

**Avaliação e comparação da qualidade de medicamentos contendo cloridrato  
ranitidina**

Vanessa Bellini Espindola<sup>1</sup>, Teófilo Fernando Mazon Cardoso<sup>1</sup>, Rúbia Adrieli Sversut<sup>1</sup>, Aline Regina Hellmann Carollo<sup>1</sup>, Marcos Serrou do Amaral<sup>2</sup> & Nájla Mohamad Kassab<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Farmácia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto de Física da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil.

Autor correspondente: Nájla Mohamad Kassab, Avenida Costa e Silva, Cidade Universitária, Caixa Postal 549, CEP: 79070-900, telefone: (67) 3345-7367, Campo Grande – MS, Brasil, e-mail: nmkassab@gmail.com

**RESUMO**

A ranitidina é um agente antiulceroso, inibidor de receptores H<sub>2</sub> da histamina, o qual diminui a secreção ácida gástrica. Assim como outros medicamentos, a ranitidina também é comercializada sob várias marcas, tais como similares, genéricas e de referência (Antak<sup>®</sup>). Por isso, é importante que a qualidade destes medicamentos seja assegurada para que haja equivalência farmacêutica entre elas e, conseqüentemente, para serem intercambiáveis. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar diversos testes de controle de qualidade, bem como verificar a equivalência farmacêutica e o perfil de dissolução entre dois genéricos e dois similares contendo cloridrato de ranitidina 150mg, comparando-os com o medicamento de referência. Foram feitas análises qualitativas e quantitativas nos medicamentos, e determinado o perfil de dissolução juntamente com tratamento estatístico para uma comparação com o medicamento referência. Todos os testes foram realizados conforme o preconizado na monografia para cloridrato de ranitidina comprimidos descritos na Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição (2010). Nos ensaios físicos todas as amostras foram aprovadas e, no perfil de dissolução os genéricos 1 e 2 e, o similar 1 foram considerados equivalentes farmacêuticos. O similar 2 cumpriu o teste de desintegração, mas não o teste de dissolução o que pode ser explicado pela presença de ácido metacrílico, empregado como um dos excipientes dessa formulação, o qual é insolúvel em meio aquoso. Desta forma, esta amostra não apresentou equivalência farmacêutica.

**Palavras-chave:** Equivalência farmacêutica, Antiulcerosos, Intercambialidade.

**ABSTRACT**

Ranitidine is an anti-ulcer agent that, inhibits histamine H<sub>2</sub> receptor, thereby reducing gastric acid secretion. Like other drugs, ranitidine is marketed under various generic brands, which are similar for the reference product (Antak<sup>®</sup>). Therefore, it is important that the quality of these products be guaranteed so that they are pharmaceutically equivalent and interchangeable. In this study, we evaluated the pharmaceutically equivalence and dissolution profile of two generic and two similar products containing 150mg ranitidine, and compared the findings to results for the reference product. The drugs were analyzed qualitatively and quantitatively and their dissolution profiles were obtained statistical analyses were conducted for comparison with the reference drug. All tests were performed as recommended in the monograph of ranitidine hydrochloride tablets described in the Brazilian Pharmacopoeia (2010) edition. In the physical testing the dissolution profile of generic drugs 1 and 2 and similar pharmaceutical equivalents were considered. The second similar pharmaceutical equivalent fulfill the disintegration but not the dissolution test, likely due to the presence of methacrylic acid as an excipient, which is insoluble in aqueous test mediums. Thus, this sample was not pharmaceutically equivalent to the reference product.

**Keywords:** Pharmaceutical equivalence, Anti-Ulcer Agents, Interchangeability

## INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma doença caracterizada por uma ferida na parede do estômago e duodeno, causada principalmente pela bactéria conhecida como *Helicobacter pylori*, como também pelo uso regular de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e raramente por outras doenças (Carvalho, 2013).

O cloridrato de ranitidina (N-[2-[[[-5-(dimetilamino)]-2-furanil]metil]tio]etil)-N'-1,1-etenodiamina) é um pó cristalino de cor branca solúvel em meio aquoso. A ranitidina é um antagonista dos receptores H<sub>2</sub>, indicada para o tratamento de úlceras, refluxo gastroesofágico e esofagite erosiva. Apresenta uma rápida absorção por via oral e sofre metabolização hepática antes de alcançar a circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem), sua biodisponibilidade, isto é, fração de fármaco que atinge a circulação sistêmica, é de aproximadamente 50%, sendo excretado pela urina e bile (Rang *et al.*, 2011; Júnior, 2007).

Os antagonistas de receptores H<sub>2</sub> são responsáveis por inibir a secreção de ácido gástrico estimulada pela histamina, através do mecanismo de competição pelos mesmos receptores. Além disso, diminuem a secreção deste ácido estimulada por alimentos, e agem na cicatrização das úlceras (Rang *et al.*, 2011).

