

# Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil\*

## Quality and dissolution profiles of diclofenac sodium 50mg delayed-release tablets marketed in Brazil

Whocely Victor de Castro<sup>1</sup>; Marcelo Antônio de Oliveira<sup>1</sup>, Elzíria de Aguiar Nunan & Lígia Maria Moreira de Campos<sup>2</sup>

**RESUMO** – Três medicamentos similares (A, B, C) de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico (50 mg), dois genéricos (D, E) e quatro lotes do medicamento referência, Voltaren® (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>), foram avaliados quanto aos parâmetros de qualidade da Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV) e aos perfis de dissolução. Cada perfil foi traçado utilizando-se as condições da etapa tamponada (tampão fosfato pH 6,8) do teste de dissolução sendo as alíquotas retiradas após 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. Os perfis de dissolução foram comparados utilizando-se os fatores de diferença ( $f_1$ ), de similaridade ( $f_2$ ) e o parâmetro de eficiência de dissolução (ED%). Os similares A e B não cumpriram os requisitos de qualidade da etapa tamponada do teste de dissolução, apresentando valores de cedência individual abaixo de 80% (T+5%). Os valores de  $f_1$ ,  $f_2$  e ED% indicaram que os cinco medicamentos avaliados não apresentaram equivalência farmacêutica em relação ao medicamento referência.

**PALAVRAS-CHAVE** – Diclofenaco sódico; comprimidos gastro-resistentes; perfil de dissolução; controle de qualidade.

**SUMMARY** – Three similar pharmaceutical dosage forms of diclofenac sodium 50 mg delayed-release tablets (A, B, C), two generic brands (D, E) and four batches of reference product Voltaren® (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) were compared considering the specifications established by the Brazilian Pharmacopoeia (F. Bras. IV). Quality parameters and dissolution profiles were evaluated. The dissolution profiles of the buffer pH 6,8 stage were tested by withdrawing samples at 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes. They were compared by using the values of difference factor ( $f_1$ ), similarity factor ( $f_2$ ) and dissolution efficiency (DE%). Two similar products (A and B) failed on the buffer pH 6.8 stage of dissolution test showing less than 80% (Q+5%) for the dissolution individual values. The values of  $f_1$ ,  $f_2$  and DE% indicated that all products, similar and generic, did not show pharmaceutical equivalence when compared with the reference Voltaren®.

**KEYWORDS** – Diclofenac sodium; delayed-release tablets; dissolution profile; quality control.

### INTRODUÇÃO

O diclofenaco sódico foi desenvolvido na década de 60, com o objetivo de se obter um antiinflamatório não esteróide (AINE) que apresentasse alta atividade e grande tolerância (Sallmann, 1986). Foi lançado no mercado, inicialmente no Japão, em 1974, pela Geigy Pharmaceuticals com o nome comercial de Voltaren®. Posteriormente, seu uso se estendeu para mais de 120 países e, em 1986, cerca de 150 milhões de pacientes no mundo já faziam uso dessa terapia (Catalano, 1986), apesar de ter sido aprovado somente em julho de 1988, pelo órgão regulador americano Food and Drug Administration – FDA (FDA - 1988 Product..., 1989).

Por ser um potente inibidor da enzima ciclooxigenase, o diclofenaco sódico é utilizado na terapia, para aliviar a dor e a inflamação nos processos inflamatórios em geral e em casos mais específicos de artrite reumatóide, osteoartrites, bursites, tendinites, dor pós-operatória, espondilite aquilosa (Reynolds, 1996).

Comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco só-

dico 50mg estão entre os quinze medicamentos mais vendidos no mercado farmacêutico nacional (Mortelo, 2004). No Brasil, existem cerca de 53 especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico na forma de comprimidos gastro-resistentes (Dicionário..., 2003).

Em vista do grande número de especialidades farmacêuticas comercializadas com a mesma substância ativa e dosagem, espera-se que esses produtos apresentem eficácia terapêutica e segurança equivalentes, independente da marca ou laboratório produtor (Storpiris *et al.*, 1999; Villanova *et al.*, 1999).

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, definida como o grau e a velocidade com que uma substância ativa ou entidade terapêutica é absorvida a partir da forma farmacêutica e se torna disponível no local de ação (Prista *et al.* 1995).

