



## Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução

### Comparative study of solid oral preparations containing carbamazepine: test and dissolution profile

Recebido em 10/04/2012

Aceito em 03/10/2012

Michele Campos Alves<sup>1</sup>, Hudson Caetano Polonini<sup>1</sup>, Urias Pardócimo Vaz<sup>1</sup>, Anderson de Oliveira Ferreira<sup>2</sup> & Marcos Antônio Fernandes Brandão<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>2</sup>Ortofarma - Laboratório de Controle de Qualidade, 36120-000, Matias Barbosa, MG, Brasil

#### RESUMO

O presente trabalho teve como principal objetivo comparar a qualidade de preparações orais sólidas contendo carbamazepina na dosagem de 200 mg, através do Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo. Foram incluídos no estudo dois lotes de cada fabricante para os medicamentos de referência (R1 e R2), genérico (G1 e G2) e similar (S1 e S2) e dois lotes de cápsulas manipuladas (M1 e M2). As propriedades físico-químicas foram avaliadas quanto ao peso médio, teor de fármaco, teste de dissolução, perfil de dissolução e eficiência de dissolução. Em seguida, foram considerados os valores calculados do fator de semelhança ( $f_2$ ) para o perfil de dissolução comparativo da forma farmacêutica comprimido. De acordo com os resultados obtidos, verificou-se que lotes testados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Todos os lotes testados, exceto G2, apresentaram maior eficiência de dissolução que os lotes do medicamento de referência. Pelos resultados obtidos, o lote G2 não apresentou equivalência farmacêutica ao medicamento de referência.

**Palavras-chave:** Carbamazepina, Controle de Qualidade, Dissolução

#### ABSTRACT

This study aimed to compare the quality of solid oral preparations containing carbamazepine in the dosage of 200 mg, using the Study of Comparative Dissolution Profile. The study included two lots of each manufacturer for the reference drug (R1 and R2), generic (G1 and G2) and similar (S1 and S2) and two lots of compounded capsules (M1 and M2). The physicochemical properties were evaluated for the mean weight, drug content, dissolution test, dissolution profile and dissolution efficiency. After that, values of similarity factor ( $f_2$ ) were calculated and considered for the comparative dissolution profile of the tablet dosage form. Results showed that the tested lots were in accordance with specifications established by Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. All tested lots, except G2, showed higher dissolution efficiency than the lots of the reference product. Results showed that the lot G2 was not pharmaceutically equivalent to the reference drug.

**Keywords:** Carbamazepine, Quality Control, Dissolution

#### INTRODUÇÃO

A carbamazepina (CZP) (Figura 1) é um fármaco que começou a ser comercializado na década de 60. Atualmente, é utilizada no tratamento da epilepsia e no auxílio do tratamento da depressão, do transtorno bipolar e da neuralgia do trigêmio (Pearce et al., 2008), sendo

comercializada no Brasil por vários fabricantes, apresentando-se nas formas de genéricos e/ou similares.

A CZP pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo praticamente insolúvel em água

\* Contato: Marcos Antônio Fernandes Brandão, Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Rua José Lourenço Kelmer, s/n, Campus Universitário, CEP: 36036-900, Juiz de Fora, MG, Brasil, Telefone: +55 (32) 2102 3105, fax: +55 (32) 2102-3809, E-mail: marcosbrand2012@gmail.com

(~ 113 mg mL<sup>-1</sup> a 25°C), com uma biodisponibilidade oral dependente de sua dissolução. Sua absorção gastrointestinal é lenta e irregular (Dong et al., 2007), podendo diferir significativamente entre diferentes formulações. Há relatos de perda do controle das crises convulsivas e ocorrência de efeitos adversos quando um produto de liberação imediata é trocado por outro (Mittapalli et al., 2008).

