

# Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares\*

## Biopharmaceutics evaluation and dissolution profile of dipyrone tablets: pharmaceutical equivalence among reference drugs, generics and similar drugs

Luis Fernando Köhler<sup>1</sup>, Hector Dias do Nascimento<sup>1</sup>, Ediana Lucia Lucca Schwengber<sup>1</sup>, Zenaide Maria Peres Bandeira<sup>1</sup>, Gabriela Volpato Pazir<sup>2</sup> & Silvia Regina Pengo Machado<sup>3</sup>

**RESUMO** – O objetivo deste estudo foi avaliar as propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de dipirona de 500mg, provenientes de cinco laboratórios farmacêuticos aleatoriamente, designados como A (medicamento de referência), B (medicamento genérico), C, D e E (medicamentos similares). As propriedades físico-químicas dos medicamentos foram avaliadas quanto ao peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de doses unitárias, dissolução e perfil de dissolução. A quantificação do fármaco foi realizada por espectrofotometria no UV ao comprimento de onda de 258 nm. De acordo com os resultados, desta análise, verificou-se que todas as amostras testadas cumprem a especificação estabelecida para elas pela Farmacopéia Brasileira 4<sup>o</sup> edição. Os resultados sobre o perfil de dissolução dos medicamentos mostraram que houve uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o genérico, os similares e o medicamento de referência. Além disso, de acordo com os parâmetros calculados ( $f1$  e  $f2$ ) a partir do perfil de dissolução, os medicamentos analisados (B, C, D e E) não demonstraram ter a equivalência farmacêutica do medicamento de referência (A).

**PALAVRAS-CHAVE** – Dipirona. Comprimidos. Avaliação biofarmacotécnica. Perfil de dissolução. Equivalência farmacêutica.

**ABSTRACT** – The objective of this study was to perform a comparative analysis of Biopharmaceutics properties for dipyrone 500mg tablets from five randomly selected pharmaceutical laboratories, assigned as A (reference drug), B (generic drug), C, D and E (similar drugs). Analysis of physical-chemical properties included average weight, friability, disintegration, drug content determination, dissolution and dissolution profiles. Drug quantification was estimated by UV spectrophotometry at 258 nm. The results showed that all analyzed samples met specifications established by the Brazilian Pharmacopoeia 4<sup>th</sup> Ed. The dissolution profile results showed a significant difference ( $p < 0.05$ ) between non-reference drugs (B, C, D and E) and reference drug (A). Also, according to the calculated dissolution profile parameters ( $f1$  and  $f2$ ), the analyzed drugs (B, C, D and E) did not demonstrate pharmaceutical equivalence to the reference drug (A).

**KEYWORDS** – Dipyrone. Tablets. Biopharmaceutics evaluation. Dissolution profile. Pharmaceutical equivalence.

### INTRODUÇÃO

A dipirona é um derivado pirazolônico que possui, reconhecidamente, ações analgésicas e antipiréticas. Teve seu uso restrito ou proibido nos EUA e em alguns países da Europa por estar associada a casos de toxicidade relacionados à discrasias sanguíneas (KOROLKOVAS *et al.*, 13). No Brasil é usada de forma abusiva e indiscriminada, sen-

do encontrada no mercado sob diversos nomes comerciais como princípio ativo único ou em associações.

Em vista do grande número de especialidades farmacêuticas comercializadas com a mesma substância ativa e dosagem, espera-se que esses produtos apresentem qualidade, segurança e eficácia, independente da marca ou laboratório produtor (STORPIRTIS *et al.*, 22). Um estudo apresentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Recebido em 31/3/09  
Aceito em 09/11/09

Trabalho apresentado em forma de pôster no I Encontro Farmacêutico de Ribeirão Preto, realizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, outubro de 2008.

\*Trabalho realizado no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC). Fonte Financiadora: Faculdade de Farmácia da UNIC.

<sup>1</sup>Alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá; <sup>2</sup>Professora Doutora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá; <sup>3</sup>Professora Doutora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá.

