



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

DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG

AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA
CARBAMAZEPINA E DIAZEPAM COMERCIALIZADOS NO
PROGRAMA DE FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

FORTALEZA

2009

DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA
CARBAMAZEPINA E DIAZEPAM COMERCIALIZADOS NO
PROGRAMA DE FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL**

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

Orientador (a): Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA

2009

DEYSI VIVIANA TENAZOA WONG

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA
CARBAMAZEPINA E DIAZEPAM COMERCIALIZADOS NO
PROGRAMA DE FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL**

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

Aprovada em: 20/01/2009

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará-UFC

DEDICATORIA

A minha “Mamita Paquita” (sempre presente) pelo eterno amor, exemplo de coragem e pela grande saudade que deixou em nossos corações.

Aos meus Pais, Jenny e Adolfo, meus irmãos Lizeth e Anthony pelo incentivo constante nos momentos de saudade e por todas as realizações da minha vida.

Ao meu amorcito, Roberto César por me mostrar que tudo acontece quando a gente sonha...

AGRADECIMENTOS

A **Deus** e a **Nossa Senhora** pela graça da Vida e maravilhas feitas na minha vida.

A minha Orientadora, **Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes** pela orientação, oportunidade, acolhida na Unidade de Farmacologia Clínica e por acreditar na minha vontade de aprender.

Ao **Dr. Manoel Odorico de Moraes filho**, pela oportunidade de desenvolver este projeto e por ter aberta às portas do Laboratório de Oncologia Experimental para a realização do trabalho.

Ao **Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru**, pela análise estatística, paciência e pela disponibilidade em nos ajudar sempre. Além de aceitar participar da Banca examinadora.

Ao **Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra**, pela simplicidade e por sempre transmitir paz e serenidade em todo momento.

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

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 e pela acolhida nessa maravilhosa cidade.

Aos **Professores da Pós-Graduação em Farmacologia** pelos ensinamentos e aperfeiçoamento científico. Em especial a **Profa. Silvânia Vasconcelos** por aceitar participar da Banca examinadora.

Ao meu “Amorcito”, **Dr. Roberto César Junior**, por se tornar uma pessoa importante na minha vida, pelo constante incentivo, força e tranquilidade transmitida em todas às horas e pela presença contínua nesta conquista.

A minha Mãe **Jenny Wong**, minha melhor amiga, por todo o sacrifício que faz pelos filhos, minha eterna gratidão e por ser minha fonte de superação. Ao meu Pai **Adolfo** e meus irmãos **Lizeth e Anthony**, pelo amor e pela torcida que tudo vai dar certo, além da compreensão da minha ausência. Obrigado por vocês existirem.

Aos meus tios **Henry Wong** e **Gisella Del Aguila** por acreditar em mim, pela ajuda e exemplo de determinação na vida.

À **Família Costa Lima**, pelo inestimável apoio que recebi desde o início, pelo grande carinho, amizade e conselhos de melhora contínua.

À **Silveria Lira**, uma pessoa maravilhosa por aceitar compartilhar comigo seus dias aqui em Fortaleza. Além dos aniversários surpresas e conversas compartilhadas.

À minha turma de eventos: **Cynthia lamile e família, Kristiana, José Roberto, Cecília, Otacílo, Roberta**, pelos inesquecíveis momentos de descontração, alegrias, aniversários surpresas, amizade e companherismo.

Aos amigos da Unidade de Farmacologia Clínica: **Ana Leite, Ana Paula, Andrea, Aline, Demétrius, Ismênia, Joelma, Ismael e Luciana** pela acolhida, convívio, amizade, carinho em todo momento e pela ajuda oferecida no desenvolvimento deste trabalho.

À **Aura Rhanes**, secretária do Programa de Pós-graduação em Farmacologia - UFC, por sempre estar disponível a resolver nossas dúvidas, pela disponibilidade e carinho.

A **Maria Teresa Rocha**, pela amizade, por sempre ajudar e pela imensa atenção em todo momento.

À **Maria Luisa Fontenele**, pelo sempre “bom dia Malhu” e presteza. Às secretárias **Fábia, Flávia e Adelânia** pela presteza e ajuda indispensável em nosso dia a dia. Aos técnicos **Raimundo, Jalber, Silvana, Luciana, Evanir e Paulo** por sempre estar disponíveis a ajudar.

À **Dona Bia, Sr. Francisco, Sr. Dantas, Íris, Fernando, Chiquinho, Mônica, Alana, Flávio** e demais funcionários da UNIFAC e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, por fornecerem sempre boas condições de estudo e trabalho.

À **Profa. Raquel Carvalho Montenegro**, pelos ensinamentos e oportunidade de aprender novas técnicas.

À **Hemerson** pela ajuda na realização da cromatografia em camada delgada.

À **Rosinha Freire**, pela amizade e momentos alegres compartilhados.

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

“Es justamente la posibilidad de realizar un sueño lo que hace que la vida sea interesante”.

(Paulo Coelho)

RESUMO

AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA CARBAMAZEPINA E DO DIAZEPÂM COMERCIALIZADOS NO PROGRAMA DE FARMACIA POPULAR DO BRASIL. Deysi Viviana Tenazoa Wong. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2009.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*. 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. O objetivo foi avaliar a Equivalência Farmacêutica da Carbamazepina 200 mg (CBZ) e Diazepam 10 mg (DZP) comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil, visando discutir a importância da qualidade dos medicamentos para a saúde pública. Utilizou-se como Substância Química de Referência (SQR) carbamazepina e diazepam, com teor declarado de 99,6 e 99,9%, respectivamente. Realizaram-se testes físico-químicos tais como: determinação de peso médio, desintegração, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução, segundo a Farmacopéia Brasileira (F.Bras.) 4ª edição. Os resultados indicaram uma dureza menor nos comprimidos de DZP da Farmácia Popular. Em relação ao Perfil de dissolução da CBZ, a análise por ANOVA indicou haver diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os perfis de dissolução da Farmácia popular em relação ao genérico e referência nos tempos avaliados. Comparou-se o perfil de dissolução do comprimido da Farmácia Popular em relação ao medicamento referência, através dos cálculos dos fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2). Obteve-se um valor de 46,29 e 35,00, respectivamente, indicando diferenças nos perfis avaliados. Nos comprimidos de DZP, verificou-se que os valores de percentagem de fármaco dissolvido para as três amostras avaliadas, foram superiores a 85% em 15 minutos de teste, e a comparação pelo cálculo dos fatores de f_1 e f_2 , não pôde ser aplicada neste caso. Evidenciou diferença ($p < 0,05$) nos primeiros 75 minutos avaliados para as três amostras, o que pode não ter uma significância farmacêutica. Os outros parâmetros físico-químicos cumpriram com as especificações da F. Bras. em todas as amostras de CBZ e DZP. Portanto, os comprimidos de CBZ da Farmácia Popular não são equivalentes farmacêuticos em relação ao medicamento referência.

Palavras-chave: Psicotrópicos, Controle de Qualidade, Dissolução.

ABSTRACT

ASSESSMENT PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF CARBAMAZEPINE AND DIAZEPAM MARKETED IN THE BRAZIL POPULAR PHARMACY PROGRAM.

Deysi Viviana Tenazoa Wong. Supervisor: Professor Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the title of master in Pharmacology, Post-Graduated Programme in Pharmacology, Federal University of Ceara, 2009.

Two drugs are considered pharmaceutically equivalent when both contain the same drug (base, salt or ester of the same active ingredient), at the same dosage and pharmaceutical form determined *in vitro*. In Brazil, the allopathic drugs are classified into three categories when registered in the Brazilian health surveillance agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária): new, similar or generic drugs. This work aimed to determine the pharmaceutical equivalence of Carbamazepine 200 mg (CBZ) and Diazepam 10 mg (DZP) marketed in the Brazil Popular Pharmacy program, discussing the importance of drugs for public health. Carbamazepine SQR and Diazepam SQR were used as reference drugs with 99.6 and 99.9% declared content, respectively. Physicochemical studies, such as mean weight, disintegration, hardness, friability, content, content uniformity and dissolution profile were performed in accordance to Brazilian Pharmacopeia 4th edition. The results indicated a lower hardness of DZP Popular Pharmacy tablets. Despite the dissolution profile of CBZ, the ANOVA test presented significant statistical difference ($p < 0.05$) between Popular Pharmacy tablets and generic or reference drugs in all the time point evaluated. The dissolution profile of Popular Pharmacy and reference tablets were compared through the f_1 (difference) and f_2 (similarity) factors. Values of 46.29 and 35.00 respectively were found suggesting a difference on the profiles evaluated. The DZP tablets, despite the sample, showed a dissolution fraction higher than 85% in 15 minutes. f_1 and f_2 were not possible to be calculated in these cases. The variance analysis evidenced, for all the samples, statistical difference ($p < 0.05$) in the first 75 minutes evaluated, what might not have pharmaceutical importance. The other physicochemical parameters were in accordance with Brazilian Pharmacopeia for all the CBZ and DZP samples. Therefore, the CBZ tables cannot be considered pharmaceutically equivalents to the reference ones.

Keywords: Psychotropic Drugs, Quality Control, Dissolution.

LISTA DE FIGURAS

1	Fórmula estrutural da carbamazepina.....	34
2	Fórmula estrutural do diazepam.....	35
3	Amostras da carbamazepina 200 mg utilizados na equivalência farmacêutica e seus respectivos número de lote, data de fabricação e validade.....	42
4	Amostras do diazepam 10 mg utilizados na equivalência farmacêutica e seus respectivos número de lote datas de fabricação e validade.....	42
5	Esquema do procedimento da identificação da carbamazepina.....	46
6	Esquema do procedimento da identificação do diazepam.....	47
7	Durômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Carbamazepina e Diazepam.....	48
8	Friabilômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Carbamazepina e Diazepam.....	49
9	Aparelho para teste de desintegração de comprimidos e cápsulas.....	50
10	Esquema gráfico do ensaio do perfil de dissolução.....	53
11	Equações para o cálculo de f_1 e f_2 , onde n é o numero de pontos coletados, R é o valor de dissolução de produto de referência no tempo t, T é o valor de dissolução do produto teste no tempo t.....	56

12	Identificação das amostras de CBZ por espectrofotometria no UV.....	61
13	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote 70746 – Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 5\%$	62
14	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote 089183 – Genérico. Limite de variação de $\pm 5\%$	63
15	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote Z0051. Limite de variação de $\pm 5\%$	63
16	Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de carbamazepina no teste de dissolução utilizando lauril sulfato de sódio 1% como solvente.	65
17	Comparação gráfica da percentagem de carbamazepina 200 mg dissolvida (%) em função do tempo, obtidas por espectrofotometria na região ultravioleta a 285nm.	69
18	Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos da Carbamazepina da Farmácia Popular em relação à Referência, empregando o cálculo matemático dos Fatores f_1 e f_2	70
19	Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina da Farmácia Popular em relação à Genérico empregando o cálculo matemático dos Fatores f_1 e f_2	72

20	Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina do Genérico em relação à Referência empregando o cálculo matemático dos Fatores f_1 e f_2	74
21	Identificação das amostras de DZP por espectrofotometria no UV.....	78
22	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg (Farmácia popular). Limite de variação de $\pm 7,5\%$	79
23	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg (Genérico). Limite de variação de $\pm 7,5\%$	80
24	Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg (Referência). Limite de variação de $\pm 7,5\%$	80
25	Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de diazepam no teste de dissolução utilizando ácido clorídrico 0,1M como solvente.....	82
26	Comparação gráfica da percentagem de diazepam 10 mg dissolvida (%) em função do tempo, obtidas por espectrofotometria na região ultravioleta a 284nm.....	86

LISTA DE QUADROS

1	Substância Química de Referência de da carbamazepina e do diazepam e seu respectivo teor, lote e fornecedor.....	41
2	Limites de aceitação de comprimidos no teste de determinação de peso em formas farmacêuticas (FARMACOPÉIA, 1988).....	48
3	Condições do teste de dissolução para comprimidos de carbamazepina.....	51
4	Critérios de aceitação para o teste de dissolução, segundo a F. Brás.IV.....	51
5	Condições do teste de dissolução para comprimidos de diazepam.....	52
6	Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina (F. Brás. IV. 87.1).....	54
7	Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Diazepam (F. Brás. IV. 23.2).....	55

LISTA DE TABELAS

1	Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Carbamazepina 200mg com as especificações descritas na F.Bras. IV.....	64
2	Concentrações, absorvâncias medidas e fatores de resposta de carbamazepina para a construção da curva analítica do método de determinação da cedência em comprimidos no teste de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta a 285 nm, utilizando lauril sulfato de sódio 1% como solvente.....	66
3	Percentagem de dissolução de carbamazepina 200 mg a 60 minutos em LSS 1%.	67
4	Valores médios de percentagem da carbamazepina dissolvido em função do tempo, a partir das amostras da Farmácia Popular, Genérico e Referências.....	68
5	Doseamento e Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de Carbamazepina 200 mg.....	76
6	Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Diazepam 10mg com as especificações descritas na F. Bras. 4 ^a edição.....	81
7	Concentrações, absorvâncias medidas e fatores de resposta de diazepam para a construção da curva analítica do método de determinação da cedência em comprimidos no teste de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta a 284 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente.....	83

8	Percentagem de dissolução de diazepam comprimidos, a 45 minutos em ácido clorídrico 0,1 M.....	84
9	Valores médios de percentagem de diazepam dissolvido em função do tempo, a partir de amostras da Farmácia Popular, Genérico e Referência.....	85
10	Doseamento e Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de Diazepam 10 mg.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
<	Maior que
>	Menor que
°C	Grau centigrado
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
BPL	Boas práticas de laboratório
BPF	Boas práticas de fabricação
CBZ	Carbamazepina
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDER/FDA	Center of Development and Evaluation Research
CIVIV	Correlação <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i>
CLAE	Cromatografia em fase líquida de alta eficiência
CSB	Cabine de segurança química
CV	Coeficiente de variação
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DPR	Desvio padrão relativo
DZP	Diazepam
EQFAR	Centros de Equivalência Farmacêutica
F.Bras.IV	Farmacopéia Brasileira 4 ^a edição
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – EUA
FFSOLI	Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata
g	Grama
IC	Intervalo de confiança
ICH	International Conference on Harmonization
L	Litro
LSS	Lauril Sulfato de sódio
M	Molaridade
mg	Miligrama

Min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
N	Newton
nm	Nanômetro
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
SQR	Substancia 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: conceito.....	22
1.1.1 Dissolução - Histórico	23
1.1.2 Ensaio de dissolução	24
1.1.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	26
1.2 Medicamentos no Brasil.....	27
1.3 Programa Farmácia Popular do Brasil.	31
1.4 Psicofármacos	32
1.4.1 Carbamazepina	33
1.4.2 Diazepam	35
1.5 Justificativa.	36
2 OBJETIVOS	39
2.1 Geral	39
2.2 Específicos.....	39
3 MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.1 Materiais	41
3.1.1 Substâncias químicas de referência (SQR)	41
3.1.2 Amostras.....	41
3.1.3 Reagentes	43
3.1.4 Equipamentos	44
3.2 Métodos	45
3.2.1 Identificação	45
3.2.1.1 Identificação de Carbamazepina.....	45
3.2.1.2 Identificação de Diazepam.....	46
3.2.2 Determinação de peso médio	48
3.2.3 Dureza.....	48
3.2.4 Friabilidade.....	49
3.2.5 Tempo de Desintegração	49
3.2.6 Teste de dissolução de único ponto.....	50
3.2.6.1 Carbamazepina.....	50
3.2.6.2 Diazepam.....	52
3.2.7 Ensaio de Perfil de Dissolução de comprimidos.....	53
3.2.7.1 Carbamazepina.....	53
3.2.7.2 Diazepam.....	54
3.2.7.3 Cálculo dos resultados e comparação do perfil.	55
3.2.8 Doseamento	57
3.2.8.1 Carbamazepina.....	57
3.2.8.2 Diazepam.....	58
3.2.9 Uniformidade de conteúdo	58
3.2.10 Análise Estatística	58
4 RESULTADOS	61
4.1 Equivalência Farmacêutica de Carbamazepina.....	61
4.2 Equivalência Farmacêutica de Diazepam	77

5 DISCUSSÃO	89
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
7 CONCLUSÃO	100
8 REFERÊNCIAS	101
9 GLOSARIO	118
10 ANEXOS	119

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Equivalência Farmacêutica: conceito

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (SHARGEL e YU, 1999; OMS, 2002). Deve também cumprir com as mesmas especificações atualizadas na Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, 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, 2003).