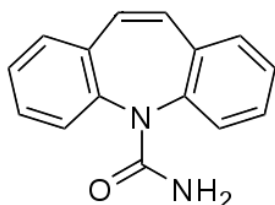


Figura 1. Estrutura química da carbamazepina (CZP, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O)

Além disso, a CZP também apresenta baixo índice terapêutico, dificultando o ajuste de doses para os pacientes. Isto é particularmente importante para a farmácia magistral, uma vez que, de acordo com o anexo II da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 67, de 8 de outubro de 2007, a manipulação das substâncias de baixo índice terapêutico, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, deve ser realizada apenas após a solicitação de inspeção à Vigilância Sanitária local. Esta deve avaliar se a farmácia atende aos requisitos das Boas Práticas de Manipulação de Substâncias de Baixo Índice Terapêutico e deve exigir da farmácia a comprovação da qualidade da formulação por meio do perfil de dissolução (Brasil, 2007).

Diversos fatores podem influenciar na biodisponibilidade oral de um fármaco. Para que este atinja a circulação sistêmica, um número de processos deve ocorrer, incluindo sua desintegração e dissolução através da difusão nos fluidos gastrointestinais, permeação na membrana mucosa e absorção para o sangue ou linfa. Dentre todos os fatores, a solubilidade em água é o mais importante, podendo ser avaliado pelos ensaios de dissolução (Gidal, 2009).

O estudo de dissolução é considerado uma etapa crítica para a avaliação da qualidade do medicamento. Não é aceitável que qualquer forma de dosagem oral sólida seja desenvolvida, fabricada ou controlada sem o mesmo (Hanson & Gray, 2005). O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia do fármaco, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob algumas condições experimentais descritas (Farmacopeia Brasileira, 2010). Já o perfil de dissolução é obtido através da quantificação de fármaco dissolvido em várias amostras do meio de dissolução, coletadas em intervalos de tempo previamente estabelecidos. O perfil permite a determinação da eficiência do processo, sendo considerada uma técnica rápida e barata quando comparada à avaliação de formas sólidas em testes clínicos. Assim, as características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação podem ser avaliadas (Aguiar et al., 2005; Kohler et al., 2009).

Para se realizar estudos *in vitro*, utiliza-se o Estudo de Equivalência Farmacêutica, termo utilizado em casos de pré-registro, no qual são avaliados os mesmos lotes que serão analisados pela bioequivalência. Em casos de pós-registro é aplicado o termo Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo. Neste, são avaliados os parâmetros físico-químicos farmacopeicos e os cálculos do fator de semelhança (f<sub>2</sub>) entre as curvas dos perfis do medicamento de referência e do medicamento teste (Brasil, 2010). O estudo permite: obter a aprovação de registro do medicamento, selecionar formulações durante o desenvolvimento farmacotécnico e avaliar a estabilidade e o efeito de algumas alterações em produtos já presentes no mercado. Pode ser usado também como ferramenta no controle de qualidade lote a lote e para estabelecer semelhança entre formulações (Bortoluzi & Laporta, 2008).

Desta forma, o estudo de dissolução mostra-se como ferramenta indispensável para avaliar a qualidade de preparações presentes no mercado contendo CZP, considerando-se as características anteriormente descritas deste fármaco. Sendo assim, o presente trabalho teve como principal objetivo comparar a qualidade de preparações orais sólidas contendo CZP na dosagem de 200 mg, utilizando o Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Todas as etapas analíticas foram realizadas na Ortofarma, Laboratório de Controle de Qualidade, Matias Barbosa, Minas Gerais, Brasil, e no laboratório do Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica, NIQUA - UFJF.

### Reagentes e equipamentos

Os seguintes reagentes foram utilizados: laurilsulfato de sódio grau analítico (Deg, São Paulo, Brasil) e metanol grau UV (Neon, São Paulo, Brasil). Os ensaios foram realizados utilizando-se CZP (Deg, São Paulo, Brasil), com pureza calculada de 99,58% (n = 6, utilizando padrão primário da Farmacopeia Brasileira de potência = 99,60%). Os comprimidos de CZP 200 mg utilizados foram adquiridos em farmácias e drogarias da cidade de Juiz de Fora - MG, e foram designados como lotes R1 e R2 (referência - Tegretol<sup>®</sup>), G1 e G2 (genéricos) e S1 e S2 (similares). As cápsulas foram manipuladas utilizando-se a mesma concentração de fármaco, cápsulas número 0 branca/ branca (Deg, São Paulo, Brasil) e a seguinte preparação de excipientes, segundo Ferreira (2010): laurilsulfato de sódio (Deg, São Paulo, Brasil), 2,0%; glicolato sódico de amido (Henrifarma, São Paulo, Brasil), 8,0%; dióxido de silício coloidal (Henrifarma, São Paulo, Brasil), 0,8%; lactose mono-hidratada malha 200 (Deg, São Paulo, Brasil); celulose microcristalina (Deg, São Paulo, Brasil) (3:1 p/p), quantidade suficiente para (qsp) 100,0%. Os lotes magistrais foram designados de M1 e M2.