A seletividade da ranitidina se deve à semelhança estrutural com a molécula de histamina, melhorando seu efeito farmacológico e reduzindo os efeitos colaterais. O protótipo do grupo de bloqueadores H<sub>2</sub> foi a cimetidina, a qual passou por alterações estruturais, resultando então na ranitidina que apresenta maior potência e seletividade em relação ao seu protótipo (Barreiro & Fraga, 2005; Nunes *et al.*, 2005).

Atualmente, há uma diversidade de medicamentos no comércio brasileiro contendo ranitidina, pois além do medicamento de referência surgiram também os medicamentos similares e genéricos, visando à redução de preços e intercambialidade com o de referência. Em farmacologia, a intercambialidade indica a possibilidade de por outro equivalente terapêutico (medicamentos farmacologicamente equivalentes que, após administração na mesma dose, seus efeitos em relação a eficácia e segurança são essencialmente os mesmos) indicado pelo prescritor (Rumel, Nishioka & Santos, 2006). O medicamento de referência é o chamado inovador, o qual possui o 1º registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde deve ser comprovada a eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos testados (Storpiris *et al.*, 2004).

O medicamento genérico é a cópia do medicamento de referência, pois apresenta testes de biodisponibilidade e equivalência farmacêutica semelhante. Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma

substância ativa, podendo ou não conter excipientes idênticos (Araújo *et al.*, 2010). Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira (2010), preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais. A garantia da equivalência farmacêutica e biodisponibilidade são realizadas através de testes *in vitro*, e *in vivo*, respectivamente (Brasil, 2010; Rumel, Nishioka & Santos, 2006).

Quanto aos medicamentos similares, sua comprovação de qualidade também exige os mesmos ensaios, estando regulamentada pela Resolução de Diretoria Colegiada, chamada RDC 58/2014, a qual estabelece os procedimentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência aumentando sua confiabilidade, pois determina a apresentação dos mesmos ensaios necessários para registro de medicamento genérico. De acordo com a RDC 58/2014, os medicamentos similares com equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção (isenção de realização de estudos de bioequivalência ou substituição destes por outros testes) comprovadas poderão declarar na bula que são substitutos ao medicamento de referência (Brasil, 2014).

As formas farmacêuticas sólidas requerem diferentes estudos para confirmar sua qualidade, tais como: testes de resistência mecânica que avaliam a estabilidade física de comprimidos e os ensaios que visam determinar a biodisponibilidade do fármaco, como o tempo de desintegração, e o perfil de dissolução.

O perfil de dissolução é um teste realizado *in vitro* que fornece dados sobre a velocidade e a extensão da cedência do fármaco de sua forma farmacêutica ao longo do tempo. A Resolução 310 de 2004 estabelece que o delineamento do perfil de dissolução deva ser feito com o mínimo de 5 tempos de coleta, onde em 4 tempos a cedência deve ser inferior a 85% e 1 tempo com cedência superior a este valor (Pianetti, Cesar & Nogueira, 2009).

Quando um medicamento apresenta cedência maior que 85% do teor rotulado em tempo superior a 15 minutos, a comparação entre os perfis de dissolução de medicamentos teste com o referência deve ser realizada através dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e semelhança ( $f_2$ ) para poder afirmar ou não sua equivalência farmacêutica (Chorilli *et al.*, 2010; Gil, 2007).

A dissolução de um medicamento pode ser afetada por características físico-químicas do próprio fármaco, do tamanho e capacidade de dispersão das partículas sólidas desintegradas e pelos componentes da formulação farmacêutica (excipientes). Desta forma, a necessidade de se realizar os estudos de dissolução *in vitro* é cada vez mais importante para garantia da qualidade de formas farmacêuticas sólidas orais, além de ampliar o desenvolvimento industrial (Brum *et al.*, 2012; Rodrigues *et al.*, 2006).

Sendo assim, devido à ampla utilização dos medicamentos sólidos orais antiulcerosos pela população brasileira e a possibilidade de ocorrer problemas de bioequivalência nas formas

farmacêuticas contendo cloridrato de ranitidina, este trabalho tem como objetivo realizar os testes de controle de qualidade de medicamentos de referência, genéricos e similares comercializados no mercado nacional.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Material**

- Solventes e equipamentos

Água previamente purificada pelo sistema de purificação de água *Direct-Q3 (Millipore®)* foi empregada como solvente em alguns testes de controle de qualidade descritos abaixo. Espectrofotômetro modelo Evolution 60® da *Thermo Scientific* com intervalo de aquisição dos espectros de 200 – 400 nanômetros (nm) em cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico; dissolutor de comprimidos com 8 cubas da marca *Logen Scientific®*; durômetro de molas modelo 298 Nova Ética®; balança analítica modelo AY220 Shimadzu®; friabilômetro modelo MA 791 Marconi®; desintegrador da marca Nova Ética® e ultrassom modelo ultra cleaner 1400 Unique® foram os equipamentos empregados neste trabalho.