Para 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 vigente dispõe que para que um medicamento seja registrado como similar ou genérico é necessário que se comprove a Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência em relação ao medicamento de referência, que é 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, que dispõe sobre o registro de medicamento similar e estabelece que este grupo de medicamentos precisa ter estudos de equivalência farmacêutica e Biodisponibilidade relativa e no caso de fármacos que apresentam polimorfismo, informações, metodologias

analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfismo do fármaco serão exigidos (BRASIL, 2007).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativo entre o candidato a genérico 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 (STORPISTIRS, 2004; MARCOLONGO, 2004).

1.1.1 Dissolução - Histórico

Um dos mais antigos artigos científicos sobre dissolução foi publicado em 1987 e é intitulado “A taxa de solubilização de substâncias sólidas em suas próprias soluções”. Os autores perceberam a importância do assunto e fizeram experimentos que os levaram a concluir que a velocidade de solubilização, de acordo com a lei de difusão, seria proporcional à concentração do filme de solução saturada que se forma ao redor da partícula sólida e à concentração do restante da solução (NOYES; WHITNEY, 1897).

A Farmacopéia Helvética (Suíça), em 1934, foi o primeiro compêndio oficial a introduzir o teste de dsintegração para comprimidos, que se tornou oficial na Farmacopéia Americana em 1950 (MARQUES, 2004).

Até o início da década de 50, os experimentos envolvendo dissolução estavam focados nas características físico-químicas dos fármacos, não incluindo, necessariamente, as formas farmacêuticas que os continham. A partir de então o foco de experimentação mudou para a avaliação dos efeitos da dissolução na atividade biológica dos produtos (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Na década de 1960 foram descritos os primeiros aparelhos, automáticos ou não, para a realização dos ensaios de dissolução. Nessa mesma época foram publicados vários artigos sobre diversos aspectos relacionados com a dissolução,

como novas equações, formas anidras e solvatos, polimorfos, tamanho de partículas, utilização de matrizes e polímeros, entre outros (WAGNER, 1971).

Após séries de decisões comparando vários métodos, as especificações do método do cesto rotativo foram oficialmente aceitas. Em 1970, a USP (edição XVIII) publica o primeiro teste de dissolução e, em 1975 (edição XIX), recomenda dois aparelhos: aparato 1 (cesta) e aparato 2 (pá) (MARQUES, 2004).

Durante os anos 90 foram elaborados diversos guias pela FDA, FIP e EMEA abrangendo a maioria dos aspectos dos ensaios de dissolução (MANADAS, 2002).

No Brasil, a primeira iniciativa governamental referente à exigência do teste de dissolução para medicamentos coube à Central de Medicamentos (CEME), órgão responsável pela aquisição e distribuição de medicamentos essenciais na rede pública de saúde entre as décadas de 70 e 90 (MARCOLONGO, 2003).

1.1.2 Ensaios de dissolução

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).

As 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 empregadas na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (CRUZ et al., 2005).

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 qualitativamente e quantitativamente sobre uma determinada formulação, podendo ser um prognóstico da biodisponibilidade, possibilitando assim, avaliar a equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes (CRUZ et al., 2005).

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). Na área de produção e controle de qualidade, os resultados do teste de dissolução podem ser utilizados para detectar desvios de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote; e para avaliar a qualidade de formulação em função do tempo e condições de armazenagem durante o período de validade do produto (NICKERSON, 2001).

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).

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se necessário avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam uma adequada avaliação do processo de dissolução (ARANCÍBIA; PEZOA, 1992). Estes testes são conhecidos como teste de dissolução e perfil de dissolução e têm sido utilizados como ferramentas no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e

à técnica de fabricação empregada (DEL COMUNE *et al.*, 1996; YUGUE *et al.*, 1996; STORPIRTIS *et al.*, 1998).

Para obter o 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, o candidato a genérico pode ter comprovado 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).

1.1.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutico

O Sistema de Classificação Biofarmacêutico (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 medicamentos alopáticos são 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).

Tanto os medicamentos inovadores quanto os genéricos/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 performance e qualidade que o produto utilizado nos ensaios clínicos. A farmacopéia 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).

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 e 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 (BANKER; ANDERSON, 2001).

Os comprimidos 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, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). 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 raio-X, espectro molecular, dureza, cristalinidade, cor, estabilidade, higroscopicidade, perfil de dissolução e reações do estado sólido (GIRON, 1995; BOTTOM, 1999).

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, 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 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 Fundação Oswaldo Cruz, 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. 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). Dentre os psicofármacos podemos destacar o diazepam e a carbamazepina.

1.4 Psicofármacos

Os Psicofármacos, ou drogas psicotrópicas (psique=mente; topos=alteração), são aqueles que interferem primariamente em funções do Sistema Nervoso Central e podem ser classificados, segundo a Organização Mundial da Saúde em: ansiolíticos e sedativos, os antidepressivos, os antipsicóticos (neurolépticos) e os antiepiléticos (BLOOM, 2006).

A utilização de psicofármacos tem crescido nas últimas décadas em vários países ocidentais (PINCUS *et al.*, 1998; LEON *et al.*, 2002) e, até mesmo, em alguns países orientais (UNGVARI *et al.*, 2002; ZITO *et al.*, 2003).

Os benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais usados no mundo todo, havendo estimativas de que entre 1 a 3% de toda a população ocidental já os tenha consumido regularmente por mais de um ano (HUF, LOPES, ROSENFELD, 2000). Em 2001, no mundo todo foram consumidas 26,74 bilhões de doses como hipnóticos (CEBRID, 2003).

A prevalência do consumo destes fármacos é elevada no Brasil. Segundo o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CEMESP, 2002) um em cada dez adultos recebe prescrição de benzodiazepínicos, quase sempre feita por clínico geral.

Os ansiolíticos são medicamentos que têm como objetivo a redução da ansiedade, sendo a classe dos benzodiazepínicos (BZD) a mais utilizada. Os representantes dos BZD são o clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam, midazolam e triazolam dentre outros (VAN, 1992). Os compostos antipsicóticos ou neurolépticos são drogas usadas no tratamento das psicoses, tendo como protótipo a clorpromazina e o haloperidol (BALDESSARINI, 2006). As drogas antiepilépticas são utilizadas no tratamento da epilepsia. Como representantes deste grupo de drogas citam-se a fenitoína, o fenobarbital, a carbamazepina, entre outros (RALL, 2006).

1.4.1 Carbamazepina

A Carbamazepina, 5H-dibenzapina-5-carboxamida, está relacionada quimicamente com os antidepressivos tricíclicos. O fármaco limita o disparo repetitivo de potenciais de ação provocados por despolarização persistente de neurônios da medula espinhal ou do córtex de camundongos mantidos *in vitro* (McLEAN; MACDONALD; 1986; MARTINDALE, 1999). Isto parece ser mediado pelo retardo da taxa de recuperação da inativação dos canais de sódio ativados pela voltagem (McNAMARA, 2006).

A farmacocinética da carbamazepina é complexa. É influenciada por sua hidrossolubilidade limitada. A carbamazepina é absorvida lenta e erratically após administração oral. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 30 horas quando é dada em dose única, mas é um forte indutor de enzimas microssômicas hepáticas (RANG *et al.*, 2008). As concentrações plasmáticas máximas geralmente são observadas 4 a 8 h após a ingestão oral. A via predominante de metabolismo em seres humanos envolve a conversão em 10,11-epóxido. Este metabólito é tão ativo quanto o composto original em diversos animais e suas concentrações no plasma e cérebro pode atingir 50% das da carbamazepina. O CYP3A4 hepático é o principal responsável pela sua biotransformação (McNAMARA, 2006).

A carbamazepina é um anticonvulsivante comumente utilizado na terapêutica, sendo classificada biofarmaceuticamente (SCB) como classe II, apresentando alta permeabilidade intestinal e baixa solubilidade em água, desta forma sua biodisponibilidade é limitada pela sua solubilidade (NAIR *et al.*, 2002;

WILSON; PENG; AUGSBURGER, 2005; JAVADZADEH; JAFARI-NAVIMIPOUR; NOKHODCHI, 2007). Sua estrutura química é mostrada na **Figura 1**.

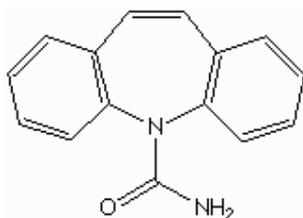


FIGURA 1 – Fórmula estrutural da carbamazepina

A carbamazepina apresenta quatro tipos diferentes de formas cristalinas: tricíclicas (Forma I), trigonal (Forma II), célula monoclinica (Forma III) e monoclinica do carbono central (Forma IV). Sua descrição na literatura é vasta e sua caracterização vem sendo desenvolvida desde 1968 (GRZESIAK *et al.*, 2003). O polimorfo padronizado pela Farmacopéia Americana é o correspondente à forma III, que é o mais estável em temperatura ambiente (USP, 2007).

A carbamazepina foi inicialmente aprovada nos Estados Unidos como agente anticonvulsivante em 1974. Tem sido empregada desde a década de 1960 no tratamento da neuralgia do trigêmeo. Atualmente é considerada um dos principais agentes para o tratamento das crises convulsivas parciais e tônico-clônicas (MOFFAT; OSSELTON, 2004; McNAMARA, 2006).

A intoxicação aguda por carbamazepina pode acarretar estupor ou coma, hiperirritabilidade, convulsões e depressão respiratória. Durante a terapia em longo prazo, os efeitos indesejáveis mais freqüentes incluem sonolência, vertigem, ataxia, diplopia e visão turva. Uma complicação tardia do tratamento com carbamazepina é retenção hídrica, com redução da osmolalidade e da concentração plasmática de sódio, especialmente em pacientes idosos com cardiopatia (McNAMARA, 2006).

O controle de qualidade da carbamazepina, matéria-prima e comprimidos, pode ser realizado segundo métodos oficiais disponíveis na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FARMACOPÉIA, 2000) e Americana 30ª edição (USP, 2007).

1.4.2 Diazepam

O Diazepam, em comparação ao Clordiazepóxido considerado primeiro benzodiazepínico, é duas vezes mais potente e tem uma meia-vida de eliminação mais longa. O que permite que os efeitos terapêuticos sejam alcançados em doses menores. Quando administrado oralmente, sua absorção ocorre em aproximadamente 25 minutos. Os benzodiazepínicos são bem absorvidos após administração oral e as concentrações plasmáticas costumam ser máxima dentro de 1 a 4 h. A duração do efeito depressor do SNC dura aproximadamente 3 horas. Entretanto, seu metabólito ativo, o 3-desmetil-diazepam (Nordiazepam), possui um efeito de aproximadamente 8 horas (McNAMARA, 2006; RANGNHED; 2007). Sua estrutura química é mostrada na **Figura 2**.

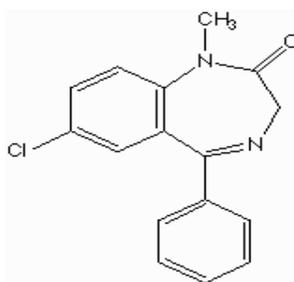


FIGURA 2 – Fórmula estrutural do Diazepam.

O diazepam é considerado um fármaco apolar, lipofílico e fracamente bifásico. A taxa de ligação às proteínas plasmática é elevada e o fármaco é bem distribuído ao SNC (ISAACSON, 1998).

Os benzodiazepínicos atuam seletivamente nos receptores GABA_A que medeiam a transmissão sináptica inibitória em todo o sistema nervosa central (SNC). Os benzodiazepínicos intensificam a resposta ao GABA facilitando a abertura dos canais de cloreto ativados pelo GABA (RANG *et al.*, 2008).

O diazepam é o fármaco de escolha na farmacoterapia da ansiedade, desordens emocionais e distúrbios do sono. São empregados também como anticonvulsivantes e como pré-anestésicos em procedimentos cirúrgicos (NOTO *et*

al., 2002; RODRIGUES; FACCHINI; LIMA, 2006). O diazepam possui papel bem definido no tratamento de mal epilético (McNAMARA, 2006).

O controle de qualidade de diazepam, matéria-prima e comprimidos, pode ser realizado segundo métodos oficiais disponíveis na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FARMACOPÉIA, 1996) e Americana 30ª edição (USP, 2007).

1.5 Relevância e Justificativa.

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

O uso de medicamentos com eficácia demonstrada em distúrbios psiquiátricos tornou-se disseminado desde a metade dos anos de 1950. Hoje em dia, cerca de 10 a 15% das prescrições médicas nos EUA são para fármacos que afetam os processos mentais: sedar, estimular ou mudar de alguma forma o humor, o pensamento ou o comportamento (HOBBS, 2006).

Devido ao alto índice de doenças psiquiátricas e conseqüentemente ao alto custo de medicamentos, vários estudos têm sido direcionados para o controle de medicamentos com baixo custo para atender a população carente, porém com o compromisso de garantir a qualidade (BARACAT *et al.*, 2001)

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 numa mesma concentração e em uma 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 qualidades 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 realmente apresentem a mesma eficácia terapêutica daquele de referência (GUIMARÃES *et al.*, 2002). Apesar dos relatos da literatura de trabalhos de controle de qualidade feitos em cápsulas de diazepam e artigos sobre os estudos de perfil de dissolução de diferentes produtos de carbamazepina, não existem trabalhos realizados com os produtos comercializados pela Farmácia Popular com a finalidade de se avaliar as características biofarmacêuticas e controle de qualidade das mesmas.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a Equivalência Farmacêutica da Carbamazepina e do Diazepam comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil.

2.2 Específicos

- Realizar testes de identificação do princípio ativo, determinação de peso médio, friabilidade, dureza e tempo de desintegração dos comprimidos da Carbamazepina e do Diazepam comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil.
- Analisar os teste de dissolução, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo dos comprimidos da Carbamazepina 200 mg e Diazepam 10 mg comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil.
- Comparar os medicamentos da Farmácia Popular com os seus respectivos medicamentos Genérico e Referência.

Materiais e Métodos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Substâncias químicas de referência (SQR)

Utilizou-se substância de referência fornecida pela Farmacopéia Brasileira com o devido certificado de análise das SQR (**Quadro 1**).

SQR	Teor	Lote	Validade	Fornecedor
Carbamazepina	99,6%	1038	Indeterminada	Farmacopéia Brasileira – FIOCRUZ
Diazepam	99,9%	1044	Indeterminada	Farmacopéia Brasileira – FIOCRUZ

QUADRO 1 – Substância Química de Referência da carbamazepina e do diazepam e seu respectivo teor, lote e fornecedor.

3.1.2 Amostras

Foram adquiridas diretamente nos estabelecimentos Farmacêuticos mediante a apresentação de receituário médico apropriado. Observa-se na **Figura 3**, a descrição dos comprimidos da carbamazepina utilizados neste estudo.

Medicamento	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
Genérico	089183	04 / 2007	04 / 2009
Farmácia Popular	70746	11 / 2006	11 / 2009
Tegretol® 200 mg	Z0051	03 / 2007	03 / 2012



FIGURA 3 – Amostras da carbamazepina 200 mg utilizados na equivalência farmacêutica e seus respectivos número de lote, data de fabricação e validade.

Medicamento	Lote	Data de Fabricação	Data de Validade
Genérico	703141	03/2007	03/2009
Farmácia Popular	1763565	04/2007	03/2009
Valium® 10 mg	RJ0370	08/2007	08/2012



FIGURA 4 – Amostras do diazepam 10 mg utilizados na equivalência farmacêutica e seus respectivos número de lote, data de fabricação e validade.

3.1.3 Reagentes

Todos os reagentes empregados foram de grau analítico e fornecidos pela Tedia Brazil ou J.T. Baker-USA.

Produto	Origem
Ácido sulfúrico	Tedia Brazil
Ácido clorídrico	Tedia Brazil.
Acetato de Etila	Tedia Brazil
Ácido nítrico	Tedia Brazil
Acetona	Tedia Brazil
Brometo de potássio	Tedia Brazil
Clorofórmio	J.T. Baker-USA
Dicromato de potássio	Tedia Brazil
Etanol absoluto	Tedia Brazil
Hexano	Tedia Brazil
Lauril sulfato de sódio	Tedia Brazil
Metanol	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.