Como a absorção depende da quantidade de fármaco solúvel, características de dissolução adequadas são

Recebido em 08/3/2005

<sup>1</sup>Fundação Ezequiel Dias; <sup>2</sup>Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais.

consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados (Chow & Ki, 1997). Se a velocidade de dissolução for inferior à de absorção, a liberação passa a ser um fator limitante da absorção e modifica cineticamente a 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 & Wouessidjewe, 1990).

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.* 1998; Pillay & Fassihi, 1998; Reis, 1998).

Diante do exposto o presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade e comparar os perfis de dissolução do medicamento referência e de especialidades farmacêuticas comercializadas no Brasil, sob a forma de comprimidos gastro-resistentes contendo diclofenaco sódico na dosagem de 50mg.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Material

#### • Especialidades farmacêuticas

Foram avaliadas seis especialidades farmacêuticas, sob a forma de comprimidos gastro-resistentes, contendo 50mg de diclofenaco sódico: três medicamentos similares (A, B, C), dois genéricos (D, E) e quatro lotes do medicamento referência Voltaren® (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>), totalizando 09 amostras distintas.

#### • Substâncias químicas de referência

As substâncias químicas de referência da Farmacopéia Americana diclofenaco sódico (lote H) e 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona (lote G), foram utilizadas para preparar as soluções padrão e de resolução.

#### • Reagentes

Metanol grau cromatográfico, Mallinckrodt; ftalato de dietila P.A., Riedel de Haën; ácido fosfórico P.A., Synth; fosfato monobásico de sódio P.A., Vetec; fosfato tribásico de sódio P.A., Cinética.

#### • Equipamentos

Banho de ultra-som, Branson, modelo 1210; balança analítica de 0,1mg de precisão, Sartorius, modelo MC 410 S; balança analítica de 0,01mg de precisão, Sartorius, modelo BP 211 D; cromatógrafo a líquido, Shimadzu, modelo Class VP, equipado com injetor automático e detector ultravioleta-visível; sistema para ultrapurificação de água, Easy-pure, modelo 07031; dissolutor, Erweka, modelo DT 12 R; desintegrador,

Erweka, modelo ZT 33; durômetro, Erweka, modelo TB 24; potenciômetro, Digimed, modelo DMPH - 2; espectrofotômetro, Hitachi, modelo U - 2001.

### Métodos

#### • Avaliação da qualidade dos comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg

Os medicamentos similares e genéricos foram analisados, comparativamente, com o medicamento referência, quanto às características organolépticas (aspecto e odor) e quanto aos testes constantes na monografia, *Diclofenaco Sódico Comprimidos*, da Farmacopéia Brasileira, quarta edição (F. Bras. IV), Fascículo 3 (Farmacopéia..., 1988-2003): identificação, determinação de peso, desintegração, uniformidade de doses unitárias, dissolução e substâncias relacionadas. Embora não conste da monografia, o teste de dureza também foi realizado, segundo o método geral da F. Bras. IV. Para o doseamento foram utilizados os métodos A (espectrofotometria no ultravioleta) e B (cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE) descritos na monografia. Os resultados obtidos com os dois métodos foram comparados pela análise de variância (ANOVA).

#### • Condições cromatográficas

Utilizou-se coluna cromatográfica Betasil® (C8) com 4,6mm x 150mm de dimensões e 5µm de diâmetro de partícula. As soluções analíticas e a fase móvel foram, previamente, filtradas em filtro de celulose regenerada de porosidade de 0,45µm (Millipore®). A fase móvel foi constituída por metanol e tampão fosfato pH 2,5 (70:30); volume de injeção de 50µL, fluxo de 1,0mL/mim. e detecção no ultravioleta em 254nm. As amostras foram preparadas em diluente composto por 70 partes de metanol e 30 de água, de modo a obter concentrações de 7,5µg/mL para soluções padrão e amostra, de 4µg/mL para a solução padrão do produto de degradação e de 750µg/mL para a solução amostra utilizada para determinação da pureza cromatográfica.

