato extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até tornar-se um problema de saúde pública (PUGENS *et al.*, 2008).

Tem-se verificado que a eficácia clínica de uma preparação farmacêutica não é atribuída somente à atividade intrínseca da substância ativa. Os componentes da formulação e os processos de fabricação podem afetar o comportamento do medicamento no organismo, dando origem a casos de ineficácia e de intoxicações (STORPIRTIS, 1994).

O medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Dentre as formas farmacêuticas de uso oral, as formas farmacêuticas sólidas, particularmente os comprimidos, têm merecido destaque pela possibilidade de apresentarem problemas de biodisponibilidade (CARPENTIERI; SAYURI; GOMES, 2008). Tais formas farmacêuticas, apesar de serem de administração cômoda ao paciente, necessitam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo razoável, em seu sítio de absorção no trato gastrointestinal. Para tanto, é necessário que se verifiquem e se controlem diversos fatores tecnológicos envolvidos na sua produção (SHEKUNOV; YORK, 2000).

Os comprimidos são as formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). A forma farmacêutica comprimido exibe uma série de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos e têm, por isso, maior divulgação em relação às outras. Apresentam menor custo em relação às outras formas farmacêuticas, possuem conservação mais garantida e maior estabilidade. São as formas farmacêuticas sólidas de maior popularidade, pois resumem as vantagens de facilidade de administração, além de permitir segurança na dosagem (BANKER; ANDERSON, 2001).

Essas formas de medicamentos podem sofrer variações entre si em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do modo de fabricação e da finalidade de sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). Além de padrões uniformes de peso, conteúdo, aparência e diâmetro, os comprimidos devem possuir adequada dureza (resistência mecânica à ruptura) para garantir a apropriada segurança e eficácia. Outra propriedade importante é sua capacidade de desintegração, ou seja, quando em contato com os líquidos orgânicos devem se desagregar em partículas menores. Esta propriedade representa um grande paradoxo na formulação de comprimidos de liberação convencional, pois os mesmos devem apresentar dureza suficiente para resistir aos processos rigorosos de embalagem e transporte e, em paralelo, devem se

desintegrar rapidamente quando administrados, promovendo a liberação do fármaco. Contudo, a propriedade mais significativa, entre todas, é a dissolução, pois o fármaco só poderá ser absorvido se encontrar-se dissolvido nos líquidos do TGI. (FERRAZ, 1997; AULTON, 1996; HIGUCHI *et al.*, 1963).

Para garantir a eficácia clínica do tratamento e a segurança do paciente, é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na velocidade e quantidade adequada, já que a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito da sua dissolução. Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

A eficácia clínica de um medicamento após a sua administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores: (i) fatores inerentes ao fármaco, (ii) fatores inerentes à forma farmacêutica, (iii) fatores fisiológicos (absorção, metabolização no trato gastrointestinal ou formação de complexos não absorvíveis, eficiência do transporte através da parede do trato gastrointestinal na direção apical para basal, metabolização e/ou eliminação durante o seu trajeto para a circulação sanguínea sistêmica), (iv) outros fatores externos como alimentação do paciente e a administração concomitante de outros medicamentos (DRESSMAN *et al.*, 1998; DE LA CRUZ *et al.*, 2000; BAYOMI; SUMAYEH; EL HELW, 2001).

Dentre os fatores inerentes ao fármaco, a solubilidade pode ser limitante para o processo de absorção de fármacos e comprometer a sua biodisponibilidade. O controle dos fatores que alteram a dissolução de fármacos é fundamental para garantir a manutenção da qualidade dos produtos disponibilizados à população. Entre os que alteram a solubilidade de fármacos, destaca-se a ocorrência de polimorfismo, que pode alterar as propriedades físicas dos mesmos, levando a alterações no processo de absorção que podem resultar em falha terapêutica ou toxicidade, representando um alto risco sanitário ao usuário. O polimorfismo é definido como a tendência de uma substância em se cristalizar em diferentes estados cristalinos. Este fenômeno é muito comum em algumas classes de medicamentos como barbitúricos, sulfonamidas e esteróides, entre outros (GIRON, 1995).

As propriedades químicas das diferentes formas polimórficas de uma substância são idênticas, mas o mesmo não ocorre com suas propriedades físicas que são essenciais para que um princípio ativo atinja níveis terapêuticos no organismo. Formas polimórficas apresentam as mesmas propriedades físicas, nos estados líquido e gasoso, mas no estado sólido podem apresentar diferenças em propriedades como solubilidade, ponto de fusão, calor de fusão, índice de refração, densidade, condutividade, difração de raios-X, espectro molecular, dureza, cristalinidade, cor, estabilidade, higroscopicidade, perfil de dissolução e reações do estado sólido (GIRON, 1995; BOTTOM, 1999).

1.1.2. Dissolução de Medicamentos

Dissolução pode ser definida de forma simplificada como processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução nada mais é que um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. No Brasil, os ensaios de dissolução passaram a ser exigidos para o registro de medicamentos a partir de 1999, com a introdução dos medicamentos genéricos (MARCOLONGO, 2003).

As velocidades de desintegração e dissolução dos comprimidos podem ser influenciadas pelos seguintes fatores: concentração e característica do fármaco, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, tensoativos, resinas para revestimento, bem como a força de compressão, que reduz efetivamente a área de superfície de contato (AULTON, 1996; ANSEL, 1995).

Tais características inerentes ao fármaco (tamanho e porosidade da partícula, dispersabilidade e solubilidade no meio de dissolução), bem como a natureza dos excipientes que compõem a formulação e as técnicas de fabricação empregada na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (CRUZ *et al.*, 2005).

Testes de dissolução *in vitro* são importantes ferramentas de controle de qualidade em diferentes estágios do ciclo de vida de um medicamento. Nos primeiros estágios do desenvolvimento farmacotécnico, esses testes são úteis para

identificar variáveis críticas na produção, escolher entre diferentes formulações, aperfeiçoá-las e fazer avaliações de risco, como no caso de formas de liberação controlada. Durante a fase de produção são importantes para liberação dos lotes e testes de estabilidade, uma vez que, dentro de certos limites, as características de dissolução de um produto devem manter-se constantes durante todo o período de validade do mesmo. Também são muito apropriados para avaliar o impacto de certas mudanças, como equipamento ou local de fabricação (MARCOLONGO, 2003).

A utilização dos ensaios de dissolução *in vitro* para estabelecer a bioequivalência de fármacos, pelos diferentes fabricantes, vem sendo estudada desde os anos 50 (MANADAS, 2002). O estudo do processo de dissolução *in vitro*, empregando-se o teste de dissolução e perfil de dissolução, tem sido utilizado como parâmetro crítico para determinar o desempenho e definir a qualidade da forma farmacêutica, servindo também como indicador preditivo da velocidade de absorção. A possibilidade de correlacionar os dados *in vitro* e *in vivo* é de valor inestimável para definir a qualidade biofarmacêutica de um medicamento (ARANCIBIA, 1991).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo* (BRASIL, 2004). Tais formas farmacêuticas possuem características que podem afetar a dissolução e comprometer a bioequivalência (PUGENS, 2008). Esta capacidade é avaliada principalmente através de estudos de perfil de dissolução, o que permite avaliar como ocorre a liberação de um fármaco através de um intervalo de tempo pré-determinado (STORPIRTIS, 1999).

Na maioria dos casos há a comparação de um lote de referência com um lote teste. No teste de dissolução, a porcentagem de fármaco dissolvido é medida em determinados tempos de coleta. Entretanto, a avaliação de vários pontos, ou seja, do perfil de dissolução completo, é mais conclusiva em relação à dissolução em único ponto (ADAMS *et al.*, 2001).

Para obtenção do perfil de dissolução, várias coletas do meio de dissolução devem ser realizadas, em tempos adequados, determinando-se a percentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. É importante empregar um método para quantificação do fármaco previamente desenvolvido e validado. A partir da curva resultante pode-se determinar a cinética do processo de dissolução, bem como calcular diversos parâmetros, tais como: tempo de latência da forma farmacêutica (tempo para o início do processo de desagregação) e a eficiência de dissolução (CÁRCAMO, 1992; FERRAZ; CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 1998; PORTA; YAMAMICHI; STORPIRTIS, 2002).

Entretanto, o fato de se obter semelhança entre os perfis de dissolução *in vitro* não garante que os produtos serão bioequivalentes. Em alguns casos, um medicamento pode ter comprovada a equivalência farmacêutica em relação à referência, apresentar perfil de dissolução considerado semelhante à referência e, mesmo assim, não passar pelo teste de bioequivalência *in vivo* (MARQUES, 2004).

Os vários métodos propostos para a realização da comparação de perfis de dissolução podem ser classificados em duas categorias: modelo independente e modelo dependente. Os primeiros podem ainda ser divididos em procedimentos baseados na ANOVA (análise de variância), testes de razão (razão de porcentagem dissolvida, área sob a curva ou tempo de dissolução médio) ou testes combinados (fatores f_1 e f_2 e índices de Rescigno). Alguns métodos modelo dependentes aplicáveis à comparação de perfis de dissolução são ordem zero, primeira ordem, Hixson-Crowell, Higushi, quadrático, Weibull, Gompertz, Baker-Lonsdale, Korsmeyer-Peppas e modelos de logística, a partir dos quais se pode construir um intervalo de confiança (POLLI, 1996; COSTA, 2001).

Os modelos baseados na ANOVA utilizam os dados de dissolução na sua forma original ou como uma transformação simples e sua análise é capaz de mostrar diferenças estatísticas de nível (tamanho) e formato (paralelismo). Os demais métodos modelo independentes também utilizam os dados na sua forma original. Já os métodos modelo dependentes são baseados em funções matemáticas diferentes, sendo que, após a seleção de uma função adequada, os perfis de dissolução são avaliados dependendo dos parâmetros derivados do modelo (YUKSEL, 2000; ADAMS, 2001).

De modo geral, acredita-se que os métodos estatísticos baseados na ANOVA, apesar de terem aplicação mais complexa, fornecem os melhores resultados (SATHE, 1996; YUKSEL, 2000; ADAMS, 2001).

Dentre todos os métodos propostos em literatura para realização da comparação dos perfis de dissolução, julga-se que os fatores de semelhança, f_1 e diferença, f_2 , são os de mais fácil aplicação e interpretação. Por esta razão, vários órgãos regulatórios, como o FDA, ANVISA e EMEA os adotaram como indicativos da semelhança entre perfis de dissolução. São, na realidade, duas equações que avaliam a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo entre um produto teste e outro de referência (MOORE, 1996).

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 (BRASIL, 2004):

$$F_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right] \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

O fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0,5} \right] \times 100 \right\}$$

Onde:

n = número de tempos de coleta;

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

T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t .

O procedimento consiste em determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada e calcular os fatores f_1 e f_2 utilizando as equações. Devem-se empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta. Quando possível, incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15

minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos (BRASIL, 2004).

Para considerar que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, o valor de f_1 deve estar situado entre 0 e 15 e o valor de f_2 deve estar entre 50 e 100 (BRASIL, 2004).

Apesar de muito fácil de aplicar, esse método (principalmente f_2) está sujeito a críticas, especialmente por parte de estatísticos, que julgam os critérios de aceitação muito amplos, o que faz com que o método seja excessivamente liberal em concluir pela semelhança de perfis e pouco discriminativo (LIU, 1997).

Outra forma útil para fazer comparações é utilizar o parâmetro eficiência de dissolução, que pode ser definida como a área sob a curva até um tempo t , expressa como porcentagem 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. O conceito de eficiência de dissolução apresenta algumas vantagens. A primeira é que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações. A segunda é que esses dados podem estar teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. Isto, caso se assuma que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI. Parece razoável que, uma vez que a biodisponibilidade *in vivo* é estimada por integração da área sobre a curva de concentrações plasmáticas, os resultados da dissolução *in vitro* sejam expressos da mesma forma (KHAN, 1975). Entretanto, já foi possível demonstrar que a associação entre os dados de eficiência de dissolução e biodisponibilidade não é tão simples como se imaginava (VAUGHAN, 1976).

1.1.3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Os fatores que afetam a desintegração, dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade, podem ser resumidos em: fatores fisiológicos relacionados ao

TGI, características físico-químicas do fármaco e influência da forma farmacêutica e seus excipientes (AULTON, 1996; SHARGEL & YU, 1993).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) fundamenta-se na absorção de fármaco através da membrana intestinal, a uma velocidade que é proporcional à sua concentração na superfície da membrana, sendo a dissolução “*in vivo*” um fator crítico neste processo (AMIDON *et al.*, 1995; BARRETO *et al.*, 2000)

Quando esse sistema é combinado aos ensaios de dissolução, há uma ampla cobertura dos fatores que governam a razão e extensão da absorção de um ativo em uma forma oral sólida; dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal são consideradas (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos, eles podem ser classificados conforme o seguinte SCB recomendado na literatura (AMIDON *et al.*, 1995):

CLASSE I: Alta solubilidade e alta permeabilidade

CLASSE II: Baixa solubilidade e alta permeabilidade

CLASSE III: Alta solubilidade e baixa permeabilidade

CLASSE IV: Baixa solubilidade e baixa permeabilidade

No caso de fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade (Classe II), a dissolução do fármaco pode ser um fator limitante da velocidade de absorção do fármaco e pode se realizar uma correlação *in vitro/in vivo*. Recomenda-se um perfil de dissolução em vários meios para os produtos dessa Classe. No caso de fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade (Classe III), a permeabilidade é o fator de controle da velocidade e torna-se limitada uma correlação *in vitro/in vivo*, segundo as velocidades relativas de dissolução e trânsito intestinal. Os fármacos da Classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) apresentam problemas significativos para a absorção do fármaco (FDA, 1997).

Problemas de biodisponibilidade com determinados fármacos podem ser reflexo de que a absorção ocorre durante um período de tempo limitado após a ingestão, o que implica, igualmente, que o processo de dissolução no trato

gastrointestinal (TGI) seja limitado pelo tempo, devendo assim, ser estudado o tempo crítico para se atingir percentagem ótima de fármaco dissolvido no local de absorção (AMIDON *et al.*, 1995; PANCHAGNULA, THOMAS, 2000; BARRETO *et al.*, 2002).

1.2. Medicamentos no Brasil

No Brasil, os gastos com saúde representam o quarto maior grupo de despesas familiares, sendo o primeiro habitação. Dentre estes gastos, 66 - 70% das despesas familiares se devem aos medicamentos e planos de saúde. A população carente gasta mais com medicamentos quando comparada à parcela mais rica que direciona recursos também para o pagamento dos planos de saúde (SILVEIRA *et al.*, 2002).

É do conhecimento geral que os países mais pobres não fazem parte do mercado de medicamentos na forma como este está estabelecido nos países desenvolvidos, sendo necessária a existência do compromisso público e de uma intervenção governamental, a fim de que seja assegurado o acesso igualitário e universal às ações de assistência à saúde entre as quais se inclui a assistência farmacêutica (KING, 2002).

Os medicamentos alopáticos podem ser divididos em três categorias quanto ao registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária: medicamentos novos, medicamentos similares e medicamentos genéricos. Os medicamentos novos são os inovadores e que apresentam no momento do primeiro registro dados clínicos de segurança e eficácia, sendo utilizados como referência para os demais. Os medicamentos similares são aqueles que contêm o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho, forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999).

O medicamento genérico é similar a um produto de referência, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou

renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (BRASIL, 1999) e devem apresentar provas de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade (STORPIRTIS, 2004).

Os medicamentos similares foram instituídos pela promulgação da Lei nº 6360/76, época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro (BRASIL, 1976). São medicamentos-cópias existentes antes da Lei dos Genéricos (1999) que, a partir de maio de 2003, devem se assemelhar a genéricos, mediante apresentação dos mesmos testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade no momento de renovação do registro. A renovação deve ser feita a cada cinco anos, no aniversário do registro do produto (RUMEL, 2006).

Tanto os medicamentos inovadores quanto os genéricos e similares podem sofrer modificações no processo de fabricação, nos componentes ou na composição após sua colocação no mercado. Para ambas as categorias de produtos, é necessário demonstrar que são mantidas as mesmas características de desempenho e qualidade que o produto utilizado nos ensaios clínicos. As farmacopéias Americana e Brasileira publicaram monografias contendo os requisitos de qualidade de fármacos, excipientes e formas farmacêuticas. Isso se aplica tanto para inovadores quanto genéricos e garante que a mesma qualidade seja fornecida em todos os produtos disponíveis no mercado (STORPIRTIS, 1993).

A legislação em vigor não exige que a formulação e o processo de fabricação sejam idênticos, devido ao emprego de diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas por distintos fabricantes. Essas diferenças, porém, não devem comprometer a bioequivalência entre esses produtos (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

A Portaria nº. 3.916/98 aprova a Política Nacional de Medicamentos que tem por objetivo garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, propiciar o uso racional dos mesmos e o acesso universal e igualitário aos medicamentos essenciais. Para o alcance dessas metas, sucintamente, tem-se o

propósito de estabelecer a relação de medicamentos essenciais, reorientação da assistência farmacêutica, estímulo à produção de medicamentos pelos laboratórios oficiais e a sua regulamentação sanitária. A Política Nacional de Medicamentos propõe mudanças que poderão atender aos interesses dos usuários desses produtos. Uma dessas propostas é o estímulo à produção de medicamentos genéricos pelas indústrias nacionais a fim de diminuir os gastos com a aquisição de fármacos, promover a concorrência entre os produtos já existentes no mercado e promover o uso racional dos medicamentos a partir de ações junto ao médico, ao farmacêutico e à sociedade (BRASIL, 1998).

Uma pesquisa realizada em 2001 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2001), revelou que do total de 2.200 entrevistados, 46% adquirem medicamentos via receita médica, porém, destes, 80% continham medicamentos prescritos segundo o seu nome de marca comercial em detrimento dos 9% que continham somente o medicamento genérico. Nesta mesma pesquisa, 51% do total de consumidores nunca obtiveram informação a respeito do medicamento genérico pelo seu médico.

A Lei nº. 9.787/99 que regulamenta os medicamentos genéricos e que contempla a expansão do acesso por parte da população a medicamentos seguros, eficazes, com qualidade e baixo custo, foi finalmente aprovada e a partir daí vem sendo implementada. A redução do preço final é possível, pois as indústrias produtoras de medicamentos genéricos não investem em propaganda em proporção similar àquela dos produtos de marca, além de não necessitarem realizar ensaios clínicos já feitos pelas indústrias detentoras das patentes (MEADOWS, 2003). Tal fato culmina com a diminuição do preço final nas farmácias da rede privada e dos gastos com medicamentos por parte da rede pública de saúde, com a consequente racionalização de recursos dos programas de assistência farmacêutica oficiais (ROCHA *et al.* 2007).

Por gerar polêmicas em torno da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, a Lei nº. 9.787/99, logo depois de iniciada sua implementação, passou a ser combatida pelas indústrias fabricantes de produtos de marca que objetivam manter o monopólio e a hegemonia das marcas comerciais. Para superar tal monopólio dos titulares das patentes e estabelecer uma competição no mercado,

via medicamentos genéricos, faz-se necessário o fortalecimento da política de genéricos a partir do compromisso dos atores sociais – profissionais de saúde, população e Estado – na divulgação das informações sobre as especialidades genéricas (GARATINNI, 2000).

A lei dos genéricos obriga que as aquisições de medicamentos e as prescrições médicas, no âmbito do SUS, adotem a denominação do princípio ativo; que, nas compras do SUS, dê-se preferência ao medicamento genérico quando houver igualdade de preço e demais condições de aquisição; obriga a ANVISA a editar, periodicamente, a relação dos genéricos já registrados no país. No que tange aos medicamentos similares, a ANVISA vetou, a partir de setembro de 2002, a comercialização daqueles cujas embalagens apresentassem apenas o nome do princípio ativo (QUENTAL *et al.*, 2008).

1.3. Programa Farmácia Popular do Brasil

O programa Farmácia Popular do Brasil, do Ministério da Saúde, foi iniciado em junho de 2004 com o objetivo de facilitar o acesso da população aos medicamentos considerados básicos e essenciais, diminuindo assim, o impacto dos preços dos medicamentos no orçamento familiar. Trata-se de uma nova política de Assistência Farmacêutica, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), não interferindo no abastecimento da rede pública. Baseia-se na efetivação de parcerias com governos estaduais, prefeituras, órgãos ou instituições públicas ou privadas sem fins lucrativos de assistência à saúde (BRASIL, 2005).

A coordenação e execução do programa são de responsabilidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), órgão técnico responsável pela aquisição dos medicamentos de laboratórios farmacêuticos públicos ou do setor privado e disponibilização nas farmácias a preço de custo. A prioridade para aquisição dos medicamentos é dada aos laboratórios farmacêuticos públicos, pertencentes à União, estados e municípios, legalmente dispensados de licitação pela Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, permitindo a compra direta. Quando os medicamentos são adquiridos junto às empresas privadas, a compra é realizada mediante o devido processo licitatório. A estruturação (equipamentos, logística, consultoria e assistência técnica), o abastecimento das farmácias e a capacitação dos

profissionais também competem à Fiocruz, habilitada a executar tais funções mediante o ressarcimento de seus custos, de acordo com a Lei nº. 10.858, de 13 de abril de 2004 (BRASIL, 2005).

O elenco de medicamentos destinados ao abastecimento do Programa compreende inicialmente 94 apresentações farmacêuticas, conhecidas através de seus nomes genéricos, representadas por mais de 1200 marcas comerciais de medicamentos que são os nomes de fantasia registrados para o comércio farmacêutico (medicamentos similares). Baseia-se na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), a referência utilizada pelo SUS para o tratamento das doenças prevalentes na população do país, levando em consideração a segurança, a eficácia e o preço desses medicamentos. Também foram considerados os medicamentos utilizados nos programas assistenciais do Ministério da Saúde. Outros fatores que influenciaram na escolha desse elenco dizem respeito ao registro de medicamentos genéricos e à capacidade de produção dos laboratórios oficiais (BRASIL, 2005).

A aquisição dos medicamentos pela população é feita mediante a apresentação de receita médica ou odontológica da rede pública ou particular. Os medicamentos disponíveis tratam as doenças com maior prevalência no país, como anti-hipertensivos, gastroprotetores, psicofármacos, antibióticos, antiinflamatórios, anti-helmínticos, hipoglicemiantes e produtos com indicação nos quadros de cólicas, enxaqueca, queimadura, alcoolismo e anticoncepcionais (BRASIL, 2004).

1.4. Fármacos Anti-hipertensivos

As doenças cardiovasculares, dentre elas a hipertensão arterial, devem ser consideradas como um problema de saúde prioritário, com enormes repercussões sociais e econômicas, atestando a importância do seu diagnóstico precoce e a implementação de medidas educativas e preventivas para a população. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que 8% a 18% da população mundial de adultos sofrem de elevação da pressão arterial essencial, com presença de 1% a 5% de prevalência da hipertensão arterial secundária (VIEIRA, 2003).

Mesmo se evidenciando que a hipertensão arterial constitui um dos principais problemas de saúde, o número de hipertensos tratados é pequeno. Cerca de 50% desconhece sua condição. Dos que sabem, 50% não se tratam, e destes, 50% não têm sua pressão sob controle. Portanto, apenas 10% dos hipertensos são tratados efetivamente. Esse percentual é baixo devido a vários fatores, dentre eles: característica assintomática da doença, tratamento prolongado, custo alto dos medicamentos e seus efeitos colaterais, relação médico-paciente insatisfatória. Porém, existem evidências suficientes sobre o benefício do tratamento precoce da hipertensão arterial, o qual pode ser baseado em quatro medidas: gerais, não farmacológicas ou mudanças no estilo de vida; remoção da causa, quando for identificada; farmacológica e adesão ao tratamento (SIMONETTI, 2002).

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Assim, os medicamentos anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SBH, 2006).

O tratamento medicamentoso associado ao não-medicamentoso objetiva a redução da pressão arterial para valores inferiores a 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica, respeitando-se as características individuais, a presença de doenças ou condições associadas ou características peculiares e a qualidade de vida dos pacientes. Reduções da pressão arterial para níveis inferiores a 130/80 mmHg podem ser úteis em situações específicas, como em pacientes de alto risco cardiovascular, diabéticos – principalmente com microalbuminúria, insuficiência cardíaca, com comprometimento renal e na prevenção de acidente vascular cerebral (SBH, 2006).