Os espectros de absorção na região do ultravioleta foram obtidos em espectrofotômetro Cary 50 Probe (Varian, Palo Alto, EUA), com espectro de absorção de 190-1100 nm, equipado com sonda de fibra óptica e células de quartzo de caminho óptico igual a 1,0 cm. Os ensaios de dissolução

foram realizados em um dissolutor modelo 299 (Nova Ética, São Paulo, Brasil). Outros equipamentos utilizados foram: balança analítica eletrônica modelo AY 220 (Shimadzu, Kyoto, Japão) e banho ultrassônico (Cristófoli, Campo Mourão, Brasil). Todas as vidrarias utilizadas foram calibradas segundo a Rede Brasileira de Calibração.

## Métodos

### Determinação do peso médio

Utilizaram-se método e critérios da Farmacopeia Brasileira (2010) (critérios de aceitação: variação de peso de  $\pm 5\%$  para comprimidos e de  $\pm 7,5\%$  para cápsulas).

### Doseamento

O conteúdo de 20 comprimidos ou 20 cápsulas magistrais foi utilizado. Estas foram abertas e os comprimidos foram triturados em gral e homogeneizados. A partir de uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de CZP, foram realizadas sucessivas diluições em metanol, obtendo-se uma solução com concentração final de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ . A absorvância desta solução foi lida em 285 nm, utilizando-se metanol como branco. O teor foi calculado utilizando-se a absorvância específica  $A_{(1\%, 1 \text{ cm})} = 490$ . Utilizou-se como critério de aceitação a faixa entre 92,0% e 108,0% da quantidade de CZP declarada (Farmacopeia Brasileira, 2010).

### Teste de dissolução

O teste de dissolução foi realizado com seis unidades de cada lote, seguindo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (2010): meio de dissolução laurilsulfato de sódio 1% (900 mL/ cuba), temperatura ( $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ), aparato de agitação de pás a 75 rpm, tempos de 15 e 60 minutos para coleta e comprimento de onda de 285 nm para a leitura das amostras. A cada tempo especificado, uma alíquota de 10 mL foi coletada, filtrada em papel de filtro quantitativo e diluída em meio de dissolução até a concentração de trabalho ( $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). A concentração de CZP foi determinada por espectrofotometria, utilizando-se o meio de dissolução como branco.

O procedimento para a avaliação das cápsulas foi o mesmo empregado nos ensaios com os comprimidos, salvo a utilização de âncoras de aço inoxidável durante a dissolução. A presença de âncoras permite envolver as unidades na presença do aparato pá para que não flutuem no meio (Hanson & Gray, 2005). Dessa forma, o método farmacopeico foi adaptado para sua análise, uma vez que não existe método específico para a forma farmacêutica cápsula.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), devem estar dissolvidos não menos que 45% e não mais que 75% da quantidade de CZP declarada no tempo de 15 minutos e não menos que 75% (Q) no tempo de 60 minutos.

Para cálculo da quantidade de fármaco dissolvida, utilizou-se a equação da reta gerada a partir da curva analítica construída. Para tanto, uma solução estoque foi preparada na concentração de  $250 \mu\text{g mL}^{-1}$ , diluindo-se uma quantidade adequada de padrão em laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), com adição prévia de metanol (1% do volume), garantindo assim a sua solubilização. A partir desta, foram obtidas soluções nas concentrações de 10, 15,

20, 25 e  $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ , sendo realizadas em triplicata, preparadas em dias e horários diferentes. A aplicabilidade da curva e a linearidade do método foram avaliadas estatisticamente através de análise de variância (ANOVA).