(ANVISA) demonstrou que, entre 1999 e 2003, 29 % dos medicamentos recolhidos pela agência, após denúncias, realmente estavam fora das especificações permitidas de qualidade. Infelizmente, no mercado brasileiro há uma grande quantidade de produtos de qualidade duvidosa sendo comercializados (CRF-RJ, 9).

A qualidade dos medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. Assim, enquanto a qualidade para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriamente atendida e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode acarretar sérias implicações tais como, falta da eficácia no tratamento devido a sub-doses terapêuticas e efeitos tóxicos provocados sobre-doses terapêuticas, e conseqüentemente falta de adesão do paciente ao tratamento. Portanto, o processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática, coordenadas em âmbito nacional pela ANVISA a qual tem editado uma série de normas (resoluções e portarias) norteando assim, todo o processo de implementação da política de medicamentos, no Brasil (GIL *et al.*, 12).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como: a utilização de matérias-primas e material de embalagem de má qualidade ou incompatíveis; a adoção de processos de fabricação impróprios; a inobservância das Boas Práticas de Fabricação; o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar a sua estabilidade (ANSEL *et al.*, 2).

As formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) devem apresentar estabilidade física e química, desintegrarem-se no tempo previsto, serem pouco friáveis, apresentarem integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminações. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da 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 *et al.*, 2).

Embora as formas farmacêuticas sólidas de uso oral sejam as mais prescritas em função da facilidade de administração e maior estabilidade, são as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade (PRISTA *et al.*, 17). O termo biodisponibilidade refere-se à velocidade e à extensão na qual um fármaco ou seu grupamento terapêutico é absorvido a partir da forma farmacêutica, tornando-se disponível no sítio de ação (FERREIRA, 11).

Como a absorção depende da quantidade de fármaco solúvel, características de dissolução adequada são consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados. Se a velocidade de dissolução for inferior à de absorção, a liberação passa a ser um fator limitante da absorção modificando a cinética de biodisponibilidade do fármaco. Desse modo, torna-se imperativo realizar estudos de dissolução *in vitro*, a fim de se assegurar que a liberação da substância ativa apresente cinética adequada, garantindo, assim, sua qualidade biofarmacêutica (BROSSARD & WOUESSIDJEW, 6).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona de 500 mg proveniente de 5 (cinco) laboratórios nacionais por meio dos ensaios de peso médio, friabilidade, uniformidade de doses unitárias, tempo de desintegração e perfil de dissolução.

## MATERIAL E MÉTODOS

- **Substância química de referência, soluções e reagentes:** Foi utilizado como padrão secundário de referência a dipirona (matéria-prima) adquirido da Pharma Nostra Comercial LTDA., com teor declarado de 99,78%; sendo que a identidade e o teor foram devidamente comprovados experimentalmente, no laboratório, de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV edição FB IV (10). Como reagente foi utilizado ácido clorídrico 37% (Merck, Brasil). A água purificada usada para preparação das soluções foi obtida pelo processo de destilação.

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos contendo 500mg de dipirona, provenientes de cinco laboratórios nacionais, obtidos em farmácias de dispensação. De cada laboratório foram adquiridos comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram designadas como: A (referência), B (genérico), C, D, E (similares provenientes de três laboratórios distintos).

Todos os ensaios realizados seguiram a metodologia descrita na monografia deste produto contida na FB IV (10).

- **Peso médio:** Utilizou-se 20 comprimidos de cada laboratório, os quais foram pesados unitariamente em balança analítica (GEHAKA MOD. AG 200).

- **Friabilidade:** 10 comprimidos foram pesados, em conjunto, na balança analítica (GEHAKA MOD. , AG 200) e introduzidos em um friabilômetro (NOVA ÉTICA MOD. 300), após 5 minutos foi realizado nova pesagem.