Produto	Origem
Amostrador automático do dissolutor (mod. VK 8000)	Varian Vankel
Balança Analítica (mod.AB-204S)	Metler Toledo
Cabine de segurança química	
Durômetro (mod. 298/DGP)	Nova Etica
Destilador	GFL
Desionizador de água Mili-Q.	Milipore
Desintegrador (mod. 301-AC)	Nova Etica
Dissolutor (mod. VK 7010)	Varian Vankel
Espectrofotômetro (mod. Cary 50 UV-Vis)	Varian Vankel
Estufa (mod. MA 415)	Marconi
Friabilômetro (mod. 300)	Nova Ética
Freezer (mod. Frost free 270)	Brastemp
Geladeira (mod. Frost free 390)	Brastemp
Milli Q (mod. Synthesis A10)	Millipore
Peagometro (mod. B474)	Micronal
Sonicador (mod. 1434 DA)	Ultrasonic cleaner

3.2 MÉTODOS

Foram realizados os seguintes testes físicos e físico-químicos de acordo com os métodos gerais descritos na Farmacopéia Brasileira 4ª edição: Identificação, determinação de peso médio em formas farmacêuticas, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, teste de dissolução de único ponto, perfil de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo nas três apresentações farmacêuticas da carbamazepina e diazepam (FARMACOPEIA 1988; 1996; 2000). Tais procedimentos foram realizados de acordo com os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) do Laboratório de Equivalência Farmacêutica (EQFAR 047) da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da UFC.

3.2.1 Identificação

3.2.1.1 Identificação de Carbamazepina

Na identificação de carbamazepina (CBZ) utilizou-se o método espectrofotométrico, realizou-se a superposição dos espectros apartir dos comprimidos das amostras e da solução padrão de CBZ (**Figura 5**). As amostras e solução padrão foram preparadas conforme o seguinte procedimento:

Preparo da amostra e SQR: Transferiu-se o equivalente a 50 mg de carbamazepina pulverizado de cada amostra para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentou-se cerca de 70 mL de metanol e os balões foram levados a banho de ultra-som por 10 minutos até que os comprimidos estivessem desintegrados e deixados em agitação mecânica por 30 minutos. Completou-se o volume com metanol, filtrou-se, transferiram-se 5 mL de cada filtrado para balões volumétricos de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente. Desta solução, transferiram-se 5 mL para balões volumétricos de 50 mL e o volume foi completado com metanol, a fim de se obter uma solução de 0,001 % (p/V) de Carbamazepina. Simultaneamente, preparou-se uma solução de carbamazepina SQR, na mesma concentração e determinou-se o teor das amostras.

O comportamento espectrofotométrico dos comprimidos da CBZ nas amostras foi identificado através de seus espectros de absorção na região ultravioleta de 200 nm a 400 nm, comparando-se com a solução padrão de CBZ.

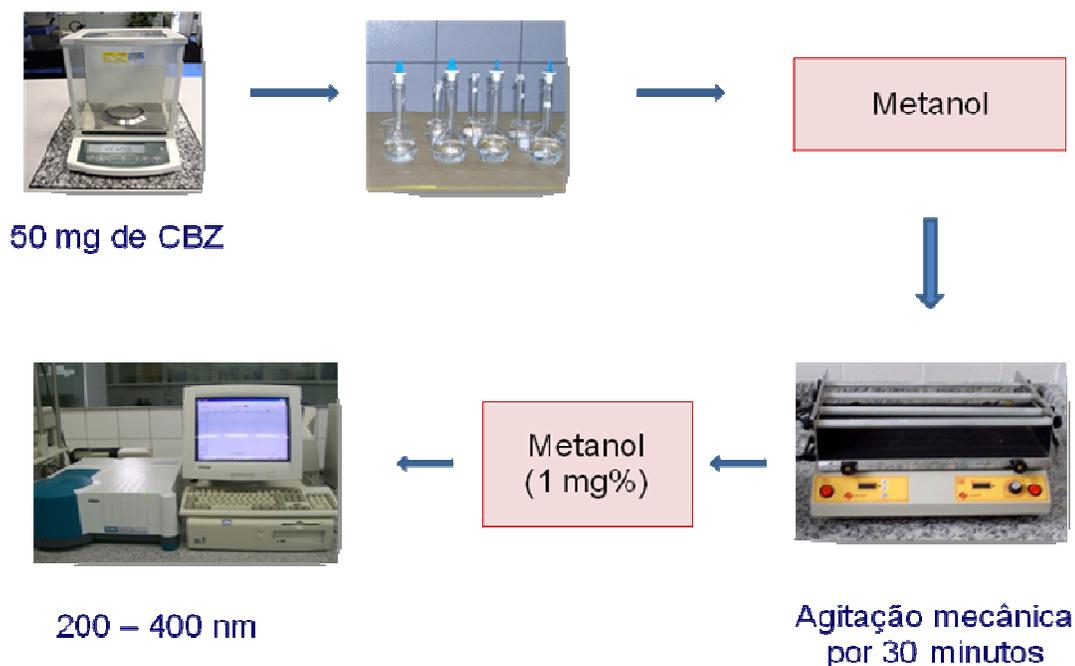


FIGURA 5 – Esquema do procedimento da identificação da carbamazepina.

3.2.1.2 Identificação de Diazepam

Na identificação do diazepam (DZP) utilizou-se inicialmente o método espectrofotométrico, realizou-se a superposição dos espectros apartir dos comprimidos das amostras e da solução padrão de CBZ e posteriormente as amostras foram avaliadas por Cromatografia em camada delgada (**Figura 6**). As amostras dos comprimidos de DZP e solução padrão foram preparadas conforme o seguinte procedimento:

Preparo da amostra e SQR: pesou-se exatamente a quantidade equivalente a 10 mg de DZP do pó pulverizado, em balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se então 5 mL de água destilada e manteve-se em repouso por 15

minutos. Em seguida, foram adicionados 70 mL da solução de ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/v) e submeteu-se a agitação mecânica por 15 min. Completou-se o volume com o mesmo solvente, filtrou-se e transferiu-se uma alíquota de 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/V), a fim de obter uma solução de 0,001% (p/V) de diazepam. Ao mesmo tempo, preparou-se solução de diazepam SRQ, na mesma concentração.

A identificação de Diazepam nos comprimidos foi realizada por cromatografia em camada delgada (CCD), usando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte. Foram aplicados separadamente 2 µL das seguintes soluções:

- *Solução 1*: Quantidade suficiente de pó para uma solução contendo 0,5% (p/V) de diazepam.
- *Solução 2*: Solução metanólica contendo 0,5% de diazepam SQR.

As placas cromatográficas foram então removidas e secadas a temperatura ambiente para posterior nebulização com solução de ácido sulfúrico a 10% (p/V) em etanol absoluto. Foram aquecidas a 105 °C por 10 minutos e em seguida foram examinadas sob luz ultravioleta a 356 nm. A mancha principal obtida com a *solução 1* correspondeu a da *solução 2*.

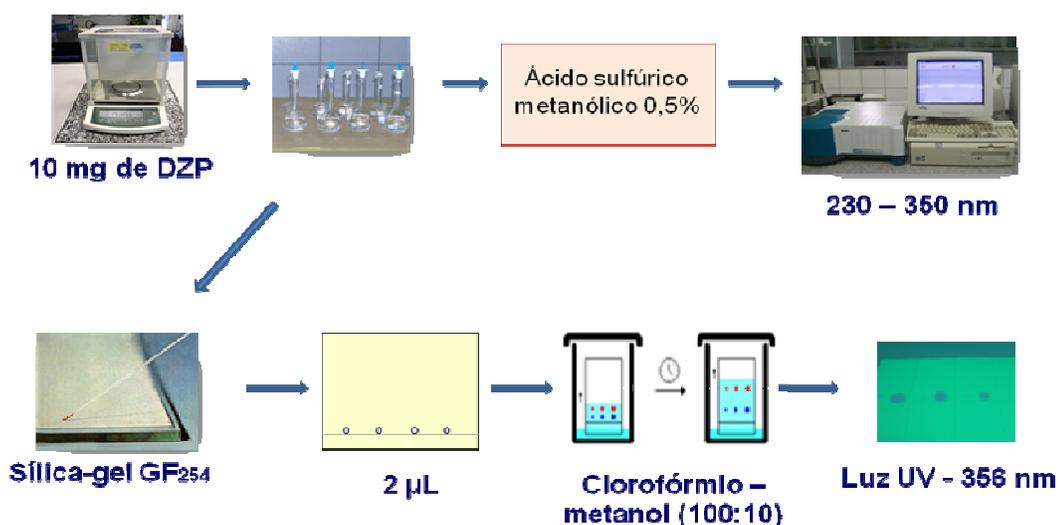


FIGURA 6 – Esquema do procedimento da identificação do diazepam.

3.2.2 Determinação de peso médio

Vinte comprimidos de carbamazepina e diazepam foram individual e aleatoriamente pesados em uma balança analítica de marca e modelo, Mettler Toledo AB-204S. Calculou-se o peso médio, coeficiente de variação, valor mínimo e máximo. 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	até 80,0 mg	± 10,0%
drágeas, comprimidos	entre 80,0 e 250,0 mg	± 7,5%
efervescentes, comprimidos	acima de 250,0 mg	± 5,0%
sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas.		

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

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

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 7**), a força foi medida em Newton (N) e o valor mínimo aceitável é de 30 N.



FIGURA 7 – Durômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Carbamazepina e Diazepam.

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 8**) e retirados depois de efetuadas 100 rotações durante 4 minutos. Após esse tempo, foi removido qualquer resíduo 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 4^a edição, a perda deve ser inferior a 1,5%. A Farmacopéia Americana 30^a edição (USP) considera apenas 1% de perda.

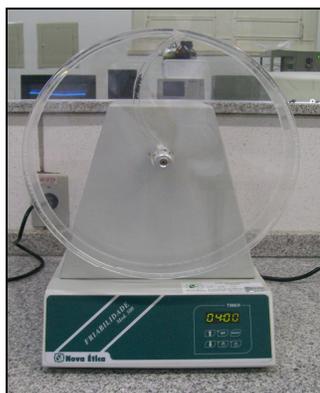


FIGURA 8 – Friabilômetro utilizado na equivalência farmacêutica de comprimidos de Carbamazepina e Diazepam.

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 carbamazepina 200 mg e diazepam 10 mg, respectivamente, utilizou-se um desintegrador Nova ética 301-AC (**Figura 9**), onde foram colocados 6 comprimidos, utilizando-se água destilada mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Registrou-se o tempo que os comprimidos levaram para se desintegrar completamente. A Farmacopéia Brasileira IV estabelece que o limite de tempo

estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não-revestidos é de 30 minutos, caso a monografia do fármaco especifique outro tempo, como é o caso da CBZ que especifica no máximo 5 minutos.

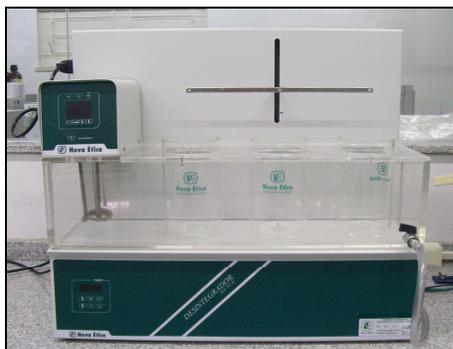


FIGURA 9 - Aparelho para teste de desintegração de comprimidos e cápsulas.

3.2.6 Teste de dissolução de único ponto

3.2.6.1 Carbamazepina

O teste de dissolução de comprimidos da carbamazepina foi realizado utilizando-se as condições descritas na Farmacopéia Brasileira 4^a edição (**Quadro 3**) e a linearidade do método para a cedência foi avaliada segundo os critérios do International Conference on Harmonization- ICH.

A linearidade para a determinação de cedência no teste de dissolução foi preparada uma solução estoque pesando-se cerca de 20 mg de carbamazepina SQR e transferindo para balão volumétrico de 100 mL. Foi acrescentado 1 mL de metanol para garantir a solubilização e completados com LSS 1%. A linearidade foi estabelecida através da construção de curvas de calibração, obtidas com soluções da SQR nas concentrações de 4,98 a 24,9 µg/mL. Calculou-se o coeficiente de determinação ($R^2 > 0,99$) e sua respectiva equação $y = ax + b$. Foram considerados cinco pontos da curva de calibração, cada um em triplicata, sendo em total 15 soluções. Também se aplicou o método de Fator Resposta e obteve se da diferença entre a absorvância e a concentração do fármaco.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Lauril sulfato de sódio 1% (p/v) em água; 900 mL
Aparelhagem	Aparato 2 (Pás)
Rotação	75 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempo de coleta	60 minutos.
Comprimento de onda de leitura	285 nm

QUADRO 3 – Condições do teste de dissolução para comprimidos de carbamazepina.

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

Segundo a Farmacopéia Brasileira 4^a edição, os comprimidos de carbamazepina devem apresentar quantidade dissolvida (Q) superior a 75% em 60 minutos. Os critérios de aceitação utilizados foram descritos no método geral V.1.5 da F. Brás. IV (**Quadro 4**)

Estágio	Unidades testadas	Critério de aceitação
E ₁	06	Cada unidade apresenta resultados maiores ou iguais a Q + 5.
E ₂	06	Média de 12 unidades (E ₁ + E ₂) é igual ou maior do que Q e nenhuma unidade apresentam resultados inferiores a Q – 15.
E ₃	12	Média de 24 unidades (E ₁ + E ₂ + E ₃) é igual ou maior do que Q e não mais que 2 unidades apresentam resultados inferiores

QUADRO 4 – Critérios de aceitação para o teste de dissolução, segundo a F. Brás.IV.

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

3.2.6.2 Diazepam

O teste de dissolução de comprimidos de diazepam foi realizado utilizando-se as condições descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, conforme se observa no **Quadro 5** e a linearidade do método para a cedência foi avaliada segundo os critérios do International Conference on Harmonization (ICH).

A linearidade para a determinação de cedência no teste de dissolução de comprimidos de diazepam foi preparada uma solução estoque pesando-se cerca de 25 mg de diazepam SQR e transferindo para balão volumétrico de 100 mL e completados com ácido clorídrico 0,1M. A linearidade foi estabelecida através da construção da curva de calibração, obtidas com soluções da SQR nas concentrações de 2,49 a 19,98 µg/mL. Calculou-se o coeficiente de correlação ($r^2 > 0,99$) e sua respectiva equação $y = ax + b$. Foram considerados cinco pontos da curva de calibração, cada um em triplicata, sendo em total 15 soluções.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0,1M; 900 mL
Aparelhagem	Aparato 1 (Cesta)
Rotação	100 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempo de coleta	45 minutos.
Comprimento de onda de leitura	284 nm

QUADRO 5 – Condições do teste de dissolução para comprimidos de diazepam.

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

Segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, os comprimidos de diazepam devem apresentar quantidade dissolvida (Q) superior a 75% em 45 minutos. Os critérios de aceitação utilizados foram descritos no método geral V.1.5 da F. Brás. IV (**Quadro 4**).

3.2.7 Ensaio de Perfil de Dissolução de comprimidos

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; ABDU 1995). Na **Figura 10** mostra-se o esquema geral do ensaio de perfil de dissolução de comprimidos.

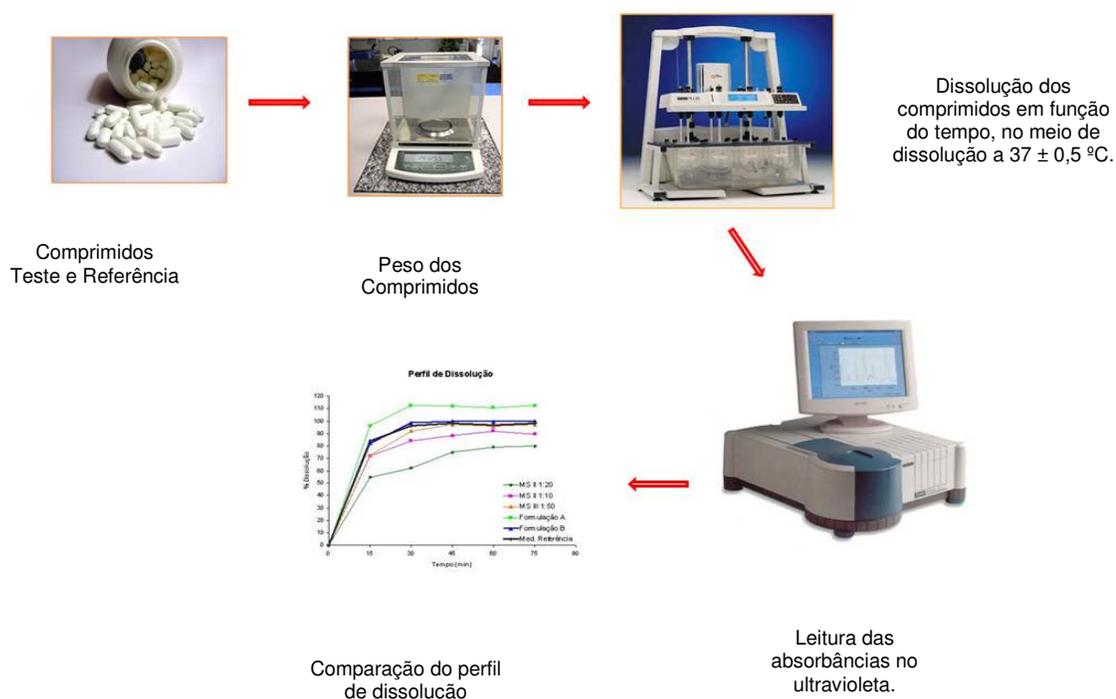


FIGURA 10 – Esquema gráfico do ensaio do perfil de dissolução.