- Substância química de referência (SQR) e amostras comerciais

A matéria-prima de cloridrato de ranitidina, comercializada pela Genix® Indústria Farmacêutica com teor declarado de 99,0%, lote: RH4491112 foi adquirida de uma farmácia magistral do comércio local e, utilizada como substância química de referência (SQR) sem ulterior purificação. Foram analisados dois medicamentos similares (S1 e S2) e dois medicamentos genéricos (G1 e G2) rotulados como comprimidos revestidos contendo 150 mg de cloridrato de ranitidina. Para comparação dos resultados foi usado o medicamento de referência (R) comercializado por nome de Antak®. Todas as amostras foram adquiridas em drogarias do comércio local.

### **Métodos**

As análises foram realizadas conforme a monografia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) para cloridrato de ranitidina comprimidos.

- Identificação da matéria-prima empregada como SQR e amostras comerciais

Para confirmação da identidade da matéria-prima utilizada como SQR foi verificado as características organolépticas (aparência, cor e odor), a faixa de fusão e o espectro de absorção na região do ultravioleta.

- Identificação do fármaco nas amostras comerciais

A identificação do fármaco nas amostras comerciais deu-se por espectrofotometria na região do ultravioleta na faixa de 200 a 400nm.

- Determinação de peso médio

A determinação de peso foi realizada por meio da pesagem individual de 20 comprimidos em balança analítica modelo AY220 Shimadzu<sup>®</sup>, com posterior determinação da média aritmética, desvio padrão e coeficiente de variação.

- Teste de resistência mecânica (dureza)

Foram submetidos 10 comprimidos, separadamente, a uma força necessária para o esmagamento ou ruptura radial, a qual foi medida em Newton (N), sendo utilizado durômetro de molas modelo 298 Nova Ética<sup>®</sup> para esta medida.

- Teste de friabilidade

Inicialmente foram pesados 20 comprimidos, simultaneamente, ao quais foram submetidos ao teste de friabilidade no friabilômetro modelo MA 791 Marconi<sup>®</sup>, com velocidade de 20rpm por 5 minutos. Finalizado o teste, todos os comprimidos foram novamente pesados, em conjunto, e a diferença de peso resultante entre o início e o final do teste foi calculada e determinada à porcentagem (%) de perda de massa.

- Teste de desintegração

O teste foi realizado com 6 comprimidos onde cada um foi colocado, separadamente, em cada tubo da cesta do desintegrador Nova Ética<sup>®</sup>, que por sua vez foi suspensa no suporte do equipamento, de tal maneira que os comprimidos foram submetidos a movimentos verticais com imersão e ascensão em banho de água a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  por tempo máximo de 30 minutos.

- Curva analítica e doseamento

Foi preparada uma solução da SQR de ranitidina ( $125,0\mu\text{g}/\text{mL}$ ) em água destilada. Foram feitas 7 diluições a partir da solução-mãe da SQR, sendo que a concentração do ponto médio da curva foi de  $12,5\mu\text{g}/\text{mL}$  conforme definido em estudos prévios. A curva analítica foi construída no intervalo de concentrações de  $5,0$  a  $20,0\mu\text{g}/\text{mL}$ . Todas as determinações espectrofotométricas foram realizadas em triplicata em  $314\text{nm}$  à temperatura ambiente ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

O doseamento foi realizado por espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, onde foram pesados e pulverizados 20 comprimidos de cada amostra comercial, e uma quantidade equivalente a  $125\text{mg}$  de ranitidina foi transferida para balão volumétrico de  $500\text{mL}$ . O volume foi completado com água destilada e submetido a banho ultrassônico por 30 minutos e, logo após, todo conteúdo foi filtrado em papel de filtro qualitativo. A partir da solução obtida ( $250,0\mu\text{g}/\text{mL}$ ) diluições sucessivas foram realizadas até a obtenção da concentração de  $12,5\mu\text{g}/\text{mL}$ , a qual foi lida em triplicata no espectrofotômetro empregando em  $314\text{nm}$  e utilizando água para ajuste do zero. Por fim, foi calculado o teor em cada amostra a partir da equação da reta obtida pela curva analítica.