#### • Similaridade e perfil de dissolução

O perfil de dissolução de cada medicamento foi realizado nas condições do teste de dissolução da monografia da Farmacopéia Brasileira, considerando-se seis unidades, individualmente. Após duas horas em ácido clorídrico 0,1M os comprimidos foram transferidos para as cubas contendo tampão fosfato pH 6,8. Alíquotas de 10mL foram retiradas em 5, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos, filtradas em filtros de celulose regenerada (0,45µm) e transferidas para balões volumétricos de 25mL, completando-se os volumes com tampão pH 6,8. As absorvâncias das soluções foram determinadas em 276nm. Após cada coleta fez-se a reposição com igual volume de meio.

Os perfis de dissolução foram traçados a partir das porcentagens de cedência em cada intervalo de tempo.

Para se comparar os perfis de dissolução dos medicamentos similares e genéricos, em relação ao referência, foram calculados, a partir das cedências médias (n = 6) em cada intervalo de tempo, os fatores de diferença (f<sub>1</sub>) e de similaridade (f<sub>2</sub>), propostos por Moore & Flanner (1996).

Foi levado em conta, nos cálculos, apenas um ponto após 85% de dissolução (Shah *et al.*, 1995). Determinou-se, ainda, a eficiência de dissolução (ED%) das formulações, pela medida das áreas sob a curva dos perfis de dissolução obtidos para cada produto (Khan, 1975). Os resultados obtidos foram avaliados estatisticamente pelo método ANOVA.

## RESULTADOS

### • Avaliação da qualidade dos medicamentos do mercado

Na avaliação das características organolépticas dos diferentes produtos, não foi detectada nenhuma alteração em relação ao aspecto e ao odor dos comprimidos. Os lotes do medicamento referência e do genérico D, apresentaram cor pardo-alaranjada; o similar C e o genérico E, cor alaranjada; e os similares A e B, cor vermelha.

Os valores de peso médio dos lotes dos medicamentos testados foram bem diferenciados (Tabela I). Porém, todos os lotes cumpriram com a especificação da F. Bras. IV, quanto à uniformidade de peso (variação individual de +7,5% para comprimidos revestidos, com peso médio entre 150,0 e 300,0mg).

De uma maneira geral, todos os lotes apresentaram valores de dureza (Tabela I) bem acima do mínimo aceitável pela F. Bras. IV (3 kgf).

A Tabela II apresenta os resultados dos testes de desintegração e de dissolução obtidos para os medicamentos referência, similares e genéricos.

Em relação ao teste de desintegração, todos os produtos cumpriram com os requisitos da etapa ácida, não tendo sido observado, após uma hora em ácido clorídrico 0,1M, qualquer sinal de desintegração ou de alteração das unidades testadas. Entretanto, os comprimidos do medicamento similar A não cumpriram com os requisitos da etapa tamponada uma vez que nenhuma das 6 unidades testadas se desintegrou no tempo máximo de 45 minutos em tampão fosfato pH 6,8.

No teste de dissolução, todos os lotes do medicamento referência, o similar C e os dois genéricos cumpriram com os requisitos da monografia, na primeira fase do teste, realizada com 6 unidades. No entanto, os genéricos D e E passaram no teste somente após a realização da terceira e segunda fases, respectivamente. Em ambos, as unidades com os menores valores de cedência na etapa tamponada do teste apresentaram, após as 2 horas de contato prévio com o meio ácido, alterações no aspecto como intumescimento e aparecimento de trincas no filme de revestimento.

Os similares A e B não apresentaram cedência satisfatória na etapa tamponada. O resultado obtido para o similar A foi, de certa forma, esperado, uma vez que já havia apresentado problemas no teste de desintegração.

Os resultados dos testes de substâncias relacionadas, uniformidade de conteúdo e doseamento por espectrofotometria no ultravioleta e por CLAE são apresentados na Tabela III.

Em relação ao teste de substâncias relacionadas, não foi detectada a presença de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona ou de

qualquer outra impureza em nenhuma das amostras analisadas.

Os resultados para o teste de uniformidade de conteúdo e os valores de teor encontrados para todas as amostras foram satisfatórios e com valores próximos de 100% do valor rotulado de diclofenaco sódico (50mg por comprimido), independente do método empregado. Os resultados obtidos por espectrofotometria na ultravioleta e por CLAE não apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o nível de significância de 0,01, quando submetidos à análise de variância ( $F_{\text{observado}} = 2,52$ ;  $F_{\text{crítico}} = 8,53$ ).