- **Tempo de desintegração:** Para a realização deste ensaio utilizou-se como líquido de imersão água mantida a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira para a análise de comprimidos não revestidos FB IV (10). Foram avaliados 6 comprimidos de cada laboratório, utilizando um desintegrador (NOVA ÉTICA, mod. 301 AC).

- **Validação da metodologia analítica para determinação da dipirona por meio da espectrofotometria de absorção ultravioleta:** A validação da metodologia analítica foi realizada segundo os critérios propostos pela Resolução da ANVISA RE nº 899 (BRASIL, 5). Os parâmetros avaliados foram à linearidade, a precisão intermediária, a repetibilidade, o limite de quantificação e a exatidão. A linearidade foi determinada por meio da construção da curva analítica com solução padrão de 1 mg/mL de dipirona em ácido clorídrico 0,1 M. A partir desta solução foram realizadas diluições para obter soluções do fármaco nas concentrações de 5, 10, 15, 20 e 30 µg/mL. Estas amostras foram levadas ao espectrofotômetro de UV no comprimento de onda de 258 nm utilizando a solução de HCl 0,1M como branco e seus valores de absorbância foram anotados (FB IV, 10). Por meio dos resultados obtidos realizou-se um gráfico relacionando as concentrações das soluções (µg/mL) e as absorbâncias obtidas (nm). Segundo critério da RE 899/2003, o coeficiente de correlação (r) deve ser no  $\geq 0,99$ .

### - Precisão

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla da mesma amostra. Para avaliar a precisão intra-ensaio ou repetibilidade, três concentrações diferentes (5, 15 e 30 µg/mL) foram quantificadas, em triplicata, totalizando nove determinações, sendo o resultado da análise expresso em termos de coeficiente de variação (CV). A precisão intermediária foi avaliada por meio da comparação entre a quantificação de uma mesma concentração (5, 15 e 30 µg/mL) realizada em três dias consecutivos, calculando-se posteriormente o CV obtido.

$$\text{Precisão: \% C.V.} = (\text{desvio padrão/média}) \times 100$$

### - Limite de detecção

O limite de detecção foi estabelecido por meio da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis. Estas amostras foram analisadas no espectrofotômetro de UV (FEMTO, MOD. 800 XI), no comprimento de onda de 258 nm utilizando a solução de HCl 0,1 M como branco.

### - Exatidão

A exatidão se traduz na proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Deve ser determinada após estabelecimento da linearidade, do intervalo de linearidade e da especificidade do método analítico. Para avaliar a exatidão (intraensaio e interensaio), três concentrações diferentes (5, 15 e 30 µg/mL) foram quantificadas em triplicata, totalizando nove determinações. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente.

A exatidão foi calculada pela fórmula:

$$\text{Exatidão (\%)} = [\text{concentração média experimental} / \text{concentração teórica}] \times 100$$

**- Uniformidade de conteúdo:** A uniformidade de conteúdo foi realizada em 10 unidades de cada amostra conforme indicado na monografia da FB IV (10). Cada comprimido pesado foi transferido para um balão volumétrico de 250 mL e dissolvido em 10 mL de HCl 0,1 M. Em seguida foram adicionados 90 mL de HCl 0,1 M e o balão foi homogeneizado por agitação durante 15 minutos no agitador mecânico. No final desta etapa o volume do balão foi completado com o mesmo solvente (2 mg/mL, p/v). O conteúdo do balão foi homogeneizado e seu conteúdo filtrado, desprezando-se os 10 mL iniciais, em seguida foi diluído (0,033 mg/mL, p/v). A solução padrão foi preparada pesando-se 0,5 g da matéria prima dipirona na balança analítica (BIOPRECISA, mod. FA 210 4N) e transferindo-se para um balão volumétrico de 250 mL, completando seu volume com HCl 0,1 M. (2 mg/mL, p/v). Do mesmo modo, diluiu-se o conteúdo do balão (0,033 mg/mL, p/v). As soluções foram submetidas às medidas de absorvâncias no espectrofotômetro (FEMTO, mod. 800 XI), na região do UV no comprimento de onda de 258 nm, utilizando HCl 0,1 M para ajuste do zero, conforme descrito na FB IV (10).