3.2.7.1 Carbamazepina

Para avaliar a dissolução da carbamazepina foram pesados individualmente comprimidos contendo 200 mg do fármaco de cada amostra. 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[®]). O ensaio foi realizado segundo as condições estabelecidas pela monografia do fármaco como se observa no **Quadro 6**.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Lauril sulfato de sódio 1%; 900 mL
Aparelhagem	Aparato 2 (Pás)
Rotação	75 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempos de coleta	2, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120 minutos.
Volume de coleta	10 mL
Comprimento de onda de leitura	285 nm – espectrofotometria UV
Solução padrão	0,02 mg/mL de carbamazepina SQR em lauril sulfato de sódio 1%.
Solução Amostra	Após o ensaio, filtrar e diluir 5 mL para 50 mL de lauril sulfato de sódio 1%. Concentração teórica de 0,022 mg/mL de carbamazepina

QUADRO 6 – Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina (F. Brás. IV. 87.1).

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

Foram pesados individualmente 12 comprimidos por amostra e transferidos para as cubas contendo 900 mL de LSS 1%, em seguida foram retiradas alíquotas automatizadas de 10 mL devidamente filtradas. Após os tempos de coleta as amostras foram diluídas até concentração de 0,022 mg/mL de carbamazepina em LSS 1%. A concentração final da solução padrão da carbamazepina SQR foi aproximadamente 0,002 % (p/V) ou 2 mg%. Pureza do padrão: 99,6%. A concentração de carbamazepina no meio foi determinada por espectrofotometria no ultravioleta utilizando-se LSS 1% como branco.

3.2.7.2 Diazepam

Os perfis de dissolução das amostras de diazepam foram traçados a partir da quantificação dos fármacos nas cubas de dissolução, em intervalo de tempo pré-estabelecidos, como descrito no **Quadro 7**. As concentrações foram obtidas por comparação dos valores de absorvância, determinados por espectrofotometria em comprimento de onda de 284 nm.

Parâmetros	Condições
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0,1M; 900 mL
Aparelhagem	Aparato 1 (cesta – 40 mesh)
Rotação	100 rpm
Temperatura	37 ± 0,5 °C
Tempos de coleta	1, 5, 10, 15, 30, 45, 75, 90 minutos.
Volume de coleta	10 mL
Comprimento de onda de leitura	284 nm
Solução padrão	0,01 mg/mL de diazepam SQR em HCl 0,1M.
Solução Amostra	Concentração teórica de 0,011 mg/mL de diazepam

QUADRO 7 – Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de Diazepam (F. Brás. IV. 23.2).

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV.

O ensaio foi realizado em 12 comprimidos por amostra (Farmácia popular, Genérico e Referência). Realizaram-se coletas automatizadas de 10 mL devidamente filtradas. A Concentração teórica de diazepam foi de 0,011 mg/mL.

A solução padrão foi preparada pesando-se cerca de 25 mg de Diazepam SQR. Em seguida transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL, completando o volume com ácido clorídrico 0,1M. Dessa solução, transferiram-se 2 mL para balão volumétrico de 50 mL e completado com o mesmo solvente. A concentração final da solução padrão foi aproximadamente 0,001 % (p/V) ou 1 mg%. Pureza do Diazepam SQR: 99,9%.

3.2.7.3 Cálculo dos resultados e comparação do perfil.

O cálculo das concentrações das amostras dos comprimidos avaliados foi realizado empregando 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 da percentagem dissolvida levou-se em consideração o teor do fármaco, as concentrações nas alíquotas retiradas e as devidas correções referentes às retiradas de fármaco e reposição de meio em cada tempo.

Para se comparar os perfis de dissolução dos medicamentos da Farmácia Popular e Genérico, em relação à Referência, foram calculados, a partir das cedências médias ($n=12$) em cada intervalo de tempo, os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2), propostos por MOORE e FLANNER (1996), como se observa na **Figura 11**.

Fator de diferença (f_1):

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

Fator de semelhança (f_2):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

FIGURA 11 - Equações para o cálculo de f_1 e f_2 , onde n é o numero de pontos coletados, R é o valor de dissolução de produto de referência no tempo t , T é o valor de dissolução do produto teste no tempo t .

O Fator f_1 calcula a percentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis. O f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis.

Os critérios para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes devem apresentar valores de f_1 entre 0 e 15 e de f_2 entre 50 e 100.

Na comparação do perfil de dissolução devem ser considerados os seguintes critérios:

- Nos primeiros pontos (por exemplo, 15 minutos) os coeficientes de variação não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%.
- 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.

3.2.8 Doseamento

3.2.8.1 Carbamazepina

O doseamento foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta utilizando o comprimento de onda de 285 nm. Transferiu-se o equivalente a 50 mg de carbamazepina de cada amostra, proveniente do peso médio de 20 unidades, para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentou-se cerca de 70 mL de metanol e os balões foram levados a banho de ultra-som por 10 minutos até que os comprimidos estivessem desintegrados e deixados em agitação mecânica por 30 minutos. Completou-se o volume com metanol e filtrou-se, descartando-se os primeiros 10 mL do filtrado. Transferiram-se 5 mL de cada filtrado para balões volumétricos de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente. Dessa solução, transferiram-se 5 mL para balões volumétricos de 50 mL e o volume foi completado com metanol, a fim de se obter uma solução de 0,001 % (p/V) de Carbamazepina. Simultaneamente, preparou-se uma solução de carbamazepina SQR na mesma concentração e determinou-se o teor das amostras. Foram realizadas três determinações para cada produto.

3.2.8.2 Diazepam

Inicialmente pulverizaram-se 20 comprimidos de diazepam de cada amostra. Em seguida, pesou-se exatamente a quantidade equivalente a 10 mg de substância ativa, em balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se então 5 mL de água destilada e manteve-se em repouso por 15 minutos. Na sequência, foram adicionadas 70 mL da solução de ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/v) e submeteu-se a agitação mecânica por 15 min. Completou-se o volume com o mesmo solvente, filtrou-se e transferiu-se uma alíquota de 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/v), a fim de obter uma solução de 0,001% (p/v) de diazepam. Ao mesmo tempo, preparou-se solução de diazepam SRQ na mesma concentração e determinou-se o teor das amostras por espectrofotometria no ultravioleta a 284 nm. Foram realizadas 3 determinações para cada produto.

3.2.9 Uniformidade de conteúdo

O teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado pelo método de uniformidade de conteúdo devido à pequena quantidade de Carbamazepina e Diazepam nos comprimidos em relação ao seu peso médio, segundo critérios da F.Bras. IV (FARMACOPÉIA, 2000). Para o lote ser aprovado, segundo a Farmacopéia Brasileira, o teor em 9 das 10 unidades deve situar-se entre 85 a 115% do valor declarado. Nenhuma unidade deve estar fora de 75 a 125% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) deve ser igual ou inferior a 6%.

Para o teste de uniformidade de conteúdo de comprimidos da carbamazepina e diazepam, avaliaram-se, individualmente, dez unidades de cada amostra, utilizando o mesmo procedimento descrito anteriormente.

3.2.10 Análise Estatística

Para a estatística descritiva, calcularam-se a média, desvio padrão e coeficiente de variação. Nos dados gerais do perfil de dissolução, as comparações dos três grupos de medicamentos em cada tempo foram feitas mediante o uso da

análise de variância (ANOVA), associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey. Para determinação da linearidade utilizou-se análise de regressão linear.

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

O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos. Para cálculos dos Fatores f_1 e f_2 , utilizou-se a planilha Excel da Anvisa (www.anvisa.gov.br).

Resultados

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DA CARBAMAZEPINA

4 RESULTADOS

4.1 Equivalência Farmacêutica de Carbamazepina

Os espectros obtidos no teste de identificação indicam um resultado positivo para os produtos avaliados, conforme demonstrado na **Figura 12**, onde se observam os espectros superpostos das amostras de CBZ da Farmacia Popular, Genérico, Referência com a solução padrão de CBZ.

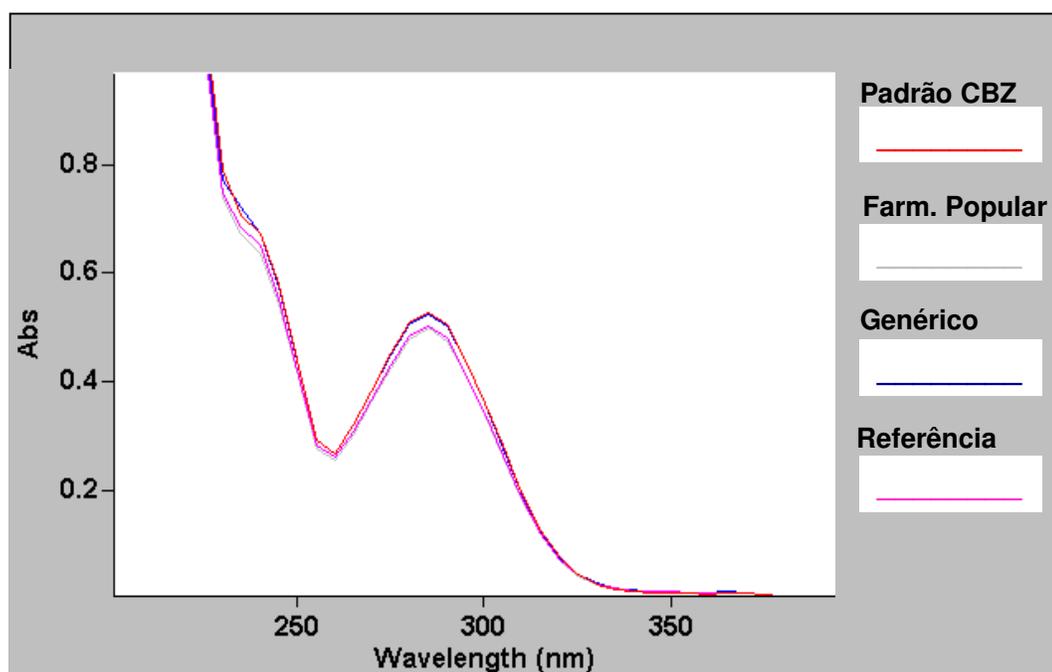


FIGURA 12 – Identificação das amostras de CBZ por espectrofotometria no UV.

Sobreposição dos espectros da solução padrão de carbamazepina SQR e as amostras. Exibe-se o pico máximo em 285 nm.

No teste de determinação de peso da carbamazepina, os comprimidos apresentaram valores dentro da faixa de especificações. Para comprimidos de peso médio em torno de 400 mg, a Farmacopéia Brasileira IV estabelece que o máximo de variação permitida é de $\pm 5\%$ (**Figura 13, 14, 15**).

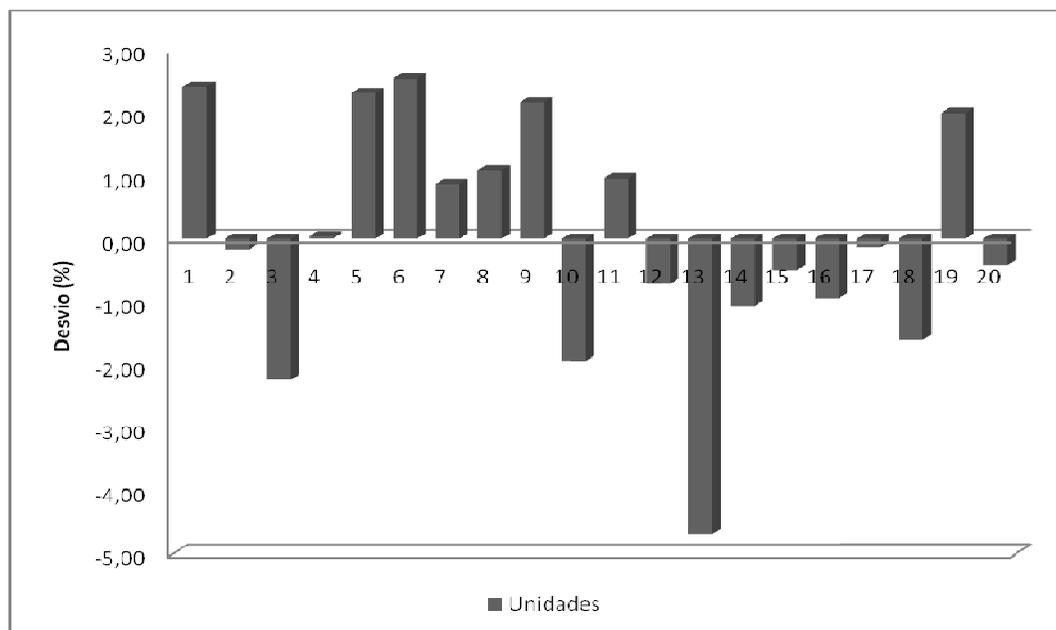


FIGURA 13 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote 70746 – Farmácia Popular. Limite de variação de $\pm 5\%$.

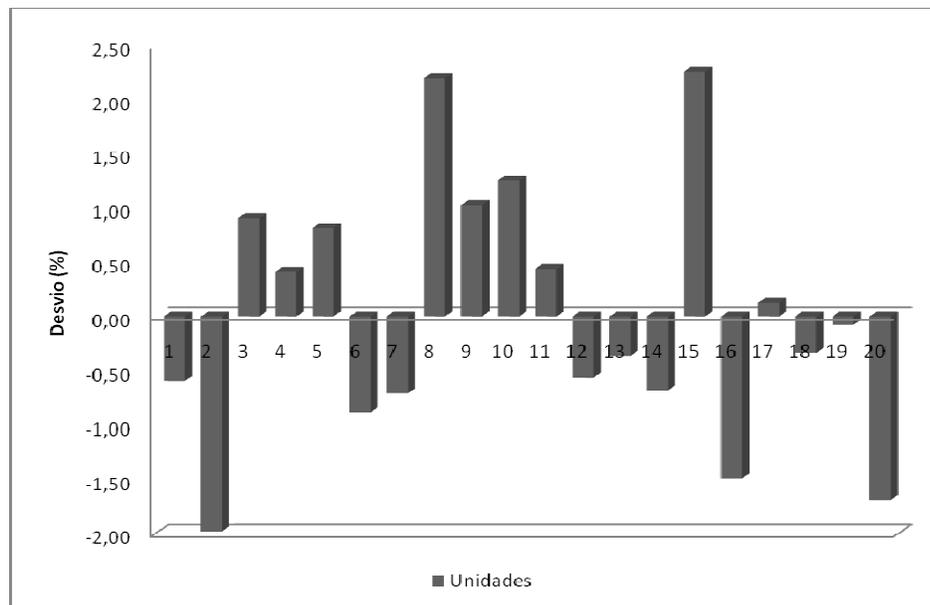


FIGURA 14 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote 089183 – Genérico. Limite de variação de \pm 5%.