O tratamento bem sucedido da hipertensão exige que as instruções sobre a dieta sejam seguidas, e as medicações tomadas conforme prescritas. É essencial instruir o paciente sobre a história natural da hipertensão e a importância do tratamento, e também sobre os efeitos colaterais potenciais das drogas. As consultas de acompanhamento devem ser frequentes o suficiente para convencer o paciente de que o médico considera a doença grave. A cada consulta de acompanhamento, deve-se reforçar a importância do tratamento e estimular o paciente a fazer perguntas, particularmente no que concerne às doses e aos efeitos

colaterais dos medicamentos. Outros fatores que podem melhorar a aderência ao tratamento consistem em simplificar os esquemas posológicos e fazer com que os pacientes procedam a monitorização de sua pressão arterial em casa (BENOWITZ, 2001).

1.4.1. Captopril

O captopril (D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina) foi o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) disponível comercialmente, sendo considerado o protótipo do grupo ou de primeira geração. Este fármaco é indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. Na terapia anti-hipertensiva é considerado o medicamento de escolha devido à eficácia terapêutica e reduzida toxicidade (JACKSON; GARRISON, 2006). Sua estrutura química é mostrada na **Figura 1**.

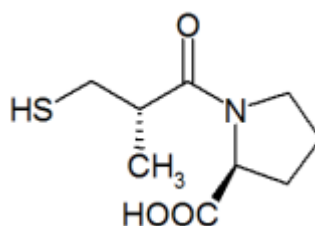


Figura 1 – Fórmula estrutural do captopril.

Este fármaco atua inibindo a enzima conversora peptidil dipeptidase, que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II e (com a designação de cininase plasmática) inativa a bradiginina, que atua, pelo menos em parte, ao estimular a liberação de óxido nítrico e de prostaciclina. A atividade hipotensora do captopril resulta de uma ação inibitória sobre o sistema de renina-angiotensina e de uma ação estimulante sobre o sistema de calicreína-cinina (BENOWITZ, 2003).

Administrado por via oral, o captopril é rapidamente absorvido e tem uma biodisponibilidade de cerca de 70%, após um jejum. A biodisponibilidade pode diminuir, se o fármaco for ingerido com alimento; porém, sua ação anti-hipertensiva não é afetada (BENOWITZ, 2003).

As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em uma hora e o agente é rapidamente eliminado (meia-vida de cerca de 2 horas). A maior parte do agente é eliminada na urina, 40 a 50% como captopril e o resto como dímeros de dissulfeto de captopril e dissulfeto captopril-cisteína (JACKSON; GARRISON, 2006).

A dose oral de captopril varia de 6,25 a 150 mg, duas a três vezes ao dia, com 6,25 mg três vezes ao dia e 25 mg duas vezes ao dia sendo adequado para o início da terapia para insuficiência cardíaca e hipertensão, respectivamente. A maioria dos pacientes não deve receber dose diária superior a 150 mg (JACKSON; GARRISON, 2006).

O alimento reduz a biodisponibilidade oral do captopril em 25 a 30% e, por isso, o agente deve ser administrado uma hora antes das refeições (JACKSON; GARRISON, 2006).

Os efeitos adversos do captopril incluem insuficiência renal aguda, hipercalemia, tosse seca algumas vezes acompanhada de sibilos, e angioedema. Pode ocorrer hipotensão grave após a administração inicial do captopril em pacientes com hipovolemia decorrente de diuréticos, restrição de sal ou perda de líquido gastrointestinal. Quando administrado em altas doses a pacientes com insuficiência renal, pode causar neutropenia ou proteinúria (BENOWITZ, 2003).

O uso do captopril está contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, devido ao risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal, algumas vezes associadas a malformações ou morte do feto. Os efeitos tóxicos de menor gravidade mais tipicamente observados consistem em alteração do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa, que pode ocorrer em até 10% dos pacientes (BENOWITZ, 2003).

As interações farmacológicas importantes incluem aquelas com suplementos de potássio, ou diuréticos poupadores de potássio, que podem resultar em hipercalemia. Os antiinflamatórios não-esteróides podem comprometer o efeito hipotensor do captopril, ao bloquear a vasodilatação mediada pela bradicinina que, pelo menos em parte, é mediada pelas prostaglandinas (BENOWITZ, 2003).

O controle de qualidade do captopril, matéria-prima e comprimidos, pode ser realizado segundo métodos oficiais disponíveis na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FARMACOPÉIA, 2002).

1.4.2. Cloridrato de Propranolol

O cloridrato de propranolol é um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos, interage com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade, carece de atividade simpaticomimética intrínseca e não bloqueia os receptores α -adrenérgicos (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996). Sua estrutura química é mostrada na **Figura 2**.

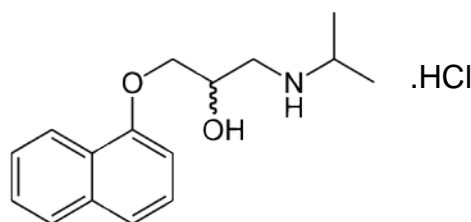


Figura 2 – Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol.

O propranolol reduz a pressão arterial apenas em pacientes com hipertensão. Apesar de seu amplo uso, os mecanismos responsáveis por este importante efeito clínico não estão bem esclarecidos, envolve uma diminuição do débito cardíaco (ação inicial), bloqueio do estímulo da secreção de renina do aparelho justaglomerular, readaptação dos baroreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996). É possível que os β -bloqueadores atuem também sobre os receptores β -adrenérgicos pré-sinápticos periféricos, reduzindo a atividade nervosa simpática vasoconstritora. Em casos de hipertensão leve a moderada, o propranolol produz uma redução significativa da pressão arterial, sem hipotensão postural proeminente. Constitui-se a primeira opção para tratamento da hipertensão arterial associada à doença arterial coronariana ou arritmias. São úteis em pacientes com síndrome de cefaléia de origem vascular (enxaqueca) (BENOWITZ, 2003).

O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral. Todavia, grande parte do fármaco administrado é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta. Em média, apenas cerca de 25% do fármaco atinge a circulação sistêmica. Além disso, verifica-se considerável variação interpessoal na depuração hepática pré-sistêmica do propranolol, contribuindo para a acentuada variabilidade de suas concentrações plasmáticas (cerca de 20 vezes) após administração oral do fármaco, bem como para a ampla faixa de doses em termos de eficácia clínica. O grau de extração hepática do propranolol declina com o aumento da dose. A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada pela ingestão concomitante de alimento, bem como sua administração a longo prazo (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996).

Possui grande volume de distribuição (4 litros/kg) e penetra facilmente no sistema nervoso central (SNC). Cerca de 90% do fármaco na circulação está ligado às proteínas plasmáticas. É extensamente metabolizado, e a maior parte dos metabólitos aparece na urina. O 4-hidroxiopropranolol, que possui certa atividade antagonista β -adrenérgica, é um produto do metabolismo hepático (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996).

A análise da distribuição do propranolol, de sua depuração hepática e atividade, são complicadas pela estereoespecificidade desses processos. Os enantiômeros (-) do propranolol e outros bloqueadores β representam as formas ativas do fármaco. Este enantiômero do propranolol parece ser depurado mais lentamente do organismo do que o enantiômero inativo. A depuração do propranolol é capaz de variar com o fluxo sanguíneo hepático e a presença de hepatopatia. Além disso, pode mudar durante a administração de outros fármacos passíveis de afetar o metabolismo hepático. A monitoração das concentrações plasmáticas do propranolol tem pouca aplicação, visto que os parâmetros clínicos finais (redução da pressão arterial e frequência cardíaca) são facilmente determinados (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996).

As relações entre as concentrações plasmáticas de propranolol e seus efeitos farmacodinâmicos são complexas; por exemplo, a despeito de sua meia-vida curta no plasma (cerca de 4 horas), o efeito anti-hipertensivo do propranolol é prolongado o suficiente para permitir sua administração duas vezes ao dia. Parte do

enantiômero (-) do propranolol e outros bloqueadores β é captada nas terminações nervosas simpáticas e liberada com estimulação nervosa simpática. No tratamento da hipertensão e da angina, a dose oral inicial de propranolol é, em geral, 40 a 80 mg ao dia. A seguir, a dose pode ser titulada até obter-se a resposta ótima. Para o tratamento da angina, pode-se aumentar a dose em intervalos de menos de uma semana, de acordo com as indicações clínicas. Na hipertensão, a resposta total da pressão arterial pode não aparecer durante várias semanas. Tipicamente, as doses são inferiores a 320 mg ao dia. Se o propranolol for administrado duas vezes ao dia, para a hipertensão, é preciso medir a pressão arterial antes de uma dose para certificar-se de que a duração do efeito é suficientemente prolongada (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996).

Os principais efeitos tóxicos do propranolol resultam do bloqueio dos receptores β cardíacos, vasculares ou brônquicos. Dessas extensões previsíveis da ação β -bloqueadora, as mais importantes ocorrem em pacientes com redução da reserva miocárdica, asma, insuficiência vascular periférica e diabetes (BENOWITZ, 2003). Quando se suspende o propranolol depois de seu uso regular prolongado, alguns pacientes apresentam uma síndrome de abstinência, que se manifesta por nervosismo, taquicardia, aumento da intensidade da angina ou elevação da pressão arterial (BENOWITZ, 2003).

O propranolol também produz uma baixa incidência de efeitos que não são claramente atribuíveis ao bloqueio β , incluindo diarreia, vômitos, náusea e constipação. Não raramente os pacientes em uso de propranolol queixam-se de efeitos sobre o sistema nervoso central, como pesadelos, fadiga, depressão mental e insônia. O propranolol pode aumentar os níveis plasmáticos de triglicerídeos e diminuir o HDL - colesterol, o que pode, teoricamente, contribuir para a aterogênese (BENOWITZ, 2003).

O controle de qualidade do cloridrato de propranolol, matéria-prima e comprimidos, pode ser realizado segundo métodos oficiais disponíveis na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FARMACOPÉIA, 2001).

1.5. Relevância e Justificativa

A Organização Mundial da Saúde (OMS) constituiu uma pesquisa com 104 países em desenvolvimento, que indicou que em 24 desses países, menos de 30% da população tem acesso regular aos medicamentos essenciais e que em apenas 47 países, mais de 60% da população tem tal acesso (COSENDEY; BERMUDEZ, 2000; Apud PAULUS *et al.*, 2007).

As doenças do aparelho circulatório representam um importante problema de saúde pública em nosso país. Há algumas décadas têm sido a primeira causa de morte no Brasil, segundo registros oficiais. Em 2000, corresponderam a mais de 27% do total de óbitos, ou seja, naquele ano 255.585 pessoas morreram em consequência de doenças do aparelho circulatório (DATASUS, 2009). A hipertensão arterial integra a quinta causa de internação hospitalar, possuindo uma alta prevalência em pacientes idosos (PEIXOTO, 2005).

No SUS, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 1.150.000 das internações/ano, com um custo aproximado de 475 milhões de reais, sendo que nestes números não estão inclusos os gastos com procedimentos de alta complexidade (DATASUS, 2009).

A hipertensão representa um problema singular na terapêutica. Em geral, trata-se de uma doença permanente, que causa poucos sintomas até o estágio avançado. Para um tratamento eficaz, é necessário consumir diariamente medicamentos que podem ser de alto custo e frequentemente produzem efeitos adversos (BENOWITZ, 2003).

Medicamentos fabricados sob diferentes condições, formulações ou mesmo lotes sucessivos de um mesmo produto podem apresentar desempenhos distintos no organismo, sendo necessário avaliar as propriedades biofarmacêuticas dos diferentes produtos existentes para um mesmo fármaco (MARCOLONGO, 2003).

As características inerentes ao próprio fármaco (tamanho e porosidade da partícula, dispersabilidade e solubilidade no meio de dissolução), bem como a natureza dos excipientes que compõem a formulação e as técnicas de fabricações

empregadas na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência. Tal fato ressalta a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo. Os estudos de dissolução *in vitro* possibilitam inferir qualitativa e quantitativamente sobre uma determinada formulação, podendo ser um prognóstico da biodisponibilidade, possibilitando assim, avaliar a equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (MARCOLONGO, 2003; CRUZ, 2005).

Sabe-se que o mesmo fármaco produzido na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo, tais como qualidade das matérias primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes e métodos de produção adotados (ANSEL, 2000; JIMÉNES; PADRÓN; CARBONEL, 2008).

Existe uma grande preocupação por parte de profissionais da área da saúde com relação aos medicamentos genéricos e similares se realmente apresentam a mesma eficácia terapêutica daquele de referência (GUIMARÃES *et al.*, 2002).

A tentativa de equacionar o binômio qualidade - custo tem como contexto a Lei nº. 8.666, de 21 de junho de 1993, também chamada de lei do menor preço, por indicar critério básico de julgamento. No entanto, é permitida a inserção de critérios de exigências de qualidade, a partir da submissão de especificações no texto do edital, em fases distintas. A interpretação da legislação, entretanto, não libertou os contratantes do serviço público da compra de produtos de qualidade duvidosa, restritos sempre ao critério de menor preço (LUIZA, 1999).

No Programa Farmácia Popular do Brasil, a Fiocruz é o órgão técnico responsável pela aquisição dos medicamentos. Tal aquisição é realizada conforme a Lei nº. 8.666, de 21 de junho de 1993 (BRASIL, 2005).

Apesar dos relatos da literatura de estudos de controle de qualidade e perfil de dissolução realizados com os fármacos captopril e cloridrato de propranolol, não existem trabalhos específicos realizados com os produtos comercializados pela Farmácia Popular, com a finalidade de se avaliar as características físicas e físico-químicas e o controle de qualidade das mesmas.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Avaliar a equivalência farmacêutica dos anti-hipertensivos Captopril e Cloridrato de Propranolol comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil.

2.2. Específicos

- Comparar as características biofarmacêuticas do captopril e propranolol comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil com seus respectivos medicamentos Genérico e Referência;
- Realizar os ensaios farmacopéicos contidos nas monografias individuais dos fármacos inscritas na Farmacopéia Brasileira, a fim de avaliar as qualidades físicas e físico-químicas dos medicamentos;
- Obter os perfis de dissolução dos fármacos em análise e compará-los.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

3.1.1. Substâncias Químicas de Referência (SQR)

As substâncias químicas de referência utilizadas foram adquiridas através da Farmacopéia Brasileira com o devido certificado de análise das SQR (**Quadro 1**).

SQR	Teor	Lote	Validade	Fornecedor
Captopril	99,6%	1001	Indeterminada	Farmacopéia Brasileira – FIOCRUZ
Cloridrato de Propranolol	99,6%	1005	Indeterminada	Farmacopéia Brasileira – FIOCRUZ

QUADRO 1 – Substâncias Químicas de Referência Captopril e Cloridrato de Propranolol, com seus respectivos teores, lotes e fornecedores.

3.1.2. Amostras

As amostras originadas do Programa Farmácia Popular do Brasil foram adquiridas em uma das farmácias do programa na cidade de Fortaleza, mediante a apresentação de receituário médico apropriado e pagamento, de modo que não houve seleção dos medicamentos em relação aos seus laboratórios fabricantes.

Os medicamentos de referência e genérico, respectivos para cada fármaco, foram adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos comerciais, de modo que, para os genéricos, a escolha de seus fabricantes também foi aleatória. O medicamento referência utilizado seguiu a indicação da ANVISA, determinado através da Lista de Medicamentos de Referência destinada aos registros de medicamentos similares e genéricos. Foram adquiridas quantidades suficientes de cada medicamento para realização de todos os ensaios farmacopéicos, perfil de dissolução e possíveis re-testes e contraprovas.

As **Figuras 3 e 4** mostram a descrição dos comprimidos de Captopril e de Cloridrato de Propranolol, respectivamente, utilizados neste estudo.

Medicamento	Farmácia Popular	Genérico	Referência Capoten®
Lote	7010060	7071001	7F029
Data de Fabricação	Não consta no produto	07/2007	05/2007
Data de Validade	01/2009	07/2009	05/2009




Figura 3 – Amostras de captopril 25 mg utilizados no estudo e seus respectivos números de lote, datas de fabricação e validade.

Medicamento	Farmácia Popular	Genérico	Referência Propranolol®
Lote	2232	66845	88712
Data de Fabricação	Não consta no produto	01/2007	05/2007
Data de Validade	09/2008	01/2009	05/2009




Figura 4 – Amostras de cloridrato de propranolol 40 mg utilizados no estudo e seus respectivos números de lote, datas de fabricação e validade.

3.1.3. Reagentes

Para realização das análises foram utilizados reagentes de grau analítico produzidos pela Tedia Brazil ou Sigma-Aldrich.

- Ácido acético glacial, Tedia Brazil
- Ácido clorídrico, Tedia Brazil.
- Ácido fosfórico, Tedia Brazil.
- Ácido sulfúrico, Tedia Brazil.
- Ácido nítrico, Tedia Brazil.
- Amônia concentrada, Tedia Brazil.
- Anisaldeído, Sigma Aldrich.
- Cloreto mercúrico, Sigma Aldrich.
- Difenilcarbazona, Sigma Aldrich.

- Dióxido de Manganês, Tedia Brazil.
- Etanol absoluto, Tedia Brazil.
- Hidróxido de Amônio, Tedia Brazil.
- Iodeto de Potássio, Tedia Brazil.
- Metanol, Tedia Brazil.
- Nitrato de Prata, Tedia Brazil.
- Tolueno, Tedia Brazil

3.1.4. Equipamentos

Os dados foram obtidos através dos equipamentos abaixo relacionados, os quais foram certificados e calibrados conforme as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

- Amostrador automático do dissolutor, modelo VK 8000. *Varian Vankel*
- Balança Analítica, modelo AB-204S. *Metler Toledo*
- Cabine de segurança química
- Durômetro, modelo 298/DGP. *Nova Ética*
- Destilador. *GFL*
- Desionizador de água Mili-Q. *Millipore*
- Desintegrador, modelo 301-AC. *Nova Ética*
- Dissolutor, modelo VK 7010. *Varian Vankel*
- Espectrofotômetro, modelo Cary 50 UV-Vis. *Varian Vankel*
- Estufa, modelo MA 415. *Marconi*
- Friabilômetro, modelo 300. *Nova Ética*
- Freezer, modelo Frost free 270. *Brastemp*
- Geladeira, modelo Frost free 390. *Brastemp*
- Mesa agitadora. *Quimis aparelhos científicos ISSO 9002.*
- Milli Q, modelo Synthesis A10. *Millipore*
- pHmetro, modelo B474. *Micronal*
- Sonicador, modelo 1434 DA. *Ultrasonic cleaner*

3.2. Métodos

Foram realizados os testes físicos e físico-químicos de identificação, determinação de peso médio em formas farmacêuticas, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo, nas três apresentações farmacêuticas, para captopril e cloridrato de propranolol (FARMACOPEIA 1988; 2001; 2002). Tais procedimentos foram realizados de acordo com a descrição de Métodos Gerais, na Farmacopéia Brasileira 4ª edição e com os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) do Laboratório de Equivalência Farmacêutica (laboratório pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde – EQFAR 047) da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.2.1. Identificação

3.2.1.1. Identificação de Captopril

3.2.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada

Utilizou-se sílica-gel G como suporte e mistura de tolueno, ácido acético glacial e metanol (75:25:1) como fase móvel. Foram aplicados separadamente à placa 20µL de cada uma das seguintes soluções:

- Soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência: Os comprimidos foram pesados e pulverizados. O equivalente a 0,1g de captopril foi transferido para balão volumétrico de 25mL, adicionaram-se 15mL de metanol e, após 30 minutos em ultra-som, o volume do balão foi completado com metanol e em seguida as soluções foram homogeneizadas e filtradas.
- Solução Padrão: Solução a 4 mg/mL de captopril padrão em metanol.

Após desenvolvimento do cromatograma, a placa secou ao ar e em seguida, a mesma foi nebulizada com difenilcarbazona mercúrica SR.

Para identificação positiva do captopril, as manchas principais obtidas nas soluções Referência, Genérico e Farmácia Popular devem corresponder em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução Padrão.

3.2.1.1.2. Tempos de Retenção dos Picos Cromatográficos

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma das soluções das classes farmácia popular, genérico e referência, obtida no doseamento realizado através do método de *cromatografia líquida de alta eficiência*, correspondem àquele do pico principal da solução padrão.

3.2.1.2. Identificação do Cloridrato de Propranolol

Na identificação do propranolol utilizou-se Cromatografia em Camada Delgada, Reações do Íon Cloreto e Espectro de Absorção no Ultravioleta.

3.2.1.2.1. Cromatografia em Camada Delgada

Este ensaio foi realizado conforme descrito em Substâncias Relacionadas, na monografia oficial do fármaco, na Farmacopéia Brasileira, 4ª edição. Utilizou-se sílica-gel GF₂₅₄ como suporte e, como fase móvel, mistura de tolueno-metanol-amônia concentrada (80:20:01). Foram aplicados separadamente à placa, respectivamente, 100µL, 20µL e 100µL de cada uma das seguintes soluções:

- Solução Padrão 1%: Solução a 1% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol;
- Solução Padrão 0,02%: Solução a 0,02% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol;
- Soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência: Os comprimidos foram pesados e pulverizados. O equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol foi transferido para balão volumétrico de 5mL e seu volume foi completado com metanol. Em seguida, as soluções foram homogeneizadas e filtradas, obtendo-se soluções a 1% (p/V).

Após desenvolvimento do cromatograma, a placa secou ao ar e, em seguida, foi observada sob luz ultravioleta (254nm) e as manchas foram marcadas. A placa foi então nebulizada com solução contendo anisaldeído-ácido acético glacial-metanol-ácido sulfúrico (0,5: 10:85: 05) e seca entre 100° e 105°C.

Para identificação positiva do cloridrato de propranolol, as manchas obtidas no cromatograma com as soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência devem corresponder em posição, cor e intensidade àquela mancha principal obtida com a Solução Padrão a 1%.

3.2.1.2.2. Reações do Íon Cloreto

Assim como descrito na monografia do fármaco, suspendeu-se em água quantidade do pó equivalente a 0,1g de cloridrato de propranolol. Em seguida, a solução foi submetida à agitação e filtrada. Finalmente foi acidificada com ácido nítrico e tratada com nitrato de prata SR.

Na presença de íons cloreto, provenientes do cloridrato de propranolol, deve haver formação precipitado branco caseoso, insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6M.

3.2.1.2.3. Espectro de Absorção no Ultravioleta

O espectro de absorção no ultravioleta da solução a 0,004% (p/V) em metanol deve exibir máximos de absorção em 290, 306 e 319nm, sendo as absorvâncias próximas de 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

3.2.2. Determinação de Peso

Vinte comprimidos de cada medicamento analisado dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol foram individualmente pesados em uma balança analítica de marca e modelo, Mettler Toledo AB-204S. Calculou-se a média aritmética dos valores obtidos para cada medicamento, os coeficientes de variação e os valores mínimos e máximos. Segundo os critérios da Farmacopéia Brasileira 4^a edição, para comprimidos são tolerados não mais que duas unidades fora dos limites especificados no **Quadro 2**, em relação ao peso médio, porém nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Forma farmacêutica	Peso médio	Limite de variação
Comprimidos, núcleos para drágeas, comprimidos	Até 80,0 mg	$\pm 10,0\%$
efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos	Entre 80,0 e 250,0 mg	$\pm 7,5\%$
vaginais e pastilhas.	Acima de 250,0 mg	$\pm 5,0\%$

QUADRO 2 - Limites de aceitação de comprimidos no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas (FARMACOPÉIA, 1988).

3.2.3. Dureza

O teste de Dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. A determinação da dureza foi realizada em dez comprimidos, utilizando-se durômetro Nova Ética 298/DGP (**Figura 5**), a força foi medida em Newton (N) e o valor mínimo aceitável é de 30 N. Foram utilizados dez comprimidos de cada medicamento para realização deste ensaio.



Figura 5 – Durômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Captopril e Cloridrato de Propranolol.

3.2.4. Friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão. Foram pesados inicialmente 20 comprimidos de cada amostra. Em seguida, estes foram colocados no Friabilômetro (**Figura 6**) e retirados depois de efetuadas 100 rotações durante 4 minutos. Após esse tempo, foram removidos quaisquer resíduos de pó da superfície dos comprimidos e os mesmos foram novamente pesados. Calculou-se a percentagem de perda.

$$\% \text{ Friabilidade} = (\text{Peso Inicial} - \text{Peso Final}) \times 100 / \text{Peso Inicial}$$

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 4a edição, a perda deve ser inferior a 1,5%.