### - Tempo de Dissolução e estudo do perfil de dis-

**solução:** O ensaio de tempo de dissolução foi realizado em 6 unidades de cada amostra e o estudo do perfil utilizou 12 comprimidos de cada laboratório. Para a realização deste ensaio utilizou-se um aparelho de dissolução (NOVA ÉTICA, MOD. 299) e as seguintes condições experimentais: aparato 2 (pá), velocidade de agitação 50 rpm e 500 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução, mantido a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , sendo que em tempos pré-determinados (5, 10, 20, 30 e 45 minutos) foram coletadas alíquotas de 10 mL do meio receptor e este volume foi reposto com solução receptora limpa logo após cada coleta. Após o tempo especificado, as amostras coletadas foram filtradas, diluídas e quantificadas por meio de espectroscopia UV a 258 nm (FEMTO, MOD. 800 XI) utilizando a solução de HCl 0,1 M como branco. Calculou-se a quantidade de dipirona dissolvida no meio de dissolução (Q), através de uma curva de calibração construída anteriormente. O limite de tempo especificado para que ocorresse a dissolução de não menos que 70% da quantidade declarada dos comprimidos de dipirona foi de 45 minutos, conforme a FB IV(10).

Os perfis de dissolução foram traçados a partir da quantidade de substância dissolvida em cada intervalo de tempo. A comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos similares e genéricos, em relação ao referência, foi realizada a partir das médias da concentração da dissolução em cada intervalo de tempo. Estes resultados foram submetidos aos testes estatísticos de Análise de Variância (ANOVA) e dependendo da qualidade das amostras, aos testes estatísticos secundários de TAMHANE para amostras heterogêneas, e de TURKEY (SOKAL & ROHLF, 20) para as amostras homogêneas. As análises estatísticas foram avaliadas pelo programa SPSS 13.0 for windows. Os mesmos resultados também foram analisados pelo método de modelo independente e os fatores de diferença ( $f_1$ ), e de similaridade ( $f_2$ ), propostos por MOORE & FLANNER (15), foram calculados.

## RESULTADOS

Para a determinação da quantidade de fármaco contido em cada comprimido foi necessária a validação do método analítico para doseamento da dipirona por meio da espectrofotometria UV 258 nm. A curva padrão foi estabelecida e está descrita na Fig. 1.

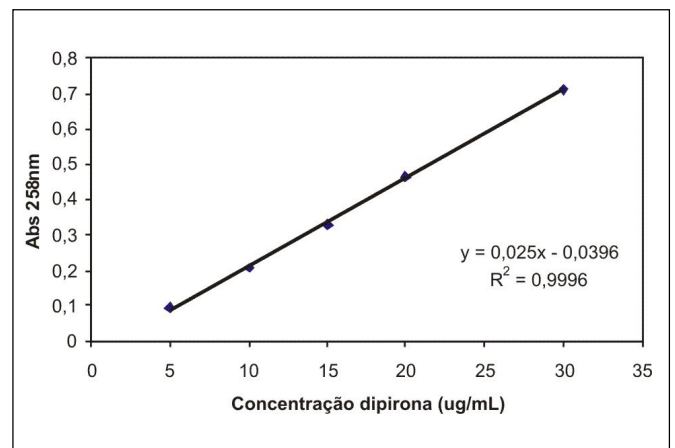


FIG. 1 - Curva padrão da dipirona em ácido clorídrico 0,1 M (5 – 30 µg/mL).