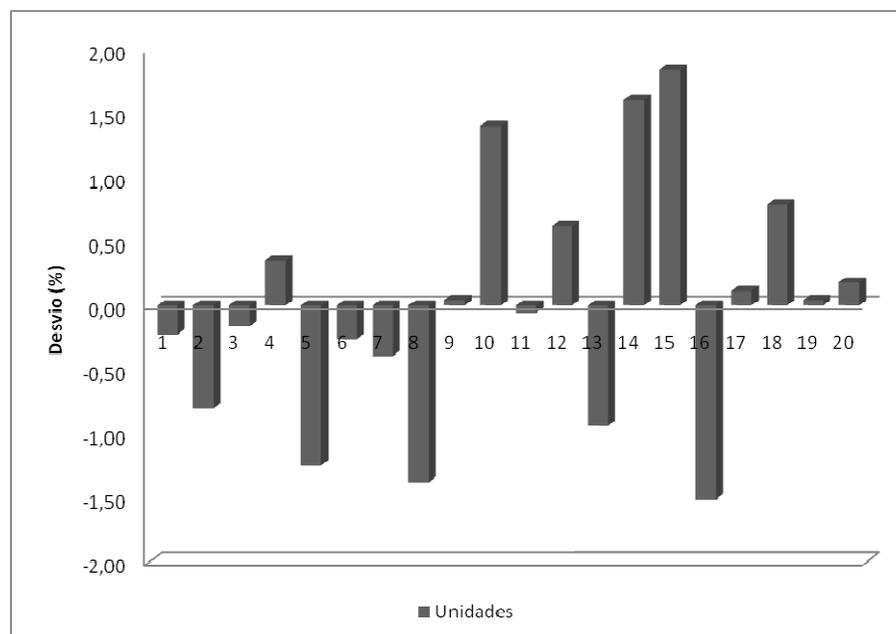


FIGURA 15 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de carbamazepina 200 mg do lote Z0051 - Referência. Limite de variação de \pm 5%.

Todos os comprimidos de CBZ analisados cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira 4^a edição, para os testes de determinação de peso médio, friabilidade e desintegração. De uma maneira geral todas as amostras de CBZ apresentaram valores de dureza acima do mínimo aceitável (30 N) como se ilustra a **Tabela 1**.

TABELA 1 – Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Carbamazepina 200mg com a especificação descrita na F.Bras. IV.

Testes	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações
Determinação de peso médio (média; mínimo e máximo) n = 20	479,61	346,98	295,07	Limite de variação de \pm 5%.
	Mín. -4,69	Mín. -1,98	Mín. -1,51	
	Máx. 2,54	Máx. 2,26	Máx. 1,84	
Friabilidade (%) n = 20	0,07	0,10	0,14	< 1,5%
Dureza (Newton) Média; n = 10	143,83	45,46	68,19	Mínimo 30 N.
Desintegração Média; n = 6	51 seg.	1min 29seg.	1min 6seg.	Max. 5 min.

A curva de calibração obtida, como mostrada na **Figura 16**, no intervalo de 4,98 a 24,9 $\mu\text{g/mL}$ de carbamazepina SQR em LSS 1%, apresenta um coeficiente de determinação R^2 de 0,9990. 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.

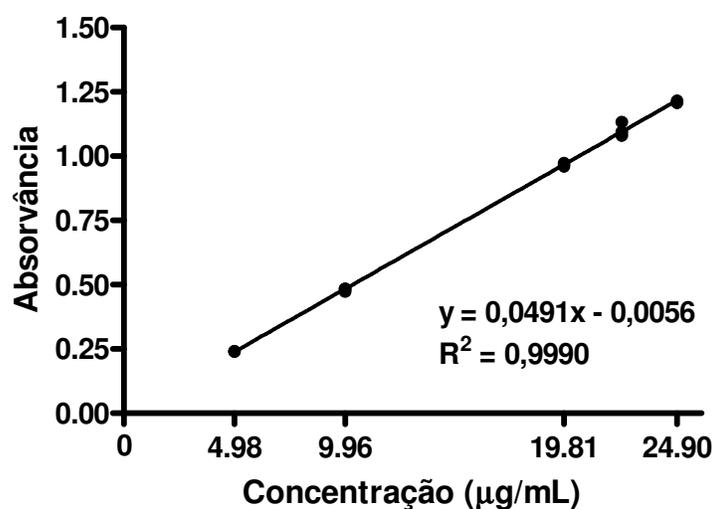


FIGURA 16 – Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de carbamazepina no teste de dissolução utilizando lauril sulfato de sódio 1% como solvente. A reta foi obtida por análise de regressão linear. R^2 : coeficiente de determinação.

A avaliação da linearidade do método espectrofotométrico para a determinação da cedência dos comprimidos da carbamazepina foi realizada a partir da curva analítica com os dados de absorvância das soluções correspondentes à faixa de 25 a 125% da concentração trabalho. Os valores do fator resposta mantiveram-se constantes no intervalo de concentração de 4,98 a 24,9 µg/mL, mostrando um coeficiente de variação mínima de 1,36 como se observa na **Tabela 2**. Este teste confirma os resultados da regressão.

TABELA 2 – Concentrações, absorvâncias medidas e fatores de resposta de carbamazepina para a construção da curva analítica do método de determinação da cedência em comprimidos no teste de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta a 285 nm, utilizando LSS 1% como solvente.

Carbamazepina SQR (µg/mL)	Nível de concentração*	n	Absorvância	Fator de resposta×100
4,98	25%	1	0,2394	4,8072
		2	0,2402	4,8323
		3	0,2417	4,8534
9,96	50%	1	0,4733	4,7520
		2	0,4834	4,8534
		3	0,4842	4,8614
19,81	100%	1	0,9675	4,8838
		2	0,9602	4,8470
		3	0,9735	4,9141
22,41	113%	1	1,1336	5,0584
		2	1,0945	4,8839
		3	1,0805	4,8215
24,9	125%	1	1,2162	4,8843
		2	1,2085	4,8534
		3	1,2092	4,8562
Média dos fatores de resposta				4,8635
CV (%)				1,3622

* em relação à concentração do trabalho

No teste de Dissolução de único ponto dos comprimidos de carbamazepina 200 mg, todas as amostras avaliadas cumpriram com a percentagem de cedência exigido para CBZ no tempo estabelecido de 60 minutos na primeira etapa do teste (E_1). Todas as unidades testadas apresentaram valores de dissolução superiores a 80% (cinco por cento superiores ao valor de tolerância de 75%); demonstrando uma liberação superior ao limite especificado. Os desvios padrões correspondentes aos valores de percentagem de dissolução encontraram-se no intervalo entre 0,3 – 6,0 como se observa na **Tabela 3**.

TABELA 3 – Percentagem de dissolução de carbamazepina 200 mg a 60 minutos em LSS 1%. DPR = desvio padrão; CV = coeficiente de variação.

Amostra (n=6)	Farmácia Popular (%)	Genérico (%)	Referência (%)
1	93,86	84,79	84,91
2	99,84	82,94	85,28
3	92,72	84,71	80,75
4	99,49	84,74	80,67
5	96,79	87,81	80,65
6	98,12	83,85	84,98
Média	96,80	84,81	82,87
DPR	2,95	1,64	2,39
CV%	3,05	1,93	2,89

A **Tabela 4** mostra as médias da percentagem de dissolução para todas as amostras de CBZ analisadas. O coeficiente de variação nos primeiros 15 minutos encontrou-se dentro do limite especificado de 20%. Para o restante do tempo, aceita-se no máximo 10%,

TABELA 4 – Valores médios de percentagem da carbamazepina dissolvido em função do tempo, a partir das amostras da Farmácia Popular, Genérico e Referência. C.V = Coeficiente de variação. Os valores correspondem às médias de doze determinações.

Tempo (min)	Farmácia Popular (n=12)		Genérico (n=12)		Referência (n=12)	
	Média	CV%	Média	CV%	Média	CV%
2	34,08	7,20	22,00	8,63	17,12	7,70
5	45,12	7,74	29,14	9,07	21,67	7,77
10	52,92	5,56	36,31	9,73	28,79	9,11
15	59,40	6,06	41,73	10,38	35,74	4,65
20	63,42	3,54	46,48	8,66	41,78	5,80
30	68,09	4,96	55,25	9,73	50,80	4,87
60	80,03	7,77	69,00	4,08	61,62	5,19
120	86,94	8,89	83,25	4,50	77,42	5,11

Os perfis de dissolução das amostras de comprimidos de carbamazepina avaliadas neste trabalho estão demonstrados na **Figura 17**. Pode-se perceber que os comprimidos de CBZ da Farmácia Popular apresentaram perfil de dissolução distinto em comparação com o fármaco referência e genérico, diferindo principalmente na velocidade de absorção.

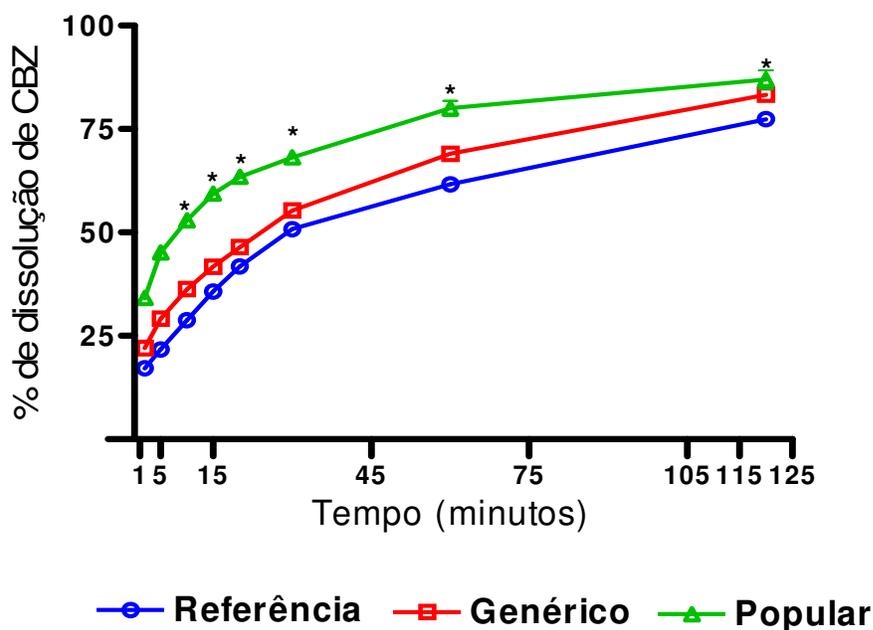


FIGURA 17 - Comparação gráfica da porcentagem de carbamazepina 200 mg dissolvida (%) em função do tempo, obtidas por espectrofotometria na região ultravioleta a 285nm. Os perfis representam a média e desvio padrão obtidos em 12 unidades. A análise por ANOVA indicou diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os perfis de dissolução da Farmácia popular em relação ao referência nos tempos de 10, 15, 20, 30, 60 e 120 minutos, verificado pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, $*p < 0.05$ (Referência < Popular).

Comparou-se o perfil de dissolução do comprimido da Farmácia Popular em relação ao medicamento referência, através dos cálculos dos fatores f_1 e f_2 . Obteve-se um valor de $f_1 = 46,29$ e $f_2 = 35,00$, indicando diferenças nos perfis avaliados.

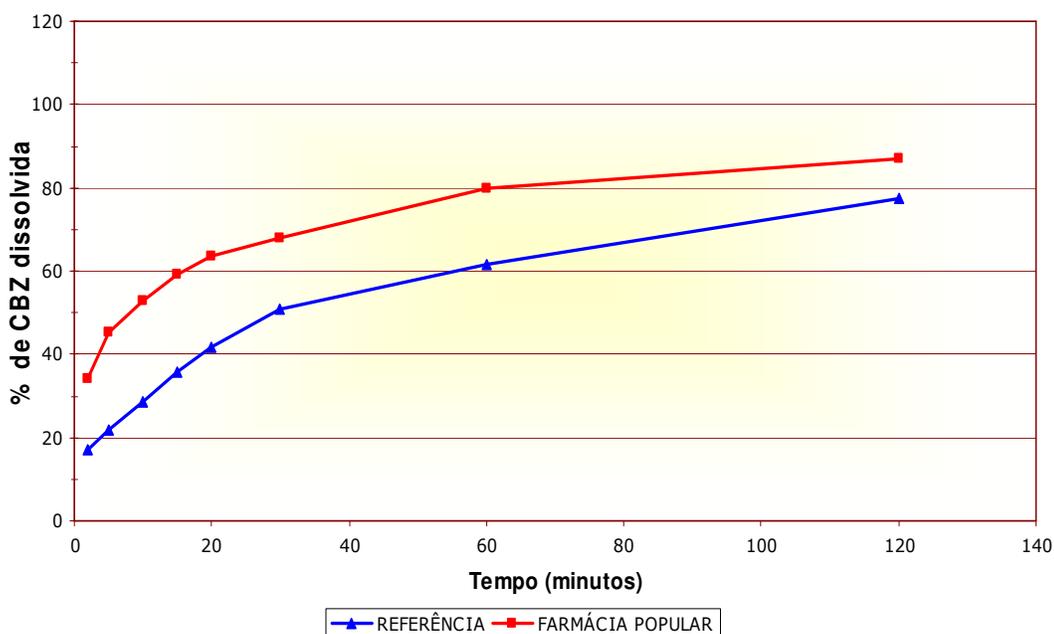


FIGURA 18 – Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina da Farmácia Popular em relação à Referência, empregando o cálculo matemático dos Fatores f_1 e f_2 .

Cálculo dos Fatores f_1 e f_2

Fator de diferença (f_1) = especificação < 15

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f_1 = 46,29$$

Fator de Semelhança (f_2) = especificação > 50

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 35,00$$

Comparou-se o perfil de dissolução do comprimido da Farmácia Popular em relação ao genérico, através do cálculo dos fatores f_1 e f_2 . Obteve-se um valor de 27,88 e 42,58 respectivamente, indicando diferenças nos perfis avaliados em todos os tempos.

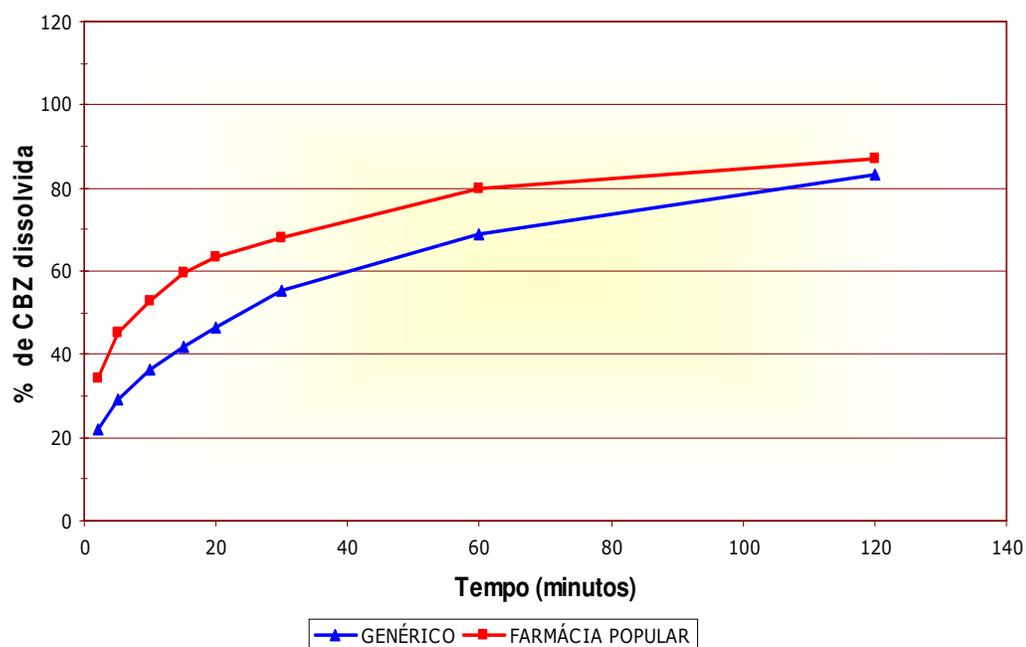


FIGURA 19 – Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina da Farmácia Popular em relação à Genérico empregando o cálculo dos Fatores f_1 e f_2 .

Cálculo dos Fatores f_1 e f_2

Fator de diferença (f_1) = especificação < 15

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f_1 = \mathbf{27,88}$$

Fator de Semelhança (f_2) = especificação > 50

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = \mathbf{42,58}$$

Comparou-se o perfil de dissolução do genérico em relação à referência, através dos cálculos dos fatores f_1 e f_2 . Obteve-se um valor de 14,63 e 59,98, respectivamente, mostrando a semelhança entre os dois perfis.