### • Determinação da similaridade e da eficiência de dissolução

A Figura 1 apresenta os perfis de dissolução na etapa tamponada dos 4 lotes do medicamento referência. Os valores dos fatores de diferença ( $f_1$ ), similaridade ( $f_2$ )

TABELA I  
Peso médio e dureza dos lotes dos medicamentos referência, similares e genéricos, realizados conforme descrito nos métodos gerais da F. Bras. IV

Testes	Peso médio (mg)	Dureza média
	(n = 20)	(n = 10)
Especificações	*	No mínimo 3 kgf
Lote R <sub>1</sub>	217,30	14,88
Lote R <sub>2</sub>	218,72	17,5
Lote R <sub>3</sub>	215,07	16,80
Lote R <sub>4</sub>	209,63	12,30
Similar A	186,90	11,38
Similar B	297,30	> 15
Similar C	154,10	9,00
Genérico D	233,96	10,00
Genérico E	283,63	13,65

TABELA II  
Resultados dos testes de desintegração e de dissolução dos lotes dos medicamentos referência, similares e genéricos, segundo a F. Bras. IV

Testes	Desintegração meio ácido	Desintegração tampão pH 6,8	Dissolução HCl 0,1 M	Dissolução tampão pH 6,8
Especificações	Nenhuma unidade se desintegra após 1 hora em HCl 0,1 M	Todas as unidades se desintegram após 45 minutos em pH 6,8	Máximo de 10% por unidade após 2 horas	Mínimo de 80% (T+5%) por unidade após 45 minutos
Lote R <sub>1</sub>	De acordo	19 min.	De acordo	90,49 - 99,19
Lote R <sub>2</sub>	De acordo	18 min.	De acordo	91,34 - 98,54
Lote R <sub>3</sub>	De acordo	17 min.	De acordo	82,90 - 99,06
Lote R <sub>4</sub>	De acordo	17 min.	De acordo	97,22 - 100,03
Similar A	De acordo	> 45 min.	De acordo	3,37 - 3,79
Similar B	De acordo	12 min.	De acordo	18,15 - 80,35
Similar C	De acordo	12 min.	De acordo	86,43 - 95,25
Genérico D	De acordo	23 min.	De acordo	57,38 - 95,27*
Genérico E	De acordo	21 min.	De acordo	73,78 - 91,42**

\* após fase 3 (24 unidades testadas); \*\* após fase 2 (12 unidades testadas)

**TABELA III**

Resultados dos testes de substâncias relacionadas, uniformidade de conteúdo, doseamento por CLAE e por espectrofotometria no ultravioleta (UV), dos lotes do medicamento referência, similares e genéricos

Testes	Substâncias relacionadas	Uniformidade de conteúdo	Doseamento CLAE (n = 3)	Doseamento espectrofotometria UV (n = 3)
Especificações	Máximo 0,5%	85 a 115% VR e DPR ≤ 6%	90 a 110% VR ± e.p.m.	90 a 110% VR ± e.p.m.
Lote R <sub>1</sub>	De acordo	98,99 a 113,31 DPR = 3,99	100,10 ± 0,37	99,45 ± 0,25
Lote R <sub>2</sub>	De acordo	92,90 a 111,98 DPR = 5,47	98,56 ± 0,51	99,21 ± 0,81
Lote R <sub>3</sub>	De acordo	104,97 a 113,38 DPR = 3,32	101,06 ± 0,48	100,17 ± 0,95
Lote R <sub>4</sub>	De acordo	103,08 a 107,61 DPR = 3,89	100,71 ± 0,79	101,02 ± 0,49
Similar A	De acordo	98,53 a 109,88 DPR = 2,58	100,65 ± 0,06	101,71 ± 0,14
Similar B	De acordo	97,02 a 105,14 DPR = 3,36	100,95 ± 0,22	102,50 ± 0,11
Similar C	De acordo	95,02 a 100,40 DPR = 2,58	97,30 ± 0,60	101,34 ± 0,22
Genérico D	De acordo	96,10 a 101,10 DPR = 1,56	94,6 ± 0,80	99,37 ± 0,18
Genérico E	De acordo	96,95 a 100,55 DPR = 1,13	98,40 ± 1,6	99,38 ± 0,78