**TABELA I**  
Avaliação da precisão intraensaio (repetibilidade) e interensaio (intermediária) do método analítico

Parâmetros		
Concentração teórica (µg/mL)	Repetibilidade (%)	Intermediária (%)*
5	1,11	2,52
15	0,17	1,60
30	0,08	0,24

Legenda: \*valores correspondem ao coeficiente de variação em porcentagem

**TABELA II**  
Avaliação da exatidão intraensaio (repetibilidade) e interensaio (intermediária) do método analítico

Parâmetros		
Concentração teórica (µg/mL)	Exatidão intraensaio (%)	Exatidão interensaio (%)
5	-3,68	3,94
15	0,10	0,07
30	-0,48	0,56

Na Tabela I e II estão apresentados os valores relativos às determinações da precisão e exatidão intraensaio e interensaio.

A menor quantidade do analito que pode ser determinada com precisão (CV = 1,64%) e exatidão (- 0,0688) aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas foi de 2,5µg/mL, sendo esse o limite de detecção do método.

Na Tabela III estão descritos os resultados obtidos dos ensaios físicos-químicos dos comprimidos de dipirona de 500mg expressos em média ± desvio padrão (%).

**TABELA III**  
Ensaios físicos-químicos dos comprimidos de dipirona 500 mg conforme FB.IV (1988)

Ensaio de qualidade realizados	Amostras				
	A	B	C	D	E
Peso Médio (g)	0,527±1,78	0,622±0,83	0,572±0,86	0,639±3,53	0,613±1,55
Friabilidade (%)	0,63	0,25	0,56	0,36	0,29
Tempo de Desintegração (minutos)	4,63	11,28	8,8	7,11	5,65
Uniformidade de conteúdo (%)	104,9±3,91	97,1±8,49	93,4±6,72	100,2±13,74	103,6±7,69
Dissolução* (%)	100±2,44	97,6±1,59	93,9±5,22	100±1,73	100±0,87

Legenda: \* quantidade de dipirona dissolvida (%) após 45 minutos (n= 6 comprimidos)

Para avaliar a equivalência farmacêutica de um medicamento em relação ao medicamento de referência é preciso verificar alguns parâmetros da qualidade deste medicamento através dos ensaios físico-químicos os quais já foram realizados. Além disso, para formas farmacêuticas sólidas tais como, comprimidos e drágeas é essencial avaliar o perfil de dissolução do mesmo *in vitro* (Fig. 2).

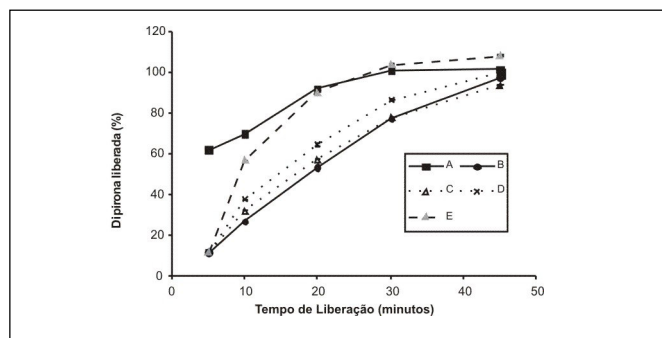


FIG. 2 - Perfil de liberação *in vitro* dos comprimidos de dipirona de 500mg.

A fim de verificar a similaridade entre os medicamentos analisados (B, C, D e E) comparados ao medicamento de referência (A), os dados obtidos no estudo do perfil de dissolução foram aplicados em diferentes métodos. O fator  $f_1$  calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} * 100$$

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

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

$$f_2 = 50 \log \left\{ 1 + 1 / n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0,5} * 100$$

Os resultados dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e de similaridade ( $f_2$ ) estão descritos na Tabela IV.

**TABELA IV**  
Fatores de diferença ( $f_1$ ) e similaridade ( $f_2$ ) dos comprimidos de dipirona similares (C, D e E) genéricos (B), em relação a referência (A)

Grupos	$f_1$	$f_2$
A x B	37,58	2,70
A x C	36,22	3,91
A x D	29,75	6,50
A x E	13,03	11,94

## DISCUSSÃO

A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação e exatidão adequados a análise. Devem-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 e o teor sejam devidamente comprovados. (BRASIL, 5).