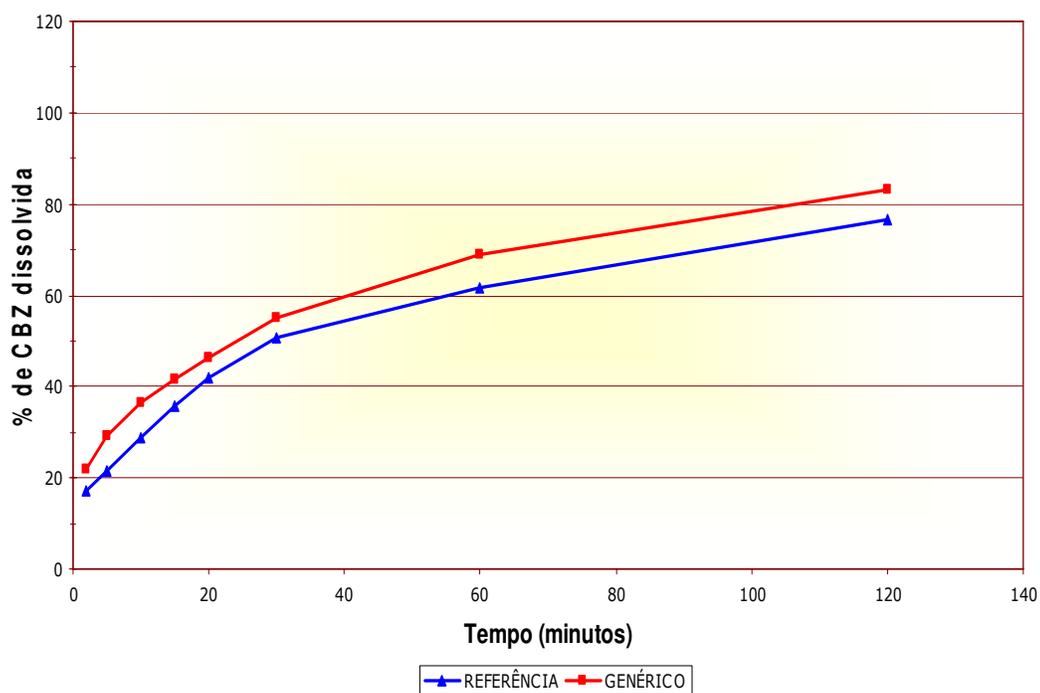


FIGURA 20 – Comparação gráfica do perfil de dissolução dos comprimidos de Carbamazepina do Genérico em relação à Referência empregando o cálculo matemático dos Fatores f_1 e f_2 ,

Cálculo dos Fatores f_1 e f_2

Fator de diferença (f_1) = especificação < 15

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f_1 = \mathbf{14,63}$$

Fator de Semelhança (f_2) = especificação > 50

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = \mathbf{59,98}$$

Os valores de determinação de teor (doseamento) para todas as amostras de carbamazepina nos lotes analisados estão de acordo com a faixa especificada de 92,5 a 107,5% do valor declarado. No teste de uniformidade de conteúdo da carbamazepina, todos os produtos cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira que estabelece que cada dez unidades testadas devem ter quantidade de fármaco entre 85 e 115% do valor declarado, com CV% máximo de 6%, como apresentado na **Tabela 5**.

TABELA 5 - Doseamento e Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de Carbamazepina 200 mg.

Teste	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações (F.Bras IV)
Doseamento (n=20)	103,91	106,35	101,78	92,0 a 108,0%
Doseamento (CV %)	2,78	0,32	1,96	≤ 6%
Uniformidade de conteúdo (n=10)	98,53	110,25	102,65	85,0 a 115,0
	Min. 93,65	Min. 105,57	Min. 97,31	
	Max. 106,49	Max. 121,39	Max. 113,29	
Uniformidade de conteúdo (CV %)	3,56	4,76	4,82	≤ 6%

Resultados

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DO DIAZEPAM

4.2 Equivalência Farmacêutica do Diazepam

As amostras foram identificadas pela comparação dos espectros de absorção na região do ultravioleta (**Figura 21**). Foram observados dois picos máximos de absorção, em 240 e 285 nm, conforme preconizado na Farmacopéia (1996), bem como a semelhança entre os perfis dos espectros no UV da SRQ e das amostras de diazepam.

O teste evidenciou a presença do diazepam nas placas cromatográficas. Portanto, a identificação de diazepam foi positiva para todas as amostras avaliadas.

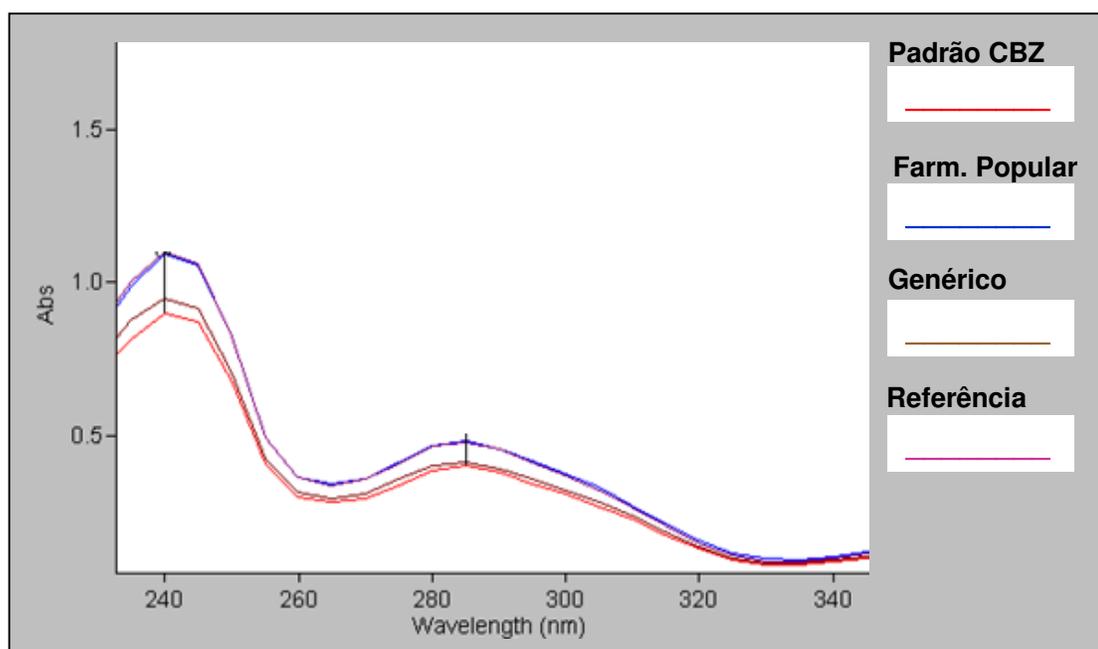


FIGURA 21 – Identificação das amostras de DZP por espectrofotometria no UV.

Sobreposição dos espectros da solução padrão de diazepam. Exibem-se dois picos máximos em 240 e 285 nm.

Os comprimidos de diazepam no teste de determinação de peso apresentaram valores dentro da faixa de especificações da Farmacopéia Brasileira IV, que estabelece um limite de variação de 7,5% para comprimidos de peso médio entre 80 e 250 mg. As **Figuras 22, 23, 24** descrevem as variações percentuais em relação ao peso médio de cada amostra avaliada.

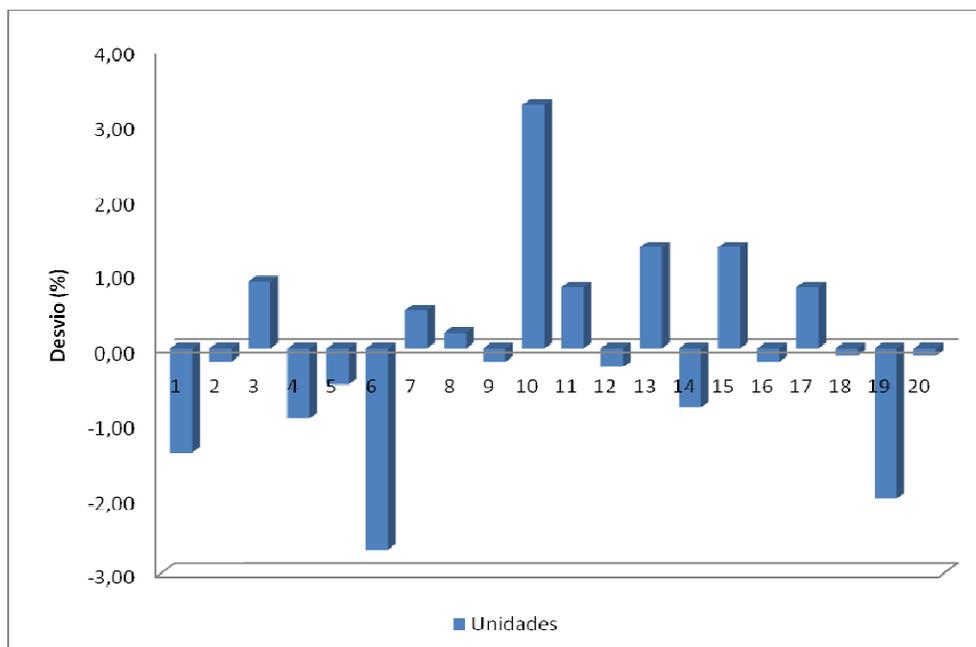


FIGURA 22 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg - Farmácia popular. Limite de variação de $\pm 7,5\%$

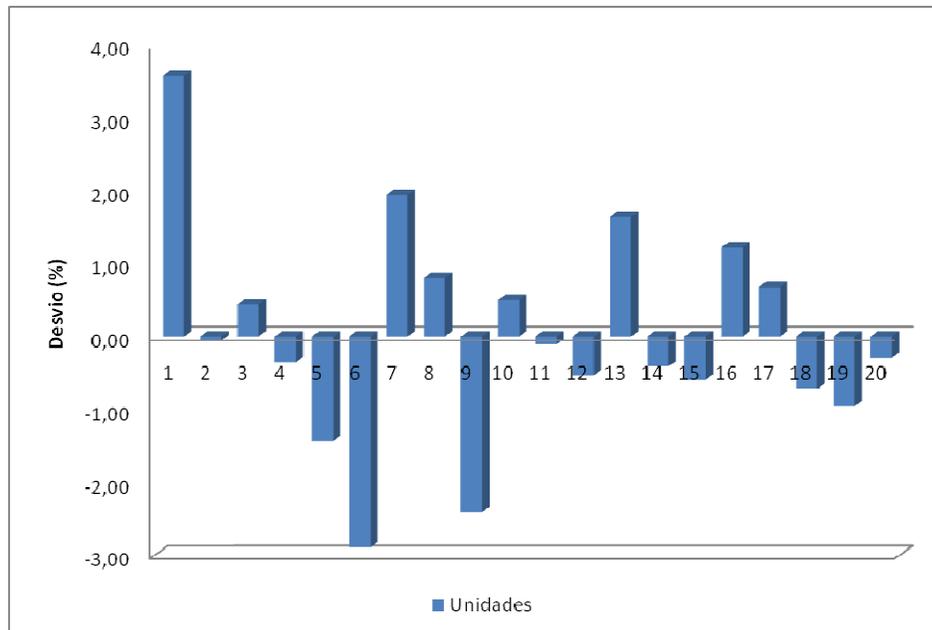


FIGURA 23 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg - Genérico. Limite de variação de $\pm 7,5\%$.

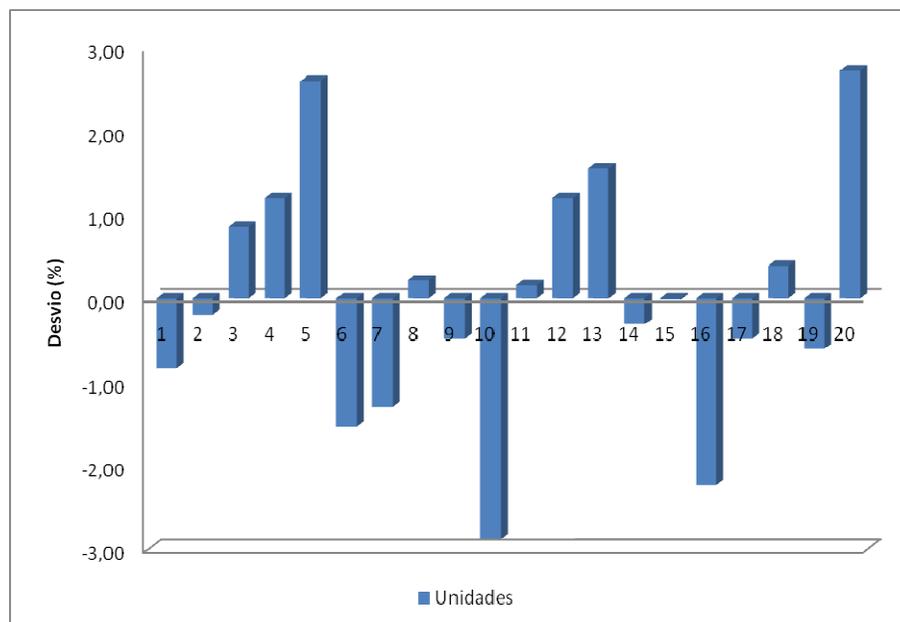


FIGURA 24 - Variação percentual em relação ao peso médio de comprimidos de Diazepam 10 mg (Referência). Limite de variação de $\pm 7,5\%$.

Na **Tabela 6** encontram-se resumidos os resultados referentes à variação de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração realizados nos comprimidos de diazepam 10 mg, segundo as especificações da Farmacopéia Brasileira.

TABELA 6 - Valores de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração nas três apresentações farmacêuticas contendo Diazepam 10mg com as especificações descritas na Farmacopéia Brasileira 4ª edição.

Testes	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações
Determinação de peso médio (média; mínimo e máximo)	131,03	165,29	171,03	Limite de variação de $\pm 7,5\%$.
	Mín. -2,69	Mín. -2,89	Mín. -2,88	
	Máx. 3,26	Máx. 3,58	Máx. 2,72	
Friabilidade (%) n = 20	0,18	0,01	0,12	< 1,5%
Dureza (Newton) Média; n = 10	17,30	46,84	32,50	Mínimo 30 N.
Desintegração Média; n = 6	24 seg.	22 seg.	40 seg.	Máx. 30 min.

Com relação à variação de peso, friabilidade e desintegração, todos os medicamentos cumpriram com os limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (1996), que permite uma variação de 7,5% no peso dos comprimidos com massa entre 80 e 250 mg, uma friabilidade inferior a 1,5% com resultados variando entre 0,01% a 0,18%. A dureza dos comprimidos de diazepam da Farmácia Popular apresentou uma resistência de 17,30 N valor menor do limite especificado pela Farmacopeia Brasileira IV, e no teste de desintegração dos comprimidos de diazepam todos os produtos avaliados apresentaram desempenho parecido, tendo desintegrado em tempo variando entre 22 a 40 segundos, conforme se verifica na **Tabela 6**.

A curva de calibração obtida, como mostrada na **Figura 25**, no intervalo de 2,49 a 19,98 $\mu\text{g/mL}$ de diazepam SQR em ácido clorídrico 0,1M, apresenta um coeficiente de determinação R^2 de 0,9995. Todas as determinações foram realizadas em triplicata. A análise de regressão demonstrou que o método apresenta uma resposta linear, respeitando-se o intervalo de concentrações avaliado, com um coeficiente de determinação acima de 0,99.

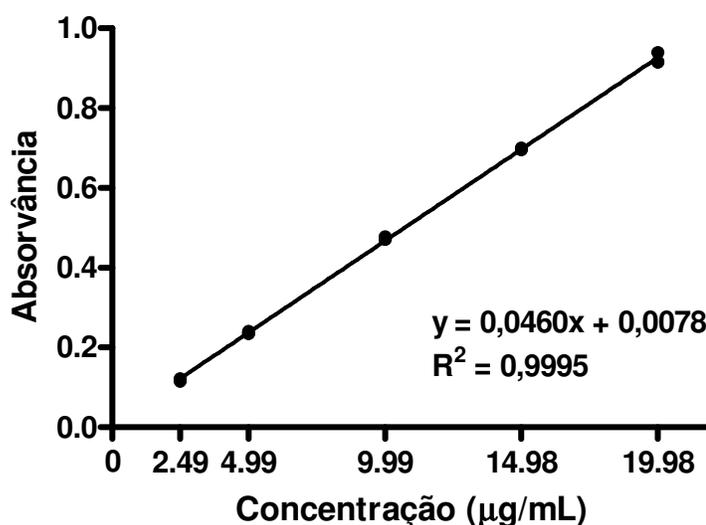


FIGURA 25 – Curva analítica para a determinação da cedência, por espectrofotometria no ultravioleta, de comprimidos de diazepam no teste de dissolução utilizando ácido clorídrico 0,1M como solvente. A reta foi obtida por análise de regressão linear. R^2 : coeficiente de determinação.