- Uniformidade de doses unitárias

Este ensaio foi realizado através do método de variação de peso descrito pela Farmacopeia Brasileira (2010), visto que todas as amostras analisadas possuem revestimento do tipo filme. Foi calculado o valor de aceitação (VA) a partir das médias dos conteúdos individuais (X), conforme as equações abaixo, onde, DP corresponde ao desvio padrão de (X):

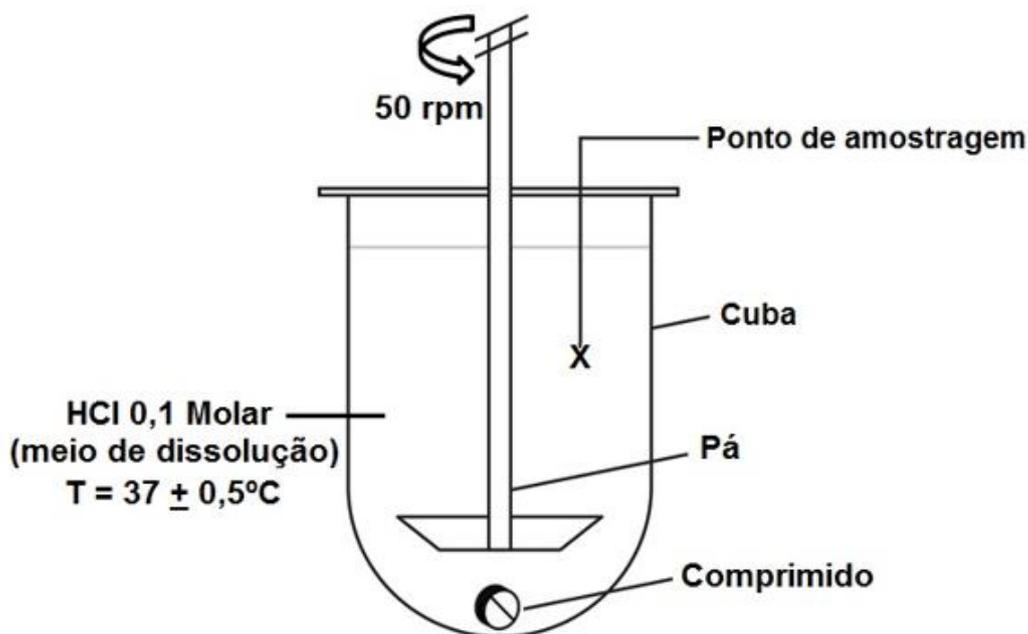
- Se  $98,5\% < (X) < 101,5\% \rightarrow VA=2,4DP$
- Se  $(X) < 98,5\% \rightarrow VA=98,5 - (X) + 2,4DP$
- Se  $(X) > 101,5\% \rightarrow VA= (X) -101,5 + 2,4DP$

- Teste de dissolução

O teste de dissolução foi realizado no equipamento *Logen Scientific*<sup>®</sup> com seis comprimidos, empregando o método 2 da Farmacopeia Brasileira (2010), nas seguintes condições: aparelhagem pás, velocidade de rotação de 50 rpm, meio de dissolução água purificada, volume de 900mL e temperatura do banho de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Ao final do tempo de 45 minutos foram coletadas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução e em seguida, o mesmo volume de água foi repostado com igual temperatura. A Figura 1 apresenta um esquema ilustrativo da dissolução dos comprimidos de cloridrato de ranitidina empregando o método 2 (pás) da farmacopeia brasileira. As alíquotas retiradas foram filtradas e diluídas empregando água purificada, e as absorbâncias foram determinadas por espectrofotometria no ultravioleta (UV), em 314nm. A quantificação do percentual de fármaco dissolvido nas alíquotas foi calculada através da equação da reta obtida de uma curva analítica construída no intervalo de concentração de 5,0 a 20,0 $\mu\text{g/mL}$ , empregando água purificada como solvente.

- Perfil de dissolução

Para a realização do perfil de dissolução no equipamento *Logen Scientific*<sup>®</sup>, foram utilizadas as mesmas condições descritas para o teste de dissolução, com alíquotas coletadas nos tempos 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. Alíquotas de 10mL foram retiradas para análise e volume igual de meio foi repostado na mesma temperatura do sistema. Diluições convenientes foram realizadas com intuito de alcançar a faixa de linearidade determinada pela curva analítica e a quantidade de fármaco liberado no meio de dissolução foi calculada a partir da equação da reta anteriormente obtida. Partindo dos perfis de dissolução foram realizadas as análises estatísticas, utilizando modelos independentes como cálculo da eficiência da dissolução (ED%) e os fatores diferença e similaridade,  $f_1$  e  $f_2$ , respectivamente. A ED% foi calculada a partir da relação área sob a curva pela área total do gráfico e a análise estatística foi determinada através da análise de variância (ANOVA) fator único, utilizando o teste-t para comparação entre as amostras.