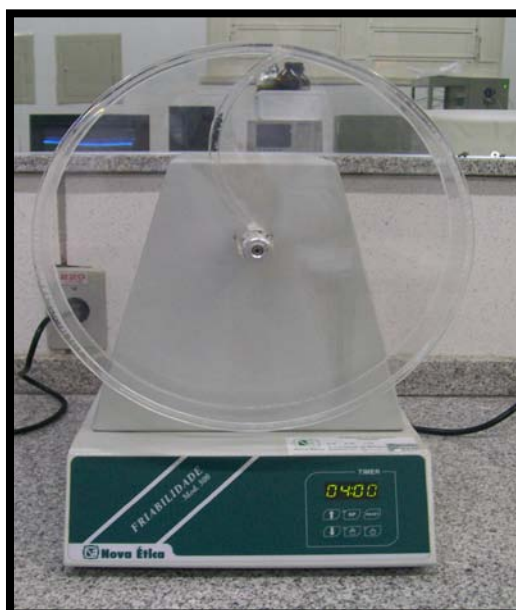


Figura 6 – Friabilômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Captopril e Cloridrato de Propranolol.

3.2.5. Tempo de Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Na desintegração dos comprimidos de captopril 25 mg e cloridrato de propranolol 40 mg, utilizou-se o desintegrador da marca Nova Ética 301-AC (**Figura 7**). O ensaio consiste em colocar-se seis comprimidos em cubas apropriadas, utilizando-se água destilada mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Registrou-se o tempo que os comprimidos levaram para se desintegrar completamente. A Farmacopéia Brasileira 4ª edição estabelece que o limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não-revestidos é de 30 minutos.



Figura 7 - Aparelho utilizado nos testes de desintegração de comprimidos e cápsulas.

3.2.6. Doseamento do Captopril

O doseamento do captopril foi realizado utilizando-se o método de *cromatografia líquida de alta eficiência*. Utilizou-se cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida a temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1mL/minuto. Foram preparadas as seguintes soluções:

- Fase móvel: Mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55).
- Soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência: 20 comprimidos de cada produto foram pesados e pulverizados. Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 50 mg de captopril para balão volumétrico de 50mL, acrescentaram-se 30mL de fase móvel, deixou-se em ultra-som por 15 minutos e por mais 15 minutos em agitação mecânica. O volume dos balões foi então completado com o mesmo solvente, e em seguida as soluções foram homogeneizadas e filtradas.
- Solução Padrão: Foram transferidos 0,1g de captopril padrão para balão volumétrico de 100mL, adicionaram-se 3mL da solução de dissulfeto de captopril (para execução de ensaio de pureza) e completou-se o volume com fase móvel. Ao injetar replicatas de 20 μ L da solução Padrão, os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,5 para o captopril e 1 para o dissulfeto de captopril. A resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captopril não deve ser menor que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Foram injetadas, separadamente, triplicatas de 20 μ L das soluções Farmácia Popular, Genérico, Referência e Padrão. Os cromatogramas foram registrados e foram medidas as áreas dos picos, para posterior cálculo das quantidades de captopril e dissulfeto de captopril (ensaio de pureza) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a solução padrão e amostras Farmácia Popular, Genérico e Referência. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%. A especificação de

teor para comprimidos, na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, é de 90,0% a 110,0% da quantidade declarada.

3.2.7. Doseamento do Cloridrato de Propranolol

O doseamento dos medicamentos contendo propranolol foi realizado através do método de *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Vinte comprimidos de cada medicamento (Farmácia Popular, Genérico e Referência) foram pesados e pulverizados. Transferiu-se quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de propranolol para balão volumétrico de 100mL, adicionaram-se 20mL de água e foram agitados mecanicamente por 10 minutos. Adicionaram-se mais 50mL de metanol e foram novamente agitados por mais 10 minutos. O volume dos balões foi então completado com metanol, homogeneizado e filtrado. Cinquenta mililitros deste filtrado foi transferido quantitativamente para balão volumétrico de 50mL, completando-se o volume com metanol. Preparou-se solução a 0,004% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol. As soluções tiveram suas absorvâncias medidas em 290nm. Calculou-se a quantidade de Cloridrato de Propranolol nos comprimidos a partir das leituras obtidas. A especificação de teor para comprimidos, na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, é de 90,0% a 110,0% da quantidade declarada.

3.2.8. Uniformidade de Doses Unitárias

De acordo com os critérios da Farmacopéia Brasileira, se o produto contiver 50 mg ou mais de um componente ativo, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica, o método de *Varição de peso* pode ser aplicado. Nos casos em que o produto não preencha tais critérios, a uniformidade de doses unitárias é avaliada pelo método de determinação da *Uniformidade de Conteúdo*.

No ensaio de terminação da uniformidade de conteúdo, o produto passa no teste se a quantidade do fármaco em cada uma das 10 (dez) unidades testadas estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) for menor ou igual a 6,0%. Se uma unidade estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada e nenhuma estiver fora da faixa de 75,0% a 125%

da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 (vinte) unidades. O produto passa no teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%.

3.2.8.1. Captopril

Para as três apresentações do fármaco captopril 25 mg foi realizado o ensaio de Uniformidade de Conteúdo, devido ao conteúdo ativo menor que 50 mg.

Dez unidades de cada medicamento foram pesadas e transferidas individualmente para balões volumétricos de 100 mL, contendo 5 mL de água. Após desintegração total do comprimido, adicionaram-se aproximadamente 45 mL de solução de etanol e água (1:1) e deixou-se em ultrassom por 15 minutos e por mais 15 minutos em agitação mecânica. Cada balão teve então seu volume completado e em seguida foram homogeneizados e filtrados. Foram preparadas diluições com concentração de 0,002% (p/v), retirando-se 4mL de cada filtrado, colocando-os em balões de 50 mL e completando seus volumes. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As soluções resultantes tiveram suas absorvâncias medidas em 212 nm, para cálculo da quantidade de captopril obtida em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

3.2.8.2. Cloridrato de Propranolol

Para as três apresentações do fármaco cloridrato de propranolol 40 mg foi realizado o ensaio de Uniformidade de Conteúdo, devido ao conteúdo ativo menor que 50 mg. Dez unidades de cada medicamento foram pesadas e transferidas individualmente para balões volumétricos de 100 mL, contendo 5 mL de ácido clorídrico. Após desintegração total do comprimido, adicionaram-se aproximadamente 70 mL de metanol e deixou-se em ultrassom por 1 minuto. Cada balão teve então seu volume completado com o mesmo solvente e em seguida foram homogeneizados e filtrados. Foram preparadas diluições com concentração de 0,004% (p/v), retirando-se 5mL de cada filtrado, colocando-os em balões de 50

mL e completando seus volumes com metanol. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As soluções resultantes tiveram suas absorvâncias medidas em 290 nm, para cálculo da quantidade de cloridrato de propranolol em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

3.2.9. Ensaio de Pureza - Captopril

Este ensaio foi realizado em conjunto com o ensaio de doseamento, através do método *cromatografia líquida de alta eficiência*. A área do pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido nas soluções analisadas não deve ser superior à área do pico relativo ao dissulfeto de captopril na solução Padrão, no máximo 3,0%.

3.2.10. Ensaio de Pureza - Cloridrato de Propranolol

O ensaio foi realizado conforme metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4ª edição para *cromatografia em camada delgada*. Utilizou-se sílica-gel GF₂₅₄ como suporte e, como fase móvel, mistura de tolueno-metanol-amônia concentrada (80:20:01). Foram aplicados separadamente à placa, respectivamente, 100µL, 20µL e 100µL de cada uma das seguintes soluções:

- Solução Padrão 1%: Solução a 1% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol.
- Solução Padrão 0,02%: Solução a 0,02% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol.
- Soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência: Os comprimidos foram pesados e pulverizados. O equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol foi transferido para balão volumétrico de 5mL e seu volume foi completado com metanol. Em seguida, as soluções foram homogeneizadas e filtradas, obtendo-se soluções a 1% (p/V).

Após desenvolvimento do cromatograma, a placa secou ao ar e em seguida foi observada sob luz ultravioleta (254nm) e as manchas foram marcadas. A placa foi então nebulizada com solução contendo anisaldeído-ácido acético glacial-metanol-ácido sulfúrico (0,5:10:85:05) e seca entre 100° e 105°C.

Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com as soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência não devem ser maiores ou mais intensas que a mancha obtida com a solução Padrão 0,02%.

3.2.11. Perfil de Dissolução

Dentre os ensaios físico-químicos que se aplicam às formas farmacêuticas sólidas, a dissolução é, sem dúvida, o de maior importância na avaliação da capacidade da forma farmacêutica liberar seu princípio ativo (DAVIS 1972; ABDON 1995). A **Figura 08** mostra o esquema geral do ensaio de perfil de dissolução de comprimidos.

O ensaio foi realizado em doze comprimidos de cada um dos produtos analisados (Farmácia popular, Genérico e Referência). Realizaram-se coletas automatizadas de 10 mL devidamente filtradas, nos tempos determinados, em cada um destes comprimidos.

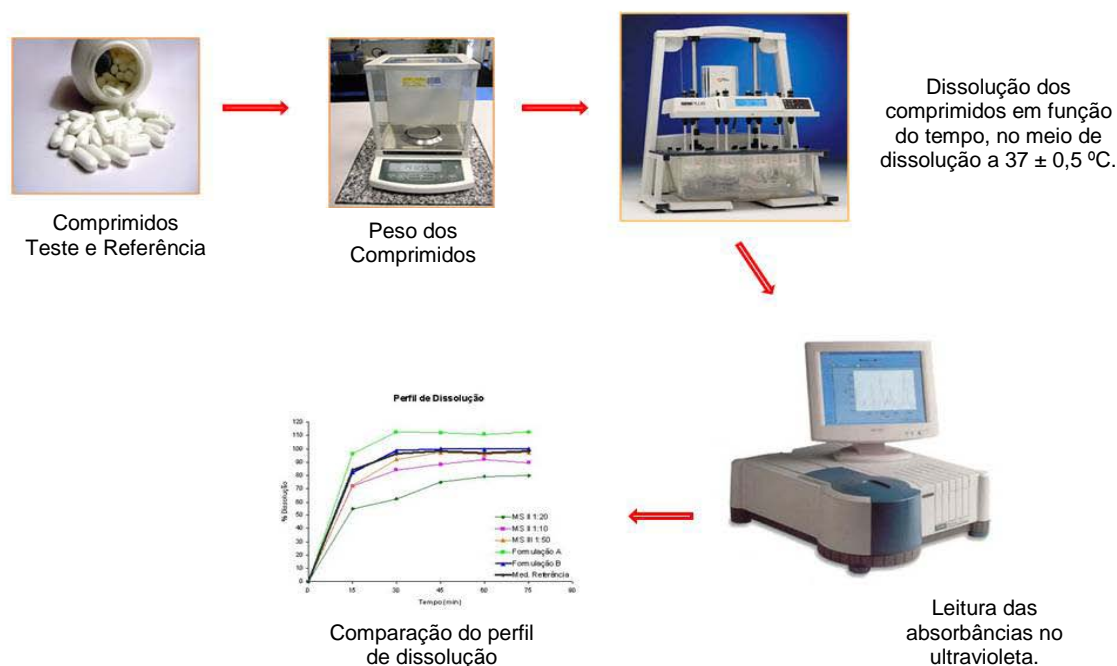


Figura 08 – Esquema gráfico do ensaio do perfil de dissolução.

O perfil de dissolução foi obtido em aparelho de dissolução (VK 7000, Vankel[®]) acoplado a um amostrador automático (VK 8000, Vankel[®]) e espectrofotômetro UV/VIS (VANKEL 50 UV/VIS, Varian[®]).

A linearidade para a determinação de cedência nos testes de dissolução, avaliada segundo os critérios do *International Conference on Harmonization* (ICH), foi realizada através da preparação de uma solução estoque pesando-se aproximadamente 25 mg de captopril SQR e transferindo-a para um balão volumétrico com capacidade para 100mL, utilizando-se HCl 0,1M como solvente. Desta solução foi realizada a primeira diluição – retiraram-se 20 mL e completou-se o volume com o mesmo solvente em um balão volumétrico de 100 mL (Solução 4 - 0,00500g%). Desta primeira diluição foram retirados 75 mL e seu volume completado com o mesmo solvente em um balão de 100 mL (Solução 3 - 0,00375g%). Da segunda diluição foram retirados 66,7mL e seu volume completado com o mesmo solvente em um balão de 100 mL (Solução 2 - 0,00250g%). Da terceira diluição foram retirados 66,7 mL e seu volume completado com o mesmo solvente em um balão de 100 mL (Solução 1 - 0,00125g%). A linearidade foi

estabelecida através da construção de curvas de calibração, obtidas com soluções preparadas com captopril SQR. Calculou-se o coeficiente de determinação ($R^2 > 0,99$) e sua respectiva equação **abs = a*conc + b**. Foram considerados quatro pontos da curva de calibração, cada um em triplicata, totalizando 12 soluções.

3.2.11.1. Captopril

Os perfis de dissolução das amostras de captopril foram traçados a partir da quantificação do fármaco nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo e parâmetros pré-estabelecidos, descritos no **Quadro 3**. As concentrações foram obtidas através da comparação dos valores de absorvância das amostras em análise com a substância química de referência, determinadas por espectrofotometria em comprimento de onda de 212 nm.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Ácido Clorídrico 0,1M
Aparelhagem	Aparato 1 (Cestas)
Rotação	50 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempos de coleta	5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 minutos.
Volume de coleta	10 mL
Comprimento de onda de leitura	212 nm – espectrofotometria
Solução Padrão	Captopril SQR na concentração 0,0025% (p/V), preparada em ácido clorídrico 0,1M
Solução Amostra	Concentração teórica de 0,0278 mg/mL de captopril para 100% de dissolução

QUADRO 3 – Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Captopril (FARMACOPEIA, 2002).

Foram pesados individualmente 12 comprimidos por amostra e transferidos para as cubas contendo 900 mL de HCl 0,1M. Em seguida foram retiradas alíquotas automatizadas de 10 mL devidamente filtradas. A concentração final da solução padrão de captopril SQR foi de 0,0025 % (p/V) ou 2,5 mg%. Pureza do padrão: 99,6%. A concentração de captopril dissolvida em solução foi determinada por espectrofotometria no ultravioleta utilizando-se o mesmo solvente HCl 0,1M como branco.

3.2.11.2. Cloridrato de Propranolol

Os perfis de dissolução das amostras de propranolol foram traçados a partir da quantificação do fármaco nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo e parâmetros pré-estabelecidos, descritos no **Quadro 4**. As concentrações foram obtidas através da comparação dos valores de absorvância das amostras em análise com a substância química de referência, determinadas por espectrofotometria em comprimento de onda de 289 nm.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 1%; 1000 mL
Aparelhagem	Aparato 1 (cesta)
Rotação	100 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempos de coleta	5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutos.
Volume de coleta	10 mL
Comprimento de onda de leitura	289 nm
Solução Padrão	Cloridrato de propranolol SQR na concentração 0,004% (p/V), preparada em HCl 1%
Solução Amostra	Concentração teórica de 0,04 mg/mL de propranolol para 100% de dissolução

QUADRO 4 – Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Propranolol (FARMACOPEIA, 2001).

Foram pesados individualmente 12 comprimidos por amostra e transferidos para as cubas contendo 1000 mL de HCl 1%. Em seguida foram retiradas alíquotas automatizadas de 10 mL devidamente filtradas. A concentração final da solução padrão de cloridrato de propranolol SQR foi de 0,004 % (p/V) ou 4,0 mg%. Pureza do padrão: 99,6%. A concentração de captopril dissolvida em solução foi determinada por espectrofotometria no ultravioleta utilizando-se o mesmo solvente HCl 1% como branco.

3.2.11.3. Cálculo das Concentrações e Comparação do Perfil de Dissolução

O cálculo das concentrações das amostras analisadas foi realizado empregando-se a **Lei de Beer**:

$$C_A = \frac{C_P \times A_A}{A_P}$$

Onde:

A_A = Absorvância da amostra

A_P = Absorvância do padrão

C_A = concentração da amostra

C_P = concentração do padrão

Nos cálculos de percentagem dissolvida levou-se em consideração o teor declarado do fármaco, as concentrações nas alíquotas retiradas e as devidas correções referentes às retiradas de meio em cada tempo. Os valores das concentrações obtidas nos tempos determinados foram analisados para determinar se estavam de acordo com as considerações necessárias para que fossem calculados os valores de f_1 e f_2 de tal forma que os resultados obtidos desses dois fatores possuísem poder discriminativo.

A eficiência de dissolução foi calculada (ED%) a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução dos produtos contendo captopril e propranolol. Os valores de ED% para os produtos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para avaliar diferenças significativas entre os mesmos.

3.2.12. Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram previamente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana e intervalo interquartil (dados não paramétricos). Comparações intergrupos (Referência, Genérico e Farmácia Popular), tanto da eficiência de dissolução (em cada tempo) como da área sob a curva e a eficiência de dissolução, foram realizadas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois (ARMITAGE; BERRY, 1994).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P bicaudal menor que 0,05.

Nos ensaios de determinação de dureza, uniformidade de doses unitárias e doseamento, calculou-se o Desvio Padrão Relativo (DPR), através da fórmula:

$$\%DPR = 100 s/x$$

Onde:

s = desvio padrão da amostra

x = média dos valores obtidos nas unidades testadas

Os *softwares* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) e Microsoft Excel[®] 2007 foram utilizados tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos. Para a obtenção das absorvâncias, gráficos de calibração e espectros ultravioleta utilizou-se o *software* Cary Eclipse[®] *Analysis Package* versão 1.1 para Windows[®].

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Equivalência Farmacêutica de Captopril

4.1.1. Identificação

4.1.1.1. Cromatografia em Camada Delgada

As manchas principais obtidas nas soluções Referência, Genérico e Farmácia Popular corresponderam em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução Padrão, conforme visto na **Figura 09**, estando de acordo com preconizado na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, para identificação positiva do captopril.

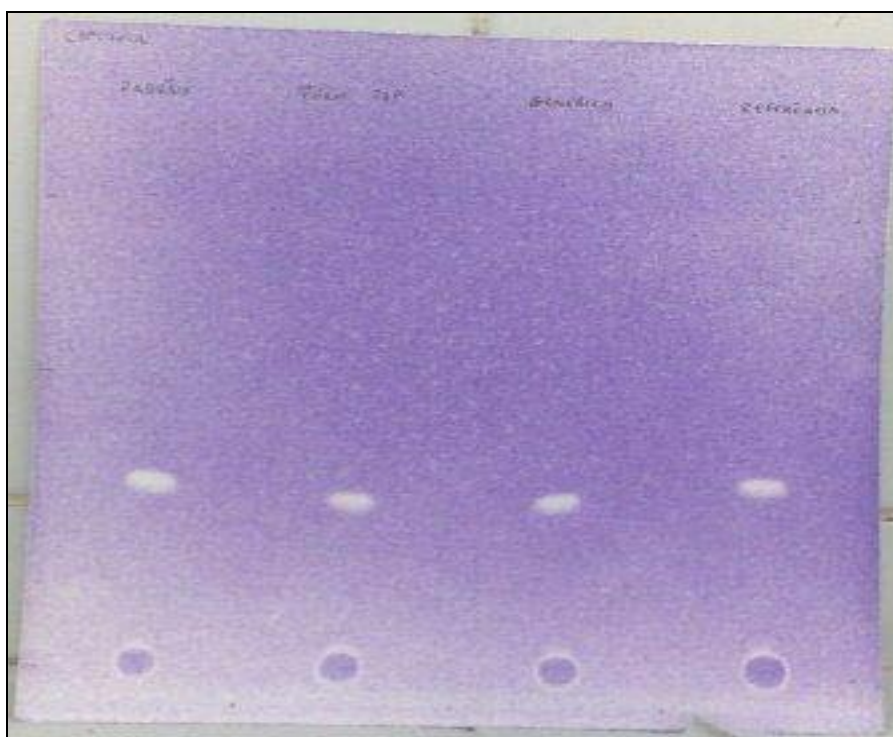


Figura 09 – Identificação das amostras de Captopril por Cromatografia em Camada Delgada. As manchas correspondem às soluções Padrão, Farmácia Popular, Genérico e Referência, nesta ordem, da esquerda para a direita.

4.1.1.2. Tempos de Retenção dos Picos Cromatográficos

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma das soluções das classes farmácia popular, genérico e referência, obtido no doseamento realizado através do método de cromatografia líquida de alta eficiência, correspondem àquele do pico principal da solução padrão. A **Tabela 1** demonstra os valores de tempo de retenção do pico principal obtidos no ensaio de doseamento do captopril dos três produtos analisados e na solução padrão.

TABELA 1 – Valores de tempo de retenção do pico principal obtidos no ensaio de doseamento do captopril dos três produtos analisados e na solução padrão.

Captopril	Tempo de Retenção (minutos)
Solução Padrão	3,558
Farmácia Popular	3,554
Genérico	3,573
Referência	3,573

4.1.2. Características Físicas e Físico-Químicas

No teste de determinação de peso do captopril, os comprimidos analisados apresentaram valores dentro da faixa especificada. Para comprimidos de peso médio entre 80,0 e 250 mg, a Farmacopéia Brasileira 4ª edição estabelece o máximo de variação permitida de $\pm 7,5\%$ do peso médio (**Figuras 10, 11, 12**).

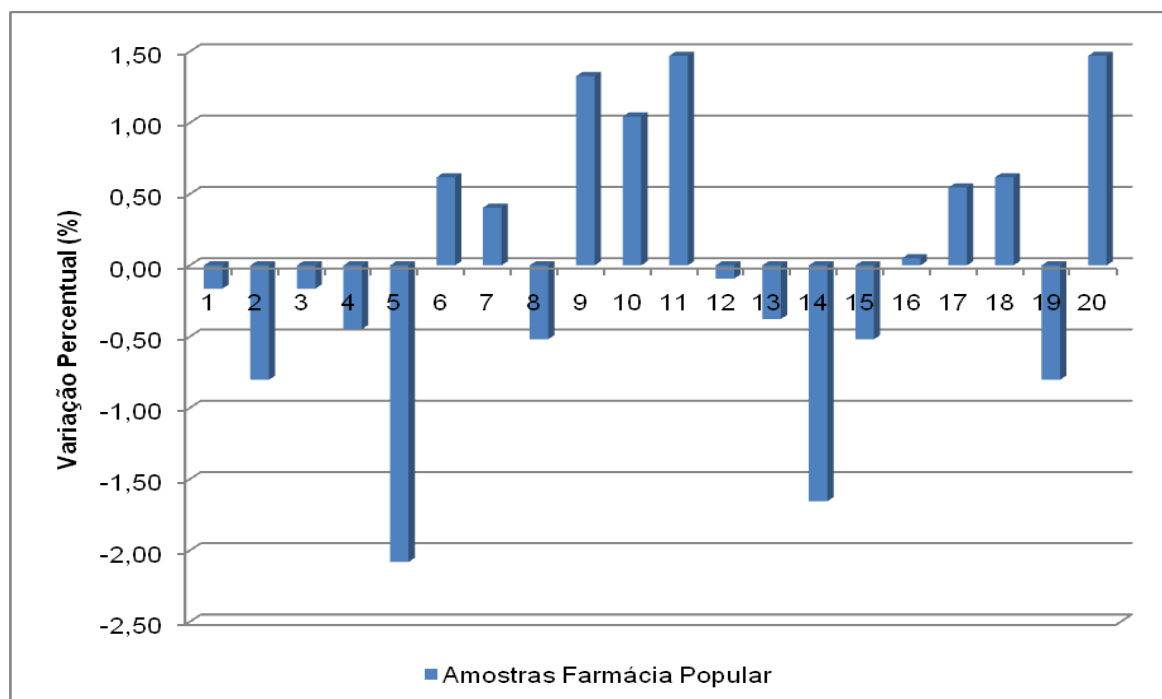


Figura 10 – Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg– Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 140,83 mg.