Os valores do fator resposta mantiveram-se constantes no intervalo de concentração de 2,49 a 19,98 µg/mL, mostrando um coeficiente de variação mínima de 1,89 como se observa na **Tabela 7**. Este teste confirma os resultados da regressão.

TABELA 7 – Concentrações, absorvâncias medidas e fatores de resposta de diazepam para a construção da curva analítica do método de determinação da cedência em comprimidos no teste de dissolução por espectrofotometria no ultravioleta a 284 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente.

Diazepam SQR (µg/ml)	Nível de concentração*	n	Absorvância	Fator de resposta×100
2,49	25%	1	0,1150	4,6184
		2	0,1221	4,9036
		3	0,1192	4,7871
4,99	50%	1	0,2345	4,6993
		2	0,2404	4,8176
		3	0,2360	4,7294
9,99	100%	1	0,4712	4,7167
		2	0,4782	4,7867
		3	0,4717	4,7217
14,98	150%	1	0,6962	4,6475
		2	0,7002	4,6742
		3	0,6954	4,6421
19,98	200%	1	0,9151	4,5800
		2	0,9392	4,7007
		3	0,9166	4,5875
Média dos fatores de resposta				4,7075
CV (%)				1,89

* em relação à concentração do trabalho

Em relação ao teste de dissolução de único ponto, todas as amostras de DZP avaliadas cumpriram com o percentual de cedência exigido do princípio ativo no tempo estabelecido no teste na etapa E₁, tendo em vista que todas as unidades testadas apresentaram valores de dissolução superiores a 80% (cinco por cento superiores ao valor de tolerância de 75%); evidenciando uma liberação superior ao limite indicado. Os desvios padrões correspondentes aos valores de percentagem de dissolução encontraram-se no intervalo entre 0,3 – 6,0 como se observa na **Tabela 8**.

TABELA 8 – Percentagem de dissolução de diazepam comprimidos, a 45 minutos em ácido clorídrico 0,1 M. DPR = desvio padrão; CV = coeficiente de variação.

Amostra (n=6)	Farmácia Popular (%)	Genérico (%)	Referência (%)
1	97,81	98,76	98,61
2	97,16	98,02	97,81
3	98,44	98,48	97,35
4	96,08	98,11	98,86
5	100,54	98,69	97,77
6	97,16	98,84	96,83
Media	97,86	98,48	97,87
DPR	1,52	0,34	0,76
CV%	1,56	0,35	0,78

A **Tabela 9** mostra as médias da percentagem de dissolução para todas as amostras de DZP analisadas. Aos 15 minutos de ensaio, todas as amostras dissolveram mais de 85% do princípio ativo. Os coeficientes de variação nos primeiros 15 minutos encontraram-se dentro do limite especificado de 20%. Para o restante do tempo, aceita-se no máximo 10%.

TABELA 9 – Valores médios de percentagem de diazepam dissolvido em função do tempo, a partir de amostras da Farmácia Popular, Genérico e Referência. C.V = Coeficiente de variação. Os valores correspondem às médias de doze determinações.

Tempo (min)	Farmácia Popular (n=12)		Genérico (n=12)		Referência (n=12)	
	Média	CV%	Média	CV%	Média	CV%
1	50,78	4,22	36,45	8,12	60,46	12,47
5	89,66	4,10	73,13	9,07	86,84	2,32
10	95,81	4,08	92,91	6,30	91,34	1,63
15	96,44	3,95	94,43	3,16	91,76	2,72
30	94,82	3,58	93,56	1,60	90,09	1,95
45	93,80	3,44	92,73	1,56	88,27	2,04
75	91,73	3,28	90,23	1,41	86,48	1,85
90	90,78	3,51	89,01	1,27	85,83	1,78

Na avaliação do Perfil de dissolução (**Figura 26**) verificou-se que os valores de percentagem de fármaco dissolvido para as três amostras avaliadas, foram superiores a 85% em 15 minutos de teste. A comparação dos perfis pelo método modelo independente simples, que emprega fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2), não pôde ser aplicada neste caso (BRASIL, 2004). Foi possível, no entanto, realizar análise de variância (ANOVA) para comparar os três grupos em cada tempo, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey para verificar diferenças entre os grupos.

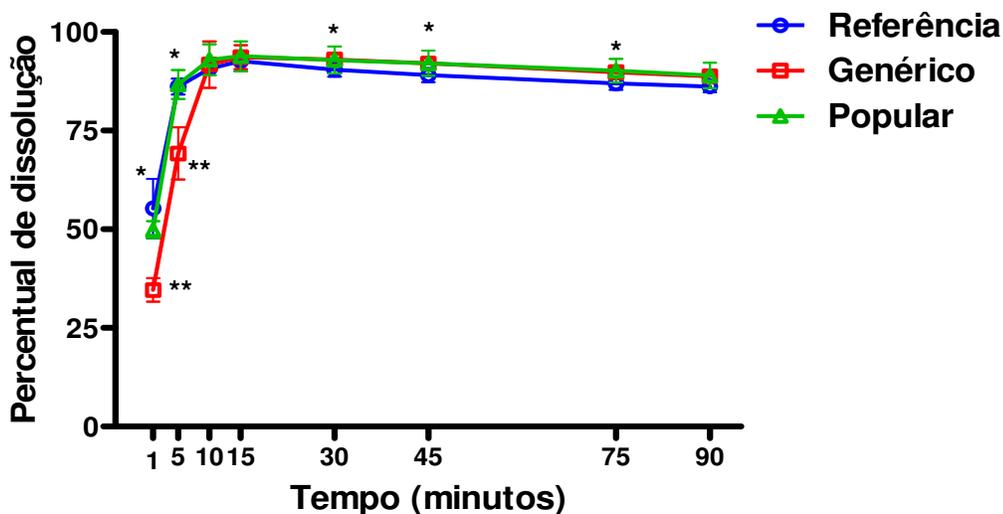


FIGURA 26 - Comparação gráfica da percentagem de diazepam 10 mg dissolvida (%) em função do tempo, obtidas por espectrofotometria na região ultravioleta a 284nm. Os perfis representam a média e desvio padrão obtidos em 12 unidades. A análise de variância (ANOVA) evidenciou diferenças ($p < 0,05$) nos tempos de 1, 5, 30, 45 e 75 minutos do teste para as amostras da Farmácia Popular em relação ao medicamento referência, verificada após o teste de comparações múltiplas de Tukey, * $p < 0,05$ (Referência < Popular), ** $p < 0,05$ (Genérico < Popular).

Os teores médios obtidos para os comprimidos permaneceram dentro da faixa de 92,5 a 107,5% da quantidade declarada do fármaco. Em relação ao teste de uniformidade de conteúdo de diazepam, todos os produtos cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira que estabelece que cada dez unidades testadas devem apresentar quantidade de fármaco entre 85 e 115% do valor declarado, com CV% máximo de 6%, como apresentado na **Tabela 10**.

TABELA 10 - Doseamento e Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de Diazepam 10 mg.

Teste	Farmácia Popular	Genérico	Referência	Especificações
Doseamento	107,15	95,42	104,42	92,5 a 107,5
Doseamento (DPR %)	0,41	4,16	5,50	≤ 6%
Uniformidade de conteúdo	106,24	111,60	106,27	85,0 a 115,0
	Mín. 97,93	Mín. 107,90	Mín. 101,28	
	Máx. 113,16	Máx. 113,73	Máx. 108,01	
Uniformidade de conteúdo (DPR %)	4,55	1,76	2,27	≤ 6%

Discussão

5 DISCUSSÃO

A análise da situação sócio-econômica brasileira mostra que a maioria da população não tem acesso aos medicamentos essenciais, nem mesmo os de uso contínuo. Apesar do Ministério da Saúde do Brasil priorizar suas ações em atendimento à atenção básica de saúde, disponibilizando medicamentos e/ou recursos financeiros, elas não são suficientes para atender à demanda cada vez maior da população. No mercado brasileiro, vários laboratórios farmacêuticos comercializam produtos contendo Carbamazepina e Diazepam. Pelo fato de serem menos dispendiosos, os medicamentos genéricos e similares constituem alternativas aos produtos originais, porém devem garantir a eficácia e segurança equivalentes (BRASIL, 2005).

A maioria das resoluções da ANVISA, como a Resolução RE n° 310, que trata dos ensaios necessários para a obtenção da equivalência farmacêutica, entre outras normas relacionadas a estudos de bioequivalência, são relativamente recentes e essenciais para a produção e comercialização de medicamentos genéricos e similares no Brasil. 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).

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 dos princípios ativos em cada produto (MOREIRA, 2005). Além disso, os comprimidos estão sujeitos aos choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Em vista disso, torna-se imprescindível que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma friabilidade reduzida. A alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como conseqüência a diminuição da aceitação pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras (MOREIRA, 2005). Nossos resultados apresentaram valores de

friabilidade reduzida e variação de peso dentro do intervalo permitido para ambos os medicamentos avaliados.

O método de dissolução e especificações é definido por considerar a solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética da substância do medicamento. Três categorias de especificações do teste de dissolução para produtos de liberação imediata são descritos no Guia fornecido pelo Centro de Avaliação e pesquisas de drogas da Food and Drug Administration – FDA: (1) Ensaio de dissolução de único ponto; (2) Ensaio de dissolução de dois pontos e (3) Comparação do perfil de dissolução (FDA, 1997).

A comparação do perfil de dissolução parece ser mais precisa do que a estimativa do único ponto para caracterizar o medicamento (SATHE; TSONG; SHAH, 1996; SHAH *et al.*, 1998; MAUGER; CHILKO; HOWARD, 1986). Em nossos ensaios empregaram-se ambas as estimativas. Os perfis de dissolução, os quais são obtidos a partir da percentagem dissolvida de fármacos em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva (STORPIRTIS e RODRIGUES, 1998; MARCOLONGO, 2003; STORPIRTIS, 2004).

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, e foi o método empregado neste estudo. 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).

Dessa maneira, empregou-se em nosso estudo o método do modelo independente na comparação do perfil de dissolução seguindo os critérios da FDA e Legislação da ANVISA.

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) , este último foi o objetivo do nosso estudo.

Zanchetti e Horn (2007) avaliaram cápsulas manipuladas de diazepam em farmácias magistrais de Passo Fundo; todas as amostras foram aprovadas no teste de peso médio e no teste de identificação. No entanto, apenas duas amostras cumpriram os requisitos de todos os testes, tais como: identificação de substância ativa, peso médio, teor de substância ativa e uniformidade de conteúdo das cápsulas de diazepam de 5 mg. As reprovações foram associadas a erros nas etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas. Esses resultados evidenciaram problemas que podem ocorrer na preparação de formas farmacêuticas de baixa dosagem e a necessidade de avaliações mais freqüentes dos produtos manipulados, a fim de corrigir eventuais falhas no preparo dos mesmos e evitar a dispensação de medicamentos inadequados para o consumo. Em nosso estudo não se evidenciou problemas relacionados à variação do peso dos comprimidos, sugerindo a homogeneidade de conduta na fabricação.

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. A dureza dos comprimidos de DZP da Farmácia Popular apresentou uma resistência de 17,30 N, valor inferior ao limite de 30 N que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos. A dureza reduzida poderia ser resultado do tamanho menor dos comprimidos da Farmácia Popular.

Verifica-se a importância do teste de teor, pois através do mesmo, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração de princípio ativo declarada para o medicamento. Os resultados encontrados neste trabalho demonstraram que todas as amostras de CBZ e DZP apresentaram percentagem de teor dentro do intervalo especificado na Farmacopéia Brasileira. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada na fórmula pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Contrariamente, o medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da concentração indicada na fórmula do medicamento resultará em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do usuário do medicamento (MOREIRA, 2005).

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 teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (ARANCIBIA, 1992).

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 consistiu 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).

Assim, 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).

Qualquer fator que altere os processos de desagregação e dissolução da forma farmacêutica poderá afetar diretamente a biodisponibilidade, expressa pela quantidade de fármaco absorvido e velocidade do processo de absorção (DRESSMAN *et al.*, 1988; STORPIRTIS, CONSIGLIERI, 1995). Desse modo, os testes de dissolução *in vitro* constituem uma das ferramentas essenciais para avaliação das propriedades biofarmacotécnicas das formulações (DELUCIA, SERTIÉ, 2004; PEIXOTO *et al.*, 2005).

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). Os estudos comparativos de dissolução *in vitro* são úteis quando a dissolução é o fator limitante da absorção, tal como acontece com os fármacos pertencentes à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (FDA & CDER, 2000)

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).

Para fármacos altamente solúveis uma especificação de único ponto, com no mínimo 85% de dissolução e 60 minutos ou menos é suficiente para comprovar a qualidade lote a lote do produto (MARCOLONGO, 2003). Considerando esses critérios e com base nos resultados obtidos, estabeleceu-se que no mínimo 80% da carbamazepina e diazepam devem dissolver em 60 e 45 minutos, respectivamente, para aprovar o teste no primeiro estágio.

Os perfis em estudo são considerados diferentes quando o fator f_1 se apresenta superior a 15 e semelhantes quando a comparação entre eles resultam em valores de f_2 entre 50 e 100. No perfil de dissolução da carbamazepina as amostras da Farmácia Popular apresentaram perfis de dissolução diferentes quando comparadas com a formulação de referência através dos cálculos dos fatores de f_1 (46,29) e f_2 (35,00). Na análise de variância, principalmente nas amostras de Genérico, evidenciou-se diferença estatística, o que pode não ter uma significância farmacêutica. Desta forma, foi complementada com cálculos dos fatores anteriormente citados.

Avaliando os perfis de dissolução *in vitro* de formulações contendo carbamazepina e a biodisponibilidade das mesmas quando administradas *in vivo*,

Lake; Olling e Barends (1999) mostraram que diferenças no perfil de dissolução entre 15 e 40 minutos utilizando LSS 1% como meio de dissolução e equipamento de pás a 75 rpm causam impacto direto na biodisponibilidade dos produtos. A presença de grandes quantidades de material amorfo nas amostras de carbamazepina da Farmácia popular poderia explicar a dissolução mais rápida observada para as mesmas em comparação com as amostras de Referência e Genérico.

Diversos estudos sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de liberação imediata de carbamazepina têm sido publicados, relatando as diferenças significativas na velocidade de dissolução (DAVIDSON *et al.*, 1993). Estudos farmacocinéticos em cães utilizando polimorfos, o dihidrato e soluções orais de carbamazepina revelaram a influência da forma física e formulação na biodisponibilidade oral do medicamento (BETLACH *et al.*, 1993). Os polimorfos e hidratos diferem em suas características físico-químicas que interferem com o perfil de dissolução (KOBAYASHI *et al.*, 2000).

Apesar de inúmeros trabalhos na literatura descreverem a influência do polimorfismo na biodisponibilidade de alguns fármacos, não se conhece até o momento a incidência do polimorfismo em fármacos comercializados pelos diversos fornecedores de matérias-primas para a indústria farmacêutica no Brasil (LOZANO, 2005).

Entre os fármacos que apresentam polimorfismo na literatura, a carbamazepina se caracteriza pelo impacto que os diferentes polimorfos causam no seu perfil de dissolução e biodisponibilidade (GIRON, 1995; KOBAYASHI *et al.*, 2000; RUSTICHELLI *et al.*, 2000; NAIR *et al.*, 2002; GRZESIAK *et al.*, 2003; GOSSELIN *et al.*, 2003). As diferentes formas polimórficas e transformação polimórfica da carbamazepina ocorre devido à umidade nos comprimidos (BELL; CRAWFORD; SHIU, 1993 Apud MITTAPALLI *et al.*, 2008)

No estudo realizado sobre a avaliação de polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil, a carbamazepina apresentou indícios de polimorfismo no DSC para algumas das cinco amostras, o

que não foi confirmado pelos outros métodos empregados tais como IV e raio-X, também no estudo foi realizado testes de dissolução, os perfis foram comparados com a amostra de referência e apenas uma das amostras apresentou perfil de dissolução semelhante quando comparado ao padrão através do cálculo de f_1 e f_2 (COSTA, 2005). Em nosso trabalho, o medicamento similar da carbamazepina evidenciou diferença no perfil de dissolução comparado com o medicamento referência.

Diante disso se faz necessário o desenvolvimento e aprofundamento do polimorfismo junto à Anvisa com vistas a preservação da segurança de medicamentos genéricos e similares comercializados no Brasil.