**Figura 1** – Representação esquemática da dissolução dos comprimidos de cloridrato ranitidina empregando o método 2 (pás).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

- Identificação da matéria-prima empregada como SQR e amostras comerciais

As características organolépticas e a faixa de fusão aceitável ( $130$  a  $133^{\circ}\text{C}$ ) estiveram de acordo com o preconizado na monografia farmacopeica, e o espectro de absorção no ultravioleta foi semelhante ao proposto na literatura (Moffat, Osselton & Widdop, 2011). Todas as amostras comerciais analisadas apresentaram espectros de absorção semelhantes à SQR, quando lidas na faixa de  $200$  a  $400$  nm, desta forma comprovando que se tratam do mesmo princípio ativo.

- Determinação de peso médio

Os valores obtidos na determinação do peso dos comprimidos de ranitidina  $150\text{mg}$ , estão descritos na Tabela 1. Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), comprimidos com peso médio acima de  $250\text{mg}$  é aceitável uma variação de  $\pm 5\%$ , não podendo ser aceito mais do que duas unidades fora deste limite. Este teste não é útil para comparação entre as amostras de diferentes fabricantes, porém indica eficiência no processo de fabricação. Todas as amostras avaliadas se apresentaram em conformidade com as especificações farmacopeicas.

- Teste de resistência mecânica (dureza)

O teste de dureza determina a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial e, conforme da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), não são aceitáveis

comprimidos que se rompem com força inferior a 30N, desta forma todos os comprimidos analisados cumpriram o teste, conforme descrito na Tabela 1.

- Teste de friabilidade

Este teste consiste na determinação da resistência a abrasão dos comprimidos, quando estes são submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica, não podendo perder mais que 1,5% de seu peso, conforme especificações farmacopeicas. A Tabela 1 mostra os valores obtidos, confirmando a aprovação das amostras analisadas nesse teste.

- Teste de desintegração

A desintegração é dada pelo estado no qual nenhum resíduo de comprimido permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), comprimidos revestidos com filme devem estar totalmente desintegrados em até 30 minutos utilizando água mantida a  $37 \pm 1$  °C como líquido de imersão.

O tempo gasto para desintegração dos comprimidos das amostras analisadas está apresentado na Tabela 1 e, pode-se observar que somente o similar 2 não desintegrou em 30 minutos no líquido de imersão acima mencionado. Na bula desse medicamento, o ácido metacrílico é listado como um dos excipientes presentes na composição do produto. Este excipiente apresenta diferentes solubilidades em água e é usado para revestimento de comprimidos com diversas finalidades e ainda em formulações de liberação retardada tipo gastrorresistentes (Villanova, Oréfica & Cunha, 2010; Rowe, Sheskey & Quinn, 2009).

Com o intuito de verificar se o ácido metacrílico do similar 2 foi empregado para conferir gastrorresistência ao produto, foi realizado o teste de desintegração em meio ácido com solução de HCl (ácido clorídrico) 0,1M e meio básico com solução de tampão fosfato pH=6,8. Entretanto, verificou-se que após 30 minutos em meio básico não houve desintegração, enquanto que no meio ácido em menos de 10 minutos o comprimido estava completamente desintegrado.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) o medicamento com revestimento entérico (gastrorresistente) deve resistir ao meio de HCl 0,1 M por 60 minutos e se desintegrar-se totalmente em meio básico composto por tampão fosfato pH=6,8, em até 45 minutos. O similar 2 não se classificou como tal por não atender aos requisitos farmacopeico para o teste de desintegração de medicamentos com revestimento entérico.

O similar 2, é um medicamento revestido com filme não gastrorresistente e para este tipo de medicamento, a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) recomenda que o teste de desintegração seja feito também em HCl 0,1M a  $37 \pm 1$  °C, caso os comprimidos não se desintegrem por completo em água destilada mantida a  $37 \pm 1$  °C. Desta forma, pode-se dizer que o similar 2 foi aprovado no teste de desintegração, uma vez que cumpriu as recomendações farmacopeicas.

**Tabela 1.** Resultados obtidos da variação de peso médio (PM), dureza, friabilidade e tempo de desintegração dos medicamentos referência (R), genéricos G1 e G2 e similar S1 e S2, contendo cloridrato de ranitidina 150mg.

Parâmetros	Amostras				
	R	G1	G2	S1	S2
PM <sup>(a)</sup> (gramas)	0,3135	0,3060	0,2610	0,3622	0,3270
DPR <sup>(b)</sup> (%)	1,045	0,929	0,708	1,261	1,154
Dureza (N)	74,0	28,0	56,0	55,0	48,5
Friabilidade (%)	0,09	0,13	0,11	0,22	0,03
TD <sup>(c)</sup> (minutos)	7	2	8	8	>30 8 <sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup> PM: Peso médio

<sup>(b)</sup> DPR: Desvio padrão relativo dos pesos médios.