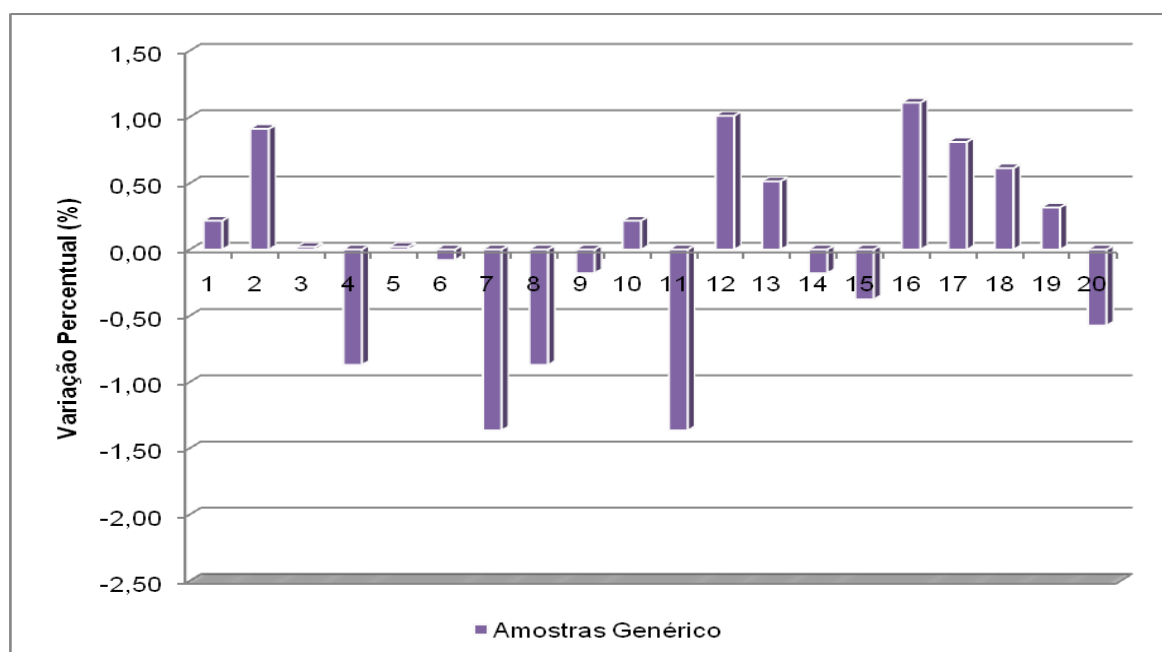


Figura 11 – Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg– Genérico. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 101,08 mg.

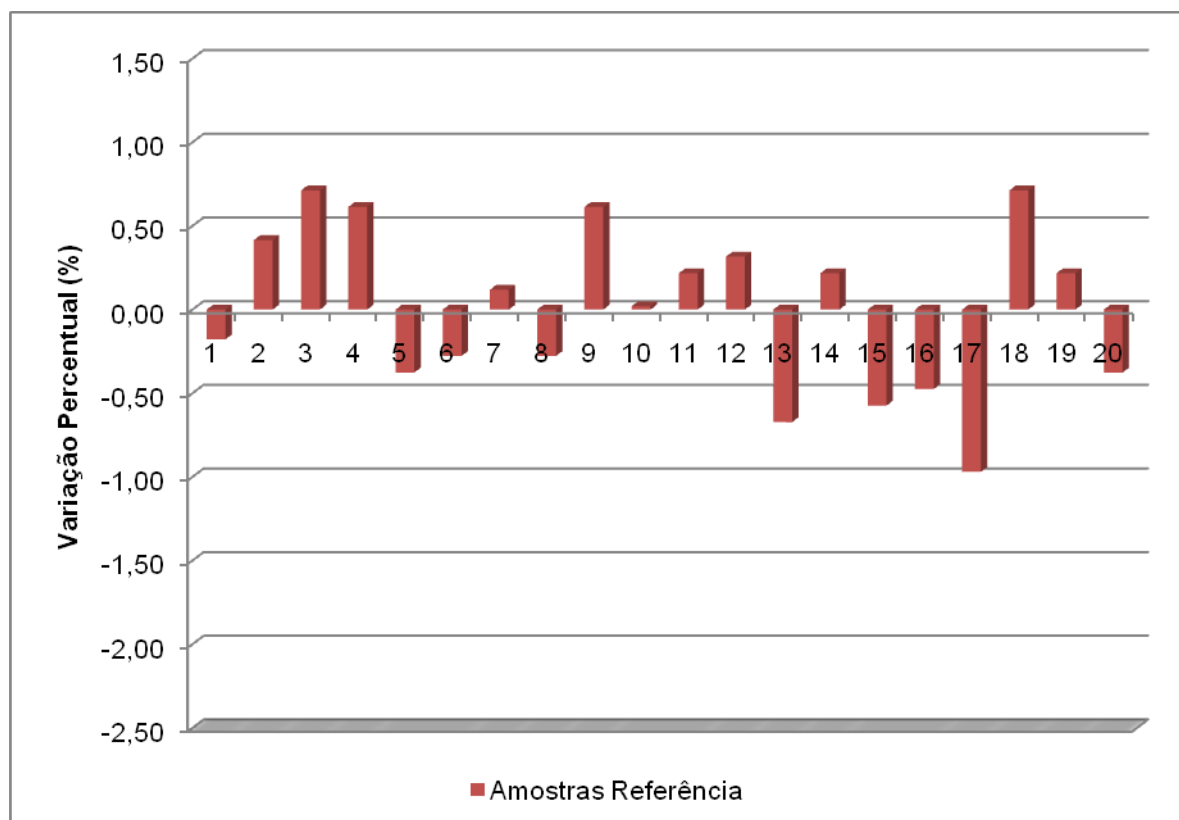


Figura 12 – Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de captopril 25 mg – Referência. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 102,28 mg.

Todos os comprimidos de captopril analisados cumpriram adequadamente as especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a edição, para os testes de determinação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, como é resumido na **Tabela 2**.

TABELA 2 – Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Captopril 25 mg e suas respectivas especificações, descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

Ensaio	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações
Determinação de peso Média; % de variação mínima e máxima; n = 20	140,83 mg	101,08 mg	102,28 mg	Limite de variação de \pm 7,5%.
	Mín. -2,93 %	Mín. -1,38 %	Mín. -0,98 %	
	Máx. 2,07 %	Máx. 1,12 %	Máx. 0,72 %	
Friabilidade (% de perda); n = 20	0,15 %	0,21 %	0,35 %	< 1,5%
Dureza (Newton) Média; DPR (%); n = 10	53,42 N	42,45 N	47,67 N	Mínimo 30 N.
	DPR 3,83 %	DPR 8,86 %	DPR 8,31 %	
Desintegração Média; n = 6	53 seg.	44 seg.	54 seg.	Máximo 30 min.

Os três produtos analisados apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio de Uniformidade de Doses Unitárias. A quantidade do fármaco em cada uma das dez unidades testadas para Uniformidade de Conteúdo situou-se entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) foi menor ou igual a 6,0%, requisitos que a Farmacopéia Brasileira 4ª edição determina como necessários para cumprimento deste teste. Os resultados individuais das amostras podem ser visualizados nas **Figuras 13, 14 e 15**

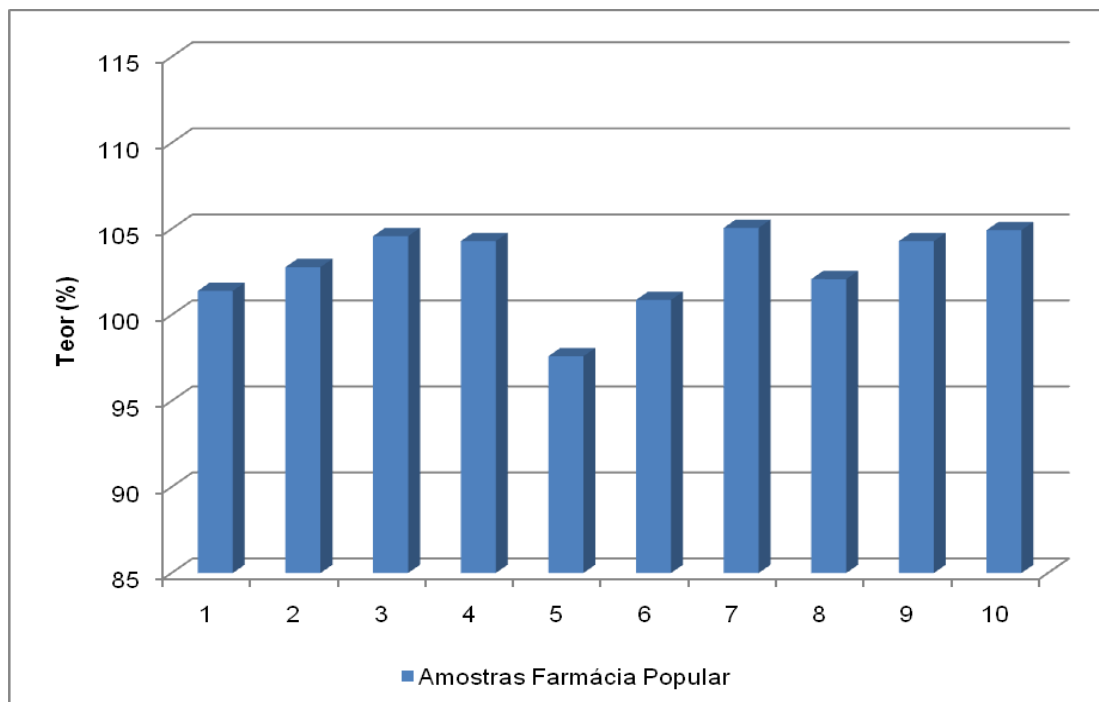


Figura 13 – Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

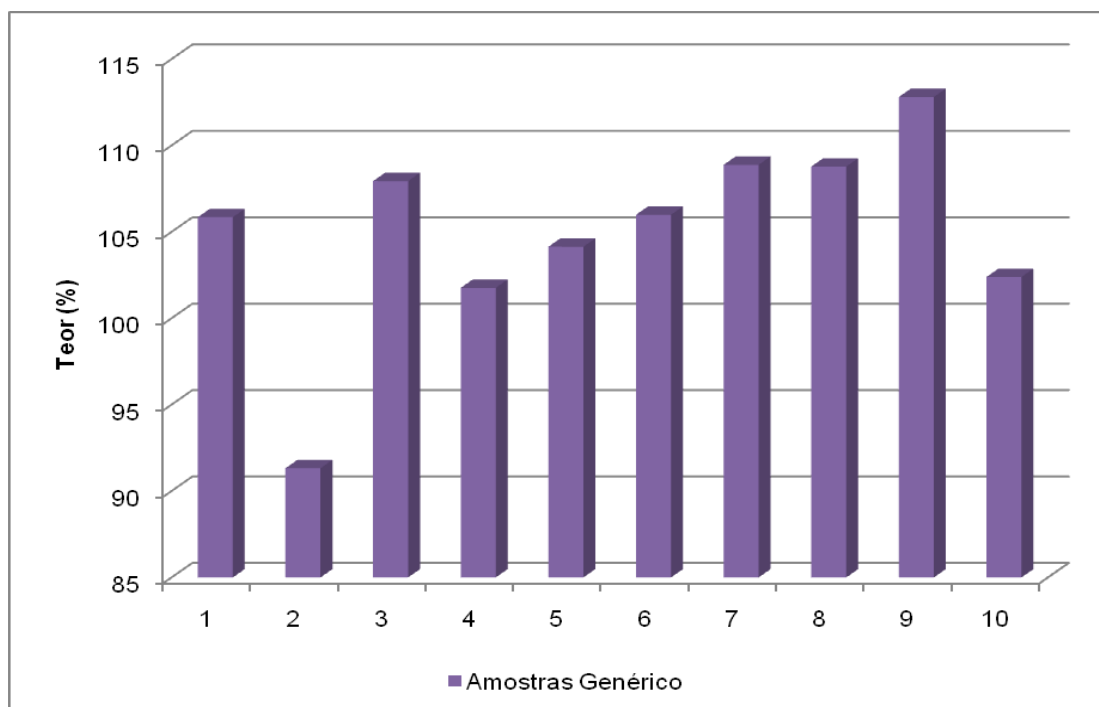


Figura 14 – Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Genérico. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

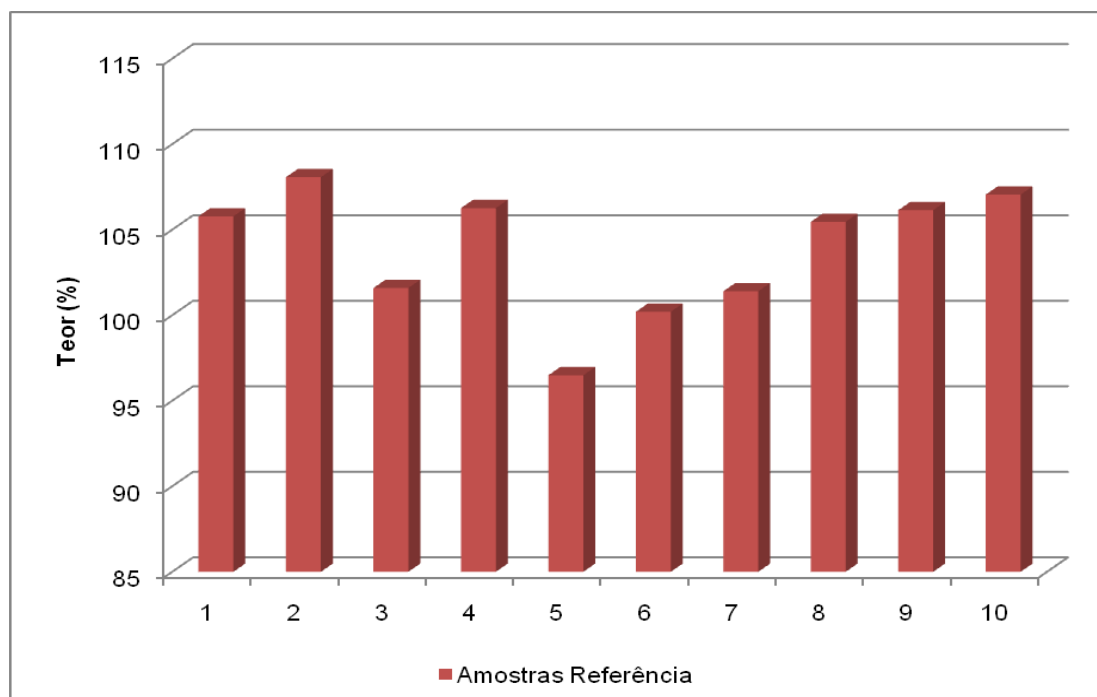


Figura 15 – Variação do teor unitário de comprimidos de captopril 25 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Referência. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

A **Tabela 3** mostra o teor médio, valores máximo e mínimo e o Desvio Padrão Relativo obtido das amostras de cada produto analisado.

TABELA 3 – Teor médio das dez unidades, valores máximo e mínimo e DPR obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo para a três apresentações farmacêuticas contendo captopril 25 mg analisadas. Intervalo de variação de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e DRP menor que 6,0%.

Captopril	Farmácia Popular	Genérico	Referência
Teor Médio (%)	102,79	104,99	103,84
Mínimo (%)	97,60	91,32	96,49
Máximo (%)	105,06	112,81	108,07
DPR (%)	2,30	5,55	3,57

4.1.3. Doseamento

Os valores de doseamento obtidos para as amostras de captopril nos lotes analisados estão de acordo com a faixa especificada de 90,0 a 110,0% do valor declarado (**Figura 16**).

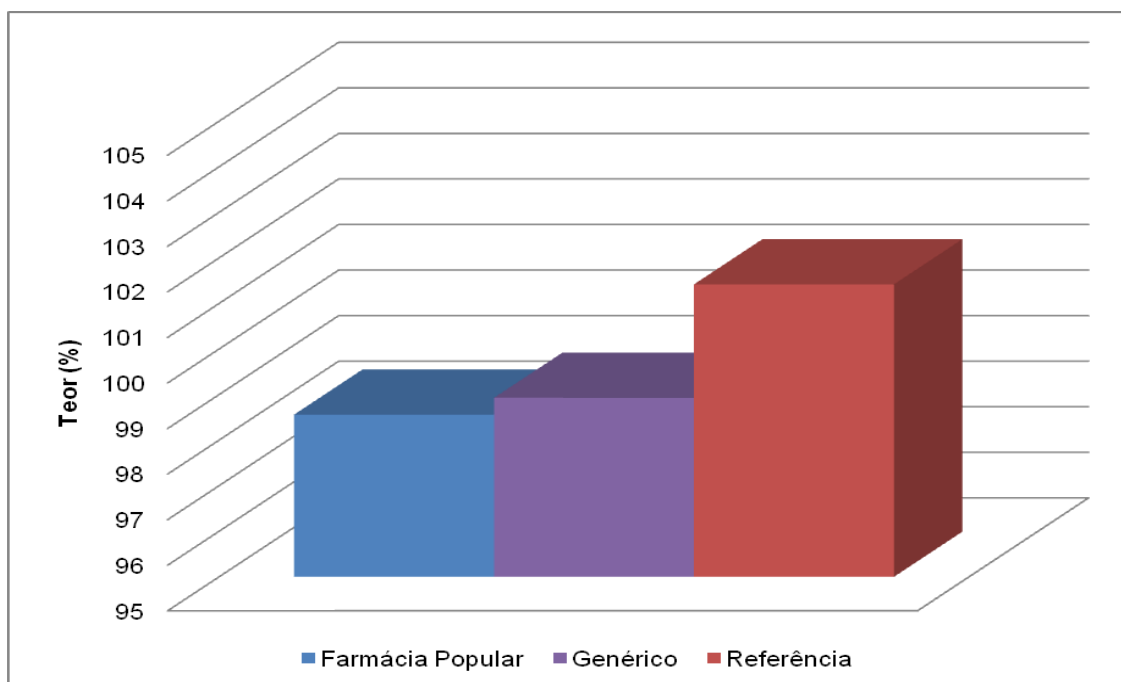


Figura 16 – Teor de captopril obtido no ensaio de doseamento com comprimidos de 25 mg para os três produtos analisados. Intervalo de variação de 90,0 a 110,0 % da concentração declarada.

A **Tabela 4** resume o percentual relativo à concentração declarada (teor) e o desvio padrão relativo entre as replicadas.

TABELA 4 – Teor e DPR obtidos no ensaio de doseamento para a três apresentações farmacêuticas contendo captopril 25 mg analisadas. Intervalo de variação de 90,0 a 110,0 % do valor declarado.

Captopril	Farmácia Popular	Genérico	Referência
Teor (%)	98,56	98,93	101,42
DPR (%)	0,29	0,57	0,72

4.1.4. Ensaios de Pureza

O ensaio de limite de dissulfeto de captopril, realizado em conjunto com o ensaio de doseamento, através do método de *cromatografia líquida de alta eficiência*, obteve resultado satisfatório. A área do pico relativo ao dissulfeto de captopril nas soluções das amostras analisadas foi inferior à área do pico relativo ao dissulfeto de captopril na solução padrão, representando menos que 3,0%. A **Figura 17** mostra o cromatograma da solução padrão utilizada. A **Tabela 5** mostra os resultados obtidos no ensaio de pureza do fármaco através do método de cromatografia líquida de alta eficiência.

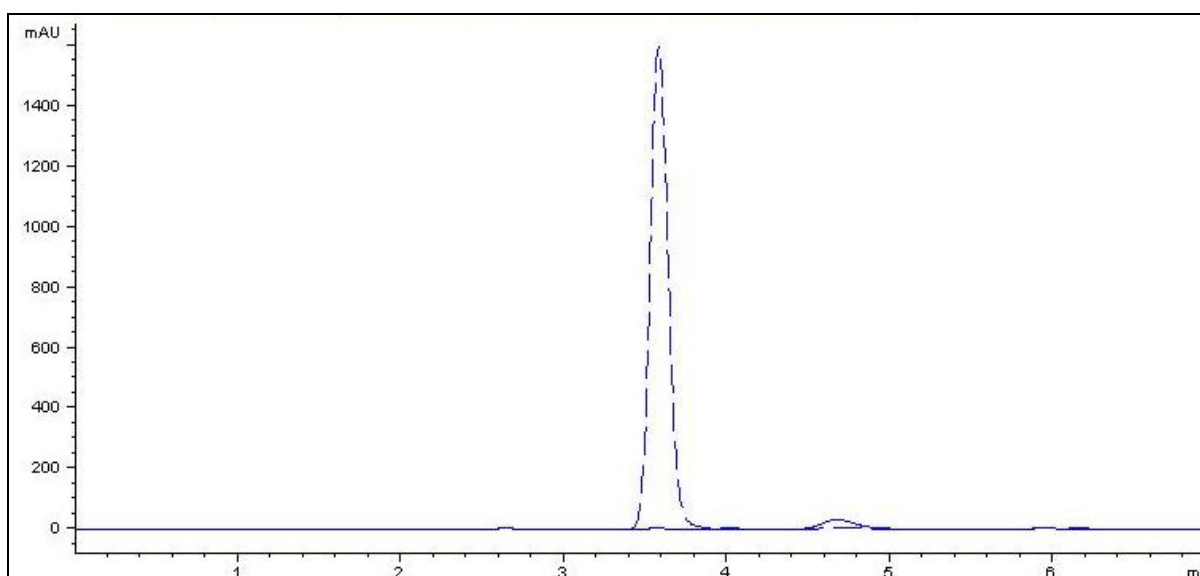


Figura 17 – Cromatograma da solução padrão utilizada no ensaio de pureza e doseamento, contendo captopril e dissulfeto de captopril. O tempo médio ($n=5$) de refração foi de 3,558 minutos ($DPR=0,29$) para o captopril e de 4,645 minutos para o dissulfeto de captopril ($DPR=0,20$).

TABELA 5– Resultados obtidos no ensaio de pureza do fármaco captopril através do método de cromatografia líquida de alta eficiência.

Captopril	Farmácia Popular	Genérico	Referência
Tempo de Refração (minutos)	4,68	4,53	4,74
Concentração de dissulfeto de captopril (mg/mL)	0,16	0,12	0,18
Teor (%) Especificação: < 3%	0,66	0,47	0,69

4.1.5. Perfil de Dissolução

As soluções preparadas com captopril SQR para obtenção da curva de calibração no espectrofotômetro ultravioleta obtiveram os resultados vistos na **Tabela 6**.

TABELA 6 – Absorvâncias das soluções preparadas com captopril SQR obtidas para a curva de calibração.

Solução Padrão	Concentração (g/100mL)	Absorvância (nm)
Solução 1	0,00125	0,3348
Solução 2	0,00250	0,6670
Solução 3	0,00375	1,0053
Solução 4	0,00500	1,3304

A curva de calibração obtida, como visto na **Figura 18**, no intervalo de 0,00125 a 0,00500 g/100mL de captopril SQR em HCl 0,1M apresenta um coeficiente de determinação R^2 de 0,99994. Todas as determinações foram realizadas em triplicata. A análise de regressão linear demonstrou que o método apresenta uma resposta linear, respeitando o intervalo de concentrações avaliado com um coeficiente de determinação acima de 0,99.

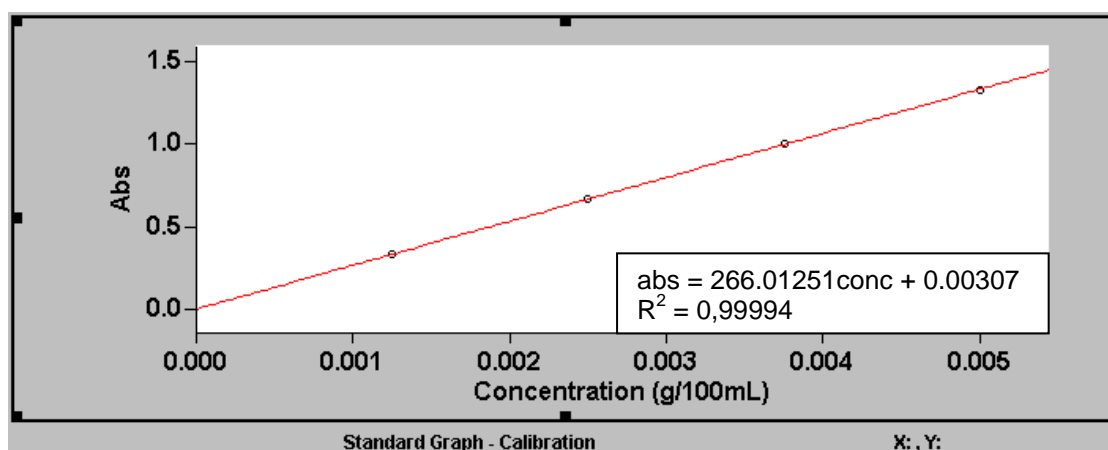


Figura 18 – Curva analítica para a determinação da concentração, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de captopril no teste de dissolução utilizando-se HCl 0,1M como solvente. A reta foi obtida por análise de regressão linear. R^2 : coeficiente de determinação.

A avaliação da linearidade do método espectrofotométrico para a determinação da cedência dos comprimidos de captopril foi realizada a partir da curva analítica com os dados de absorvância das soluções correspondentes à faixa de 50 a 200% da concentração trabalho. Os valores do fator resposta mantiveram-se constantes no intervalo de concentração de 0,00125 a 0,00500 g/100mL.

A **Tabela 7** demonstra os valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de captopril dos produtos Farmácia Popular, Genérico e Referência nos tempos de coleta.

TABELA 7 – Valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Farmácia Popular, Genérico e Referência.