Meyer *et al.* (1992) estudaram três lotes de medicamentos genéricos da carbamazepina os quais foram retirados do mercado por apresentar uma ampla gama de biodisponibilidade, bem como grandes diferenças nas taxas de dissolução *in vitro*. Por outra parte, Tand *et al.* (1995) realizaram um estudo comparativo de duas formulações de Teofilina e encontraram grandes diferenças nos estudos *in vitro*, mas nos estudos de biodisponibilidade *In vivo* de ambas formulações evidenciaram a bioequivalência entre as mesmas.

Devido às diferenças verificadas entre os perfis de dissolução dos produtos de CBZ avaliados, torna-se necessária a realização de estudos *in vivo* para conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência e determinar a equivalência terapêutica das mesmas.

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)

No que se refere ao resultado do perfil de dissolução dos comprimidos de diazepam, os valores de percentagem de dissolução do fármaco, para os três

produtos avaliados, foram superior a 85 % em 15 minutos do teste. A comparação dos perfis pelo método do modelo independente simples, que emprega o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2), não pôde ser calculada, segundo a resolução RDC nº310 da ANVISA. 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, como foi realizado no perfil dos três produtos de diazepam. Conforme o Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) introduzido por Amidon et al. (1995), para fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade (classe I) e para alguns fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade (classe III), a obtenção de 85% de dissolução em HCl 0,1M, em até 15 minutos, pode garantir a biodisponibilidade do fármaco; nestes casos o passo limitante da velocidade de absorção do fármaco é o esvaziamento gástrico. Um fármaco de alta permeabilidade é, geralmente, aquele cuja biodisponibilidade absoluta é maior que 90% na ausência de instabilidade no trato gastrointestinal ou quando este parâmetro é determinado experimentalmente. Em consequência, para confirmar a bioequivalência entre os produtos seria necessário realizar estudos *in vivo*, já que não existe correlação *In vivo –In vitro* estabelecida para comprimidos contendo diazepam 10 mg.

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 avaliação de distribuição uniforme do fármaco em cada unidade é considerada muito importante, principalmente para fármacos com baixa concentração ou com janela terapêutica estreita (CARDOSO *et al.*, 2007), como no caso da carbamazepina, medicamento avaliado em nosso estudo. De acordo com os critérios recomendados pela Farmacopéia Brasileira 4^a edição (FARMACOPEIA, 2000), os valores individuais podem variar de 85 a 115%, com CV% máximo de 6%. Todos os comprimidos da carbamazepina e diazepam cumpriram com as especificações para o teste de uniformidade de conteúdo.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fatos como os apresentados neste trabalho ajudam a confirmar a real necessidade de uma legislação mais exigente para o registro de medicamentos similares.

A literatura traz inúmeros exemplos de polimorfos que apresentam alterações significativas nas propriedades biofarmacêuticas do medicamento, podendo resultar em falha terapêutica (caso ritonavir) ou em promoção da absorção (MORISSETTE, 2003). De fato, é importante o estudo de polimorfismo nos comprimidos de carbamazepina das amostras avaliadas, para garantir a adequada qualidade e eficácia terapêutica das mesmas.

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.

É importante enfatizar que as discussões aqui apresentadas não pretendem mostrar que os medicamentos comercializados na Farmácia Popular e genéricos são ineficazes. Pelo contrário, as grandes indústrias farmacêuticas de

capital nacional, que produzem basicamente medicamentos similares e genéricos, passaram nos últimos anos por uma reestruturação quanto à qualidade dos processos utilizados (MELO *et al.*, 2006). Pretende-se apenas salientar a real necessidade da comprovação da eficácia destes medicamentos por meio de testes de bioequivalência, de biodisponibilidade e de um controle de qualidade mais acurado.

É importante ressaltar, que deveria haver uma conscientização das Indústrias para não dispensarem medicamentos com teor abaixo do limite especificação, aplicando sempre as Boas Práticas de Fabricação.

No ensaio de perfil de dissolução avaliado segundo os critérios da FDA, as amostras de CBZ da Farmácia Popular apresentaram valores de f_1 e f_2 fora do limite estabelecido. Diante dos resultados obtidos no comportamento do perfil de dissolução torna-se importante realizar estudos de polimorfismo e cristalização dos fármacos da Carbamazepina, devido ao comportamento polimórfico descrito na literatura. Portanto, não é possível garantir a equivalência terapêutica entre os comprimidos de CBZ da Farmácia Popular em relação ao genérico e referência.

As amostras de Carbamazepina e Diazepam 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, teste de dissolução, doseamento e uniformidade de conteúdo.

7 CONCLUSÃO

- As amostras de Carbamazepina da Farmácia Popular no lote estudado não foram equivalentes farmacêuticos em comparação ao medicamento Referência e Genérico.
- As amostras de Diazepam da Farmácia Popular no lote estudado foram equivalentes farmacêuticos em comparação ao medicamento 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**. Trad. Terezinha Oppido; 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.

BALDESSARINI, R. J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, In: BRUNTON, L.L.; LAZO, S.J.; PARKER, K.L. eds. “**Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**”. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 290-313.

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 Biofarmacêutico. **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.

BETLACH, C.J.; GONZALES, M.A.; McKIERNAN, B.C.; NEFF-DAVIS, C.; BODOR, N. Oral Pharmacokinetic of carbamazepine in dogs from commercial tablets and a cyclodextrin complex. **J. Pharm. Sci.**, n.82, p.1058-1060, 1993.

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., eds. **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 n° 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 n° 133. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 30 de maio de 2001.

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 n° 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 n° 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>.

BLOOM, F. E. **Trasmisão neuro-humoral e o sistema nervoso central.** In: BRUNTON, L.L.; LAZO, S.J.; PARKER, K.L. eds. **Godman e Gilman - as bases farmacológicas da terapêutica.** 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 161-177.

CÁRCAMO, C.E. **Control de Calidad biofarmacêutico 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.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTO PSICOTRÓPICOS (CEBRID) – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP). Departamento de Psicofarmacologia. Haja ansiedade. Haja insônia. **Bol. CEBRID** n.47, jan/fev/mar/2003.

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.

CROZARA, M.A. **Estudo de consumo de medicamentos em hospital particular**. 2001. 133 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 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.

DAVIDSON, A.G.; BRESLIN, F.; LANCASHIRE, H.J.; MOSSOP, W.J.; ALEXANDER, R.G. A multinational survey of the quality of carbamazepine tablets, **Medicines Testing Laboratory**, Edinburgh, UK, 1993.

DE LA CRUZ, P., Y. BOZA R., A. ESPINO, E. T. CARABALLO, I. **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.1.5.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda., 1996. pt.1. V.23.2.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.Ed. São Paulo: Atheneu Editora Ltda., 2000. pt.2. V.87.1.

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. **Thermochemica 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.

GOSSELIN, P. M., *et al.* Polimorphic properties of micronized carbamazepine produced by RESS. **International Journal of Pharmaceutics**. v.252, p.225-233, 2003.

GRZESIAK, A.L.; LANG, M.; KIM, K.; MATZGER, A. J. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.92, n.11, p.2260 – 2271, 2003.

HIMES, V.L.; MIGHELL, A.D.; DE CAMP, W.P. Structure de carbamazepine 5Hdibenz (b,f) azapine-5-carboxamide. **Acta Crystallogr. B**, n.37, p.2242-2245, 1981.

HOBBS, W. R. RALL, T. W. VERDOORN, T. A. *Hipnóticos e sedativos; Etanol*, In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W. Edds.

Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p.264-289.

HUF, G.; LOPES, C.S.; ROSENFELD, S. O uso de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Cad. Saúde Pública**, v.16, n.2, p.351-62, 2000.

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.

JAVADZADEH, J.; JAFARI-NAVIMIPOUR, B.; NOKHODCHI, A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). **International Journal of Pharmaceutics**, v.341, p.26-34, 2007.

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.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, n.193, , p.137-146, 2000.

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.; BARENDT, 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.

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.

MEYER, M.C.; STRAUGHN, A.B.; JARVI, E.J.; WOOD, G.C.; PELSOR, F.R.; SHAH, V.F. The bioinequivalence of Carbamazepine tablets with a history of clinical failures. **Pharmaceutical Research**, v.9, n.12, p.1612-1616, 1992.

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.

MOREIRA, P., M. DE FREITAS, S., A. J. ALVES, S, C. A. CAETITÉ, E. J. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana – BA. **Infarma**. v.16, n.13-14, p.69 – 73, 2005.

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.

MORISSETTE, S. L. *et al.* Elucidation of crystal form diversity of HIV of protease inhibitor ritonavir by highs-throughput crystallization. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.100, n.5, p.2180-2184, 2003.

McNAMARA, J. O. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, S. J.; PARKER, L. K. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**.

11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. cap. 19, p.447-468.

McLEAN; M. J.; MACDONALD; R. L. Carbamazepine and 10,11-epoxy-carbamazepine produce use – and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.238, p.727-738, 1986.

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.

NOTO, A.R.; CARLINI, E. A.; MASTROIANNI, P. C.; ALVES, V. C.; GALDURÓZ, J. C. F.; KUROIWA, W.; CSZIMAR, J.; COSTA, A.; FARIA, M. A.; HIDALGO, S. R.; NAPPO, S. A. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.24, n.2, p.68-73, 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.

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.

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 specialties, **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. **Farmacos & 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.

RALL TW. SCHELIFER LS. Drogas eficazes no tratamento das epilepsias. In: GILMAN AG, ed. **Godman e Gilman - as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006; p. 288 -304.

RAGNEHED, M. HAKANSSON, I. NILSSON, M. LUNDBERG, P. SÖDERFELDT, B. ENGSTRÖM, M. Influence of Diazepam on Clinically Designed fMRI. **J. Neuropsychiatry Clin Neurosci**. v.19, n.2, p.164-172, 2007.

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.

RODRIGUES, M.A.P.; FACCHINI, L.A.; LIMA, M.S. Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidades do sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.40, n.1, p.107-114, 2006.

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

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

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.

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.

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.

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

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.

SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J. *In vitro* dissolution profile comparison- statistics and analysis of similarity factor f_2 . **Pharm. Res.**, v.15, n.6, p.889-896, 1998.

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

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.

UNGVARI, G.S.; CHUNG, Y.G.; CHEE, Y.K.; FUNG-SHING, N.; KWONG, T.W.; CHIU, H.F. The pharmacological treatment of schizophrenia in Chinese patients: a comparison of prescription patterns between 1996 and 1999. **Br. J. Clin Pharmacol.**, v.54, n.4, p.437-44, 2002.

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

VAN, D. B. P. The benzodiazepines in dentistry: a review. **Comp Contin Educ Dent.**, v.13, n.1, p. 46-50, 1992

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.

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.

ZHANG, Y.E. SSCHWARTZ, J. B. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle system for drugs. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 26, n.7, p. 761-765, 2000.

ZITO, J. M.; SAFER, D. J.; REIS, S.; GARDNER, J. F.; MAGDER, L.; SOEKEN, K. Psychotropic Patrice patterns for yought: a 10-year prespective. **Anch Pediatr Adolesc Med.**, v.157, n.1, p.17-25, 2003.

9 GLOSARIO

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, aceita-se que um volume de 5 a 10 vezes o necessário para saturação seja suficiente para manter as condições *sink*.

Anexo A

CERTIFICADO DE ANALISE DA SUBSTANCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA DA CARBAMAZEPINA E DO DIAZEPAM.

Ministerio da Saúde/MS
Agencia Nacional de Vigilância Sanitaria/ANVISA
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopieia Brasileira/CPRFB
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/INCQS

CERTIFICADO

SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA SQRFB

CARBAMAZEPINA FB

Lote: 1038

Descrição: pó cristalino, branco.

Teor: 99,6%, calculado em relação à substância dessecada, determinado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

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



Ministerio da Saúde/MS
Agencia Nacional de Vigilância Sanitaria/ANVISA
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopieia Brasileira/CPRFB
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/INCQS

CERTIFICADO

SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA SQRFB

DIAZEPAM FB

Lote: 1044

Descrição: pó cristalino, branco ou quase branco.

Teor: 99,9%, calculado em relação à substância dessecada, determinado por titulação potenciométrica com ácido perclórico 0,1 M.

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



Anexo B

MONOGRAFIA DOS COMPRIMIDOS DA CARBAMAZEPINA E DO
DIAZEPAM - FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 2000.

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contem no máximo, 92,0% e, no mínimo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

- a. Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina, com 15 mL de acetona. Filtrar. Lavar com 2 porções de 5 mL de acetona quente. Evaporar o filtrado até cerca de 5 mL e resfriar em banho de gelo até cristalização. Filtrar os cristais e lavar o filtro com 3 mL de acetona fria. Secar em estufa à vácuo a 70 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), obtido com o resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina padrão, preparado de maneira idêntica.
- b. Proceder como descrito no teste de *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2).
- c. A 25 mg do resíduo obtido no teste A de *Identificação*, adicionar 1 mL de ácido nítrico e aquecer em banho-maria por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.
- d. Examinar, sob luz ultravioleta a 365 nm, o resíduo obtido no teste A da identificação. Observa-se intensa fluorescência azul.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (V.1.3.2). No máximo 5 minutos.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Meio de dissolução: Lauril sulfato de sódio a 1% (p/v) em água; 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: Após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (V. 2.14-3), utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{15}H_{12}N_2O$ dissolvidas no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0.002% (p/v), preparada em lauril sulfato de sódio a 1% (p/v), com adição prévia de metanol para garantir a solubilização. A concentração de metanol na solução padrão não pode exceder a 1% (v/v).

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas: Proceder conforme descrito em *cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF₂₅₄ e mistura de tolueno-metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 10 µL de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina com 3 porções de 10 mL de clorofórmio e filtrar. Evaporar ao ar e dissolver o resíduo em 10 mL de clorofórmio.

Solução (2): solução a 2,0 % (p/v) do padrão em clorofórmio.

Solução (3): solução a 0,006% (p/v) de iminodibenzila em clorofórmio.

Solução (4): solução a 0,006% (p/v) de iminoestilbena em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Revelar com solução de dicromato de potássio 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico *M*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com as soluções (2) e (3).

Água (V.2.20.1). No máximo 3%.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de Carbamazepina para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de metanol. Levar ao banho de ultra-som por 10 minutos e deixar em agitação mecânica por 30 minutos. Completar o volume com metanol, homogenizar e filtrar. Diluir em metanol até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{15}H_{12}N_2O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm.

EMBALAGEM E ARZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIAZEPAM COMPRIMIDOS

Contem no máximo, 92,5% e, no mínimo, 107,5% da quantidade declarada de diazepam.

IDENTIFICAÇÃO

- A. A absorvância (V.2.14-3), na faixa de 230 a 350 nm, da solução preparada conforme indicado no *Doseamento* exibe dois picos máximos, em 242 e em 284 nm.
- B. Atende ao teste B de identificação descrita para diazepam cápsulas, empregando-se comprimidos pulverizados para preparar a *solução (1)*.

CARACTERÍSTICAS

Teste de dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Substância relacionada e produtos de decomposição. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica –gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de acetato de etila-hexano (50:50, como fase móvel). Aplicar separadamente 20 µL da solução (1) e 5 µL da solução (2), recém preparadas, como segue:

Solução (1): Agitar quantidade de comprimidos pulverizados correspondente a 50 mg de diazepam com 5 mL de etanol (96%) e filtrar.

Solução (2): Diluir um volume da solução (1) para 50 volumes com etanol (96%).

Aguardar a linha de frente da fase móvel ascender 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba, aguardar a evaporação do solvente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a solução (1) deve ser mais intensa que a mancha obtida com a solução (2).

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5.)

Meio: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cesta, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: determinar a quantidade de diazepam dissolvida, medindo a absorvância no ultravioleta (V.2.14-3) no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 284 nm. Comparar as leituras com aquelas obtidas de solução padrão de concentração conhecida, preparada com o mesmo solvente, a partir de porções filtradas das soluções resultantes, diluídas, se necessário, com meio de dissolução.

Tolerância: no mínimo 75% da quantidade declarada de C₁₆H₁₃ClN₂O são dissolvidos em 45 minutos.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Tomar o equivalente a 10 mg de diazepam. Adicionar 5 mL de água, agitar e deixar 15 minutos em repouso. Adicionar 90 mL de solução de ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/v), agitar por 15 minutos e completar o volume para 100 mL. Filtrar e diluir 10 mL do filtrado para 100 mL com o mesmo solvente. Medir a absorvância da solução resultante em 284 nm (V.2.14-3). Calcular o conteúdo de diazepam empregando $A(1\%, 1\text{cm}) = 450$ em 284 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

Anexo C

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:

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

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 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.