### Perfil de dissolução

Na realização dos perfis foram adotados os mesmos parâmetros descritos no teste de dissolução. Os tempos utilizados para a coleta das alíquotas foram de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos ( $n = 12$  comprimidos ou cápsulas/lote). Durante toda a dissolução o volume do meio foi reposto, à temperatura controlada.

### Análise comparativa do perfil de dissolução

Os resultados dos perfis foram avaliados pelo Método Modelo Independente Simples, calculando-se o fator de semelhança (f2) entre as curvas dos perfis através da equação 1:

$$f2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100$$

eq. 1

na qual,  $n$  = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo;  $Rt$  = valor de porcentagem dissolvida no tempo  $t$ , obtido com o medicamento de referência; e  $Tt$  = valor de porcentagem dissolvida do medicamento teste no tempo  $t$ . A semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando os valores de  $f2$  se apresentarem entre 50 e 100 (Brasil, 2010).

A eficiência de dissolução (ED %) foi calculada a partir do perfil de dissolução, através do método dos trapézios (soma da área de todos os trapézios), utilizando a equação 2.

$$ED = \frac{ASC_{(0-60)}}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

eq. 2

A equação considera a razão entre a área sob a curva de dissolução no intervalo de tempo compreendido entre zero e 60 minutos ( $ASC_{0-60\text{minutos}}$ ) e a área total do retângulo ( $ASC_{TR}$ ), definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 60 minutos).

## RESULTADOS

A determinação do peso médio não apresentou nenhum lote com valores acima ou abaixo dos limites de variação permitidos (Tabela 1). Portanto, as variações nas unidades de cada amostra atenderam às especificações da Farmacopeia Brasileira e estão em conformidade com as mesmas. Os valores do coeficiente de variação são baixos, indicando pouca variabilidade dos dados em relação à média, mostrando lotes homogêneos.

A Tabela 2 apresenta os resultados da análise de teor de CZP nas amostras, assim como a diferença de teor entre os lotes de referência e os lotes dos medicamentos genérico, similar e magistral. Os resultados dos produtos analisados encontram-se em conformidade com o preconizado em sua monografia. A diferença de teor da substância ativa entre os medicamentos testados e os de referência não foi superior a 5%. Dessa forma, os medicamentos de mesma

forma farmacêutica (comprimidos) estão de acordo com o critério exigido para o estudo de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo, recomendado pela RDC n. 31.

A curva analítica construída gerou a equação da reta  $y (\pm 0,0146) = 0,0480 (\pm 0,0005)x + 0,0124 (\pm 0,0113)$ . A análise da regressão linear demonstrou um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) muito próximo da unidade (0,9984), o que sugere a linearidade do método.

A análise dos dados pela análise de variância (ANOVA) (Tabela 3) permite afirmar, com 95% de confiança, que o modelo é linear e está bem ajustado na faixa de concentração estudada. Isso garante a eficiência e a confiabilidade da curva com relação aos cálculos de dissolução, sendo estes aplicados de modo seguro e confiável analiticamente.

**Tabela 1.** Variação de peso dos lotes de CZP testados  
CV= coeficiente de variação

| Lotes | Peso médio (mg)<br>(Limite de variação) | Maior peso encontrado<br>(mg) | Menor peso encontrado<br>(mg) | CV (%) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| R1    | 297,85<br>(312,74 a 282,95)             | 302,00                        | 294,00                        | 0,80   |
| R2    | 298,29<br>(313,20 a 283,37)             | 301,60                        | 293,90                        | 0,70   |
| G1    | 359,76<br>(377,74 a 341,77)             | 372,30                        | 348,50                        | 1,95   |
| G2    | 351,99<br>(369,59 a 334,39)             | 358,00                        | 343,10                        | 1,22   |
| S1    | 283,84<br>(298,03 a 269,65)             | 290,10                        | 279,70                        | 0,87   |
| S2    | 282,29<br>(296,40 a 268,17)             | 288,40                        | 278,50                        | 1,07   |
| M1    | 618,56<br>(664,95 a 572,16)             | 632,50                        | 583,60                        | 2,05   |
| M2    | 620,83<br>(667,39 a 574,27)             | 633,80                        | 591,70                        | 1,69   |