<sup>(c)</sup> TD: Tempo de desintegração em meio de HCl 0,1 M.

- Curva analítica e doseamento

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), comprimidos de cloridrato de ranitidina devem ter no mínimo 90,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de princípio ativo. O teor de ranitidina de cada amostra foi calculado através da equação da reta ( $y = 0,0477x + 0,0207$ ) obtida por intermédio da curva de calibração construída no intervalo de 5,0 a 20,0 µg/mL, com coeficiente de correlação ( $r$ )=0,998. Todas as amostras foram aprovadas no doseamento, conforme mostrado na Tabela 2. Entretanto, G1 e G2 apresentaram teores próximos ao limite inferior aceitável.

- Uniformidade de doses unitárias

Este teste avalia a quantidade de componente ativo em cada comprimido individualmente, e a partir disto confirma a uniformidade do fármaco nas unidades avaliadas. Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), o valor de aceitação (VA) obtido para as 10 unidades não deve ser maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação), que neste caso é igual a 15. Todos os valores de aceitação calculados foram menores que 15, desta forma todos cumprem o teste, conforme ilustrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Determinação do teor (%), uniformidade de conteúdo (UC%) e valor de aceitação (VA) dos medicamentos referência (R), genéricos G1 e G2 e similar S1, contendo cloridrato de ranitidina 150mg.

Parâmetros	Amostras				
	R	G1	G2	S1	S2
Teor <sup>(a)</sup>	98,4	90,3	90,1	93,8	96,3
± DPR <sup>(b)</sup>	± 0,25	± 0,47	± 0,28	± 0,26	± 0,99
UC	96,7-99,8	89,1-91,7	89,4-91,8	91,4-95,3	95,7-98,0
± DPR <sup>(b)</sup>	± 0,95	± 1,34	± 0,94	± 1,5	± 0,73
VA	2,5	13,4	9,8	11,2	3,1

<sup>(a)</sup> Média de três determinações.

<sup>(b)</sup> DPR: desvio padrão relativo.

- Teste de dissolução

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), em 45 minutos não menos que 80% da quantidade declarada de ranitidina devem se dissolver. O medicamento referência (R) liberou 97,48%, G1 84,17%, G2 90,63% e S1 91,46%. Sendo assim, estas amostras foram aprovadas no teste de dissolução.

O similar 2 praticamente não liberou o princípio ativo no decorrer do teste de dissolução, fato este atribuído a presença do ácido metacrílico como um dos excipientes deste produto, e como pôde ser observada no teste de desintegração, a presença deste composto na formulação diminui drasticamente a solubilidade do medicamento no meio aquoso. Para o teste de desintegração a Farmacopeia Brasileira (2010) recomenda executá-lo também em meio ácido, caso os comprimidos não se desintegram em água. Já para o teste de dissolução procedimento semelhante não é mencionado.

O teste de dissolução para comprimidos de cloridrato de ranitidina descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) preconiza como meio dissolutor, água em volume de 900 mL, aparelhagem tipo pás e tempo máximo de 45 minutos. Todavia, este teste da forma como está

recomendado não atende àqueles medicamentos que contêm polímeros de revestimentos pouco solúveis em água, tal como o similar 2 analisado, não oferecendo alternativas, caso isso ocorra. Sendo assim, o similar 2 foi classificado como medicamento com desvio de qualidade, pois foi reprovado no teste de dissolução por se manter praticamente íntegro ao final do tempo estabelecido na monografia.

- Perfil de dissolução

Os perfis obtidos para as amostras analisadas, exceto para o similar 2, estão apresentados na Figura 2. Todas as avaliações tiveram desvio padrão relativo (DPR) inferior a 20% nos primeiros 15 minutos, e inferior a 10% após este tempo, estando assim em conformidade com a RDC 31/2010.