A análise estatística dos dados por regressão linear (Figura 1) indicou uma relação de linearidade entre as absorbâncias e as concentrações do fármaco, de acordo com a equação  $y = 0,025 x - 0,0396$  e  $r = 0,9996$ . A linha de regressão deve ter um alto valor de coeficiente de correlação linear ( $r > 0,99$ ) (PENG & CHIOU, 16).

De acordo com a literatura técnica, o Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos (BRASIL, 5) os desvios máximos aceitáveis em relação à precisão de um método analítico devem ser definidos de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 5,0 %. Assim sendo, a metodologia desenvolvida é precisa pois, todos os valores obtidos para as concentrações de 5, 15 e 30 µg/mL (Tabela I) estão abaixo do limite pré-estabelecido. Como não é especificado na legislação o limite para exatidão, adotou-se como parâmetro os trabalhos de CAUSON (8) e SHAH *et al.*, (19) que consideram aceitáveis valores de exatidão entre  $\pm 15,0$  %. Assim, de acordo com os resultados demonstrados na Tabela II o método analítico é exato.

Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN *et al.*, 14). O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações a fim de verificar se o produto está em conformidade com as especificações das farmacopéias. De acordo com a monografia oficial do produto FB IV (10), os testes previstos para garantia da qualidade do produto são a determinação do peso médio, a uniformidade de conteúdo, o tempo de desintegração, a friabilidade e os ensaios de dissolução.

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos também distintos (ANSEL *et al.*, 2). Segundo a FB IV (10) o limite de variação de peso aceitável para comprimidos acima de 250 mg é de  $\pm 5,0$  %. Todas as amostras analisadas (Tabela III) encontram-se dentro do limite especificado.

A concepção por trás dos métodos de resistência ao atrito é a de minimizar os tipos de forças aos quais o comprimido está exposto durante seu manuseio entre a produção até a administração. Estes são também denominados ensaio de friabilidade: um comprimido friável é aquele que tende a apresentar erosão mecânica durante seu manuseio. Durante sua fabricação, os comprimidos são expostos a situações de estresse por colisões ou por fricção de deslizamento entre si ou com outras superfícies sólidas, as quais podem resultar na retirada de pequenos fragmentos e partículas das superfícies dos comprimidos. Desse modo, uma propriedade importante de um comprimido é a sua capacidade de resistir ao atrito, assegurando que a quantidade correta do fármaco será administrada e que a aparência do comprimido não sofrerá alterações durante seu manuseio (AULTON, 3). Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5 % do seu peso de acordo com FB IV (10). Conforme se pode observar na Tabela III, todas as amostras analisadas apresentaram-se dentro do limite estabelecido.

As características próprias do fármaco e de sua liberação, a partir da forma farmacêutica exercem grande influência na quantidade e na velocidade de absorção. Considerando-se que a absorção ocorre somente após a solubilização do fármaco, o processo de desintegração da forma farmacêutica sólida é etapa determinante para a biodisponibilidade dessas formas de dosagem (SER-

RA, 18). O limite de tempo estabelecido para que comprimidos não revestidos desintegram-se é de 30 minutos (FB IV, 10), utilizando as condições descritas na monografia deste produto, todas as amostras analisadas (Tabela III) se desintegraram dentro do limite de tempo estabelecido.

Uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é o requisito da constância da dose do fármaco entre cada unidade individual dos comprimidos. Na prática, pequenas variações entre as unidades são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por meio de valores-padrão nas farmacopéias (AULTON, 3). Segundo a FB IV (10), os comprimidos de dipirona devem possuir de 90 % a 110 % de teor de ativo em cada dose unitária. Todos os lotes analisados (Tabela III) encontram-se com variação de conteúdo dentro dos limites permitidos.