Tempo (min)	Farmácia Popular (n=12)		Genérico (n=12)		Referência (n=12)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
0	0	0	0	0	0	0
5	59,142	3,406	98,423	2,347	88,571	4,607
10	76,568	4,206	100,691	1,692	103,026	2,564
15	85,305	3,833	98,368	1,578	102,775	2,210
20	90,676	4,076	98,485	1,725	102,041	3,230
25	90,149	3,650	95,119	1,588	99,340	2,868
30	93,752	3,050	95,485	1,900	98,234	2,570
35	93,178	2,300	95,818	1,798	97,963	2,766
40	90,585	2,073	94,170	1,727	95,316	2,835

Os perfis de dissolução das amostras de comprimidos de captopril avaliadas neste trabalho estão demonstrados na **Figura 19**. Pode-se perceber que os comprimidos de captopril da Farmácia Popular apresentaram perfil de dissolução distinto em comparação com os medicamentos referência e genérico, diferindo principalmente na velocidade de dissolução. Foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em todos os tempos analisados. O teste de Tukey demonstrou que o medicamento da Farmácia Popular apresentou valores

significativamente menores com relação ao Referência ($P < 0,001$) em todos os tempos de coleta. Também foi menor que o Genérico nos tempos 5, 10, 15, 20 e 25 minutos ($P < 0,001$), no tempo 40 minutos ($P < 0,01$) e no tempo 35 minutos ($P < 0,05$). O medicamento referência foi significativamente menor que o Genérico no tempo 5 minutos ($P < 0,001$). Nos tempos 15 e 25 minutos o Genérico foi menor que o Referência ($P < 0,01$), assim como nos tempos 20 e 30 minutos ($P < 0,05$).

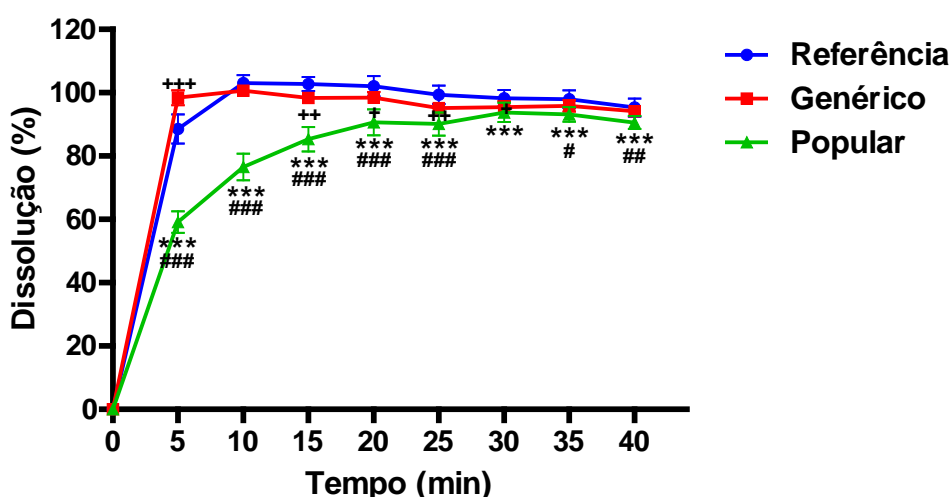


Figura 19 – Perfil de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das medições obtidas em 12 unidades. *** $P < 0,001$, ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$ em relação ao Referência; #### $P < 0,001$, ### $P < 0,01$, # $P < 0,05$ em relação ao Genérico; +++ $P < 0,001$, ++ $P < 0,01$, + $P < 0,05$ em relação ao Referência (teste de Tukey).

Os três medicamentos analisados obtiveram um perfil de rápida dissolução, mais de 85% do fármaco já se encontrava dissolvido nos 15 minutos iniciais de coleta. Por este motivo, não foi possível utilizar os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) para comparação dos perfis de dissolução.

A **Figura 20** demonstra a Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril das três classes analisadas: Farmácia Popular, Genérico e Referência. Observou-se que a ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($1331,917 \pm 65,765$) foi significativamente menor que ($P < 0,001$) que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($1727,083 \pm 36,014$) e Genérico ($1733,667 \pm 20,769$).

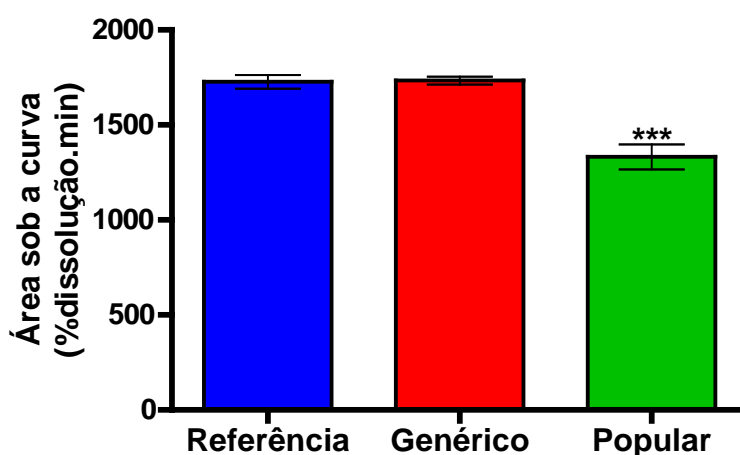


Figura 20 – Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($1331,917 \pm 65,765$) foi significativamente menor que ($***P < 0,001$) que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($1727,083 \pm 36,014$) e Genérico ($1733,667 \pm 20,769$).

Na **Figura 21** é demonstrada a Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes das três fontes: Farmácia Popular, Genérico e Referência. Constatou-se que a ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($66,596 \pm 3,288$) foi significativamente menor que ($P < 0,001$) que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($86,354 \pm 1,801$) e Genérico ($86,683 \pm 1,038$).

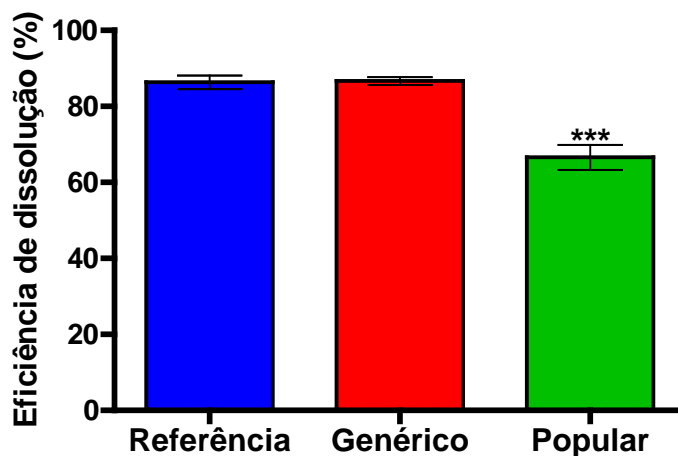


Figura 21 – Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 20 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($66,596 \pm 3,288$) foi significativamente menor que ($***P < 0,001$) que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($86,354 \pm 1,801$) e Genérico ($86,683 \pm 1,038$).

Observa-se na **Figura 22** a Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($3170,333 \pm 117,903$) foi significativamente menor que ($P < 0,001$) que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($3698,000 \pm 81,005$) e Genérico ($3647,417 \pm 49,722$).

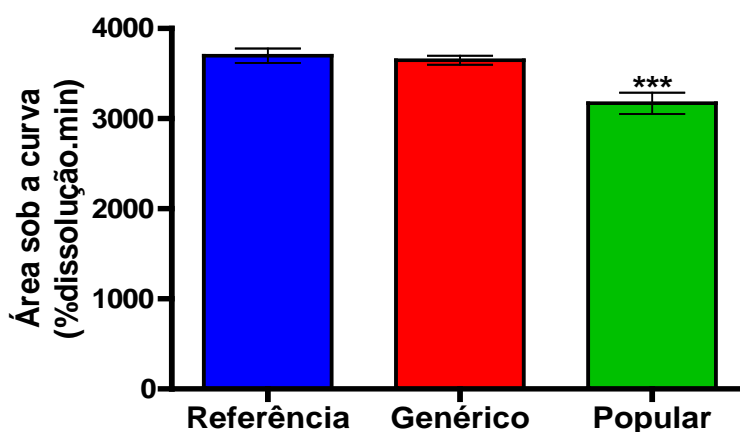


Figura 22 – Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($3170,333 \pm 117,903$) foi significativamente menor que ($***P < 0,001$) que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($3698,000 \pm 81,005$) e Genérico ($3647,417 \pm 49,722$).

A **Figura 23** demonstra a eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes das três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($79,258 \pm 2,948$) foi significativamente menor que ($P < 0,001$) que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($92,450 \pm 2,025$) e Genérico ($91,185 \pm 1,243$).

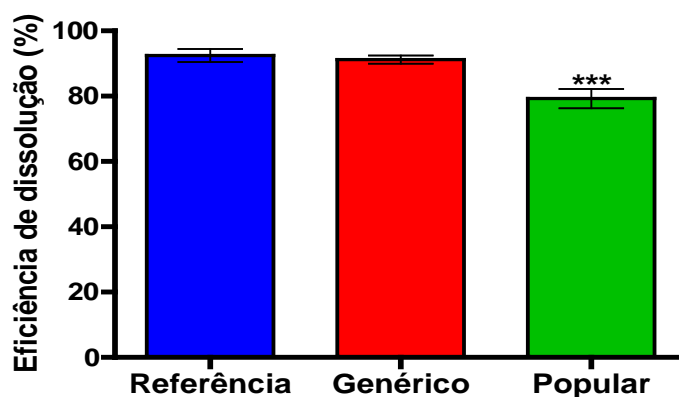


Figura 23 – Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 40 minutos, relativa às amostras de comprimidos de captopril provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($79,258 \pm 2,948$) foi significativamente menor que ($***P < 0,001$) que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($92,450 \pm 2,025$) e Genérico ($91,185 \pm 1,243$).

4.2. Equivalência Farmacêutica de Propranolol

4.2.1. Identificação

4.2.1.1. Cromatografia em Camada Delgada

A mancha principal obtida no cromatograma com a solução padrão a 1% corresponde em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com as soluções Farmácia Popular, Genérico e Referência. Nenhuma mancha secundária foi maior ou mais intensa do que mancha obtida com a solução padrão 0,02% (**Figura 24**). Desta forma, todos os medicamentos analisados cumpriram adequadamente este ensaio de identificação.



Figura 24 – Placa cromatográfica após desenvolvimento do cromatograma e revelação da placa cromatográfica. As manchas correspondem às soluções Padrão 1%, Padrão 0,02%, Farmácia Popular, Genérico e Referência, na ordem da esquerda para a direita.

4.2.1.2. Reações de Íons Cloreto

As soluções dos medicamentos analisados, Farmácia Popular, Genérico e Referência, formaram precipitado branco caseoso depois de acidificadas e tratadas com nitrato de prata SR (**Figura 25**). Este precipitado tornou-se solúvel após adição de ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6M em todas as soluções. Desta forma, todos os medicamentos responderam às reações do íon cloreto e cumpriram adequadamente este ensaio de identificação (**Figura 26**).



Figura 25 – Soluções contendo comprimidos pulverizados de cloridrato de propranolol acidificadas tratadas com nitrato de prata SR. Formação de precipitado branco caseoso. Da esquerda para a direita: Farmácia Popular, Genérico e Referência.



Figura 26 – Soluções contendo comprimidos pulverizados de cloridrato de propranolol acidificadas tratadas com nitrato de prata SR após adição de ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6M. O precipitado branco caseoso tornou-se solúvel. Da esquerda para a direita: Farmácia Popular, Genérico e Referência.

4.2.1.3. Espectro de Absorção no Ultravioleta

A **Figura 27** exibe o espectro de absorção no ultravioleta na faixa de 250 a 350 nm das soluções a 0,004% dos produtos contendo cloridrato de propranolol em metanol. Os picos máximos de absorção são visualizados em 290, 306 e 319 nm, sendo as absorvâncias próximas de 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

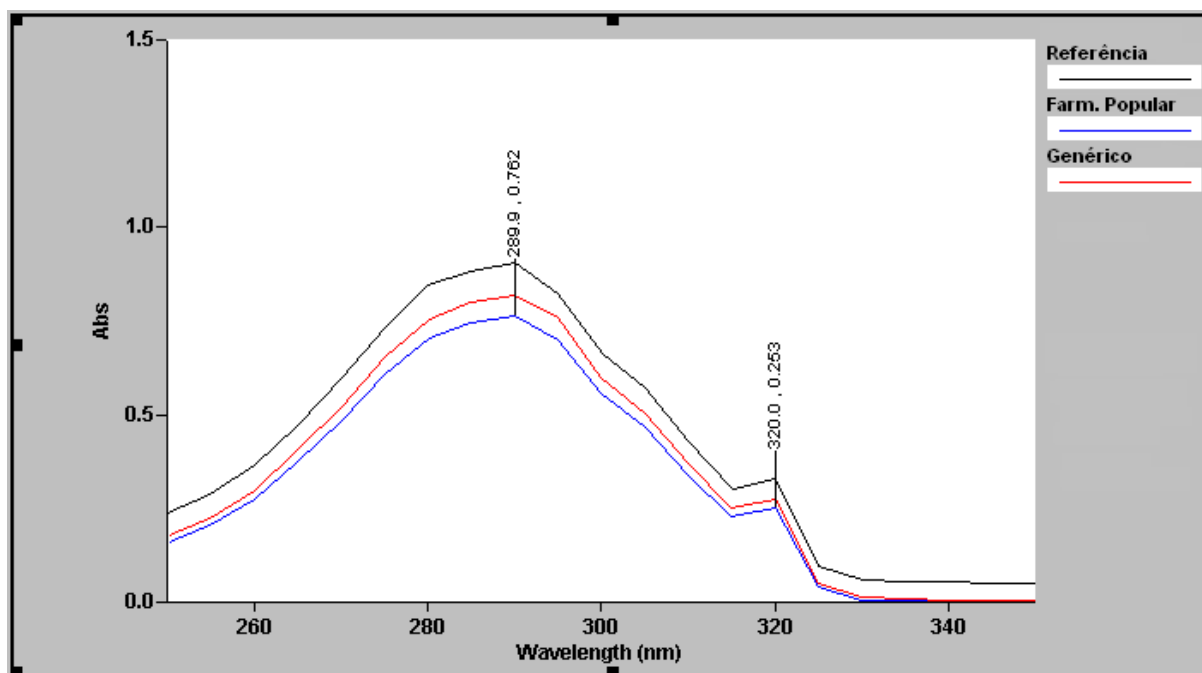


Figura 27 – Espectro de absorção no ultravioleta na faixa de 250 a 350 nm das soluções a 0,004% dos produtos contendo cloridrato de propranolol em metanol. Picos máximos de absorção em 290, 306 e 319 nm, sendo as absorvâncias próximas de 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

4.2.2. Características Físicas e Físico-Químicas

No teste de determinação de peso do cloridrato de propranolol, os comprimidos analisados apresentaram valores dentro da faixa especificada. Para comprimidos de peso médio entre 80,0 e 250 mg, a Farmacopéia Brasileira 4ª edição estabelece o máximo de variação permitida de $\pm 7,5\%$ do peso médio (**Figuras 28, 29 e 30**).

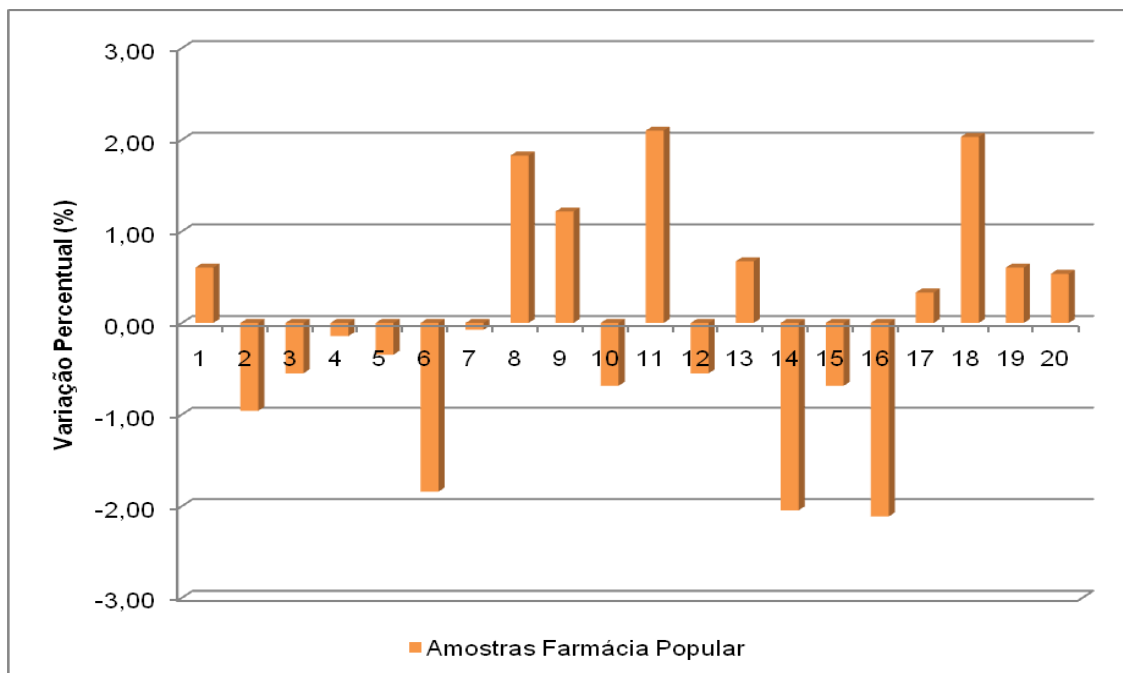


Figura 28 – Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 147,21 mg.

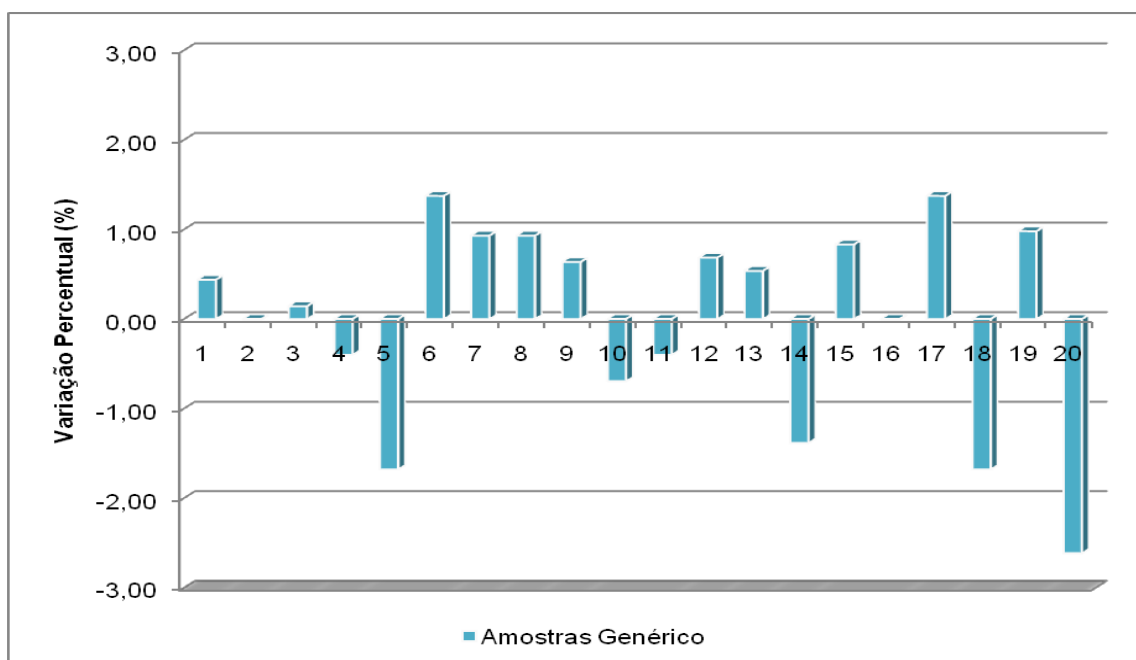


Figura 29 – Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Genérico. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 203,11 mg.

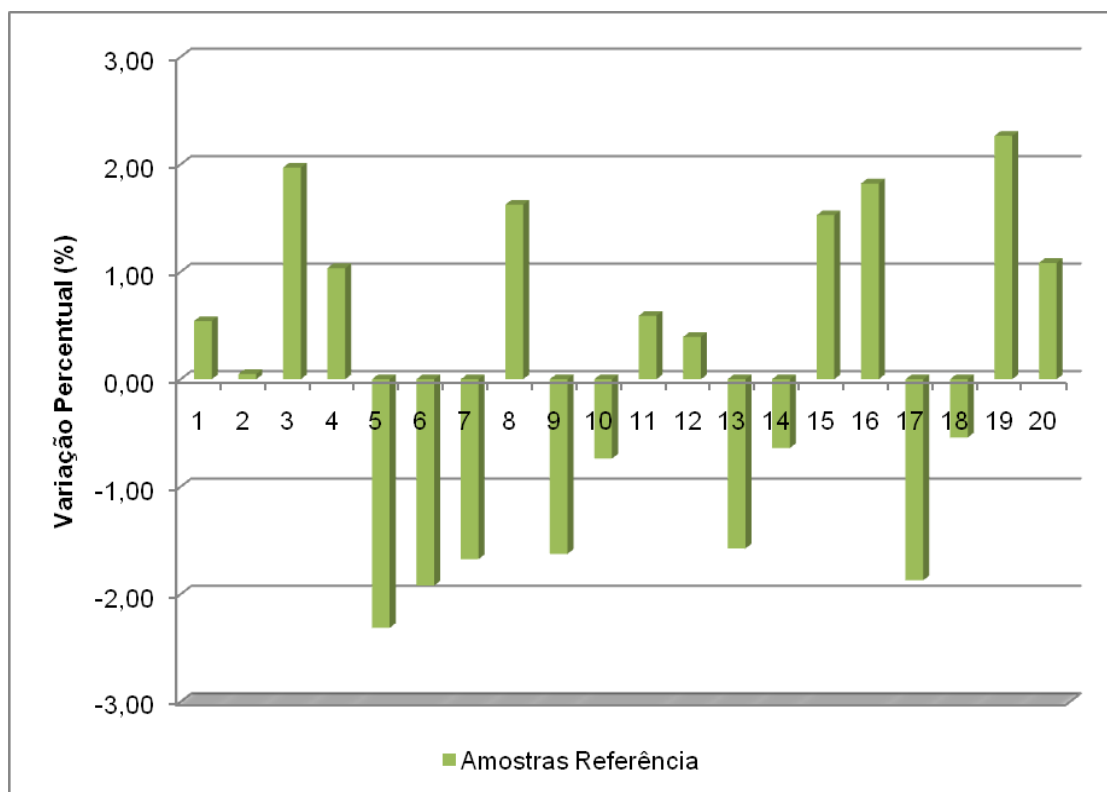


Figura 30 – Variação percentual relativa ao peso médio de comprimidos de propranolol 40 mg – Referência. Limite de variação de $\pm 7,5\%$. Peso Médio: 204,30 mg.

Todos os comprimidos de captopril analisados cumpriram adequadamente as especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a edição, para os testes de determinação de peso médio, friabilidade e desintegração, como é resumido na **Tabela 8**. Para o teste de dureza, o medicamento farmácia popular obteve resultado inferior ao estabelecido na Farmacopéia Brasileira 4^a edição.

TABELA 8 – Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo cloridrato de propranolol 40 mg e suas respectivas especificações, descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

Ensaio	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações
Determinação de peso Média; % de variação mínima e máxima; n = 20	147,21 mg	203,11 mg	204,30 mg	Limite de variação de \pm 7,5%.
	Mín.	Mín.	Mín.	
	-3,11 %	-5,31 %	-4,7 %	
	Máx.	Máx.	Máx.	
	3,09 %	2,79 %	4,6 %	
Friabilidade (% de perda); n = 20	0,32 %	0,28%	0,27 %	< 1,5%
Dureza (Newton) Média; DPR (%) n = 10	21,40 N	75,61 N	44,56 N	Mínimo 30 N.
	DPR	DPR	DPR	
	5,79 %	10,41 %	6,44 %	
Desintegração Média; n = 6	55 seg.	46 seg.	22 seg.	Máximo 30 min.

Os três produtos analisados apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio de Uniformidade de Doses Unitárias. A quantidade do fármaco em cada uma das dez unidades testadas para Uniformidade de Conteúdo situou-se entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) foi menor ou igual a 6,0%, requisitos que a Farmacopéia Brasileira 4ª edição determina como necessários para cumprimento deste teste. Os resultados individuais das amostras podem ser visualizados nas **Figuras 31, 32 e 33**.