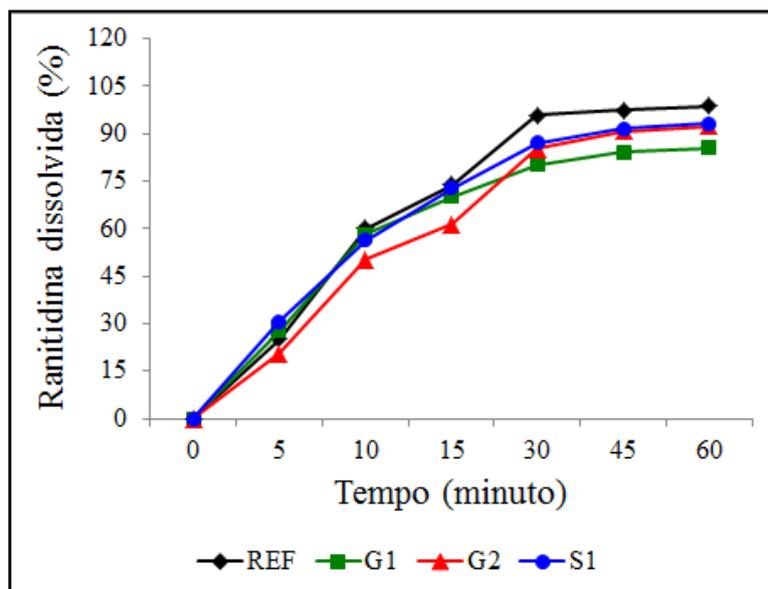
Como pode ser observado na Figura 2, somente o medicamento referência ao final de 60 minutos liberou praticamente 100% do princípio ativo, enquanto que nas demais amostras o conteúdo de fármaco liberado variou de 85 a 93 %. Fato este que pode ser explicado pelo baixo teor encontrado no doseamento.

O similar 2 não apresentou equivalência farmacêutica, por não cumprir com requisitos farmacopeicos, devido a pobre solubilização do comprimido no meio de dissolução. Problemas como este, onde o revestimento do comprimido é muito pouco solúvel no solvente recomendado para o teste dissolução, devem ser observadas quando da elaboração da monografia oficial, de tal maneira que haja flexibilidade na escolha do solvente, elegendo o mais adequado para o medicamento em questão.

Se a Farmacopeia Brasileira recomendasse a troca do solvente, isto é, água para ácido, tal qual a mesma propõe no teste de desintegração, para comprimidos revestidos com filme que não se desintegram em meio aquoso, teria sido possível, pelo menos, obter o perfil de dissolução do similar 2 para ser comparado com o de referência.

A legislação atual determina que para um medicamento ser intercambiável é necessário que seja equivalente terapêutico e, para tanto, deve primeiramente ser um equivalente farmacêutico (RDC 31/2010). Se não cumprir a equivalência farmacêutica o teste de bioequivalência não é realizado. Porém, cabe questionar a aplicabilidade do método farmacopeico para este tipo de formulação. O mais adequado, neste caso, seria alterar a monografia farmacopeica descrita para o teste de dissolução de comprimidos de cloridrato de ranitidina revestidos for filmes, trocando o meio dissolutor água para HCl 0,1 M.

Desta forma, o similar 2 não pode ser intercambiável com a referência, logo não é um equivalente terapêutico. Entretanto, não é esperada total falha terapêutica para este medicamento, tendo em vista que o meio ácido estomacal possibilitaria a dissolução da forma farmacêutica e, propiciaria a absorção da forma não ionizada no intestino. Assim, a equivalência terapêutica poderia ser comprovada *in vivo* através do teste de bioequivalência.



**Figura 2:** Perfis de dissolução das amostras analisadas: referência (R), genéricos (G1 e G2) e similar (S1).

Para estabelecer a comparação entre os perfis e o grau de semelhança entre eles foram calculados os fatores de diferença ( $f_1$ ) e similaridade ( $f_2$ ), onde estes devem estar entre 0 e 15, e entre 50 e 100, respectivamente. Como apresentado na Tabela 3, os valores obtidos para  $f_1$  e  $f_2$  encontram-se dentro dos valores estabelecidos pela RDC 31/2010, comprovando assim a equivalência farmacêutica das amostras, e a intercambialidade com o medicamento referência. A eficiência de dissolução (ED%) é dada em porcentagem e determinada através da área sobre a curva do perfil de dissolução, e os resultados obtidos estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Fatores de diferença ( $f_1$ ), de similaridade ( $f_2$ ) e eficiência de dissolução (ED) dos medicamentos referência (R), genéricos G1 e G2 e similar S1, contendo cloridrato de ranitidina 150mg.

Parâmetros	Amostras			
	R	G1	G2	S1
$f_1$ (%)	-----	7,9	11,1	3,2
$f_2$ (%)	-----	53,0	53,2	63,9
ED (%)	80,7	70,6	71,5	75,6

A ED% foi avaliada estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) fator único, resultando em um valor de  $p < 0,05$ , além de o F calculado (razão das variâncias) ser maior que o F crítico (F calculado= 5,92, e F crítico= 3,09), o que mostra que existe uma diferença entre as amostras.