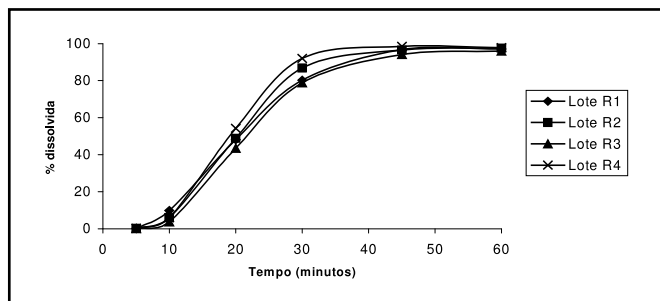


FIG. 1 - Perfis de dissolução de quatro lotes do medicamento referência em tampão fosfato pH 6,8 (n = 12).

e eficiência de dissolução (ED%) são apresentados na Tabela IV, sendo que, para efeito de cálculo, considerou-se como referência o lote R1. Neste modelo, um medicamento pode ser considerado equivalente ao medicamento referência, se o valor encontrado para ( $f_1$ ) for menor ou igual a 15% e o de ( $f_2$ ) for maior ou igual a 50% (Moore & Flanner, 1996).

Pela análise de variância (ANOVA) verificou-se que os valores de eficiência de dissolução (ED%) obtidos a partir de 6 comprimidos de cada lote do medicamento referência, não apresentavam diferenças estatisticamente significativas para  $p < 0,05$  ( $F_{\text{observado}} = 2,56$ ;  $F_{\text{crítico}} = 3,09$ ).

Uma vez comprovada a equivalência entre os lotes do medicamento referência, apenas o lote R1 foi utilizado nos estudos comparativos subsequentes.

A análise comparativa visual dos perfis de dissolu-

**TABELA IV**

Fatores de diferença ( $f_1$ ), de similaridade ( $f_2$ ) e eficiência de dissolução entre os lotes do medicamento referência (n = 12)

Amostras	Fator de diferença (%)	Fator de similaridade (%)	Eficiência de dissolução (%)
Lote R <sub>1</sub>	*	*	67,94
Lote R <sub>2</sub>	1,20	74,16	68,86
Lote R <sub>3</sub>	4,71	72,79	65,10
Lote R <sub>4</sub>	0,39	70,72	68,71

\* Lote referência

**TABELA V**

Fatores de diferença ( $f_1$ ), de similaridade ( $f_2$ ) e eficiência de dissolução entre os medicamentos similares, os genéricos e o medicamento referência, lote R<sub>1</sub> (n = 12)

Amostras	Fator de diferença (%)	Fator de similaridade (%)	Eficiência de dissolução (%)
Lote R <sub>1</sub>	*	*	67,94
Similar A	96,09	9,31	2,57
Similar B	37,59	25,57	39,85
Similar C	14,29	40,33	75,37
Genérico D	40,10	26,15	39,63
Genérico E	15,39	43,94	56,00

\* Lote referência

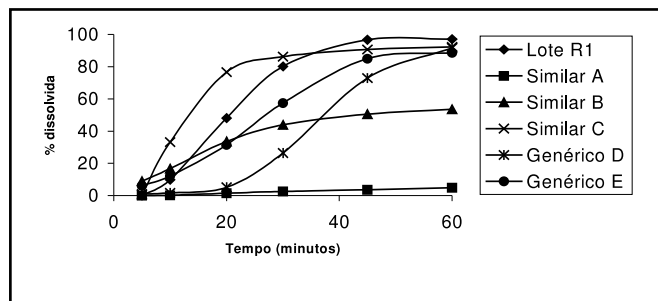


FIG. 2 - Perfis de dissolução, em tampão fosfato pH 6,8, do medicamento referência (lote R1), dos similares (A, B e C) e dos dois genéricos (D e E).

ção (Figura 2) e dos dados da Tabela V permitiram deduzir que os lotes dos medicamentos analisados não apresentaram equivalência em relação ao medicamento referência. Observou-se, ainda, grande discrepância entre os valores de ED% dos medicamentos analisados.

## DISCUSSÃO

### • Avaliação da qualidade dos medicamentos do mercado

Os comprimidos testados apresentaram heterogeneidade na apresentação, sendo que cada fabricante utilizou revestimento com coloração diferente, sugerindo necessidade de padronização, principalmente quando se trata de medicamentos genéricos.

Em relação aos testes físicos de uniformidade de peso e dureza, os resultados indicam que houve con-

trole adequado dos processos produtivos de compressão e revestimento, o que assegura resistência mecânica satisfatória aos comprimidos e minimiza o risco de ausência da resposta terapêutica desejada ou a exacerbação dos efeitos tóxicos em função variabilidade teor do fármaco em cada unidade.

De um modo geral, os comprimidos similares e referências testados apresentaram problemas ao serem submetidos aos testes de desintegração e, principalmente, ao teste de dissolução. Estudos realizados por Sheu *et al.* (1992) e Ho *et al.* (1997) demonstraram a influência do pH ácido do meio, na diminuição da velocidade de dissolução de comprimidos de Voltaren® SR (liberação controlada). Os autores formularam a hipótese de que o contato prévio do meio ácido com o diclofenaco sódico, levaria à ocorrência de deposição de uma camada da forma ácida do fármaco na superfície do núcleo que, apresentando menor solubilidade em tampão pH 6,8, prejudicaria a sua cedência final. Este comportamento foi confirmado por Castro (2000) a partir da realização de espectros no infravermelho do diclofenaco sódico após contato com o meio ácido e, posteriormente, tampão pH 6,8. As evidências relatadas acima chamam a atenção para a importância de se utilizar um revestimento que garanta total proteção do núcleo na etapa ácida do teste de dissolução.

A conformidade dos resultados do ensaio de substâncias relacionadas (Tabela III) indica pureza adequada, compatibilidade química entre os componentes de cada formulação e manutenção da estabilidade das amostras analisadas.

Todos os lotes testados apresentaram valores de uniformidade de conteúdo e teor próximos a 100% do valor rotulado mostrando que a tecnologia de produção utilizada proporcionou, para todos os medicamentos, homogeneidade de distribuição do diclofenaco sódico nos comprimidos.

O método de doseamento por espectrofotometria no ultravioleta apresentou resultados que não diferiram estatisticamente do método cromatográfico, confirmando que os dois métodos de doseamento constantes na monografia de comprimidos de diclofenaco sódico da Farmacopéia Brasileira podem ser usados indistintamente, para as formulações estudadas, independentemente do fabricante.

#### • Determinação da similaridade e da eficiência de dissolução

A semelhança entre os perfis de dissolução dos diferentes lotes do medicamento referência indicam um mesmo padrão de liberação do diclofenaco sódico (Figura 1). Sendo que esta homogeneidade de comportamento foi confirmada pelo cálculo dos fatores de diferença ( $f_1$ ) e de similaridade ( $f_2$ ) (Tabela IV).

A aplicação do fator  $f_1$  permite estimar a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta, correspondendo a uma medida do erro relativo entre os mesmos. Já o fator  $f_2$  estabelece uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (Moore & Flanner, 1996).

Os similares A e B mostraram acentuada deficiência na liberação do fármaco apresentando unidades com valores de cedência inferiores ao preconizado pelo tes-

te de dissolução ( $Q=75\%$ , em 45 minutos). A maior taxa de cedência durante os primeiros 30 minutos do teste foi obtida a partir do similar C, o qual cumpriu com os requisitos do teste de dissolução (a cedência variou de 86,43% a 95,25%, ao final de 45 minutos), mas não apresentou similaridade com o medicamento referência. O mesmo comportamento foi observado para os genéricos D e E, que passaram no teste de dissolução apenas após a terceira e segunda fases, respectivamente, e não apresentaram similaridade em relação ao medicamento referência.

Os resultados obtidos demonstraram, como esperado, que o teste de dissolução, com 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.

## CONCLUSÕES

Os 4 lotes do medicamento referência cumpriram com todos os parâmetros farmacopéicos de qualidade e apresentaram similaridade entre os perfis de dissolução na etapa tamponada. Dos medicamentos avaliados, o similar C e os dois genéricos, D e E, cumpriram com todos os requisitos da monografia da Farmacopéia Brasileira. Os comprimidos do similar A não cumpriram com os requisitos da etapa em tampão pH 6,8 dos testes de desintegração e dissolução, enquanto que o similar B não cumpriu com os requisitos da etapa em tampão pH 6,8 do teste de dissolução. Os valores obtidos para eficiência de dissolução, fator de similaridade ( $f_2$ ) e fator de diferença ( $f_1$ ) indicaram que os lotes dos medicamentos similares (A, B, C) e genéricos (D, E) não demonstraram equivalência farmacêutica em relação ao medicamento referência.

## 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.*, Amsterdam, v.17, p.811-822, 1998.
2. Brossard, C.; Wouessidjewe, D. Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération ralentie. *STP Pharma*, Paris, v.6, n.10, p.728-741, 1990.
3. Castro, W. V. *Desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50 mg*: estudos de similaridade, cinética de dissolução e estabilidade. 2000. 155f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
4. Catalano, A. M. Worldwide safety experience with diclofenac. *Am. J. Med.*, Newton, MA, v.80, p.81-87, 1986. Supplement 4B.
5. Chow, S.; Kl, F. Y. C. Statistical comparison between dissolution profiles of drug products. *J. Biopharm. Stat.*, New York, v.7, n.2, p.241-258, 1997.
6. Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2003/04. 32ª ed. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas, 2003. p.104.
7. Farmacopéia brasileira. 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988-2003. Parte II, Fascículo 3, p.144.1.
8. Fda. 1988 Product approvals, an FDA annual report, apr., 1989. Disponível em: <<http://www.fda.gov:80/bbs/topics/CONSUMER/CON0292d.html>>. Acesso em: 17 nov. 2004.
9. Ho, H.; Liu, C.; Lin, H.; Sheu, M. The development of matrix tablets

- for diclofenac sodium based on an empirical *in vitro* and *in vivo* correlation. *J. Control. Release*, Amsterdam, v.49, p.149-156, 1997.
- 10 - Khan, K. A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.27, p.48-49, 1975.
11. Moore, J. W.; Flanner, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Tech.*, Washington, v.20, n.6, p.64-74, 1996.
12. Mortelo, C. A indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em: < [http://www.amcham.com.br/download/informativo2004-10-21m\\_arquivo](http://www.amcham.com.br/download/informativo2004-10-21m_arquivo) > Acesso em: 01 mar. 2005.
13. Pillay, V.; Fassih, R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *J. Control. Release*, Amsterdam, v.55, p.45-55, 1998.
14. Prista, L. N.; Alves, A. C.; Morgado, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.3.
15. Reis, A. M. M. Estudo da disponibilidade *in vitro* de carbonato de cálcio comprimidos. 1998. 192f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1998.
16. Reynolds, J. E. F. (Ed.). *Martindale the extra pharmacopoeia*. 31. ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. 2739p.
17. Sallmann, A. R. The history of diclofenac. *Am. J. Med.*, Newton, MA, v.80, p.29-33, 1986. Supplement 4B.
18. Shah, V. P.; Tsong, Y.; Sathe, P.; LIU, J. *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of similarity factor,  $f_2$ . *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.6, p.889-896, 1998.
19. Sheu, M.; Chou, H.; Kao, C.; Liu, C.; Sokoloski, T. D. Dissolution of diclofenac sodium from matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 85, p 57-63, 1992.
20. 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.*, São Paulo, v.35, n.1, p.1-12, 1999.
21. Villanova, J. C. O.; Brandão, M. A. F.; Reis, J. E. P.; Macêdo, A. B. J.; Pinho, J. J. R. G. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.87-93, 1999.

---

*Endereço para correspondência*

Lígia Maria Moreira de Campos  
Departamento de Produtos Farmacêuticos  
Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais  
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Pampulha  
31270-901 - Belo Horizonte – MG – Brasil  
E-mail: [ligiammc@farmacia.ufmg.br](mailto:ligiammc@farmacia.ufmg.br)