A determinação do tempo de dissolução consiste no tempo em que o fármaco leva para se dissolver nos líquidos do local da absorção (ANSEL *et al.*, 2). Este ensaio é de extrema importância para avaliar a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (AULTON, 3). As formas farmacêuticas sólidas de uso oral, a exemplo dos comprimidos, são fabricadas utilizando-se diversos adjuvantes farmacotécnicos e podem ser produzidas através de processos que envolvam várias etapas. Estes fatores, muitas vezes, podem afetar a dissolução do fármaco, comprometendo, a sua absorção e, conseqüentemente, o efeito terapêutico esperado (STORPIRTIS *et al.*, 21). Sendo assim, torna-se evidente a importância da realização deste ensaio. Segundo a FB IV (10) no mínimo 70 % da dipirona deve estar dissolvido no meio de dissolução no período de 45 minutos. Conforme se pode observar na Tabela III, todas as amostras apresentaram-se tempo de dissolução dentro do limite estabelecido.

A legislação brasileira denomina que para o medicamento ser registrado como similar ou genérico é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA, conforme o Guia para Realização de Estudo e Elaboração de Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução (BRASIL, 4). Porém, produtos registrados antes de 2003 têm um período de adaptação garantido contanto que os mesmos incluam os resultados destes testes ao seu registro até 2014 (VALENTE, 23). O traçado do perfil de dissolução (porcentagem dissolvida *versus* tempo) permite orientar o desenvolvimento e a otimização de formulações; monitorar os processos de fabricação, minimizar o risco da falta de bioequivalência entre lotes; obter a aprovação de registro junto ao órgão competente; pesquisar e detectar a influência de variáveis críticas do processo de produção; estabelecer o mecanismo e a cinética de liberação; realizar correlações *in vitro/in vivo* e estudos comparativos entre formulações diferentes (ANDERSON *et al.*, 1). A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois ou mais produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alteração pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como

um todo aplicando o Método Modelo Independente que é uma técnica simples que emprega um fator de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis (BRASIL, 4). A Figura 2 apresenta os resultados dos perfis de dissolução das diferentes amostras. As curvas demonstram visivelmente que os cinco produtos têm comportamento bastante diferenciado, não havendo uniformidade no processo de dissolução do fármaco. Os resultados obtidos demonstraram, como esperado, que o teste de dissolução, com a retirada de amostra em um só intervalo de tempo, não é suficiente para caracterizar uma liberação adequada do fármaco. Estas constatações reforçam ser a realização do perfil de dissolução uma importante ferramenta para orientar, tanto no desenvolvimento de novas formulações, como no monitoramento da qualidade dos medicamentos existentes no mercado brasileiro (CASTRO *et al.*, 7). A aplicação da estatística nos dados dos perfis de dissolução dos produtos por meio dos testes de ANOVA e TURKEY mostrou que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre a homogeneidade das amostras e os perfis de dissolução dos medicamentos genérico e similares em relação ao referencial. Além disso, o cálculo dos valores dos fatores de similaridade ( $f_2$ ) e de diferença ( $f_1$ ) (Tabela IV) demonstraram que os lotes do medicamento genérico (B) e dos similares (C, D, E) não apresentam equivalência farmacêutica em relação ao medicamento referencial e, portanto, não são intercambiáveis.

## CONCLUSÃO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se a comprovação de que ambos contêm mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*. Portanto, pode ser considerado um indicativo da bioequivalência entre dois medicamentos, sem contudo, garanti-lo. Considerando-se que as formas farmacêuticas sólidas, de uso oral, são aquelas que podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade, torna-se imperativo avaliar para as mesmas não somente os parâmetros de qualidade farmacopéicos (peso médio, friabilidade, uniformidade de dose e tempo de dissolução mas, principalmente o perfil de dissolução *in vitro*.