Posteriormente, foi aplicado o teste-t para comparação individual de cada amostra com o medicamento referência, onde verificou a diferença somente entre as amostras G1 e G2 ( $p < 0,05$ ), as quais apresentaram  $f_2$  igual a 53,0 e 53,2, respectivamente. Apesar de apresentarem valores próximos ao limite inferior, ainda assim G1 e G2 podem ser considerados semelhantes ao medicamento de referência, o que comprova suas equivalências, visto que o  $f_2$  determina esta característica. Tais resultados devem-se também aos métodos utilizados, uma vez que  $f_1$  e  $f_2$  são calculados a partir das quantidades liberadas, e a ED% é obtida através da área do perfil de dissolução, além de se tratarem de métodos estatísticos diferentes. No entanto, a amostra S1 apresentou  $p > 0,05$ , comprovando que não existe diferença significativa comparada ao medicamento referência (Brum *et al.*, 2012; Brasil, 2010).

Junior e colaboradores (2014) realizaram trabalho semelhante a este, onde três diferentes amostras de comprimidos revestidos de cloridrato de ranitidina comercializadas na Bahia (Brasil) foram analisadas e concluíram que todas as amostras cumpriram o teste de dissolução, mas apresentaram perfis de dissolução diferentes. No presente estudo, com exceção do similar 2, todas as amostras analisadas foram equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência.

## CONCLUSÕES

Todas as amostras analisadas foram aprovadas nos testes físicos (identidade, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração) e também na determinação da uniformidade de dose e teor de fármaco.

Os genéricos G1 e G2 e o similar 1 foram aprovados no teste de dissolução, visto que ao final do tempo estabelecido na monografia farmacopeica (45 minutos) liberaram acima de 80% do fármaco.

Somente o medicamento referência aproximou-se de 100% de liberação do fármaco ao final de 60 minutos de dissolução, enquanto que para G1, G2 e S1 a quantidade total de fármaco liberado variou entre 85 a 90%, valores estes que são condizentes com o teor de substância ativa encontrado.

A análise estatística mostrou que há diferença na eficiência de dissolução (ED%) entre as amostras G1, G2 e S1 e o fator semelhança ( $f_2$ ) calculado indicou que estas amostras são equivalentes farmacêuticos, já que  $f_2$  de cada amostra foi maior que 50,0. Isto pode ser explicado pelo fato de que a ED% é calculada com base na área sob a curva e o  $f_2$  é calculado a partir das quantidades de fármaco liberado em função do tempo.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a FUNDECT (Fundação De Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado De Mato Grosso Do Sul) pelo apoio financeiro concedido (processo nº23/200.265/2014), Chamada FUNDECT N° 11/2014 – UNIVERSAL-MS.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA, Barcellos NMS, Souza J, Bueno M, Storpirtis S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev. Panam. Salud Publ.* 28 (6): 480-492, 2010

Barreiro EJ & Fraga CAM. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). *Quím. Nova* 28 (suplemento): S56-S63, 2005.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31 de 11 de agosto de 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 58 de 10 de outubro de 2014.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 135 de 29 de maio de 2003.

Brum TF, Laporta LV, Júnior FRP, Gonçalves CA, Santos MR. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Rev. Ci. Farm. Básica Apl.* 33(3):373-378, 2012.

Carvalho, MMCM. *Úlcera péptica: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento*. 2013. Porto. 64 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa. Porto, Portugal.

Chorilli M, Souza AA, Corrêa F, Salgado HRN. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Rev. Ci. Farm. Básica Apl.* 31(1):69-73, 2010.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2010.

Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512 p.

Silva Júnior AF, Barbosa IS, Santos VL, Silva RL, Caetite Júnior E. Test of dissolution and comparison of *in vitro* dissolution profiles of coated ranitidine tablets marketed in Bahia, Brazil. *Braz. J. Pharm. Sci.* 50 (1): 83-89, 2014.

Marcolino Júnior LH. Eletrodos voltamétricos e amperométricos para a determinação de espécies de interesse farmacêutico. 2007. São Carlos. 138p. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, São Paulo.

Moffat AC, Osselton MD & Widdop B. Clarke's Analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4 ed. Pharmaceutical Press: London, 2011.

Nunes AM, Pinto MC, Costa DM, Gonçalves JRS, Prado MSA. Estudo da degradação do cloridrato de ranitidina em xaropes manipulados na farmacotécnica do hospital universitário materno infantil. *Reunião anual da SBPC*, 57, Fortaleza, Brasil, 2005.

Pianetti GA, César IC & Nogueira FHA. *In: Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.8, p.113.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM & Moore P. Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso T, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma*. 18 (3/4): 16-21, 2006.

Rowe RC, Sheskey PJ & Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 ed. London, UK: Pharmaceutical Press; Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

Rumel D, Nishioka AS, Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev. Saúde Públ.* 40(5): 921-927, 2006.

Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma.* 16 (9-10): 51-56, 2004.

Villanova JCO, Oréfice RL, Cunha AS. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: Ci. Tecn.* 20 (1):51-64, 2010.