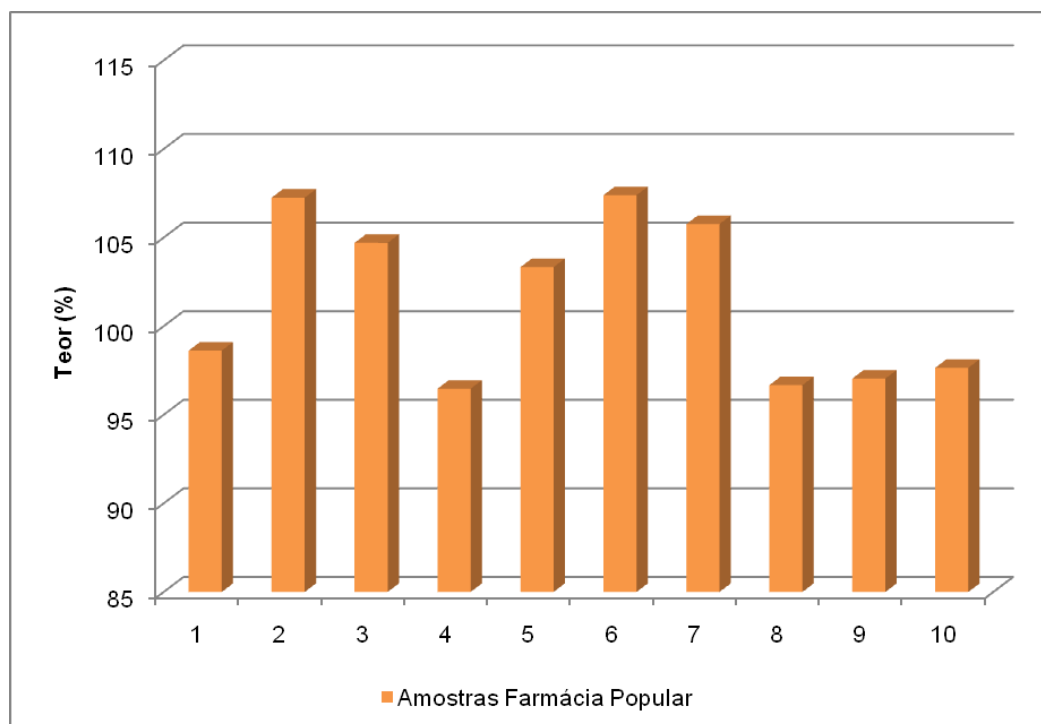


Figura 31 – Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

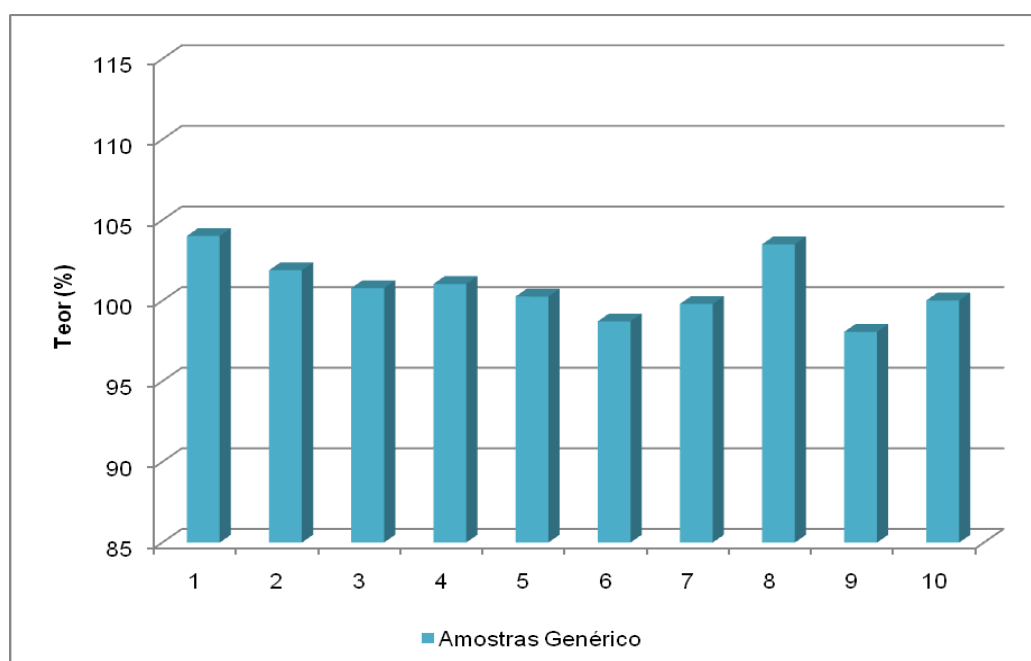


Figura 32 – Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Genérico. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

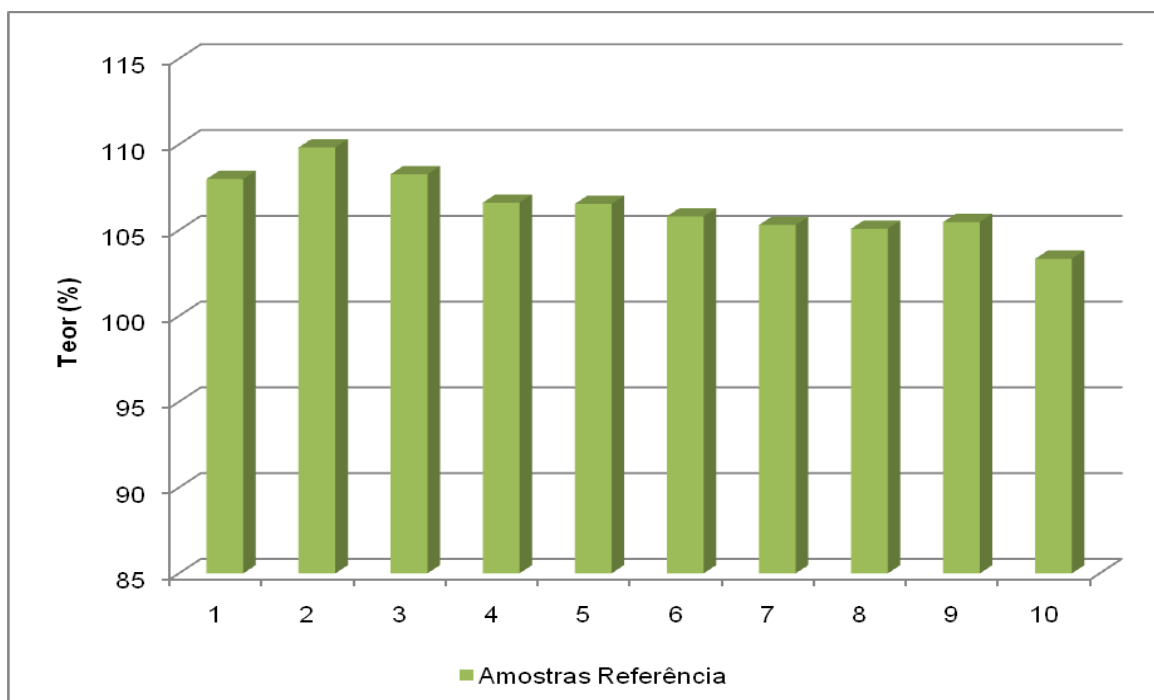


Figura 33 – Variação do teor unitário de comprimidos de propranolol 40 mg no ensaio de uniformidade de conteúdo – Referência. Limite de variação de $\pm 15,0$ % da concentração declarada.

A **Tabela 9** mostra o teor médio, valores máximo e mínimo e o Desvio Padrão Relativo obtido das amostras de cada produto analisado.

TABELA 9 – Teor médio das dez unidades, valores máximo e mínimo e DPR obtidos no ensaio de uniformidade de conteúdo para a três apresentações farmacêuticas contendo propranolol 40 mg analisadas. Intervalo de variação de 85,0 a 115,0 % do valor rotulado e DRP menor que 6,0%.

Propranolol	Farmácia Popular	Genérico	Referência
Teor Médio (%)	101,49	100,81	106,43
Mínimo (%)	96,47	98,07	103,34
Máximo (%)	107,39	104,02	109,83
DPR (%)	4,54	1,89	1,75

4.2.3. Doseamento

Os valores de doseamento obtidos para as amostras de propranolol nos lotes analisados estão de acordo com a faixa especificada de 90,0 a 110,0% do valor declarado (**Figura 34**).

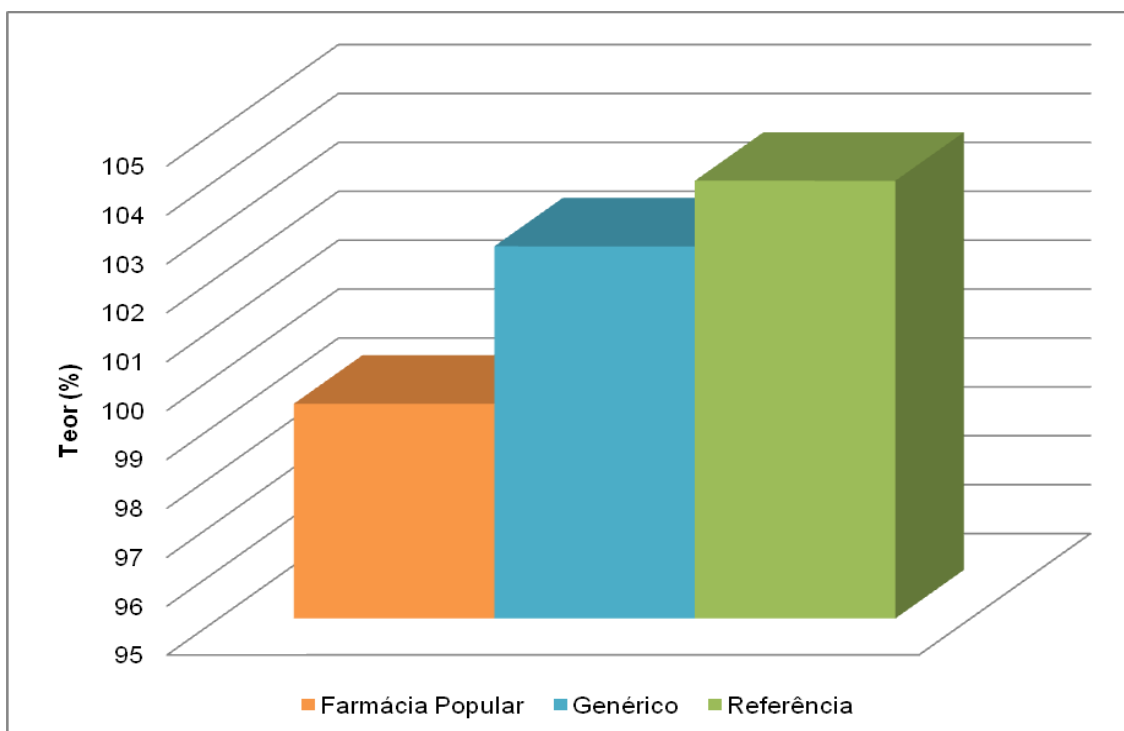


Figura 34 – Teor de propranolol obtido no ensaio de doseamento com comprimidos de 40 mg para os três produtos analisados. Intervalo de variação de 90,0 a 110,0 % da concentração declarada.

A **Tabela 10** resume o percentual relativo à concentração declarada (teor) e o desvio padrão relativo entre as replicadas.

TABELA 10 – Teor e DPR obtidos no ensaio de doseamento para a três apresentações farmacêuticas contendo propranolol 40 mg analisadas. Intervalo de variação de 90,0 a 110,0 % do valor declarado.

	Farmácia Popular	Genérico	Referência
Teor (%)	99,39	102,61	103,95
DPR (%)	5,17	0,47	2,36

4.2.4. Ensaio de Pureza

O ensaio de substâncias relacionadas foi realizado pelo método de cromatografia em camada delgada, também com a finalidade de identificação da substância cloridrato de propranolol nas amostras analisadas (**Figura 24**). Não foram obtidas manchas secundárias maiores ou mais intensas que a mancha obtida com a solução Padrão 0,02%, estando todas as amostras de acordo com o preconizado na Farmacopéia Brasileira 4^a edição.

4.2.5. Perfil de Dissolução

As soluções preparadas com cloridrato de propranolol SQR para obtenção da curva de calibração no espectrofotômetro ultravioleta obtiveram os resultados exibidos na **Tabela 11**.

TABELA 11 – Absorvâncias das soluções preparadas com cloridrato de propranolol SQR obtidas para a curva de calibração.

Solução Padrão	Concentração (g/100mL)	Absorvância (nm)
Solução 1	0,001	0,1923
Solução 2	0,002	0,3798
Solução 3	0,004	0,7661
Solução 4	0,020	3,3160

A curva de calibração obtida, como visto na **Figura 35**, no intervalo de 0,001 a 0,020g/100mL de cloridrato de propranolol SQR em HCl 1% apresenta um coeficiente de determinação R^2 de 0,99884. Todas as determinações foram realizadas em triplicata. A análise de regressão demonstrou que o método apresenta uma resposta linear, respeitando o intervalo de concentrações avaliado com um coeficiente de determinação acima de 0,99.

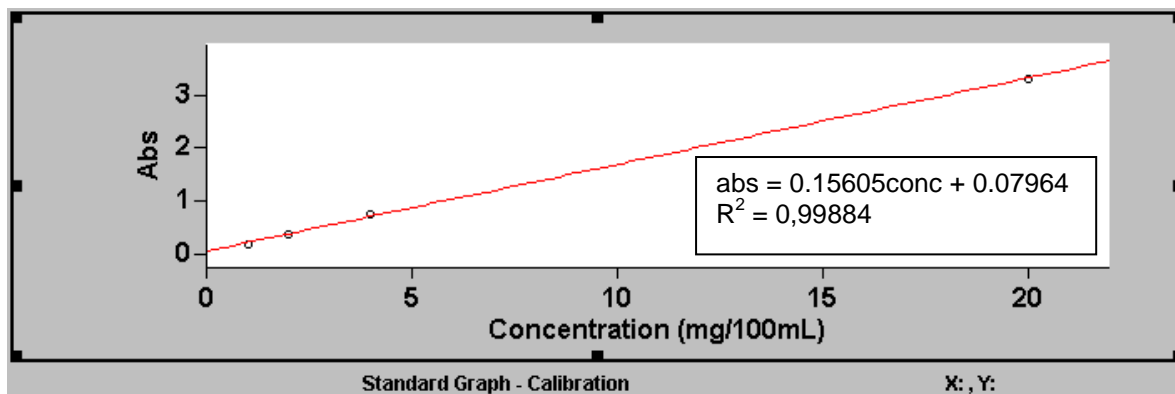


Figura 35 – Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de cloridrato de propranolol no teste de dissolução utilizando-se HCl 1% como solvente. A reta foi obtida por análise de regressão linear. R^2 : coeficiente de determinação.

A avaliação da linearidade do método espectrofotométrico para a determinação da cedência dos comprimidos de propranolol foi realizada a partir da curva analítica com os dados de absorvância das soluções correspondentes à faixa de 5 a 100% da concentração trabalho. Os valores do fator resposta mantiveram-se constantes no intervalo de concentração de 1,0 a 20,0 mg/100mL.

A **Tabela 12** demonstra os valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de propranolol dos produtos Farmácia Popular, Genérico e Referência nos tempos de coleta.

TABELA 12 – Valores da média e desvio padrão do percentual de dissolução dos comprimidos de cloridrato de propranolol provenientes de três fontes: Farmácia Popular, Genérico e Referência.

Tempo (min)	Farmácia Popular (n=12)		Genérico (n=12)		Referência (n=12)	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
0	0	0	0	0	0	0
5	96,151	3,371	103,672	2,504	107,559	4,208
10	99,948	3,973	103,753	1,617	106,303	3,812
15	100,514	2,385	103,083	1,577	105,188	3,910
20	100,597	2,388	102,648	1,457	105,518	3,501
25	97,598	2,470	99,616	1,606	102,099	2,980
30	97,708	2,419	99,618	1,539	101,809	3,474
45	97,770	2,209	100,264	1,475	102,178	3,309
60	95,158	3,647	98,550	1,390	100,433	2,702

Os perfis de dissolução das amostras de comprimidos de propranolol avaliadas neste trabalho estão demonstrados na **Figura 36**. Foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em todos os tempos analisados. Nos tempos de coleta 5, 10, 15, 20, 25, 45 e 60 minutos o medicamento da Farmácia Popular apresentou valores menores que o medicamento Referência ($P < 0,001$), assim como no tempo de 30 minutos ($P < 0,01$). O medicamento Farmácia Popular também apresentou valores menores que o medicamento Genérico nos tempos 5 minutos ($P < 0,001$) e 10, 45 e 60 minutos ($P < 0,05$). O medicamento Genérico obteve valores inferiores ao Referência nos tempos 5, 20 e 25 minutos ($P < 0,05$).

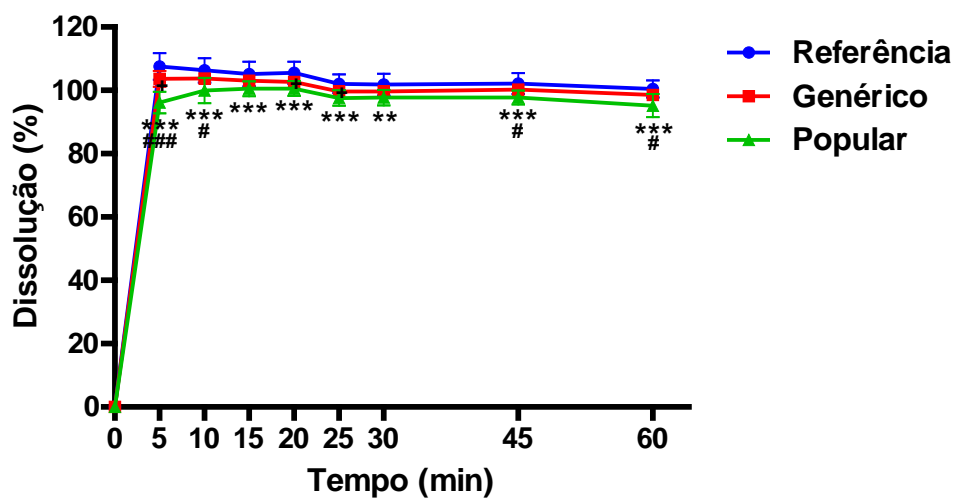


Figura 36 – Perfil de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das medições obtidas em 12 unidades. ***P < 0,001, **P < 0,01, *P < 0,05 em relação ao Referência; ###P < 0,001, ##P < 0,01, #P < 0,05 em relação ao Genérico; +++P < 0,001, ++P < 0,01, +P < 0,05 em relação ao Referência (teste de Tukey).

Os três medicamentos analisados obtiveram um perfil de rápida dissolução, mais de 85% do fármaco já se encontrava dissolvido nos 15 minutos iniciais de coleta. Por esta razão, não foi possível utilizar os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) para comparação dos perfis de dissolução.

A **Figura 37** demonstra a Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($2718,333 \pm 71,357$) foi significativamente menor que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($2887,750 \pm 99,226$; $P < 0,001$) e Genérico ($2812,750 \pm 40,950$; $P < 0,05$). Ademais, a ASC do produto Genérico foi significativamente menor ($P < 0,05$) que a do medicamento Referência.



Figura 37 – Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($2718,333 \pm 71,357$) foi significativamente menor que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($2887,750 \pm 99,226$; $***P < 0,001$) e Genérico ($2812,750 \pm 40,950$; $*P < 0,05$). A ASC do produto Genérico foi significativamente menor ($+P < 0,05$) que a do medicamento Referência.

Observa-se na **Figura 38** a Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($90,611 \pm 2,379$) foi significativamente menor que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($96,258 \pm 3,308$; $P < 0,001$) e Genérico ($93,758 \pm 1,365$; $P < 0,05$). Ademais, a ED% do produto Genérico foi significativamente menor ($P < 0,05$) que a do medicamento Referência.

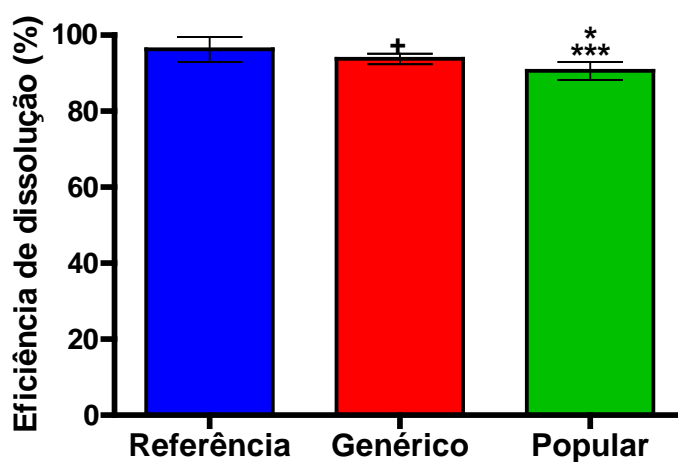


Figura 38 – Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 30 minutos, relativa aos comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($90,611 \pm 2,379$) foi significativamente menor que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($96,258 \pm 3,308$; $***P < 0,001$) e Genérico ($93,758 \pm 1,365$; $*P < 0,05$). A ED% do produto Genérico foi significativamente menor ($+P < 0,05$) que a do medicamento Referência.

A **Figura 39** mostra a Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($5631,333 \pm 141,757$) foi significativamente menor que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($5937,250 \pm 194,223$; $P < 0,001$) e Genérico ($5803,167 \pm 84,238$; $P < 0,05$).

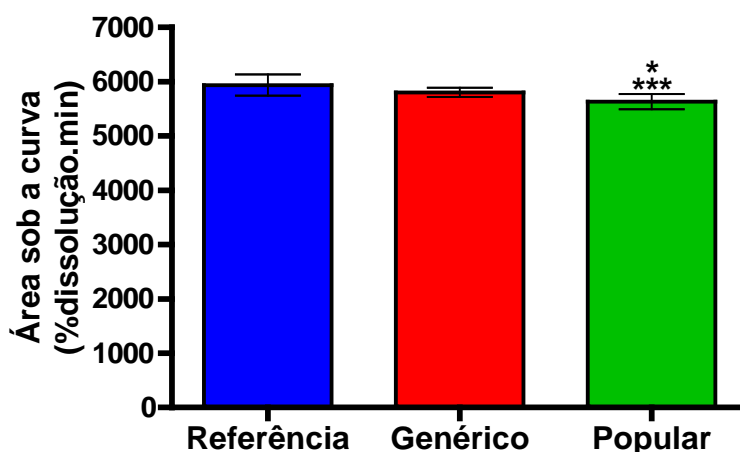


Figura 39 – Área sob a curva (ASC), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa aos perfis de dissolução de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ASC relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($5631,333 \pm 141,757$) foi significativamente menor que as ASCs referentes às amostras dos medicamentos Referência ($5937,250 \pm 194,223$; $***P < 0,001$) e Genérico ($5803,167 \pm 84,238$; $*P < 0,05$).

Observa-se na **Figura 40** a Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa às amostras de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Constatou-se que a ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($93,856 \pm 2,363$) foi significativamente menor que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($98,954 \pm 3,237$; $P < 0,001$) e Genérico ($96,719 \pm 1,404$; $*P < 0,05$).

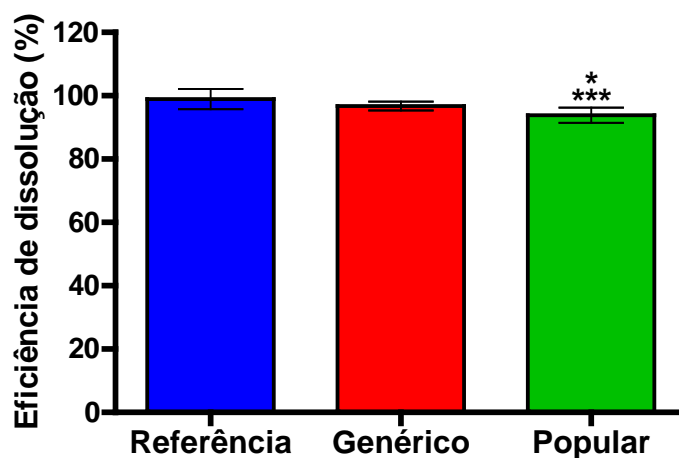


Figura 40 – Eficiência de dissolução (ED%), calculada no intervalo de 0 a 60 minutos, relativa às amostras de comprimidos de propranolol provenientes de três fontes: Referência, Genérico e Farmácia Popular. Dados expressos como média e desvio padrão das mensurações obtidas em 12 unidades. A ED% relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular ($93,856 \pm 2,363$) foi significativamente menor que as ED% referentes às amostras dos medicamentos Referência ($98,954 \pm 3,237$; $***P < 0,001$) e Genérico ($96,719 \pm 1,404$; $*P < 0,05$).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Aproximadamente dois bilhões de pessoas não possuem acesso a medicamentos essenciais. Melhorar o acesso aos medicamentos existentes poderia salvar dez milhões de vidas a cada ano. Além das barreiras impostas ao acesso a medicamentos, o caráter extremamente desigual desse acesso continua a ser a característica mais evidente do setor farmacêutico mundial. Em países ricos, a média de gastos em medicamentos por pessoa é 100 vezes maior do que em países empobrecidos: cerca de US\$ 400,00 em comparação a US\$ 4,00. A OMS estima que 15% da população mundial consomem mais do que 90% da produção farmacêutica (HUNT, 2008).