Assim sendo, durante o desenvolvimento de um medicamento similar ou genérico na forma farmacêutica sólida, a empresa busca reproduzir um produto com mesmo perfil de dissolução do medicamento referencial, adotando modelos matemáticos dependentes ou independentes para comprovar a semelhança entre os perfis. Tendo em vista o exposto acima e considerando os resultados obtidos, pode-se constatar que embora os produtos analisados estivessem em conformidade em relação aos ensaios farmacopéicos realizados, os medicamentos similares e genéricos demonstraram perfis de dissolução *in vitro* estatisticamente diferentes do medicamento de referência. Portanto não podem ser considerados equivalentes farmacêuticos dos medicamentos de referência, nas condições padronizadas neste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC/MT) pelo uso do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, do Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas e Cosméticas e pelo compra dos materiais necessários para desenvolvimento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. *An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles*. J. Pharm. Biomed. Anal., 17 (4-5): 811-822, 1998.
2. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier., 2000. 568p.
3. AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2ª. ed. São Paulo: Artmed., 2006.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da União, Brasília, s.1, n.
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Brasília, s.1, n.
6. BROSSARD, C.; WOUESSIDJEW, D. *Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération ralentie*. STP Pharma., 6 (10): 728-741, 1990.
7. CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M.A.; NUNAN, E.A.; CAMPOS, L.M.M. *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.
8. CAUSON, R. *Validation of chromatographic methods in biomedical analysis- viewpoint and discussion*. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl., 9(14): 603-09, 2004.
9. Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro. Avaliação das amostras de medicamentos recolhidas por denúncia indica que 29% estavam insatisfatórias [reportagem]. Riopharma, v.64: p.12-13, 2005.
10. FARMACOPÉIA Brasileira. 4a.ed. São Paulo: Atheneu., 1988. pt. 1, p.V1.1-1.6 , pt 3, p.741.
11. FERREIRA, A.O. *Guia Prático de Farmácia Magistral* v.1. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks., 2008. 163p.
12. GIL, E.S.; ORLANDO, R.M.; SERRANO, S.H.P.; FISHER, D.C.H.; MACHADO, S.A.S.; MATIAS, R.; BARA, M.T.F.; CIRILO, H.N.; FIGUEIREDO, G. & BARBOSA, W.G. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 2a. ed. São Paulo: Pharmabooks., 2007. 27p.
13. KOROLKOVA, A.; BURCKHALTER, J.H. *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Dois., 1982. p.193.
14. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica* v 2. In: comprimidos. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian., 2001. 509-97 p.
15. MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. *Mathematical comparison of dissolution profiles*. Pharm. Technol., 20 (6): 64-74, 1996.
16. PENG, G.M.; CHIOU, W.L. *Analysis of drugs and others toxic substances in biological samples for pharmacokinetic studies*. Journal of Chromatography B, 531 (1): 3-50, 1990.
17. PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. v.3. 4a. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian., 1995. 3776- 4011 p.
18. SERRA, C.H.R. *Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência*. São Paulo, 1982. 98p. Dissertação de Doutorado - Faculdade Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
19. SHAH U.P.; MIDHA K.K.; DIGHE S. *Analytical methods validation: bio-availability, bioequivalence and pharmacokinetic studies*. J. Pharm. Sci., 81(3):309-12, 1992.

20. SOKAL R.R; ROHLF F.J. *Biometry*. 3. ed. Nova York: W.H. Freeman & Co.; 1995. 887 p.
21. STORPIRTIS, S.; MARCOLANGO, R.; GASPARATTO, S.F.; VILANOVA, M.C. *A Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas*. *Infarma*, 16(9-10): 51-56, 2004.
22. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHÃO, D. *Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos*. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 35 (1): 1-12, 1999.
23. VALENTE, V. *Generics in Latin América: an analysis of the Brazilian experience*. *J. Generic Medicines*, 4 (1): 30-36, 2006.

---

*Endereço para correspondência*  
Profa. Dra Silvia Regina Pengo Machado  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Cuiabá (UNIC)  
Av. Beira Rio, nº1500, Jardim Europa,  
CEP 78015-  
E-mail: Silvia Pengo silviapengo@yahoo.com.br