**Tabela 2.** Teores de CZP obtidos através de espectrofotometria de absorção no UV em cada uma das especialidades farmacêuticas

| Lote | PA (mg) | PA (%) | Diferença de teor (%) |      |
|------|---------|--------|-----------------------|------|
|      |         |        | R1                    | R2   |
| R1   | 195,42  | 97,71  | —                     | 1,89 |
| R2   | 199,18  | 99,59  | 1,89                  | —    |
| G1   | 199,86  | 99,93  | 2,23                  | 0,34 |
| G2   | 199,7   | 99,85  | 2,15                  | 0,26 |
| S1   | 204,14  | 102,07 | 5,00                  | 3,11 |
| S2   | 204,44  | 102,22 | 4,52                  | 2,63 |
| M1   | 192,36  | 96,18  | 1,52                  | 3,41 |
| M2   | 200,12  | 100,06 | 2,36                  | 0,47 |

PA = Princípio Ativo

A curva analítica construída gerou a equação da reta  $y (\pm 0,0146) = 0,0480 (\pm 0,0005)x + 0,0124 (\pm 0,0113)$ . A análise da regressão linear demonstrou um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) muito próximo da unidade (0,9984), o que sugere a linearidade do método.

A análise dos dados pela análise de variância (ANOVA) (Tabela 3) permite afirmar, com 95% de confiança, que o

modelo é linear e está bem ajustado na faixa de concentração estudada. Isso garante a eficiência e a confiabilidade da curva com relação aos cálculos de dissolução, sendo estes aplicados de modo seguro e confiável analiticamente.

A qualidade das formas farmacêuticas sólidas e sua *performance in vitro* foram avaliadas através do teste de dissolução. Foram considerados critérios de aceitação, no tempo de coleta de 60 minutos: Estágio E1 – foram testadas seis unidades. Se cada unidade individualmente apresentasse resultado  $\geq Q + 5\%$ , o produto seria aprovado, não sendo necessário efetuar o segundo estágio; Estágio E2 – caso o critério para estágio E1 não fosse atendido, repetiria-se o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (E1+E2) fosse  $\geq Q$  e se nenhuma das unidades testadas apresentasse resultados inferiores a Q-15%, o resultado do teste seria considerado satisfatório; Estágio E3 – caso o critério para o estágio E2 ainda não fosse satisfatório, repetiria-se o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (E1+E2+E3) fosse  $\geq Q$ , se no máximo duas unidades apresentassem resultados inferiores a Q-15% e nenhuma fosse inferior a Q-25%, o produto poderia ser aprovado. Se a amostra não satisfizesse a este terceiro critério, o produto seria reprovado.

**Tabela 3.** Análise de variância da curva analítica.

| Fonte de Variação | Soma Quadrática | Graus de liberdade (v) | Média Quadrática |
|-------------------|-----------------|------------------------|------------------|
| Modelo            | 1,736           | 1                      | 1,7362           |
| Residual          | 0,003           | 13                     | 0,0002           |
| Falta de Ajuste   | 0,001           | 3                      | 0,0004           |
| Erro puro         | 0,002           | 10                     | 0,0002           |
| Total             | 1,739           | 14                     |                  |

Teste da Falta de Ajuste  
 $F_{calculado} = 2,48$        $F_{calculado} < F_{critico} =$  ausência de falta de ajuste  
 $F_{critico} (v_{1=3}; v_{2=10}) = 3,71$   
 Teste da Significância da Regressão  
 $F_{calculado} = 8148,26$        $F_{calculado} > F_{critico} =$  existe relação linear entre as duas variáveis  
 $F_{critico} (v_{1=1}; v_{2=13}) = 4,67$

Conforme ilustrado nos Gráficos 1 e 2, no tempo de 60 minutos, todos os medicamentos analisados se encontram em conformidade com as especificações. Todos os lotes foram aprovados no primeiro estágio ( $E_1$ ) de dissolução, não sendo necessário refazer o teste para o estágio E2 e E3. Entretanto, no tempo de 15 minutos, os lotes M1 e M2 apresentaram algumas unidades com valores um pouco acima de 75% do princípio ativo dissolvido. Ainda assim, seu resultado não deve ser avaliado como critério de reprovação do lote e sim como critério informativo, uma vez que o método foi adaptado para a análise de cápsulas, sendo necessário o estudo de novo método ou a validação do método testado para esta forma farmacêutica.