O Estado possui o dever legal de garantir que haja, em todo o seu território, um sistema confiável, eficiente e transparente capaz de disponibilizar medicamentos de qualidade, a preços razoáveis, seja ele público, privado ou misto. Além disso, os parâmetros internacionais de direitos humanos são claros: o Estado possui a obrigação jurídica de assegurar que tais medicamentos sejam de boa qualidade. Para tanto, faz-se necessária uma regulação efetiva dos medicamentos capaz de garantir a segurança, eficácia e qualidade destes nos setores público e privado (HUNT, 2008).

Embora a segurança e a qualidade dos medicamentos constituam um problema em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a magnitude deste problema é muito maior nestes, onde medicamentos de baixa qualidade possivelmente serão os únicos aos quais os mais desfavorecidos economicamente terão acesso. A comercialização de medicamentos falsificados ou abaixo dos padrões aceitos continua a ser uma preocupação em todo o mundo (HUNT, 2008).

Fatores econômicos tornam interessante a utilização de medicamentos genéricos e similares como alternativa aos medicamentos de referência no tratamento de doenças agudas ou crônicas, desde que ambos tenham a sua eficácia e segurança comprovadas como equivalentes (LINSBINSKI, 2008).

O controle de qualidade farmacêutico, além de garantir a adequação aos padrões farmacopéicos, deve assegurar a inocuidade e a eficácia. O produto deve possuir estabilidade definida mediante estudos com metodologia adequada. Qualquer falha no processo produtivo de um medicamento pode traduzir em risco para o paciente, podendo evoluir desde a ineficácia, à toxicidade ou, eventualmente, à morte (NUNAN *et al.*, 2003). De acordo com as monografias oficiais dos produtos (FARMACOPÉIA, 2001; FARMACOPÉIA, 2002), os testes sugeridos para a garantia da qualidade dos produtos em questão são: identificação, determinação do peso, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de doses unitárias, dissolução, pureza e doseamento.

O ensaio de identificação tem por objetivo garantir a presença do fármaco na forma farmacêutica analisada. A identificação do princípio ativo em um medicamento é o primeiro passo para garantir sua qualidade. Nesta análise, a presença dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol foi confirmada nas três classes de comprimidos em estudo (farmácia popular, genérico e referência). Confirmou-se a presença de captopril através dos ensaios de cromatografia em camada delgada e através da correspondência do tempo de retenção do pico principal dos cromatogramas obtidos no método de doseamento. Os íons cloreto provenientes do cloridrato de propranolol foram identificados através de reações químicas específicas para tal identificação. O cloridrato de propranolol também foi identificado satisfatoriamente através da correspondência das manchas obtidas na cromatografia em camada delgada realizada para o ensaio de pureza e pela análise de seu espectro de absorção no ultravioleta.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também, na concentração de princípios ativos em cada unidade. As três classes dos comprimidos de captopril e cloridrato de propranolol analisados (farmácia popular, genérico e referência), estão em conformidade com a monografia utilizada, apresentando um coeficiente de variação < 7,5%.

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, ou seja, avalia-se a resistência deste à perda de peso, quando

submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como, a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. A alta friabilidade pode ocasionar quebras e rachaduras durante o transporte e armazenamento, levando a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica, podendo ocasionar na inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras (PEIXOTO, 2005). Dentre as amostras analisadas, nenhum medicamento apresentou-se muito friável. As três classes dos comprimidos de captopril e cloridrato de propranolol analisados (farmácia popular, genérico e referência), tiveram perda de massa dentro dos limites permitidos em relação ao critério de aceitação $< 1,5\%$ (FARMACOPÉIA, 1988).

A fim de verificar a resistência dos comprimidos, foi determinada a dureza de dez unidades de cada uma das três classes dos comprimidos de captopril e cloridrato de propranolol (farmácia popular, genérico e referência). No ensaio com os comprimidos de captopril 25 mg, foi observado que todos os comprimidos foram rompidos com uma força acima de 30 N, que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos no teste de dureza, especificado pela Farmacopéia Brasileira (FARMACOPÉIA, 1988). Portanto, os comprimidos de captopril das três classes analisadas (farmácia popular, genérico e referência) apresentaram uma resistência adequada às abrasões e aos choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e o manuseio.

No ensaio de dureza com os comprimidos de cloridrato de propranolol 40mg, foi observado que os comprimidos das classes genérico e referência foram rompidos com uma força acima de 30 N, estando de acordo com o especificado. Contudo, o fármaco da classe farmácia popular apresentou dureza média de 21,40 N (DPR=5,79), valor inferior à força mínima aceitável. A baixa resistência destes comprimidos a rupturas provocadas pelo esmagamento pode acarretar em quebras e rachaduras durante os processos de produção, embalagem, transporte, armazenamento e manuseio, levando a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica. Pode também ocasionar na interrupção do tratamento devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras, levando à inaceitabilidade pelo paciente (PEIXOTO *e. al.*, 2005).

Para que o princípio ativo esteja disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Dessa forma, a desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. (PEIXOTO *et al.*, 2005; LINBINSKI, 2008). Os comprimidos testados neste ensaio, captopril 25 mg e cloridrato de propranolol 40 mg, das classes farmácia popular, genérico e referência, apresentaram tempos de desintegração satisfatórios, em conformidade com o limite estabelecido. Segundo a Farmacopéia Brasileira, o tempo limite máximo para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos submetidos ao teste é de 30 minutos (FARMACOPÉIA, 1988).

Abdou (1995) refere que o tempo de desintegração tem fraca relação com a biodisponibilidade, em virtude da agitação, durante o teste, ser turbulenta. Justifica que a solubilidade do fármaco, tamanho da partícula, estrutura cristalina e outros fatores alteram a dissolução, mas não afetam o tempo de desintegração. Desta forma, considera-se o ensaio de dissolução mais definitivo no que se refere à disponibilidade do fármaco para ser absorvido e distribuído.

O teste de uniformidade de doses unitárias consiste em analisar os comprimidos mediante a distribuição homogênea de fármacos no mesmo. É importante para avaliar se as dosagens de princípio ativo nas formas farmacêuticas estão uniformemente de acordo com a dosagem declarada pelo fabricante (LINBINSKI, 2008). Neste ensaio, realizado através do método de uniformidade de conteúdo, todas as classes de medicamentos analisadas (farmácia popular, genérico e referência) dos fármacos captopril 25 mg e cloridrato de propranolol 40 mg, obtiveram resultados em conformidade com os limites especificados. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, o intervalo de variação aceitável para uniformidade de conteúdo de comprimidos é de 85 a 115% do valor declarado nas dez unidades testadas e o DPR deve ser menor que 6,0% (FARMACOPÉIA, 1996).

O ensaio de doseamento é importante para determinar a quantidade de princípio ativo contida em um medicamento. Para estar de acordo com os critérios estabelecidos na Farmacopéia Brasileira, o teor de um fármaco deve estar dentro do

intervalo especificado para comprimidos de 90,0 a 110,0% da concentração declarada (FARMACOPÉIA, 1996). O teor de captopril e de cloridrato de propranolol obtido nas amostras das três classes avaliadas (farmácia popular, genérico e referência) encontrou-se dentro dos limites estabelecidos. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode representar um risco de intoxicação ou ineficácia terapêutica para o paciente. Segundo a ANVISA, para ser submetido ao estudo de bioequivalência, a diferença de teor entre o medicamento teste e o de referência, deve ser de, no máximo, 5,0% (BRASIL, 2004). Todos os medicamentos analisados neste ensaio (farmácia popular e genérico) cumpriram tal requisito.

Junto ao ensaio de doseamento do captopril, realizou-se o ensaio de pureza deste fármaco, por meio da quantificação do dissulfeto de captopril, substância resultante da oxidação do captopril. A porcentagem de dissulfeto de captopril encontrada nos três produtos analisados, farmácia popular, genérico e referência, estavam em conformidade com a especificação estabelecida pela Farmacopéia Brasileira, que determina um limite máximo de dissulfeto de captopril de 3% nos comprimidos de captopril (FARMACOPÉIA, 2002). A determinação do limite de dissulfeto de captopril encontra-se em fase de investigação, pois existem suposições de que o estabelecimento deste limite esteja relacionado com o aparecimento de efeitos indesejáveis no organismo, em concentrações acima do valor especificado. Além disso, sabendo-se que o dissulfeto de captopril é um produto de degradação, uma porcentagem acima do limite especificado, nos comprimidos, poderá interferir no efeito terapêutico do captopril devido à diminuição do seu teor nos comprimidos. Por tais motivos, é importante que se determine a porcentagem de dissulfeto de captopril presente nos comprimidos analisados (LINBINSKI, 2008).

O ensaio de pureza do fármaco cloridrato de propranolol, realizado pelo método de cromatografia em camada delgada, também obteve resultados satisfatórios. O ensaio de substâncias relacionadas objetiva determinar se estão presentes subprodutos da síntese da substância, produtos de degradação da mesma ou ainda contaminantes provenientes do processo de obtenção desta substância, e que podem ser normalmente encontrados dentro de um limite de concentração. Não foram observadas manchas secundárias maiores que a mancha

obtida com a solução padrão a 0,02% nas soluções dos produtos analisados (farmácia popular, genérico e referência), confirmando a ausência de impurezas em concentrações inadequadas.

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica e a absorção de fármacos a partir dessas formas depende da liberação dos mesmos da sua forma farmacêutica, da sua dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e de sua permeabilidade através do trato gastrointestinal (MARCOLONGO, 2003; PITA, 2004; RODRIGUES *et al.*, 2008). Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se imperativo avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco, a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (ARANCIBIA, 1992).

A dissolução de drogas de apresentação em formas orais sólidas é um parâmetro chave na avaliação da qualidade e uniformidade do produto desde a sua fase de formulação até a fase de comercialização do produto. A significância de um ensaio de dissolução está baseada no fato de que para uma droga ser absorvida e se encontrar disponível na circulação sistêmica, ela precisa estar na forma de solução. Os ensaios de dissolução *in vitro* foram introduzidos não apenas para o controle de qualidade, para avaliar a consistência de liberação lote-a-lote de um produto, mas também para tentar prever potenciais problemas na liberação e absorção *in vivo* das drogas (HE *et al.*, 2003).

Os estudos de dissolução são amplamente utilizados para: (a) orientação do desenvolvimento de novas formulações, (b) avaliação da influência de alterações no processo de produção e/ou na formulação, (c) controle de qualidade lote a lote de uma determinada especialidade, e (d) avaliação da equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (RODRIGUES *et al.*, 2006).

Com o desenvolvimento da tecnologia e das pesquisas envolvendo liberação de fármacos, o teste de dissolução surgiu como indicativo para avaliação da qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral (MALEESUIIK, 2006). A solubilidade de um fármaco constitui um requisito prévio à absorção e à obtenção de

resposta clínica e deve ser considerada, junto com a permeabilidade, no desenvolvimento de um teste de dissolução. Os modelos que permitem prever a absorção de fármacos a partir dos estudos de dissolução estão limitados, no entanto, pela complexidade de fenômenos que ocorrem no trato gastrointestinal (RAMA *et al.*, 2006).

Vários métodos têm sido propostos para a avaliação comparativa entre perfis de dissolução. Estes podem ser classificados em: (a) método baseado na análise de variância – ANOVA (SATHE; TSONG; SHAH, 1996; POLLI *et al.*, 1997); (b) método modelo dependente (SHAH *et al.*, 1997; POLLI *et al.*, 1997; SATHE; TSONG; SHAH, 1996) e (c) método modelo independente (SHAH *et al.*, 1997; PODCZECK, 1993; POLLI *et al.*, 1997; MOORE e FLANNER, 1996; SHAH *et al.*, 1998).

O método de modelo independente utiliza os dados de dissolução na sua forma original. Dentre os métodos designados de modelo independente, destacam-se os testes combinados como os fatores f_1 (fator de diferença) e f_2 (fator de similaridade), que comparam diretamente a diferença entre a percentagem de fármaco dissolvida em uma unidade de tempo para os produtos teste e referência (POLLI; REKHI; SHAH, 1996; O'HARA *et al.*, 1998, BRASIL, 2004). O uso destes fatores também foi recomendado para a comparação do perfil de dissolução nos Guias da FDA para a Indústria (FDA, 1997). Observou-se que, todos os medicamentos submetidos aos testes, captopril e cloridrato de propranolol de todas as classes (farmácia popular, genérico e referência), apresentaram uma rápida dissolução. Nesses casos, onde a quantidade de fármaco dissolvido é maior que 85% em 15 minutos, o modelo não deve ser utilizado. Assim, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas nos minutos iniciais do perfil de dissolução (BRASIL, 2004). Apesar de muito fácil de aplicar, esse método (principalmente f_2) está sujeito a críticas, especialmente por parte de estatísticos, que julgam os critérios de aceitação muito amplos, o que faz com que o método seja excessivamente liberal em concluir pela semelhança de perfis e pouco discriminativo (LIU, 1997).

A aplicação da estatística através dos testes de ANOVA e Tukey mostrou que houveram diferenças significativas entre os perfis de dissolução do medicamento captopril oriundo da farmácia popular apresentou valores significativamente menores com relação ao Referência ($P < 0,001$) em todos os tempos de coleta. Também se apresentou significativamente menor que o genérico nos tempos 5, 10, 15, 20 e 25 minutos ($P < 0,001$), no tempo 40 minutos ($P < 0,01$) e no tempo 35 minutos ($P < 0,05$). O medicamento referência foi significativamente menor que o genérico no tempo 5 minutos ($P < 0,001$). Nos tempos 15 e 25 minutos o genérico foi menor que o referência ($P < 0,01$), assim como nos tempos 20 e 30 minutos ($P < 0,05$).

Na análise do fármaco cloridrato de propranolol, também se constatou diferenças estatisticamente significantes pelos testes de ANOVA e Tukey em todos os tempos analisados. Nos tempos de coleta 5, 10, 15, 20, 25, 45 e 60 minutos o medicamento da farmácia popular apresentou valores menores que o medicamento referência ($P < 0,001$), assim como no tempo de 30 minutos ($P < 0,01$). O medicamento farmácia popular também apresentou valores menores que o medicamento genérico nos tempos 5 minutos ($P < 0,001$) e 10, 45 e 60 minutos ($P < 0,05$). O medicamento genérico obteve valores inferiores ao referência nos tempos 5, 20 e 25 minutos ($P < 0,05$).

Amidon *et al.* (1995) sugerem que produtos contendo fármacos de solubilidade alta e permeabilidade alta, podem ser considerados equivalentes, desde que apresentem dissolução de, no mínimo, 85% do fármaco em menos de 15 minutos. Contudo, para confirmar a bioequivalência entre os produtos, é necessário realizar testes *in vivo* (LINBINSKI, 2008).

A eficiência de dissolução (ED%) também permite comparar adequadamente os perfis de dissolução de fármacos (KHAN, 1975). Esta variável está relacionada com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio, é um importante parâmetro de cinética de dissolução. Este termo pode ser definido como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo. A ED% permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos. Além disso, este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos

resultados *in vivo* (SERRA, 2007). Nossos resultados demonstraram que, para o fármaco captopril, a área relativa à amostra proveniente da amostra farmácia popular foi significativamente menor ($P < 0,001$) que as áreas referentes às amostras dos medicamentos referência e genérico, nos 20 minutos iniciais e no intervalo de 0 a 40 minutos. Para o fármaco cloridrato de propranolol, constatou-se que a área relativa à amostra proveniente da Farmácia Popular foi significativamente menor que as áreas referentes às amostras dos medicamentos referência ($P < 0,001$) e genérico ($P < 0,05$), nos 30 minutos iniciais e no intervalo de 0 a 60 minutos. Tais resultados são preocupantes, visto que uma menor quantidade de fármaco dissolvida no meio pode resultar em uma ineficácia terapêutica.

Segundo os critérios de aprovação da ANVISA, os fármacos captopril e cloridrato de propranolol oriundos da farmácia popular analisados neste estudo teriam passado satisfatoriamente no ensaio de perfil de dissolução, mas através do ensaio de eficiência de dissolução, tal conclusão mostra-se precipitada, visto que a extensão de fármaco dissolvido nestes medicamentos foi significativamente menor que o medicamento de referência.

Visto que a concentração adequada de princípio ativo nos fármacos analisados foi confirmada através dos ensaios de doseamento e uniformidade de conteúdo, um dos fatores que podem levar a uma má dissolução é a formulação dos comprimidos. Tradicionalmente, os excipientes estavam sendo definidos como substâncias inertes. No entanto, recentes trabalhos têm demonstrado que esta definição tornou-se inadequada. Os excipientes farmacêuticos são substâncias adicionadas ao processo de fabricação para proteger e melhorar a biodisponibilidade, atribuindo segurança e eficácia ao produto durante o período de estocagem e uso (MORETON, 1996).

A eficiência de dissolução apresenta algumas vantagens. A primeira é que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações. A segunda é que esses dados podem estar teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. Isto, caso se assuma que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI. Parece razoável que, uma vez que a biodisponibilidade *in vivo* é estimada por integração da área sob a curva

de concentrações plasmáticas, os resultados da dissolução *in vitro* sejam expressos da mesma forma (KHAN, 1975). Entretanto, já foi possível demonstrar que a associação entre os dados de eficiência de dissolução e biodisponibilidade não é tão simples como se imaginava (VAUGHAN, 1976).

Para que os ensaios de dissolução permitam prever o comportamento *in vivo*, devem ser utilizados meios de dissolução que se assemelhem às condições fisiológicas, devendo ser considerados fatores como condições *sink* tais como presença de tensoativo, estabilidade do fármaco no meio de dissolução, entre outros (RAMA *et al.*, 2006). As condições *sink* devem ser mantidas para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada, artificialmente, pela aproximação de saturação durante a realização do teste (MARQUES e BROWN, 2002). As condições de ensaio devem permitir, também, poder discriminativo máximo e detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). A precisão dos resultados obtidos é outro fator relevante a ser considerado (ANSARI; KAZEMIPOUR; TALEBNIA, 2004).

A extensão de absorção do fármaco depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, ou seja, pode-se estabelecer uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico, uma vez que, para difundir-se em líquidos do trato gastrointestinal e atravessar as membranas biológicas, o fármaco deve apresentar-se dissolvido (ABDOU, 1995; BUXTON, 2006).

Os principais fatores que interferem na dissolução de fármacos no TGI são a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo do lúmen após a administração da forma farmacêutica. Apenas quando estes fatores são devidamente reproduzidos *in vitro* poderemos simular corretamente as limitações da dissolução na absorção (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; DRESSMAN, 1998).

Na última década, o planejamento e a interpretação dos testes de dissolução receberam considerável atenção. Em particular, o *Center of Development and Evaluation Research* (CDER/FDA) estabelece o uso de testes de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade de medicamentos, assim como na determinação da

equivalência entre formulações (FDA, 1995; DEL COMUNE; STORPIRTIS; KEDOR, 1996)

Assim, embora afirmações definitivas acerca da absorção de fármacos só possam ser feitas a partir de um estudo clínico, a avaliação do perfil de dissolução representa uma técnica relativamente rápida e de baixo custo para prever o desempenho *in vivo* de um produto farmacêutico (MOORE e FLANER, 1996 apud KANO *et al.*, 2007).

Atualmente, são realizados estudos de correlação *In vitro/In vivo* (CIVIV), que consiste na relação entre a propriedade biológica ou parâmetro derivado desta, produzido pela forma de dosagem e propriedade físico-química da mesma forma de dosagem (USP, 2007). As perspectivas regulatórias das correlações obtidas entre os dados de dissolução *In vitro* e a biodisponibilidade *In vivo* de acordo com o guia da FDA. O estabelecimento de um modelo de correlação CIVIV, que atenda aos aspectos regulatórios, pode contribuir para a redução do número de estudos de bioequivalência utilizando voluntários humanos (UPPOOR, 2001; BRASIL, 2002)

A regulamentação proveniente dos órgãos normativos, como a ANVISA, que trata de estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência, são relativamente recentes, porém essenciais para a produção e comercialização de medicamentos genéricos e similares de qualidade no país. Dentro desse contexto, é preciso adaptar-se a essa nova realidade e buscar o conhecimento das leis e dos procedimentos necessários para o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos no Brasil (FDA & CDER, 2000).

Foram verificadas falhas nas propriedades de dureza nos comprimidos de cloridrato de propranolol provenientes da farmácia popular. Verificou-se também uma menor dissolução dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol oriundos da farmácia popular. Assim como os medicamentos da farmácia popular, os medicamentos genéricos dos dois fármacos em estudo também apresentam diferenças significativas no perfil de dissolução quando analisadas pelo teste de Tukey. Desta forma, verificamos a necessidade da avaliação da formulação destes fármacos e da qualidade de suas matérias primas. É imprescindível também

realização de estudos *in vivo* para conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência e determinar a equivalência terapêutica destes medicamentos.

As amostras de Captopril e Cloridrato de Propranolol nos lotes avaliados atenderam as especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a edição em relação aos testes de identificação, determinação de peso médio, friabilidade, tempo de desintegração, doseamento e uniformidade de conteúdo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados como os apresentados neste trabalho ajudam a confirmar a real necessidade de uma legislação mais exigente para o registro de medicamentos similares e genéricos no Brasil.

O tratamento bem sucedido da hipertensão exige que as medicações sejam tomadas conforme prescritas. Tais medicamentos são essenciais não só na redução da pressão arterial, mas também na redução dos eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Medicamentos de má qualidade podem resultar em falha terapêutica, que pode ter consequências graves para o paciente e para os sistemas de saúde.

Guimarães *et al.* (2000) chegaram a conclusão de que não é possível garantir a segurança e eficácia de um medicamento com formulação e técnicas de fabricação própria. Para que a posologia possa propiciar o alcance de seu objetivo, ou de manter a concentração sérica média do fármaco dentro do que se chamou “janela terapêutica”, é necessário ser planejada, baseando-se no conhecimento prévio de sua biodisponibilidade.

Esta importância já foi constatada pela própria ANVISA, que, após consulta pública, publicou a RDC 133/2003, que alterou a forma de registro do medicamento similar no Brasil (BRASIL, 2003). Desde então, passou-se a exigir o teste de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para seu registro, de forma semelhante ao que é preconizado para os genéricos. Para aqueles de menor risco, que não necessitam de receituário médico, passou a ser exigido somente o teste de equivalência farmacêutica (ANVISA, 2003). Estas medidas foram tomadas visando ampliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil. Contudo, ainda existe uma necessidade do aprimoramento destas exigências, visto que, para o ensaio do perfil de dissolução, a aplicação dos fatores de semelhança, f_1 e diferença, f_2 , apesar de fácil aplicação e interpretação, podem não ser suficientes para estabelecer uma real semelhança entre os perfis. Pela regulamentação, o medicamento captopril proveniente da farmácia popular seria um equivalente farmacêutico, pois comprovou sua rápida dissolução. No entanto, vimos

no teste de eficiência de dissolução que a extensão de sua dissolução foi significativamente inferior à dos fármacos genérico e referência.

A aquisição de medicamentos pelo governo, realizada conforme a Lei nº. 8.666, de 21 de junho de 1993 (BRASIL, 2005) também requer uma reavaliação, visto que medicamentos essenciais como estes avaliados neste trabalho estão chegando à população com qualidade questionável.

É importante enfatizar a real necessidade da comprovação da eficácia destes medicamentos por meio de testes de equivalência farmacêutica, de bioequivalência e de um controle de qualidade mais acurado.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

As amostras dos lotes estudados de Captopril 25 mg e Cloridrato de Propranolol 40 mg provenientes da Farmácia Popular não foram equivalentes farmacêuticos em comparação aos medicamentos Referência e Genérico.

8. REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M. *Dissolution*, In “**Remington’s Pharmaceutical Sciences**”, 18 ed. Easton: Mack Publishing, pp. 593-604, 1995.

ABDOU, H.M. **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, p.554, 1989.

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Applications of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **Int. J. Pharm.**, v.226, p.107-125, 2001.

