

Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro

Evaluation of pharmaceutical equivalence of hydrochlorothiazide tablets available in the Rio de Janeiro market

Larissa Ferreira Correia¹, Marcos Martins Gouvêa¹, Elizabeth Valverde Macedo^{1,2}, Carlos Augusto de Freitas Peregrino^{1,2} & Samanta Cardozo Mourão^{1,2*}

¹Laboratório Universitário Rodolpho Albino / Laboratório de Desenvolvimento de Novas Formulações, Universidade Federal Fluminense, RJ

²Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade Farmácia, Universidade Federal Fluminense, RJ.

*smourao@vm.uff.br / Rua Doutor Mário Viana, 523 - Santa Rosa, Niterói, Rio de Janeiro. CEP: 24241-000. Fone: (21) 2629-9561

RESUMO

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico indicado para o tratamento de hipertensão arterial. A fim de verificar a qualidade e a equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro, realizou-se um estudo comparativo por meio de testes físico-químicos e análises de diferentes parâmetros dos perfis de dissolução. O estudo foi realizado com medicamentos de referência, genérico e similar, sendo testados dois lotes diferentes de cada laboratório. Todas as amostras foram aprovadas nos testes físico-químicos, entretanto, os medicamentos similares apresentaram diferenças significativas na desintegração e dureza em relação ao medicamento de referência. Nas análises dos perfis de dissolução, apenas os medicamentos genéricos demonstraram equivalência farmacêutica com o medicamento de referência, de acordo com o Método Modelo Independente Simples (f_1 e f_2). Contudo, foram encontradas algumas diferenças entre essas duas especialidades farmacêuticas ao se comparar os perfis de dissolução a partir da eficiência de dissolução (ED) e dos parâmetros derivados da cinética de dissolução. Os resultados indicam a necessidade de monitoramento constante da qualidade e equivalência farmacêutica dos medicamentos comercializados para garantir a manutenção das especificações e a equivalência terapêutica.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida, Medicamento genérico, Medicamento similar, Controle de qualidade, Dissolução

ABSTRACT

Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic drug indicated for treatment of hypertension. In order to verify the quality and the pharmaceutical equivalence of hydrochlorothiazide tablets available in the Rio de Janeiro market, a comparative study performing physical-chemical assays and dissolution profiles analyses was carried out. The study was conducted with the reference, generic and similar medicines, which have been analyzed by two different batches from each laboratory. All samples were approved in physical-chemical assays, however, similar medicines showed significant differences in hardness and disintegration compared with the reference one. The dissolution profiles showed that only generic medicines presented pharmaceutical equivalence with the reference medicines, according to Model-Independent Method (f_1 and f_2). Nevertheless, some differences were found between them through dissolution efficiency (DE) and the parameters derived from the dissolution kinetic. Thus, these results indicate that a continuous product quality monitoring program is required to ensure the specifications and the therapeutic equivalence.

Keywords: Hydrochlorothiazide, Generic medicines, Similar medicines, Quality control, Dissolution

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica classificada como um dos maiores problemas de saúde pública mundial, devido ao grande fator de risco para doenças cardiovasculares e a possibilidade de acarretar graves consequências a outros órgãos (Corrêa *et al.*, 2005). A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que atua nos rins com a função de diminuir a reabsorção de sais e água, provocando um aumento da eliminação de líquidos do organismo. Sendo assim, este fármaco é indicado para o tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e edema de diferentes causas (Katzung, 2003).

O tratamento farmacológico da hipertensão é realizado, principalmente, pelo uso de formas farmacêuticas sólidas, em especial, os comprimidos. Esse tipo de produto apresenta vantagens em relação à estabilidade e produtividade, porém deve ser assegurada a biodisponibilidade da substância ativa por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo* (Ansel, 2007).

Os comprimidos podem variar em relação a propriedades físico-químicas que influenciam diretamente a ação terapêutica esperada, como dureza, friabilidade, desintegração, teor de princípio ativo, uniformidade de doses unitárias e dissolução. Portanto, a análise desses fatores é de extrema importância para verificar a adequabilidade da dose, tempo de liberação do princípio ativo no organismo e resistência da forma farmacêutica, garantindo a eficácia e segurança do tratamento (Lachman, Lieberman & Kanig 2001).

O fármaco hidroclorotiazida está disponível no mercado sob a forma de medicamento de referência, similar e genérico. Deste modo, testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência são necessários para o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2010a).

A avaliação da equivalência farmacêutica para formas sólidas consiste na verificação da adequação quanto às especificações farmacopeicas e no estudo comparativo dos perfis de dissolução (Storpiritis *et al.*, 2004). O ensaio de dissolução permite avaliar a liberação do princípio ativo de sua forma farmacêutica e sua solubilização em condições fisiológicas. (Azarmi, Roa & Löbenberg, 2007).

O estudo comparativo dos perfis de dissolução é realizado com o objetivo de conhecer o comportamento dos medicamentos de escolha antes de submetê-los a testes de biodisponibilidade relativa, pois pode indicar a possibilidade de bioequivalência. A comparação dos perfis de dissolução pode ser avaliada através de métodos modelos dependentes e independentes (Yuksel, Kanik & Baykara, 2000).

No Método Modelo Independente Simples determina-se o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2) entre dois perfis de dissolução, utilizando tratamentos matemáticos dos resultados encontrados no teste (Brasil, 2010a). Já os modelos dependentes são baseados em funções matemáticas para a determinação da cinética da dissolução, tendo como exemplos os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell e Korsmeyer-Peppas (Costa & Lobo, 2001).

A eficiência de dissolução (ED) é outro modelo utilizado para a comparação entre as formulações. Esse parâmetro consiste na avaliação integral comparativa da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução em relação à área representada pelo tempo total de ensaio. A ED apresenta valores que podem estar mais bem relacionados com o desempenho *in vivo*, uma vez que a biodisponibilidade também é determinada pelo cálculo da área sob a curva. Além disso, sabe-se que em estudos comparativos de perfis de dissolução, a ED é capaz de representar diferenças que não são detectadas somente pelo modelo independente (Serra & Storpirtis, 2007).

Os testes que asseguram a equivalência farmacêutica dos medicamentos são realizados com o lote empregado no registro, sendo que vários fatores da rotina produtiva podem impactar nos resultados obtidos. Problemas de equivalência farmacêutica com lotes de medicamentos do mercado são observados em diferentes estudos (Rigobelo *et al.*, 2013; Pugens, Donaduzzi & Melo, 2008; Libinsky, Musis & Machado, 2008; Rodrigues *et al.*, 2006). Assim, o monitoramento, por meio de testes comparativos, de lotes subsequentemente produzidos e comercializados é importante, pois pode garantir a qualidade e intercambialidade dos produtos.

De acordo com a ANVISA, para que os medicamentos sejam considerados equivalentes, devem apresentar a mesma forma farmacêutica, via de administração e princípio ativo. Os medicamentos também devem cumprir os mesmos requisitos exigidos na monografia individual descrita na Farmacopeia Brasileira. Além disso, a equivalência farmacêutica pode ser avaliada a partir do estudo comparativo dos perfis de dissolução. Neste ensaio, utiliza-se o Método Modelo Independente Simples, no qual o valor do fator de semelhança (f_2) deve ser maior que 50 para que os perfis sejam considerados semelhantes. (Brasil, 2010a).

Este trabalho teve como objetivo realizar um estudo comparativo, por meio das análises físico-químicas previstas nos compêndios oficiais, e a avaliação dos perfis de dissolução, de comprimidos de hidroclorotiazida, de diferentes lotes e fornecedores, disponíveis no mercado do Rio de Janeiro.

MATERIAL E MÉTODOS

As análises físico-químicas dos comprimidos foram realizadas a partir de amostras oriundas do mercado, contendo 25 mg de hidroclorotiazida. O estudo comparativo foi realizado entre um medicamento de referência, um genérico e um similar, sendo testados dois lotes diferentes de cada laboratório (R1 e R2, G1 e G2 e S1 e S2). A Substância Química de Referência (SQR), com teor 99,7%, foi obtida da Fiocruz/INCQS (Lote:V2F01). Todo o estudo foi realizado com as amostras comerciais dentro do prazo de validade.

A qualidade foi verificada pelos testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e dissolução, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira – 5ª edição, volumes 1 e 2.

Peso médio

Para a determinação do peso médio, pesou-se individualmente 20 comprimidos de cada lote em uma balança analítica (Shimadzu – Modelo: AUY220). Em seguida, determinou-se a média, o desvio padrão e os limites entre o menor e o maior peso.

Dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos de cada lote, sendo eliminado anteriormente qualquer resíduo superficial. Utilizou-se um durômetro manual (Nova Ética – Modelo: 298) para determinar a força necessária para quebrar o comprimido no eixo vertical. Calculou-se a média e o desvio padrão dos valores obtidos para cada amostra.

Friabilidade

Pesou-se 20 comprimidos de cada lote, os quais foram adicionados em um friabilômetro (Pharma Test – Modelo: D-63512 Hainburg) e submetidos a 100 rotações durante 4 minutos (25 rpm). Após o término da ação do aparelho, foram removidos os resíduos de pó dos comprimidos e, em seguida, foram pesados novamente. Determinou-se o percentual de peso perdido a partir da diferença entre o peso inicial e o peso final.

Desintegração

Foram utilizados 6 comprimidos de cada lote e cada unidade foi colocada em um dos seis tubos da cesta do desintegrador (Nova Ética – Modelo: 301/AC), com um disco cilíndrico de 20

mm de diâmetro e 9,50 mm de espessura na superfície, utilizando água a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. As amostras foram submetidas ao movimento da cesta e à imersão de maneira a observar o tempo necessário para que os 6 comprimidos se desintegrassem completamente.

Doseamento

Para a avaliação do teor de hidroclorotiazida, pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos de cada lote. Transferiu-se uma quantidade de pó equivalente a 30 mg de princípio ativo para um balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 50 mL de solução de hidróxido de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ e, em seguida, agitou-se durante 20 minutos. Após a agitação, completou-se o volume para 100 mL com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se. Na sequência, transferiu-se 5 mL para um balão volumétrico de 100 mL e diluiu-se com água de maneira a atingir uma concentração de 0,0015% (p/v). Por fim, determinou-se a absorvância da solução por espectrofotometria de UV em 273 nm (PerkinElmer – Modelo: Lambda 35 UV/VIS Spectrometer), utilizando água para ajuste do zero. A concentração foi calculada a partir da curva analítica obtida em água ($y = 50,631x - 0,007$; $r^2 = 0,9997$).

Uniformidade de doses unitárias por variação de peso

Pesou-se 10 comprimidos de cada lote individualmente. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade, considerando distribuição homogênea. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada. Em seguida, o Valor de Aceitação (VA) foi calculado de acordo com a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010b).

Dissolução

O procedimento para determinação dos perfis de dissolução foi realizado com 6 comprimidos de cada lote, que foram dispostos individualmente em cada aparato tipo cesta do dissolutor (Nova Ética – Modelo: 299), tendo como meio de dissolução 900 mL de solução de ácido clorídrico $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, em temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. O teste foi realizado de maneira comparativa nas velocidades de rotação de 100 rpm, de acordo com o método farmacopeico, e de 50 rpm, como ensaio adicional. Para a obtenção do perfil de dissolução, coletou-se e filtrou-se alíquotas de 5 mL nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos. Em seguida, analisou-se todas as amostras em espectrofotômetro (PerkinElmer – Modelo: Lambda 35 UV/VIS Spectrometer) em 272 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A concentração foi calculada a partir da curva analítica obtida em ácido clorídrico $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ($y = 61,795x + 0,0333$; $r^2 = 0,9999$).

Os resultados obtidos foram analisados por meio do programa *Statistica*[®], utilizando os parâmetros comparativos de f_1 (fator de diferença) e f_2 (fator de semelhança) (Brasil, 2010a), eficiência de dissolução e modelos cinéticos.

Para a análise a partir do Método Modelo Independente Simples, foram calculados f_1 e f_2 de acordo com as seguintes equações (Costa & Lobo, 2001):

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100$$

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

Onde: n = número de coletas; t = tempo; Rt = quantidade de fármaco liberado do medicamento referência no tempo t ; Tt = quantidade de fármaco liberado do medicamento teste no tempo t .

Como método dependente de avaliação, os resultados do ensaio foram submetidos a cálculos matemáticos para determinar a cinética de dissolução (Costa & Lobo, 2001). Deste modo, calculou-se a constante de velocidade (K) e o tempo de dissolução de 50% ($t_{50\%}$), de acordo com a equação da reta de regressão que melhor definiu o perfil de dissolução.

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva do perfil de dissolução de hidroclorotiazida no intervalo de tempo (t), através do método dos trapézoides (Khan & Rhodes, 1975). Determinou-se a porcentagem da ED pela razão entre a área sob a curva no intervalo de tempo de 0 a 30 minutos ($ASC_{0-30\text{minutos}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}), definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo = 30 minutos), conforme equação abaixo:

$$ED = \frac{ASC_{(0-30)}}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos ensaios de qualidade realizados, todos os lotes apresentaram resultados semelhantes em relação ao peso médio e demonstraram baixos valores de desvio padrão. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (Brasil, 2010b), comprimidos não revestidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg podem apresentar limite de variação de $\pm 7,5\%$. Desta forma, observa-se na Tabela 1 que todas as amostras estão dentro do especificado.

Em relação à friabilidade, os comprimidos das três especialidades farmacêuticas obtiveram alta resistência a abrasão, pois apresentaram resultados abaixo de 1,5%, como preconizado (Brasil,

2010b), e sem diferenças significativas. O teste é um importante parâmetro a ser avaliado para garantir a integridade da forma farmacêutica quando submetida a impactos mecânicos gerados pelo transporte e manuseio das embalagens.

A desintegração está relacionada com a desagregação da forma farmacêutica no organismo, assim os testes são realizados com o objetivo de determinar o tempo em que o comprimido se desfaz após ser ingerido via oral. Segundo a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010b), o tempo máximo para a desintegração de comprimidos não revestidos é 30 minutos. A desintegração ocorreu em tempo inferior a 30 minutos para todas as amostras, sendo aprovadas conforme a especificação. Entretanto, pôde-se verificar que os dois lotes do medicamento similar apresentaram tempo muito inferior quando comparados ao medicamento de referência, enquanto o medicamento genérico, em ambos os lotes, apresentou tempo de desintegração superior ao medicamento de referência (Tabela 1).

As diferenças observadas no tempo de desintegração podem ser justificadas pelos tipos de desintegrantes presentes na composição de cada especialidade. Além dos lubrificantes, o medicamento de referência e o medicamento genérico apresentam lactose monoidratada, amido de milho e amido de milho pré-gelatinizado como excipientes. Deste modo, as diferenças nos testes de desintegração e demais testes, entre o medicamento genérico e o de referência pode ser devido a diferenças quantitativas entre os componentes. Já o medicamento similar, por sua vez, apresenta lauril sulfato de sódio, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, lactose e celulose microcristalina. A croscarmelose e o amidoglicolato de sódio apresentam alta eficiência de desintegração (Pessanha *et al.*, 2012), o que pode justificar o tempo de desintegração muito baixo observado para este medicamento.

Outro aspecto a ser observado é em relação aos valores de dureza. Os comprimidos do medicamento similar apresentaram dureza inferior a 30 N, sendo estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) dos medicamentos de referência e genéricos, o que também pode ter impactado nas diferenças entre os tempos de desintegração.

As análises de teor dos três medicamentos em ambos os seus lotes demonstraram resultados satisfatórios no teste de doseamento, contendo uma quantidade de fármaco de no mínimo 93% e no máximo 107% (Brasil, 2010c). Os resultados encontrados para os Valores de Aceitação para a uniformidade de doses unitárias por variação de peso são observados na Tabela 1. Nota-se que todas as amostras de hidroclorotiazida cumpriram com a especificação (Brasil, 2010b), pois apresentaram VA menores que 15 (L1 - valor máximo permitido para o valor de aceitação).

No ensaio de dissolução, a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010c) determina na monografia de comprimidos de hidroclorotiazida que a porcentagem de fármaco dissolvida deve ser superior a

60% em 30 minutos. Dessa maneira, todas as amostras atenderam à especificação descrita na literatura em ambas as velocidades de dissolução testadas, embora o medicamento similar tenha apresentado percentual de dissolução bastante inferior em relação aos medicamentos de referência e genérico.

Tabela 1: Resultados encontrados nos testes físicos e físico-químicos dos comprimidos de hidroclorotiazida.

Produto**	Peso médio (mg)*	Dureza (N)*	Friabilidade (%) (< 1,5%)	Desintegração (s) (< 1800s)	Doseamento (%)* (93 < 107%)	Valor de Aceitação (< 15)	Dissolução em t ₃₀ (%)*	
							50 rpm	100 rpm
R1	110,9	34,32 ±	0,15	172,20	106,63 ±	3,36	88,16 ±	100,12 ±
	± 1,7	2,04					4,72	1,39
R2	108,7	31,84 ±	0,07	92,67	96,32 ±	6,19	91,05 ±	100,21 ±
	± 1,6	2,60					2,71	1,27
S1	120,0	19,46 ±	0,34	35,33	99,97 ±	6,60	64,52 ±	79,21 ±
	± 2,4	1,67					6,07	6,52
S2	120,3	19,12 ±	0,36	28,67	102,99 ±	4,32	73,05 ±	77,45 ±
	± 1,8	1,62					3,68	6,71
G1	125,3	42,32 ±	0,25	439,80	100,16 ±	5,69	83,43 ±	94,13 ±
	± 2,5	4,92					4,80	6,74
G2	120,2	43,44 ±	0,08	609,33	98,83 ±	4,20	83,99 ±	94,89 ±
	± 2,2	6,48					2,41	4,06

*Média ± desvio padrão

**R1 e R2 = medicamento de referência lote 1 e lote 2; S1 e S2 = medicamento similar lote 1 e lote 2; G1 e G2 = medicamento genérico lote 1 e lote 2

O impacto das diferenças encontradas nos testes físicos entre as três especialidades farmacêuticas foi avaliado a partir da comparação dos perfis de dissolução (Brasil, 2010a). Na velocidade de 50 rpm, demonstrado na Figura 1, as curvas do perfil do medicamento similar, tanto no lote 1 quanto no lote 2, são as que mais se afastam das curvas do medicamento referência. Essa diferença também ocorreu ao se realizar a dissolução na velocidade de 100 rpm (Figura 2).

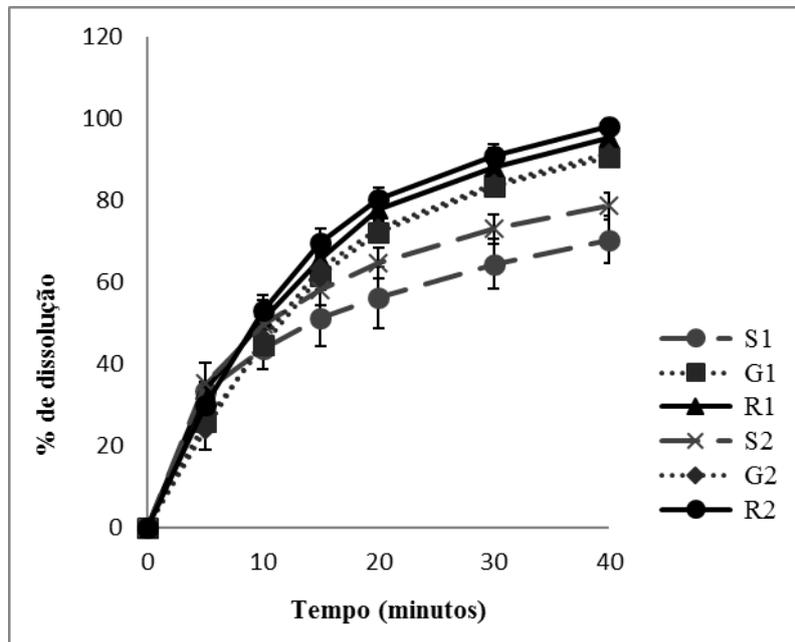


Figura 1: Comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos de referência (R1 e R2), genérico (G1 e G2) e similar (S1 e S2) de hidroclorotiazida na velocidade de 50 rpm.

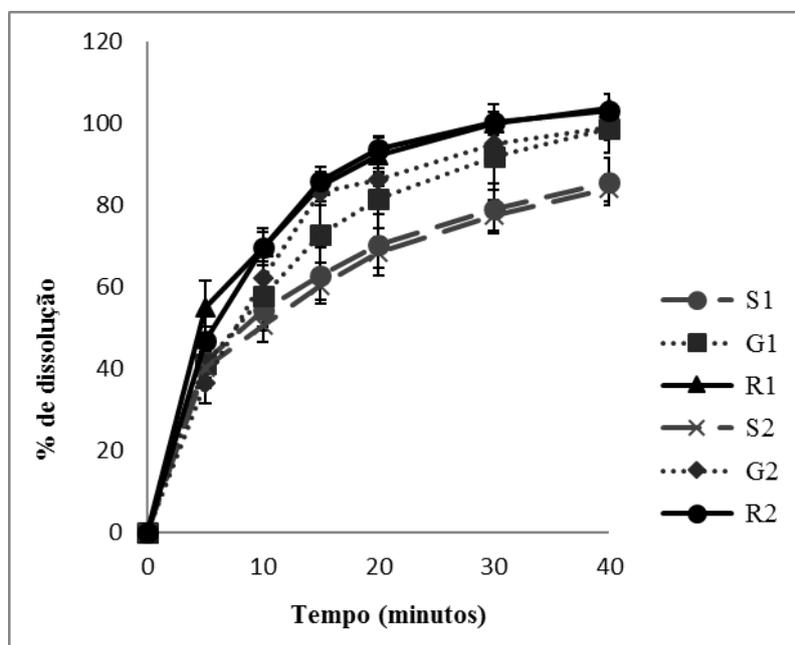


Figura 2: Comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos de referência (R1 e R2), genérico (G1 e G2) e similar (S1 e S2) de hidroclorotiazida na velocidade de 100 rpm.

Os resultados da dissolução foram analisados pelo Método Modelo Independente Simples, determinando-se o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2) entre dois perfis de dissolução. Para que os perfis sejam considerados semelhantes e haja equivalência farmacêutica das demais especialidades com o medicamento de referência, f_1 deve ser menor que 15 (0-15) e f_2 maior que 50 (50-100).

O modelo independente demonstrou que apenas o medicamento similar, em ambos os lotes e nas duas velocidades de dissolução, apresentou perfis diferentes do medicamento referência, uma vez que o fator de diferença (f_1) foi maior do que 15, e o fator de semelhança (f_2) menor que 50, enquanto o medicamento genérico apresentou valores dentro do preconizado, como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2: Valores de f_1 e f_2 dos comprimidos de hidroclorotiazida em velocidade de 50 rpm e 100 rpm.

Produto**	50 rpm		100 rpm	
	f_1	f_2	f_1	f_2
S1 x R1	22,35*	37,46*	22,02*	36,21*
S2 x R1	13,47	47,59*	24,60*	33,88*
G1 x R1	8,07	61,91	11,10	50,22
G2 x R1	7,09	62,93	8,48	52,30
S1 x R2	25,95*	34,53*	21,12*	36,38*
S2 x R2	17,46*	43,09*	23,73*	34,09*
G1 x R2	10,41	56,13	10,07	52,08
G2 x R2	9,45	58,57	7,43	58,58

*Valores fora da especificação

**R1 e R2 = medicamento de referência lote 1 e lote 2; S1 e S2 = medicamento similar lote 1 e lote 2; G1 e G2 = medicamento genérico lote 1 e lote 2

Para a avaliação do método dependente, realizou-se a linearização do perfil de dissolução dos medicamentos de hidroclorotiazida obtendo a constante de liberação (K) e o coeficiente de determinação (r^2) de cada amostra, em ambas as velocidades, seguindo os modelos de Ordem zero, Primeira ordem, Higuchi e Hixson-Crowell. De acordo com os resultados da Tabela 3, observa-se que os comprimidos do medicamento de referência e genérico apresentaram cinética de liberação

mais próxima do modelo Hixson-Crowell, com exceção do lote 2 do medicamento genérico em 100 rpm, que apresentou cinética melhor representada pelo modelo de Higuchi. Em concordância com os valores de f_1 e f_2 , esse método também encontrou uma diferença entre os medicamentos similares e os de referência, uma vez que os similares apresentaram o modelo de Higuchi como predominante.

Tabela 3: Constante de liberação (K) e coeficiente de determinação (r^2) obtidos a partir do perfil de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida nas velocidades de 50 e 100 rpm.

	Produto**	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi		Hixson-Crowell	
		K_o	r^2	K_I	r^2	K_H	r^2	K_S	r^2
50 rpm	S1	1,009	0,945	0,019	0,884	8,986	0,991*	-0,026	0,976
	S2	1,445	0,931	0,027	0,866	11,550	0,982*	-0,039	0,970
	R1	2,922	0,993	0,054	0,962	19,650	0,999	-0,081	0,999*
	R2	3,337	0,972	0,064	0,915	22,640	0,995	-0,094	0,997*
	G1	3,113	0,985	0,067	0,939	21,000	0,997	-0,078	0,998*
	G2	3,296	0,971	0,073	0,908	22,360	0,994	-0,083	0,993*
100 rpm	S1	1,461	0,952	0,024	0,904	11,600	0,992*	-0,044	0,987
	S2	1,490	0,963	0,025	0,922	11,780	0,994*	-0,043	0,989
	R1	2,522	0,981	0,034	0,962	17,02	0,994	-0,106	0,996*
	R2	3,139	0,954	0,045	0,913	21,39	0,986	-0,129	0,998*
	G1	2,036	0,937	0,03	0,866	16,25	0,986	-0,082	0,998*
	G2	3,397	0,913	0,057	0,87	23,3	0,956*	-0,111	0,947

*Melhor modelo cinético

**R1 e R2 = medicamento de referência lote 1 e lote 2; S1 e S2 = medicamento similar lote 1 e lote 2; G1 e G2 = medicamento genérico lote 1 e lote 2

Na Tabela 4, estão descritos os valores de ED e o tempo de dissolução de 50% ($t_{50\%}$), que foram calculados a partir da equação da reta de regressão que melhor definiu o perfil de dissolução de cada medicamento e em cada velocidade. Ambos os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e ao teste de Tukey para comparar as diferenças entre as médias obtidas, onde valores $p < 0,05$ diferem estatisticamente.

Em relação ao $t_{50\%}$ e à ED, observou-se resultados diferentes dependendo da velocidade de rotação do aparato. Em 100 rpm, analisando $t_{50\%}$, pode-se observar que os medicamentos similares foram estatisticamente diferentes dos medicamentos de referência, enquanto os lotes dos

medicamentos genéricos foram semelhantes apenas aos medicamentos de referência do lote 2. Os resultados de ED, nesta mesma velocidade, demonstraram que o lote 1 do medicamento genérico foi estatisticamente diferente dos dois lotes do medicamento de referência e o lote 2 do genérico foi estatisticamente diferente apenas do lote 1 do medicamento de referência.

A redução da velocidade de rotação reduz a velocidade de dissolução e esse efeito, analisado pela comparação de ED, fez o perfil do medicamento similar do lote 2 se aproximar do perfil de ambos os lotes do medicamento genérico sem, no entanto, permitir a igualdade com o medicamento de referência. Na análise de $t_{50\%}$, os perfis de ambos os lotes do medicamento similar se aproximaram dos perfis dos lotes do genérico sendo que, neste caso, o perfil do lote 2 do similar também se aproximou do lote 1 do medicamento de referência.

Tabela 4: Eficiência de dissolução (ED) e tempo de meia-vida ($t_{50\%}$) dos comprimidos de hidroclorotiazida nas velocidades de 50 e 100 rpm (média \pm desvio padrão).

Produto*	50 rpm		100 rpm	
	ED	$t_{50\%}$	ED	$t_{50\%}$
S1	51,56 ^a	12,84 ^a \pm 2,47	63,58 ^a	8,33 ^a \pm 2,05
S2	58,09 ^d	12,45 ^{ac} \pm 1,49	61,61 ^a	9,62 ^a \pm 2,40
R1	67,36 ^{bc}	9,76 ^{bc} \pm 1,10	81,48 ^b	3,98 ^b \pm 1,02
R2	69,22 ^b	9,36 ^b \pm 0,99	80,87 ^{bd}	5,57 ^{bc} \pm 0,67
G1	62,26 ^{cd}	11,56 ^{ab} \pm 1,55	73,06 ^c	7,56 ^{ac} \pm 0,91
G2	63,12 ^{cd}	11,20 ^{ab} \pm 1,03	75,34 ^{cd}	7,30 ^{ac} \pm 0,73

^{a,b,c,d} Médias seguidas da mesma letra, na coluna, não diferem estatisticamente ($p < 0,05$), pelo teste de Tukey.

**R1 e R2 = medicamento de referência lote 1 e lote 2; S1 e S2 = medicamento similar lote 1 e lote 2; G1 e G2 = medicamento genérico lote 1 e lote 2

Outros estudos também avaliaram a equivalência de diversos medicamentos genéricos, similares e de referência. Comprimidos genéricos e similares de diclofenaco de sódio e de dipirona sódica disponíveis no mercado não foram considerados equivalentes ao medicamento de referência na análise dos fatores f_1 e f_2 (Kohler *et al.*, 2009; Castro *et al.*, 2005). Do mesmo modo, no estudo de Rodrigues e colaboradores (2006) também não se observou equivalência de comprimidos de propranolol genérico e similar após avaliação da dissolução, utilizando, além da análise de f_1 e f_2 , a comparação de ED.

Rigobello e colaboradores (2013) avaliaram a qualidade e o perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol, sendo dois lotes distintos de cada especialidade farmacêutica. Neste estudo, a ED também encontrou diferença entre os lotes do mesmo medicamento como, por exemplo, o perfil de dissolução dos similares que, quando comparados com o medicamento de referência do lote 1, foram estatisticamente diferentes, enquanto não se mostraram estatisticamente diferentes ao lote 2. No estudo de Aguiar e colaboradores (2005), a avaliação de lotes diferentes de comprimidos de referência (R1 e R2) e testes (T1 e T2) de doxiciclina demonstrou, pela comparação de ED, que T2 foi estatisticamente diferente de R1, R2 e T1, e ainda, que T1 foi estatisticamente diferente de R1.

Mahle e colaboradores (2007) avaliaram a equivalência farmacêutica também entre comprimidos de hidroclorotiazida genéricos, similares e de referência disponíveis no mercado, quando compararam o perfil de dissolução por meio de f_1 e f_2 , e todos os medicamentos foram aprovados. No entanto, as análises comparativas de ED demonstraram que o similar e um dos genéricos avaliados foram estatisticamente diferentes do medicamento de referência. Em relação ao Q_{45} (quantidade dissolvida em 45 min), apenas o similar diferiu-se significativamente do medicamento de referência, enquanto que em $t_{50\%}$, todos os medicamentos foram diferentes. Em outro estudo com comprimidos de hidroclorotiazida, foi observado que o medicamento genérico não foi equivalente ao medicamento de referência. Isso foi atribuído a diferenças dos excipientes da formulação dos medicamentos, tendo em vista que em conjunto com os ensaios preconizados para equivalência farmacêutica, foi também realizado o ensaio de calorimetria diferencial de varredura no qual se identificou uma incompatibilidade entre um excipiente presente no medicamento genérico e o fármaco (Oliveira *et al.*, 2014)

O não cumprimento das especificações farmacopeicas e as diferenças nos perfis de dissolução de medicamentos genéricos, similares ou de referência, de lotes distintos e disponíveis no mercado, apontam para uma necessidade de melhoria dos métodos e critérios de aprovação de lote de todas as especialidades farmacêuticas para que as variáveis do processo produtivo possam ser correlacionadas com a eficiência terapêutica.

Segundo a Lei 9787/99 do Ministério da Saúde (Brasil, 1999), o medicamento genérico, sendo comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, pretende ser intercambiável com o medicamento de referência. A ANVISA instituiu que, a partir de janeiro de 2015, todos os medicamentos similares devem apresentar estudos de bioequivalência, de modo a também serem considerados intercambiáveis com os medicamentos de referência (Brasil, 2014). Essas medidas visam garantir que os medicamentos oferecidos à população apresentem a comprovação sobre as mesmas especificações farmacoterapêuticas para o registro dos novos medicamentos.

Os medicamentos similares, que apresentam as inconformidades mais frequentes nos estudos comparativos realizados, representam a principal fonte de acesso a medicamentos no setor público brasileiro. Conforme observado por Miranda e colaboradores (2009), os medicamentos genéricos nas cinco regiões brasileiras apresentaram disponibilidade inferior a 10%, em relação aos similares, em 71,4% dos medicamentos analisados. A avaliação associativa desses dados leva à suposição de geração de grande impacto na saúde pública como resultado do uso desses medicamentos e corrobora a importância da avaliação periódica para verificação da qualidade e equivalência farmacêutica dos medicamentos disponíveis à população.

Portanto, o monitoramento constante da equivalência de produtos farmacêuticos comercializados é uma medida que visa controlar a qualidade dos medicamentos do mercado. A detecção de inconformidades entre os objetos de estudo pode ser um indicativo de diferenças significativas na terapêutica dos pacientes, uma vez que a bioequivalência pode ser afetada por essas falhas. A verificação de alterações no perfil de dissolução dos fármacos, por exemplo, pode estar associada a uma concentração plasmática insuficiente para a geração dos efeitos terapêuticos. Concentrações plasmáticas baixas do fármaco, decorrentes da alteração físico-química apresentada podem fazer com que o tratamento esteja em uma faixa subterapêutica para a ação farmacológica, proporcionando prejuízo aos resultados esperados.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo permitem concluir que o medicamento similar de hidroclorotiazida, obtido no mercado do RJ, é estatisticamente diferente do medicamento de referência, pois foram encontradas grandes diferenças em todos os parâmetros analisados a partir do teste de dissolução comparativa. Além disso, os testes físicos demonstraram diferenças consideráveis dessa especialidade em relação aos medicamentos de referência e genérico.

De acordo com a avaliação realizada pela ANVISA, a comparação dos perfis de dissolução é feita apenas por meio do Método Modelo Independente Simples. Deste modo, o medicamento genérico estudado apresentou equivalência farmacêutica com o medicamento de referência, visto que seus valores de f_1 e f_2 foram aprovados. Entretanto, a análise dos outros parâmetros do perfil de dissolução demonstrou algumas diferenças entre o medicamento genérico e o de referência, inclusive em relação a lotes diferentes do medicamento de referência. Essas observações indicam a necessidade de aprofundamento de estudos sobre os critérios de comparação empregados e um monitoramento periódico da qualidade dos medicamentos comercializados para garantir a intercambialidade terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguiar G, Faria LG, Ferraz HG, Serra CHR, Porta V. Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. *Braz. J. Pharm. Sci.* 41 (4): 451-458, 2005.

Ansel HC, Popovich NG & Allen Jr LV. Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2007.

Azarmi S, Roa W, Löbenberg R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *Int. J. Pharm.* 328(1): 12-27, 2007.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010b. v.1.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010c. v.2.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

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

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

Castro WV, Oliveira MA, Nunan EA, Campos LMM. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50 mg comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Farm.* 86 (1): 45-50, 2005.

Corrêa TD, Namura JJ, Silva CAP, Castro MG, Meneghini A, Ferreira C. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Arq. Méd. ABC* 31 (2): 91-101, 2005.

Costa P & Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13(2): 123-133, 2001.

Katzung BG. *Farmacologia Básica & Clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. p.224-225.

Khan KA & Rhodes CT. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 48- 49, 1975.

Kohler LF, Nascimento HD, Schwengber ELL, Bandeira ZMP, Pazin GV, Machado SRP. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Rev. Bras. Farm.* 90(4): 309-315, 2009.

Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

Linsbinski LM, Muis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm.* 89(3): 214-219, 2008.

Mahle F, Goelzer F, Adriano J, Felipe M, Vier N, Carli RBG, Rosa T, Couto AG, Lucinda-Silva RM. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. *Rev. Ci. Farm. Básica Apl.* 28(3): 265 - 271, 2007.

Miranda ES, Pinto CDBS, Reis ALA, Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, Castro CGSO. Disponibilidade no setor público e preços no setor privado: um perfil de medicamentos genéricos em diferentes regiões do Brasil. *Cad. Saúde Públ.* 25(10): 2147-2158, 2009.

Oliveira MA, Yoshida, MI, Silva, DCGM. Quality evaluation of pharmaceutical formulations containing hydrochlorothiazide. *Molecules.* 19: 16824-16836, 2014.

Pessanha AFV, Rolim LA, Peixoto, MS, Silva RMF, Rolim Neto PJ. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. *Rev. Bras. Farm.* 93(2): 136-145, 2012

Pugens AM, Donaduzzi CM, Melo EB. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *REF.* 5 (1): 32-45, 2008.

Rigobello C, Gasparetto AV, Diniz A, Rabito MF, Nery MMF. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Acta Scientiarum. Health Sci* 35 (1): 85-90, 2013.

Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma.* 18 (5-6): 3-7, 2006.

Serra CHR & Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Rev. Bras.Ci. Farm.* 43(1): 79-88, 2007.

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

Yuksel N, Kanık AE, Baykara T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based methods, model-dependent and –independent methods. *Int. J. Pharm.* 209(1-2): 57-67, 2000.