Nas Tabelas 4 e 5, encontram-se descritos os resultados referentes ao princípio ativo dissolvido a cada tempo considerado no perfil de dissolução (média e coeficientes de variação). Os coeficientes de variação foram avaliados conforme os critérios da RDC n. 31. Nos tempos de 5, 10 e 15 minutos, os coeficientes não excederam 20% e nos tempos de 30, 45 e 60 minutos, não excederam 10%. Dessa forma, foi permitida a utilização de médias para a construção dos perfis de dissolução.

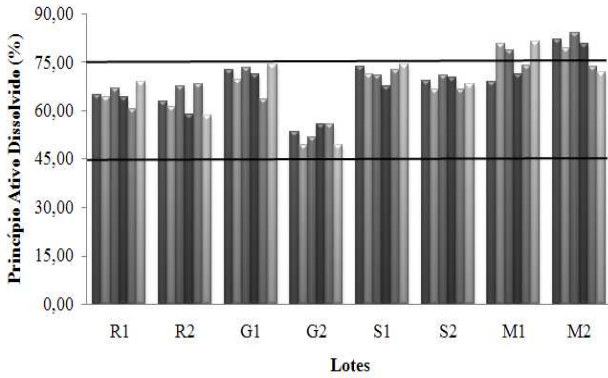


Gráfico 1. Teste de dissolução dos lotes de CZP testados, com coletas em 15 minutos

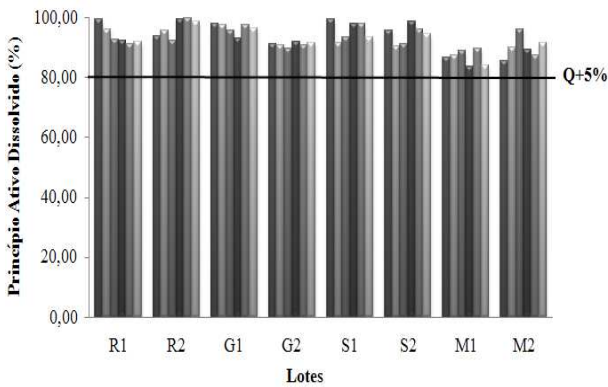


Gráfico 2. Teste de dissolução dos lotes de CZP testados, com coletas em 60 minutos

Tabela 4. Porcentagem dissolvida no perfil de dissolução para os lotes de CZP testados

| Tempo (min) | % Dissolvida |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             | R1           | R2    | G1    | G2    | S1    | S2    | M1    | M2    |
| 5           | 40,78        | 40,31 | 45,31 | 17,41 | 55,51 | 54,67 | 43,35 | 45,40 |
| 10          | 55,89        | 55,37 | 61,96 | 40,69 | 67,85 | 65,85 | 68,84 | 72,60 |
| 15          | 64,30        | 63,57 | 71,75 | 54,12 | 73,05 | 70,24 | 76,80 | 79,37 |
| 30          | 79,82        | 79,47 | 88,75 | 75,83 | 80,69 | 79,02 | 85,39 | 86,75 |
| 45          | 86,96        | 87,81 | 94,83 | 85,26 | 86,05 | 84,57 | 88,98 | 91,01 |
| 60          | 91,88        | 92,89 | 98,42 | 90,78 | 89,37 | 88,67 | 91,26 | 92,96 |

Tabela 5. Coeficiente de variação obtido no perfil de dissolução para os lotes de CZP testados

| Tempo (min) | Coeficiente de Variação (%) |      |      |       |      |      |       |       |
|-------------|-----------------------------|------|------|-------|------|------|-------|-------|
|             | R1                          | R2   | G1   | G2    | S1   | S2   | M1    | M2    |
| 5           | 6,60                        | 7,13 | 7,89 | 19,30 | 2,91 | 4,64 | 18,74 | 17,83 |
| 10          | 4,60                        | 7,15 | 4,98 | 11,36 | 1,98 | 4,57 | 16,53 | 13,93 |
| 15          | 4,21                        | 5,78 | 4,36 | 5,34  | 1,81 | 3,23 | 12,82 | 11,32 |
| 30          | 5,19                        | 5,33 | 1,22 | 2,15  | 2,29 | 3,17 | 7,96  | 6,96  |
| 45          | 5,19                        | 3,97 | 1,44 | 1,85  | 2,27 | 4,29 | 5,87  | 5,35  |
| 60          | 4,08                        | 4,09 | 2,35 | 1,23  | 2,70 | 3,62 | 4,54  | 4,48  |

n=12 unidades/ lote

Os perfis de dissolução dos medicamentos analisados estão representados no Gráfico 3. Pode-se observar que, embora as amostras tenham chegado a um valor de dissolução próximo no final do tempo investigado (60 minutos), o início da liberação foi diferente. A amostra G2 apresentou dissolução mais lenta que todas as outras. Os lotes S1, S2, M1 e M2 apresentaram uma dissolução muito rápida no início.

As curvas dos lotes de mesma origem, ou seja, de mesmo fabricante (R1 e R2, S1 e S2, M1 e M2), apresentaram proximidade entre si, exceto os lotes G1 e G2. As curvas de R1 e R2 tendem à sobreposição no gráfico, demonstrando homogeneidade no processo de fabricação de um lote para o outro.

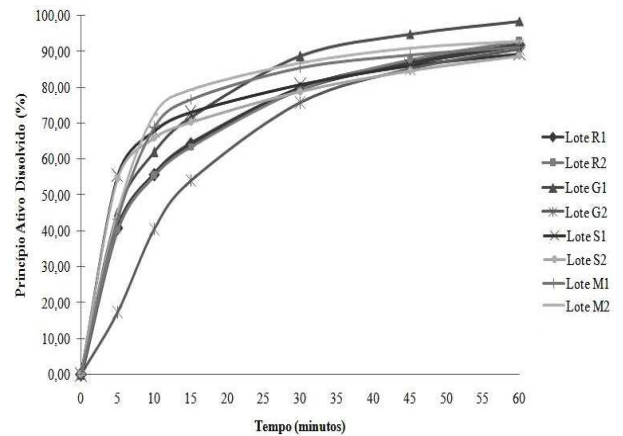


Gráfico 3. Perfis de dissolução dos lotes de CZP testados

A qualidade dos comprimidos foi comparada a partir da análise comparativa do perfil de dissolução, com o auxílio de parâmetros como a eficiência de dissolução (ED%) e o fator de semelhança (f2), representados na Tabela 6. A qualidade da formulação magistral foi avaliada pela eficiência de dissolução apresentada.

Tabela 6. Valores calculados da eficiência de dissolução e do fator de semelhança (f2) para os perfis de dissolução das amostras de CZP.

| Lotes | ED (%) | Fator de Semelhança (f2) |                 |
|-------|--------|--------------------------|-----------------|
|       |        | Em relação a R1          | Em relação a R2 |
| R1    | 71,95  | -----                    | -----           |
| R2    | 72,00  | -----                    | -----           |
| G1    | 79,09  | 57,12                    | 56,47           |
| G2    | 65,48  | 43,57                    | 44,19           |
| S1    | 75,31  | 51,30                    | 50,30           |
| S2    | 73,73  | 55,84                    | 54,54           |
| M1    | 77,15  | -----                    | -----           |
| M2    | 79,12  | -----                    | -----           |

Valor de referência = f2 entre 50 e 100

Dentre os lotes testados, todos, exceto G2, apresentaram maior eficiência de dissolução que os lotes do medicamento de referência. De acordo com os valores do

fator de semelhança, o lote G2 foi o único que não obteve semelhança com os lotes dos medicamentos de referência testados, o que também foi demonstrado pela distância das curvas dos perfis (Gráfico 3).

## DISCUSSÃO

Dentre as propriedades físico-químicas testadas, a qualidade das formas farmacêuticas foi comprovada em relação ao peso médio e ao teor. Para o teste de dissolução, os medicamentos magistrais apresentaram valores um pouco acima do especificado. Com relação ao perfil de dissolução e aos cálculos de  $f_2$ , o lote G2 não apresentou equivalência farmacêutica ao medicamento de referência. As cápsulas dos lotes M1 e M2 foram manipuladas de acordo com os critérios técnicos para a escolha de excipientes apresentados por Ferreira (2010), apropriados à formulação de fármacos de classe II, com doses de 100 mg a 1000 mg. A combinação de excipientes concedeu à formulação uma alta eficiência de dissolução. A formulação superestimou os resultados esperados, uma vez que, venceu-se o desafio inicial do setor magistral, a baixa solubilidade de um medicamento de classe II. Contudo, reforça-se a necessidade da validação do método modificado para a forma farmacêutica cápsula, com o intuito de comprovar a real eficiência da formulação testada.

O medicamento magistral é uma alternativa farmacêutica ao ajuste de doses durante o tratamento, possibilitando a utilização de concentrações não presentes no mercado. Além disso, oferece um preço mais acessível à população. Entretanto, a legislação não exige a sua equivalência farmacêutica e a sua intercambiabilidade. Por outro lado, de acordo com a legislação vigente, um medicamento genérico deve ter equivalência e ser intercambiável. A diferença demonstrada entre dois lotes de um mesmo fabricante do medicamento genérico (G1 e G2) demonstra que, mesmo dentro de um sistema automatizado, podem existir grandes diferenças entre um processo de fabricação e outro.

A CZP é um fármaco crítico para se trabalhar, apresentando problemas relacionados com sua absorção, solubilidade e toxicidade. Além disso, temos fatores como diferenças significativas entre lotes de mesmo fabricante. Confirma-se assim, um sério problema que atinge tanto o prescritor quanto a terapia direcionada a cada paciente. A falha no tratamento, a ineficácia ou a possível toxicidade desse medicamento podem causar grandes impactos não só para os pacientes como também para todo o setor de saúde pública.

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, pode-se notar a relevância de se realizar o estudo do perfil de dissolução lote-a-lote para verificar a qualidade da formulação. O controle de qualidade tem de estar sempre atuante para garantir a segurança do produto final. Porém, para assegurar a bioequivalência dos produtos testados, é necessária a realização da próxima etapa, os ensaios *in vivo*, garantindo a ausência de uma diferença significativa na absorção do princípio ativo de produtos farmacêuticos equivalentes.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Ortofarma Laboratório de Controle de Qualidade, à PROPESQ/UFJF e a Felipe Martins, pela inestimável ajuda.

## REFERÊNCIAS

- Aguiar G, Faria LG, Ferraz HG, Serra CHR, Porta V. Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 41(4): 451-458, 2005.
- Bortoluzi P & Laporta LV. Equivalência Farmacêutica e Estudo Comparativo dos Perfis de Dissolução de Medicamentos Contendo Cimetidina. *Ciências da Saúde.* 8(1): 21-38, 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de agosto de 2010.
- Dong WY, Maincent P, Bodmeier R. *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbamazepine-loaded enteric microparticles. *Int. J. Pharm.* 331(1): 17-23, 2007.
- Farmacopeia Brasileira, 5. ed. Brasília: Fiocruz, 2010.
- Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 736 p.
- Gidal BE. Bioequivalence of Antiepileptic Drugs: How Close is Close Enough? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 9(4): 333-337, 2009.
- Hanson R & Gray V. *Handbook of Dissolution Testing*. 3. ed. Hockessing: Dissolution Technologies, 2005. 199 p.
- 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.
- Mittapalli PK, Suresh B, Hussaini SSQ, Rao YM, Apte S. Comparative *In Vitro* Study of Six Carbamazepine Products. *AAPS PharmSciTech.* 9(2): 357-365, 2008.
- Pearce RE, Lu W, Wang YQ, Uetrecht JP, Correia MA, Leeder S. Pathways of Carbamazepine Bioaction *in Vitro*. III. The Role of Human Cytochrome P450 Enzymes in the Formation of 2,3-Dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab. Dispos.* 36(8): 1637-1649, 2008.