AMIDON, G, L. LENNERNÄS, 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. **Pharmaceutical Research**. v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANSARI, M.; KAZEMIPOUR, M; TALEBNIA, J. The Development and Validation of a Dissolution Method for Clomipramine Solid Dosage Forms. **Dissolution Technologies**, v.8, p.16-24, 2004.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castillo Benedetti. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000, p.175-250.

ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacéutica estúdios *in vitro* e *in vivo*. **Acta Farmaceutica Bonaerense**. v.10, p.123-133, 1991.

ARANCÍBIA, A.; PEZOA, R. eds. **Biodisponibilidade de Medicamentos: Simpósio Internacional I**. Santiago: Editorial Universitária. Universidad de Chile, p.125-149, 1992.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.509-597, 2001.

BARACAT, M. M.; FREGONEZI, M.M.N.; GOUVEIA, E.F.; MENEGUELLI, L.; HIZUKA, S.M.; MAMPRIM, C.M. Comparative study of excipients for propranolol hydrochloride tablets prepared by means of different techniques. **Ci. Biol. Saúde.**, v.22, p.19-24, 2001.

BARRETO, M.; BICA, A.; FARINHA, A. Sistema de Classificação Biofarmacêutica. **Bol. LEF.**, v.32, p.2-10, 2002.

BAYOMI, M. A. AL SUMAYEH, S. A., EL HELW, A. R. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: in vitro and in vivo evaluation. **Drug Dev. Ind. Pharm.** v.27, n.6, p.499-506, 2001.

BENOWITZ, N. L. Agentes Anti-hipertensivos. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia. Básica e Clínica.** 8^a ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 137.

BOTTOM, R. The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterization drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies. **International Journal of Pharmaceutics**, v.192, p.47-53, 1999.

BUXTON, I. L.O. Farmacocinética e Farmacodinâmica: A dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, S.J.; PARKER, K.L., edds. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11 edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p.1-36.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n° 482, de 19 de Março de 2002. **Guia para estudos de correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV).** Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n° 310, de 01 de setembro de 2004. **Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução.** Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

BRASIL. Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e da outras providências.** In: Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica. Brasília: Conselho Federal de Farmácia – CFF. 2003, 4 ed., p.1280-1292.

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre vigilância Sanitária estabelece **o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e da outras providências**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, DF, 11 fevereiro, seção 1, p.4.

BRASIL. Resolução da Diretoria colegiada nº 133. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 30 de maio de 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos no Brasil: pesquisa com consumidores**. Disponível em URL: <http://www.anvisa.org.br> (acessado em 12/Ago/2008).

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

BRASIL. Lei nº 10.858, de 13 de Abril de 2004. **Autoriza a Fundação Oswaldo Cruz - FioCruz a disponibilizar medicamentos, mediante ressarcimento, e dá outras providências**, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz. **Programa Farmácia Popular do Brasil: Manual Básico**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 02 de março de 2007. **Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências**. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

CÁRCAMO, C.E. **Control de Calidad biofarmaceutico de medicamentos**. Santiago: Balgraf, 1992. 302 p.

CARDOSO, S. G.; BAJERSKI, L.; MALESUIK, M.D.; DORFEY, B. Desenvolvimento de Método de Dissolução e Estudo comparativo de Formas Farmacêuticas Sólidas contendo Cetirizina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.1, p.108-114, 2007.

CARPENTIERI, R, L. N. SAYURI, P, W. GOMES, F. H. Perfil de dissolução *in vitro* de comprimidos de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.41, n.1, p.41-45, 2008.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CREMESP) – JORNAL DO CREMESP. Edição n.183, Nov. 2002.

COSTA, L. L.; **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil**. 2005. 88 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Tecnológico e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, 2005.

COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.220, p.77-83, 2001.

CRUZ, A.P. et al. Estudo Comparativo dos Perfis de dissolução de comprimidos de Hidroclorotiazida (HCTZ) Comercializados no Brasil. **Revista Ciências da Saúde**, v.24, n.1-2, p.19-27, 2005.

DE LA CRUZ, P., Y. BOZA R., A. ESPINO, E. T. CARABALLO, I. Pharmacokinetic characterization of oral sustained release formulations: factors that influence pharmacokinetic profiles. **Acta Farm. Bonaerense**. v.19, p.25-34, 2000.

DEL COMUNE, A. P.; STORPIRTIS, S.; KEDOR, R.M.H. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam-beta-ciclodextrina. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.32, p. 29-32, 1996.

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

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda, 1988. pt.1. p.V.1.1.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda., 1996. pt.1. V.1.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda., 2001. V.143.1.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda., 2002. V.181.1.

FDA. Food and Drug Administration, Federal Register. **Part IV.**, v.60,n.230, p.61638-43, 1995.

FDA, Center for Drug Evaluation and Research. **Guidance for Industry: Dissolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms**, Agosto, 1997.

FDA & CDER. Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage. Forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000. Disponível em URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v.34, p.93-99, 1998.

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

GOMES DE PINHO, J. J. STORPIRTIS, S. Estudo comparativo *in vitro* das propriedades biofarmacotécnica de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.37, n.1, p.95-104, 2001.

HIPERTENSÃO ARTERIAL. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Disponível em <<http://hiperdia.datasus.gov.br/>> Acesso em: 09/06/2009

HE, Z., ZHONG, D. CHEN, X., LIU, X. TANG, X. ZHAO, L. Development of a dissolution medium for nimodipine tablets based on bioavailability evaluation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 21 p. 487–491, 2004.

HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, J.E., **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. Cap.10, p.146-182.

HUNT, Paul; KHOSLA, Rajat. Acesso a medicamentos como um direito humano. **Sur, Rev. int. direitos human.**, São Paulo, v. 5, n. 8, June 2008 .

ICH - International Conference on Harmonization. **Validation of Analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)**. Geneva: ICH Secretariat, p.17, 2005.

ISAACSON, E. I. Central Nervous System Depressants. In: DELGADO, J .M.; REMERS, W.A. (Eds.). **Wilson and Gilsvold's: Textbook of Organic Medicinal**

and Pharmaceutical Chemistry. 10th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p. 441-442.

JACKSON, E.K. Renina e angiotensina. In BRUNTON, L. L. (Ed.). **GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2006, p. 715-716.

JIMÉNES, A.N.M; PADRÓN, Y.A.S.; CARBONEL, J.E.C. Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de uma formulación de Ribavirina 200 mg producida em Cuba contra Rebetol®, producto innovador. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.27, n.3, p.349-53, 2008.

KANO, E. K.; CHANG, K. H.; ROLIM, C.M.; KOONO, E.E.; BENASSI, E.M.; PORTA, V. SERRA, C.H.R. Avaliação dos Perfis de Dissolução do Cefadroxil a partir de Formas farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.3. p.375-381, 2007.

KASIN NA et al. Molecular properties of WHO essentials drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Mol Pharm.**, v. 1, p.85-96, 2004.

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

KING, D.R., KANAVOS, P. Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies. **Croat Med J** 43:462-9, 2002.

LACHMAN, L.; HANNA, S.A.; LIN, K. Controle e garantia da qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica.** Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.1357-1439, 2001.

LAKE, O. A.; OLLING, M.; BARENDIS, D. M. In vitro/In vivo correlations of dissolution data of carbamazepine immediate release tablets with pharmacokinetic data obtained in healthy volunteers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.48, p.13-19, 1999.

LENGRUBER, D.S.R.; VOLPATO, N.M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38, n.2, 2002.

LEON, J.; BECONA, E.; GURPEGUI, M.; GONZALES-PINO, A.; DIAZ, J.F. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. **J. Clin. Psychiatry**, v.63, n.9, p.812-816, 2002.

LIU, J.P.; MA, M.C.; CHOW, S.C. Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity between dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v.31, p. 1255-71, 1997.

LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Captopril. **Rev. Bras. Farm.**, 89(3): 214-219, 2008.

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

LOZANO, C. L. **Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil**. 2005. 88 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento tecnológico e controle de qualidade de produtos farmacêuticos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

LIU, J.P.; MA, M.C.; CHOW, S.C. Statistical evaluation of similarity factor f_2 as a criterion for assessment of similarity between dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, v.31, p.1255-71, 1997.

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.375-399, 2002.

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

MARQUES, M.R.C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Revista Analytica**, v.1, p.48-51, 2002.

MARQUES, M.R.C. – Information and Standards Development Department, US Pharmacopoeia – Comunicação pessoal, 2004

MALESUIK, M.D. CARDOSO, S.G. LANZANOVA, F.A. BAJERSKI, L. DORIGONI, E. Desenvolvimento de teste de dissolução e estudo comparativo de comprimidos e cápsulas magistrais contendo anlodipino. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Science**. v.27, n.1, p.37-49, 2006.

MARTINDALE. The Complete Drug Reference, 32 ed. The Pharmaceutical Presson, London, p.1473, 1999.

MAUGER, J.W.; CHILKO, D.; HOWARD, S. On the Analysis of the Dissolution Data. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.12, p.969-992, 1986.

MELO, E. B.; MINNETO, A.; VIOLIN, I.; BRAGA, R.S.; ANDRADE, E.; MARIOT, S.; SCHNEIDER, D.S.L.; GODOI, M.F.S.; LUCCA, P.S.R. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de comprimidos de similar de ácido acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v.25, n.3, p.344-350, 2006.

MITTAPALLI, P.K.; SURESH, B.; HUSSAINI, S.S.Q.; RAO, Y. M.; APTE, S. Comparative *In Vitro* of Six Carbamazepine Products. **AAPS PharmSciTech**, v.9, n.2, p.357-365, 2008.

MOFFAT, A.C.; OSSELTON, M.D. Analysis of Drugs and Poisons, **Pharmaceutical Press**, vol. II, p. 747–749, 2004.

MONTEIRO, W.M. CARDOSO DE MELO, G. KIYOSHI M. G. VENDRAMETTO H. D. SOARES, R. T. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v.41, n.3, p.333-343, 2005.

MOORE, J.W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Tech.**, v.27, n.6, p.64-74, 1996.

MORETON, R.C. Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.22, n.1, p.25-34, 1996.

MEADOWS, M. Greater access to generic drugs. New FDA initiatives to improve drug reviews and reduce legal loopholes. **FDA Consum**; 37:12-7, 2003.

NAIR, R, *et al.* Influence of Polyethylene glycol and providone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.240, p.11-22, 2002.

NOYES, A.A.; WHITNEY, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **J. Am. Chem. Soc.**, v.19, p.930-934, 1897.

NUNAN, E.A; GOMES, M.J.V.M; REIS, A.M.M. Controle de qualidade de produtos farmacêuticos. In: GOMES, M.J.V.M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo, Atheneu Editora São Paulo, 2003, p. 251-271.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DENAVE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharm. Sci. Technol. Today.**, v.1, n.5, p.214-223, 1998.

OMS. Buenas prácticas de manufactura: guías complementarias para la manufactura de excipientes farmacéuticos. In: **WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report**, Ginebra, Organización Mundial da Saúde, 1999, Anexo 5, n. 885.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **Int. J. Pharm.**, v.201, p.131-150, 2000.

PAULUS, R.; MATSUOKA, S.H.; SILVA, F.P.; KANAI, R.T. Consumo de medicamentos e perfil do usuário da Farmácia do Servidor Público do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina. **Revista Espaço para a Saúde**, v.9, n.1, p.18-24, 2007.

PEIXOTO, M.M.; JÚNIOR, A.F.S; SANTOS, C.A.A; JÚNIOR, E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Pharm. Bras.**, n.47, p.69-73, 2005.

PINCUS, H.A.; TANIELIAN, T.; MARCUS, S.C.; OLFSON, M.; ZARIN, D.A.; THOMPSON,, J. Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialities, **JAMA**, v,279, n.7, p.526-531, 1998.

PITA, N.O.G. PRATES, E.C. FERRAZ, H.G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Rev. Brás Cienc Farm.** v.40, n.3, p.309-345, 2004.

PINHEIRO, M. C. G. **Equivalência Farmacêutica**. Proposta de manual para implementação e a padronização de centros em conformidade com as normas técnicas e a legislação sanitária vigentes. 2004. 184 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2004.

PINHEIRO, M. C. G. Os Centros de Equivalência Farmacêutica da ANVISA. **Fármacos & Medicamentos**, v.4, n.24, p.18-27, 2003.

PODCZECK, F. Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). **Int. J. Pharm.**, v.97, p.93-100, 1993.

PORTA, V.; YAMAMICHI, E.; STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.38, n.3, p.333-343, 2002.

POLLI, J.E.; REKHI, G. S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, v. 30, p.1113-1120, 1996.

POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; AUGSBURGER, L.L.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. **J. Pharm. Sci.**, v.86, p.690-700, 1997.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale: Farmacologia**. 6 edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2008. 829p.

RAMA, A.C.R.; VEIGA, F.; FIGUEREIDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil – β – ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de Partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, p.59-68, 2006.

RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; CRUZ, P. A.; FOPPA, T.; CARDOSO, M.T.; SILVA, M.A.S. Equivalência Farmacêutica entre comprimidos de Propanolol comercializados no Mercado Nacional. **Infarma**, v.18, n.3-4, p.16-21, 2006.

RUSTICHELLI, C., *et al.* Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.23, p.41-54, 2000.

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

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, n. 1, jan./mar., 2007.

SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; FAN, J.; FLEISCHER, N.; HANDERSON, J.; MALINOWSKI, H.; MAKARY, M.; OUDERKIRK, L.; ROY, S.; SATHE, P.; SINGH, G.J.P.; TILLMAN, L.; TSONG, Y.; WILLIAMS, R.L. FDA guidance for Industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. **Dissolution Technologies**, v. 4, p.15-22, 1997.

SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J.P. In vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . **Pharm. Res.**, v.15, p. 889-896, 1998.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4a. ed. Stamford: Appleton e Lange., 1999. 768p.

SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. **Journal of Crystal Growth**, v.211, p.122-136, 2000.

SILVEIRA, F.G., OSÓRIO, R.G., PIOLA, S.F. Os gastos familiares com saúde. **Ciênc Saúde Coletiva**. 7:719-31; 2002.

SMEETS, O.S.N.M.; VAN BERKEL-GELDOF, O.M.; NIENHUIS, J. Farmaceutische kwaliteit van carbamazepinebevattende tabletten, **Pharmaceutisch**. Weekblad., v.129, n.4, p.117-120, 1994.

STORPIRTIS, S. Biofarmácia e Biofarmacotécnica: ensino e pesquisa. **Infarma**, v.2, p.19-20, 1993.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. *In vitro* evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.24, n.11, p.1101-107, 1998.

STORPIRTIS, S. MARCOLONGO, R. GASPAROTTO, F. VILANOVA, C. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**. v.16, n.9-10, p.51-56, 2004.

STORPIRTIS, S.; PINHO, G.R.J.J. Estudo comparativo 'in vitro' das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.37, n. 1, p. 95-105, 2001.

TAND, L.; STUBBS, C.; KANFER, I.; Level A in *vitro/in vivo* correlations: A quality control tool of bioequivalence predictor for extended-release solid oral dosage forms?. **Drug Dev Ind Pharm.**, v.21, n.8, p.889-904, 1995.

USP. United States Pharmacopeia. **The Official Compendia of Standards**, 30th edition, 2007.

UPPOOR, V.R.S. Regulatory perspectives on in vitro (dissolution)/ e in vivo (bioavailability) correlations. **J. Control. Rel.**, v.72, p.127-132, 2001.

VALENTE, V. Generics in Latin America: an analysis of the Brazilian experience. **J. Generic Medicines**, London, v.4(1), p.30-36, 2006.

VAUGHAN, D.P.; TUCKER, G.T. An analysis of the applications of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 28, p.932-33, 1976.

WAGNER, J.G. Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. **Hamilton: Drug Intelligence Publications**, p. 375, 1971.

WILSON, W. I.; PENG, Y.; AUGSBURGER, L. L. Comparison of statistical analysis and Bayesian networks in the evaluation of dissolution performance of BCS Class II model drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.94, n.12, p.2764-2776, 2005

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. **34 report**. Geneva: WHO, 1996. 46p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. **Technical Report Series**, Switzerland, v.7, n. 937, p. 347-90, 2006.

YUGUE, R.T; FERRAZ, H.G.; YUGUE, S.C.; FERNANDES, E.; STORPIRTIS, S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo**, v.32, n.2, p.77-80, 1996.

YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA based, model-dependent and –independent methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.209, p.57-67, 2000.

ZANCHETTI, M, L.; HORN, A, A. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. **Rev. Bras. Farm.**, v.88, n.2, p. 67-70, 2007.

9. GLOSSÁRIO

Biodisponibilidade Relativa - Quociente da quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um preparado e a quantidade e velocidade de princípio ativo que chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular de um produto de referência que contenha o mesmo princípio ativo.

Controle de Qualidade - Conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos pela Lei n° 6360/1976, que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade.

Denominação Comum Brasileira (DCB) - Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

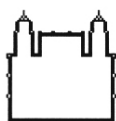
Denominação Comum Internacional (DCI) - Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde.

Lote - Quantidade de um medicamento ou produto abrangido pela Lei n° 6360/1976, que se produz em um ciclo de fabricação, e cuja característica essencial é a homogeneidade.

Condições sink – O Pharmacopeial Forum de 1981 as definia como 3 vezes o volume de saturação dentro de uma faixa de 500 – 1000 mL. Entretanto, atualmente, se aceita que um volume de 5 a 10 vezes o necessário para saturação seja suficiente para manter as condições *sink*.

ANEXO A

CERTIFICADOS DE ANÁLISE DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA DE CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE PROPRANOLOL



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

CERTIFICADO

SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA *SQRFB*

CAPTOPRIL FB

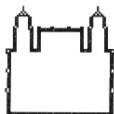
Lote: 1001

Descrição: pó cristalino branco ou quase branco.

Teor: 99,6%, calculado em relação à substância dessecada, determinado por titulação com iodato de potássio 0,1 M e usando goma de amido como indicador.

Armazenamento: conservar o frasco bem fechado, protegido da luz e em refrigerador (em temperatura entre 2°C e 8°C).





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

CERTIFICADO

SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA *SQRFB*

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL FB

Lote: 1005

Descrição: pó branco ou quase branco.

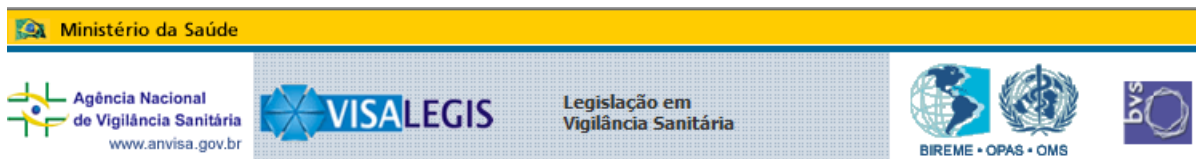
Teor: **100,1%**, calculado em relação à substância dessecada, determinado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

Armazenamento: conservar o frasco bem fechado, protegido da luz e em refrigerador (em temperatura entre 2°C e 8°C).



ANEXO B

RESOLUÇÃO ESPECÍFICA (RE) ANVISA Nº 310, DE 1º DE SETEMBRO DE 2004.



RESOLUÇÃO RE Nº 310, DE 1º DE SETEMBRO DE 2004.

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 13, de 16 de janeiro de 2004, considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria n.º 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 30 de agosto de 2004, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução" anexo.

Art. 2º Ficam revogadas as Resoluções RE n.º 900 e n.º 901, de 29 de maio de 2003.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

I. Considerações gerais

1. O estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado entre o medicamento teste e o medicamento de referência comercializado no País.
2. Os estudos de equivalência farmacêutica e de perfis de dissolução devem ser realizados por laboratórios devidamente autorizados pela Anvisa para essas finalidades, pertencente à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).
3. Os estudos devem ser realizados em amostras com até seis meses de fabricação, preferencialmente.
4. O medicamento de referência deve cumprir com todos os requisitos farmacopéicos.
5. O medicamento teste deve cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopéicos da monografia individual, inscrita na Farmacopéia Brasileira. No caso de utilização de algum outro código autorizado pela legislação vigente, os requisitos farmacopéicos da monografia devem ser complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente, para a forma farmacêutica em estudo. Na falta de monografia farmacopéica oficial, o estudo deve ser realizado utilizando-se método fornecido pela empresa solicitante, covalidado pelo laboratório executor do estudo, complementando-se com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira vigente.

6. Deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopéia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade, o teor, os resíduos e o perfil de impureza sejam devidamente determinados.

7. Os ensaios para a comprovação da equivalência farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, nos medicamentos teste e referência.

8. Os testes de esterilidade e pirogênio para o medicamento de referência na equivalência farmacêutica podem ser dispensados em alguns casos, desde que a solicitação com a devida justificativa seja protocolada para apreciação da Gerência responsável pela habilitação dos centros de equivalência farmacêutica na Anvisa antecipadamente a execução da equivalência farmacêutica.

9. Devem estar à disposição da empresa contratante e da Anvisa os históricos individuais das análises realizadas, contendo os dados utilizados na avaliação de cada ensaio: dados estatísticos, tabelas com resultados, cópia dos cromatogramas e espectros, dos medicamentos teste e referência.

10. No caso da transferência de metodologias da matriz para o centro de equivalência, o método será considerado validado, desde que sejam avaliados os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade.

11. A amostragem mínima deve possibilitar estudo completo de equivalência farmacêutica, um re-teste e a contra-prova.

12. O prazo mínimo para a retenção dos lotes deve ser correspondente ao prazo de validade do produto mais um ano, tendo como parâmetro a validade do produto mais recente (teste X referência).

13. 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, dentro da faixa de pH fisiológico. Os três meios devem ser validados. 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.

14. Os relatórios com os resultados e a avaliação do estudo de equivalência farmacêutica realizado com o medicamento que se apresente na forma de comprimido revestido/drágea cujo medicamento de referência seja comprimido simples ou vice versa poderá ser registrado como medicamento genérico ou similar desde que o revestimento não apresente função gastro-protetora.

II. Procedimentos

Critérios para os estudos de equivalência farmacêutica

1. Para medicamentos isentos do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência

1.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

1.2. Para adesivos de liberação modificada para aplicação tópica, cremes, pomadas, unguentos, géis, pastas e suspensões deve ser verificada a semelhança entre os perfis de dissolução do fármaco contido nos medicamentos teste e referência, quando houver método de dissolução para o produto (fármaco e forma farmacêutica) descrito na Farmacopéia Brasileira ou em algum outro código autorizado pela legislação vigente ;

1.3. No caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais, oftálmicas, entre outras) deve ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL. O certificado de equivalência farmacêutica deve conter a intercambialidade em mg/gotas entre o medicamento teste e referência;

1.4. Para as apresentações na forma farmacêutica spray, deve ser comprovada a concentração do fármaco por dose, de acordo com o medicamento de referência.

2. Para medicamentos em que o estudo de equivalência farmacêutica substitui a biodisponibilidade relativa/bioequivalência

2.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

2.2. Apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução em relação ao medicamento de referência conforme o procedimento descrito no item V.

3. Para medicamentos a serem submetidos ao estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência

3.1. Cumprir todas as exigências citadas em considerações gerais;

3.2. O estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado utilizando-se obrigatoriamente o mesmo lote empregado no estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, respeitadas as restrições de outras normas legais e regulamentares pertinentes;

3.3. A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não deve ser superior a 5,0%. Caso este limite seja ultrapassado, documentação adicional poderá ser solicitada pela Anvisa.

3.4. Apresentar estudo comparativo dos perfis de dissolução dos dois produtos (teste e referência), não sendo obrigatória, entretanto, a demonstração da semelhança entre os perfis.

III. Relatório técnico/certificado de equivalência farmacêutica

Para todos os casos acima, deve ser apresentado certificado (s) de análise de equivalência farmacêutica do(s) medicamento(s) teste e referência, conforme modelo disponível no website da <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>

IV. Relatório técnico/certificado de perfis de dissolução

Nos casos em que a apresentação dos perfis de dissolução for necessária, o relatório/certificado deve ser apresentado conforme modelo disponível no website da Anvisa <http://www.anvisa.gov.br/reblas/certificados/index.htm>

V. Comparação de perfis de dissolução

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando Método Modelo Independente.

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 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:

$$F1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

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

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \right] \times 100 \right\}$$

O procedimento é descrito a seguir:

- 1.1. Determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada.
- 1.2. Calcular os fatores f1 e f2 utilizando as equações apresentadas anteriormente.
- 1.3. Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:

$$f_1 = 0 \text{ a } 15; \text{ e } f_2 = 50 \text{ a } 100$$

Deve-se também considerar:

- a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;
- b) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- c) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%;
- d) os valores médios de R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração;
- e) nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminatório e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos.