

## **EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS CONTENDO CIMETIDINA<sup>1</sup>**

### *PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE AND COMPARATIVE STUDY OF DISSOLUTION PROFILES OF MEDICATIONS CONTAINING CIMETIDINE*

**Patrícia Bortoluzi<sup>2</sup> e Luciane Varini Laporta<sup>3</sup>**

#### **RESUMO**

O presente trabalho teve como objetivo principal comparar, por meio do estudo de equivalência farmacêutica e do perfil de dissolução *in vitro*, quatro medicamentos similares contendo cimetidina, com o medicamento referência. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia de cimetidina comprimidos, descrita na Farmacopeia Brasileira (2001). Os similares 1, 3 e 4 são equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos. Com exceção do similar 2, todos os demais medicamentos analisados liberaram mais de 85% do fármaco, em 15 minutos, sendo que a dissolução não é um fator limitante para a absorção, não necessitando realizar os cálculos do fator de diferença e fator de semelhança. Somente o similar 2 não possui o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência, quando avaliados pela RE 310, fato esse que poderá interferir na intercambialidade entre esses produtos.

**Palavras-chave:** medicamentos similares, perfil de dissolução *in vitro*.

#### **ABSTRACT**

*Therefore, this study aimed to compare four similar medications containing cimetidine with the reference medicine through a pharmaceutical equivalence study and an in vitro dissolution profile. The analyses were carried out in*

---

<sup>1</sup> Trabalho Final de Graduação - UNIFRA.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia - UNIFRA.

<sup>3</sup> Orientadora - UNIFRA.

accordance with the monograph for tablets of cimetidine described in the Brazilian Pharmacopeia (2001). Aside from the similar 2, all medicines analyzed released more than 85% of the drug in 15 minutes, and the dissolution is not a limiting factor for absorption, do not require the calculations of the factor of difference and similarity factor. Only the similar 2 not have the same dissolution profile as the reference drug when evaluated by RE 310, a fact that may interfere with the interchangeability of these products.

**Keywords:** similar drug, in vitro dissolution profile.

## INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma doença inflamatória crônica do estômago e duodeno. Apesar de ocasionar baixa mortalidade nos pacientes, afeta a qualidade de vida dos mesmos, gerando, além do incômodo fisiológico, gastos econômicos diretos e indiretos (MARTINS et al., 2005).

A histamina é pertencente ao grupo dos autacoides, substâncias naturais do organismo, e está envolvida em fisiopatologias como inflamação, alergia e úlcera péptica. Sua ação pode ser antagonizada pelos inibidores da biossíntese da histamina e pelos anti-histamínicos (KOROLKOVAS, 2006, p. 102).

Entre os anti-histamínicos  $H_2$ , a cimetidina (Figura 1) foi o primeiro fármaco capaz de prevenir e curar a úlcera péptica, inibindo seletivamente a secreção ácida estomacal e reduzindo a produção de pepsina, levando a diminuição dos sintomas, cicatrização da lesão e retardo ou prevenção de recidivas da ulceração (FUCHS et al., 2006, p. 788-798).

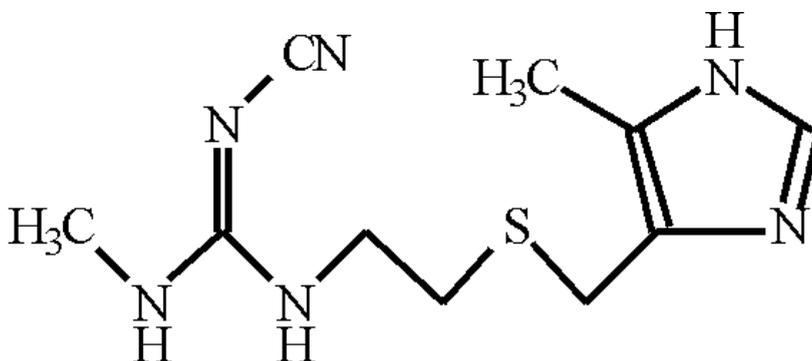


Figura 1 - Estrutura molecular da cimetidina.

Existem, hoje, em comercialização no Brasil, mais de 18 mil apresentações de fármacos, sendo que deste total 70% são similares. A cimetidina possui 28 similares, além dos genéricos já registrados na ANVISA (ANVISA, 2007).

A maior parte das formas farmacêuticas contendo cimetidina no Brasil é de comprimidos, sendo, portanto, a de maior uso devido à praticidade ao paciente, já que permite ser facilmente administrada, assegurando a exatidão na dosagem. No entanto, as formas farmacêuticas sólidas são as que mais apresentam problemas de biodisponibilidade, pois implicam em uma série de processos farmacêuticos, que, se não forem adequados, podem afetar a desintegração e dissolução do fármaco, impedindo, assim, a liberação e absorção da substância ativa. A atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas, fundamentalmente, da formulação e forma farmacêutica (STORPIRTIS, 1998; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos se relaciona à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (SHARGEL; YU, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Segundo a RDC 134 da ANVISA/MS de 29 de maio de 2003, todos os fármacos similares, que são cópias não testadas dos fármacos chamados de referências, devem ser submetidos a testes de equivalência farmacêutica, para garantir qualidade e intercambialidade (BRASIL, 2003).

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas de administração oral, a exemplo dos comprimidos, depende da sua capacidade de se libertar da formulação e solubilizar em condições fisiológicas, bem como da sua permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal. A capacidade do fármaco estar disponível, para ser absorvido, é avaliada a partir de estudos de dissolução, que permitem inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de o sua forma farmacêutica de origem por meio da análise em tempos pré-determinados (RODRIGUES et al., 2006).

Nas formas farmacêuticas sólidas, a dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas. Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (ARANCÍBIA, 1991; BANKER; ANDERSON, 2001, p. 509-649; GIBALDI, 1991, p. 406).

Atualmente, existe um mercado competitivo de medicamentos, com uma diversidade de marcas que beneficia a sociedade devido à possibilidade de escolha e à redução de custos do produto. Consequentemente, os tratamentos tornam-se menos dispendiosos. Reforça, sobretudo, a responsabilidade das indústrias farmacêuticas e os demais setores que produzem medicamentos em relação à qualidade desses produtos comercializados, assegurando a adequabilidade dos mesmos com relação aos fins para os quais tenham sido produzidos, bem como garantir que ele seja eficaz, de qualidade e seguro. Portanto, não é mais admissível que novas formulações sejam incorporadas no mercado, sem que se verifique se o princípio ativo veiculado pelo sistema seja adequadamente liberado e controlado (MORETTO; SHIB, 2000).

Sendo assim, devido à facilidade de ocorrerem problemas de bioequivalência nessa forma farmacêutica, ao grande número de similares contendo cimetidina no mercado brasileiro e à necessidade de se assegurar a qualidade desses medicamentos, este trabalho se propõe a realizar os testes de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução em quatro produtos similares, comparando os resultados obtidos com o medicamento de referência.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **REAGENTES**

Os reagentes utilizados foram: acetona (CARLO ERBA); ácido acético glacial (MERCK); ácido clorídrico (MERCK); ácido sulfúrico (MERCK); água ultrapura; cicloexano (MERCK); cloreto de metileno (CARLO ERBA); clorofórmio (CARLO ERBA); etanol (MERCK); e metanol (MERCK).

### **EQUIPAMENTOS**

Foram utilizados os instrumentos: balança analítica, BOSCH, modelo SAE 200; aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS-3E; espectrofotômetro, SHIMADZU - UV 1650 PC; aparelho de dureza, espessura e diâmetro, PHARMA TEST, modelo PTB 3115; aparelho de friabilidade, PHARMA TEST, modelo PTF 10E; e aparelho de desintegração, PHARMA TEST, modelo PTZ.

### **SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA**

As substâncias de referência foram: cimetidina – farmacopeia Brasileira – 400 mg – Lote: 1032.

## AMOSTRAS

Foram analisadas quatro marcas comerciais de comprimidos similares contendo cimetidina 200 mg e o medicamento referência, comercializados na região central do estado do Rio Grande do Sul. As amostras foram classificadas, neste trabalho, como, similares 1, 2, 3, 4 e medicamento de referência.

## EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

As análises foram realizadas em conformidade com a monografia de cimetidina comprimidos, descrita na Farmacopeia Brasileira (2001).

**Identificação** - As amostras foram identificadas por meio de espectrofotometria de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm.

**Determinação de peso** - As determinações de peso para cada medicamento foram realizadas de acordo com os critérios da Farmacopeia Brasileira (1988), utilizando-se 20 comprimidos.

**Teste de desintegração** - O teste foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (1988), nas seguintes condições: meio (água), temperatura ( $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ), tempo máximo (60 minutos).

**Teste de friabilidade** - O teste foi realizado com 20 comprimidos que foram inicialmente pesados e submetidos à ação do aparelho que mantém uma velocidade de 20 rpm por 5 minutos. Após o teste, os comprimidos intactos e livres de poeira foram novamente pesados. A porcentagem de friabilidade foi calculada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (1988).

**Teste de dureza** - Submeteram-se 10 comprimidos, separadamente, a uma força necessária para esmagá-lo. A força foi medida em Newton (N), conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (1988).

**Doseamento** - Pesaram-se e pulverizaram-se 20 comprimidos. Transferiu-se quantidade do pó equivalente a 100 mg de cimetidina para um balão volumétrico de 200 ml, adicionou-se 50 ml de ácido clorídrico 0,1 M, agitou-se por 30 minutos, completou-se o volume com o mesmo diluente, homogeneizou-se e filtrou-se. Transferiu-se 1 ml do filtrado para balão volumétrico de 100 ml e completou-se o

volume com ácido clorídrico 0,1 M. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 1 µg/ml a 9 µg/ml utilizando-se cimetidina SQR. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 221 nm, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de cimetidina presente nos comprimidos, através da equação da reta, obtida da curva analítica.

**Uniformidade de doses unitárias** - Foi realizado pelo método de uniformidade de conteúdo. Cada um dos 10 comprimidos foram transferidos para balões volumétricos de 200 ml, adicionou-se 50 ml de solução de ácido clorídrico 0,1 M e agitou-se durante 30 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se. Diluiu-se até a concentração de 5 µg/ml. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 221 nm, utilizando-se ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de cimetidina presente nos comprimidos, através da equação da reta, obtida da curva analítica.

**Teste de dissolução** - Foi realizado com seis comprimidos, segundo os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (1988), nas seguintes condições: meio (900 ml de água), temperatura ( $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ), aparelhagem (cesta; 100 rpm) e tempo (15 minutos). Decorridos 15 minutos, retirou-se 10 ml do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se com ácido sulfúrico 0,1 M até a concentração de 5 µg/ml. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 2 µg/ml a 10 µg/ml utilizando-se cimetidina SQR. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 218 nm, utilizando-se ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de cimetidina presente nos comprimidos, através da equação da reta, obtida da curva analítica.

#### PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Na realização dos perfis de dissolução, utilizaram-se os parâmetros descritos no teste de dissolução, coletando-se alíquotas do meio em tempos pré-estabelecidos (5; 10; 15; 20 e 40 minutos). O volume retirado foi repostado, empregando-se o mesmo meio, na mesma temperatura. As amostras foram filtradas e diluídas até a concentração adequada. A quantidade de fármaco liberado no meio de dissolução foi determinada com auxílio de espectrofotômetro, no comprimento de onda de 218 nm.

Para análise estatística dos dados obtidos com os perfis de dissolução, existem modelos dependentes e independentes. Para a análise dos modelos dependentes, os resultados obtidos nos ensaios de dissolução foram aplicados nos

diferentes modelos matemáticos (Tabela 1). A constante de velocidade de dissolução (k) corresponde ao coeficiente angular, à meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) e à quantidade de cimetidina dissolvida após 15 minutos do início do ensaio de dissolução ( $Q_{75\%}$ ), que foram determinadas matematicamente a partir da equação da reta de regressão. O modelo matemático que melhor descreve a cinética de dissolução das formulações foi selecionado após a construção das curvas dos modelos citados acima e análise da regressão linear, tomando-se apenas os pontos que correspondiam à fase ascendente das mesmas (COSTA; LOBO, 2001).

**Tabela 1** - Ordem/modelos de cinética de dissolução utilizados na avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de cimetidina.

Ordem/modelo	Equação
Zero ordem	$Q_1 = Q_0 + k_0 t$
Primeira ordem	$\ln Q_1 = \ln Q_0 + k_1 t$
Higuchi	$Q_1 = k_H \sqrt{t}$

Como modelos independentes, foram calculados: o fator de diferença ( $f_1$ ), o fator de semelhança ( $f_2$ ) e a eficiência de dissolução (DE%).

O fator de semelhança ( $f_1$ ) calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais e corresponde a uma medida de erro relativo entre os mesmos e o de diferença ( $f_2$ ) é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis. Eles são os modelos mais utilizados, pois são de fácil aplicação e interpretação, o que levou vários órgãos regulatórios, como o FDA e a ANVISA, a adotá-los.

Esses fatores foram propostos em 1996, por Moore e Flanner, e são representados por duas equações, descritas a seguir:

$$F_1 = \left\{ \left[ \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - Tt|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right] \right\} * 100 \text{ e } F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100$$

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

O critério para que os dois perfis sejam considerados semelhantes são:  $f_1=0$  a 15 e  $f_2= 50$  a 100. Para  $f_1$ , o erro é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e aumentam, proporcionalmente, com a diferença entre eles. Para  $f_2$ , o resultado é 100, quando as curvas são idênticas, e diminui, podendo chegar a zero, conforme aumenta a diferença entre os perfis (MOORE; FLANNER, 1996).

Segundo descrito na RE 310, para aplicar  $f_1$  e  $f_2$ , as seguintes condições devem ser observadas:

- Avaliar 12 unidades de cada produto.
- Empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta.
- Incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos.
- Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10%.

Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores  $f_1$  e  $f_2$  perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los (ANVISA, 2004).

A eficiência de dissolução (ED) pode ser definida como a área sob a curva de dissolução, em um determinado tempo (t), expressa como a porcentagem da área do retângulo que corresponde a 100% de dissolução, no mesmo período de tempo. Foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido versus tempo (perfil de dissolução), obtendo-se a área sob a curva (AUC) e a área total do gráfico. A ED é calculada pela razão entre esses dois parâmetros e expressa em porcentagem (KHAN, 1975).

Para a análise estatística da eficiência de dissolução, utilizou-se os seguintes programas estatísticos: Graphpad Instat (versão 3.00) e Graphpad Prism (versão 4.00).

Os valores de eficiência de dissolução foram comparados por ANOVA, para determinar se existe diferença significativa entre os resultados obtidos. Aplicou-se o teste de Tukey.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA**

#### **Teste de identificação**

Os espectros da SQR e das amostras, obtidos por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm, exibiram máximo de absorção em 221 nm. A SQR apresentou absorvância de 0,510, o medicamento referência de 0,513, similar 1 de 0,497, similar 2 de 0,501, similar 3 de 0,500 e similar 4 de 0,496. Os testes de identificação são de natureza qualitativa, porém conclui-se que se trata do mesmo princípio ativo.

### Determinação da variação de peso

A determinação de peso médio visa a informar a homogeneidade por unidade do lote e constitui-se numa ferramenta essencial para o controle de qualidade, podendo indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos. Segundo a Farmacopeia Brasileira a variação de peso aceitável para comprimidos, com peso médio superior a 250 mg é de  $\pm 5\%$ , não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação. Todas as amostras cumpriram com o teste (Tabela 2).

**Tabela 2** - Variação de peso dos comprimidos de cimetidina 200 mg.

Produtos	Peso médio (g) ( $\pm$ Limite de variação)	Maior peso encontrado (g)	Menor peso encontrado (g)	DPR (%)
Referência	0,2842 g ( $\pm 0,2984$ g e 0,2700 g)	0,2902	0,2801	1,07
Similar 1	0,3158 g ( $\pm 0,3316$ g e 0,3000 g)	0,3215	0,3110	0,93
Similar 2	0,3536 g ( $\pm 0,3712$ g e 0,3359 g)	0,3584	0,3502	0,64
Similar 3	0,3363 g ( $\pm 0,3531$ g e 0,3195 g)	0,3416	0,3304	0,90
Similar 4	0,3868 g ( $\pm 0,4062$ g e 0,3675 g)	0,3902	0,3804	0,60

DPR: Desvio Padrão Relativo.

### Teste de desintegração

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade permaneça na tela metálica do aparelho. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988), o tempo máximo permitido para a desintegração de comprimidos é de 30 minutos. Todas as amostras cumpriram com as especificações do teste, sendo que o tempo máximo para a desintegração dos comprimidos foi de 10 minutos (Similar 1) e, mínimo, de 4 minutos.

### Teste de friabilidade

Considera-se aceitável para o teste de friabilidade perda inferior a 1,5% do peso dos comprimidos, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (1988). Os comprimidos analisados cumpriram com as especificações do teste, sendo que o valor máximo de perda obtido foi de 0,2% (Similar 2).

### Teste de dureza

A Farmacopeia Brasileira (1988) especifica como dureza mínima aceitável para comprimidos 30 N. Todos os medicamentos analisados cumpriram os requisitos do teste.

### Uniformidade de doses unitárias

A Farmacopeia Brasileira (1996) considera aprovado na primeira etapa do teste de uniformidade de doses unitárias o medicamento que apresentar teor do princípio ativo entre 85% e 115% e desvio padrão relativo menor do que 6%. Porém, se uma unidade estiver fora dos limites de 85,0% a 115,0% e nenhuma estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada ou se o DPR for > que 6,0%, ou se ambas as situações forem observados, deve-se testar com mais 20 unidades.

Todos os medicamentos analisados foram aprovados no primeiro estágio (Tabela 3).

**Tabela 3** - Resultados do teste de uniformidade de conteúdo dos comprimidos de cimetidina 200 mg.

Produtos	Referência	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4
n	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	99,74	96,60	105,47	96,54	97,11
2	97,00	95,50	103,09	97,98	96,81
3	97,17	96,23	103,62	95,43	96,33
4	98,78	95,17	105,09	95,00	96,56
5	97,72	96,32	103,06	96,80	97,28
6	97,89	95,23	104,24	97,49	97,38
7	99,57	97,14	103,91	96,49	96,81
8	96,34	96,54	104,36	96,23	94,94
9	97,54	97,75	104,06	95,63	96,53
10	96,65	96,60	104,09	96,52	96,86
Média	97,84%	96,31%	104,10%	96,41%	96,66%
DP	1,17	0,82	0,77	0,91	0,69
DPR (%)	1,20	0,85	0,74	0,94	0,71

DP: Desvio Padrão.

DPR: Desvio Padrão Relativo.

### Teste de dissolução

Para que os medicamentos possam exercer seu efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluidos gastrintestinais e, dessa forma, estejam disponíveis para a absorção (GONZALES et al., 1995). Embora os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes, do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco (VILLANOVA et al., 1999). A absorção de fármacos, por meio de comprimidos ou cápsulas, depende da dissociação da substância ativa a partir da forma de apresentação, desintegração, e dissolução em condições fisiológicas. Devido à natureza crítica dos primeiros dois passos, a dissolução *in vitro* constitui uma relevante predição da performance *in vivo* de medicamentos. Dentre todos os testes de controle empregados nesse tipo de apresentação, o ensaio de dissolução mostra-se como um dos mais importantes, congregando na sua interpretação conceitos físico-químicos diversos.

A Farmacopeia Brasileira (2001) estabelece que, no mínimo, 75% (Q) do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, após 15 minutos. Os resultados obtidos foram interpolados na curva analítica, previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 2 a 10 µg/ml ( $r^2$  1,00), não apresentando desvio de linearidade ( $p=0,05$ ), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). Conforme mostrado na tabela 4, os comprimidos referência, similares 1, 3 e 4 foram aprovados no primeiro estágio (E1), porém o similar 3 não dissolveu mais do que 75% (Q), sendo necessário refazer o teste com mais 6 unidades. No segundo estágio (E2), quando se avaliou 12 unidades (E1 + E2), a média de fármaco dissolvido foi inferior ao Q (teor real da amostra dissolvida) e todas as unidades apresentaram resultados inferiores a T-15%. O mesmo aconteceu no terceiro estágio (E3), sendo o medicamento reprovado no teste.

**Tabela 4** - Resultados do teste de dissolução dos comprimidos de cimetidina 200 mg.

Produtos	Referência	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4
n	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida
1	101,31	100,13	52,87	94,25	101,31
2	104,60	100,13	52,40	94,49	101,54
3	106,01	99,19	43,93	94,72	99,90
4	106,24	98,95	55,22	98,25	106,24
5	101,07	100,60	47,46	94,25	102,95
6	101,54	101,31	55,90	98,25	101,07
Média	103,46%	100,05%	51,30%	95,70%	102,17%

### Doseamento

Os limites especificados pela Farmacopeia Brasileira (2001) para esse fármaco são de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de cimetidina. Todos os medicamentos analisados foram aprovados no teste (Tabela 5).

**Tabela 5** - Resultados do doseamento dos comprimidos de cimetidina 200 mg.

Farmácia	Referência	Similar 1	Similar 2	Similar 3	Similar 4
n	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	97,15	96,63	103,93	94,80	95,84
2	98,45	96,11	103,67	96,63	96,37
3	96,89	95,32	104,71	97,93	97,41
Média	97,50%	96,02%	104,10%	96,45%	96,54 %
DP	0,84	0,66	0,54	1,57	0,80
DPR (%)	0,86	0,69	0,52	1,63	0,83

### Estudo comparativo dos perfis de dissolução

A comparação de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade lote a lote e, também, para estabelecer a semelhança entre formulações (MARCOLONGO, 2003).

O perfil de dissolução é obtido determinando-se a quantidade de fármaco dissolvido em amostras seriadas do meio de dissolução coletadas em intervalos previamente estabelecidos. A partir dos dados obtidos, é construída uma curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo.

Os resultados médios referentes ao perfil de dissolução do medicamento referência e dos quatro similares de cimetidina 200 mg encontram-se descritos nas tabelas 6 e 7 e representados graficamente na figura 3. Percebe-se que o medicamento referência e os similares 1, 3 e 4 apresentam perfis de dissolução semelhantes entre si, liberando mais de 85% do fármaco em 15 minutos, diferindo apenas da quantidade de fármaco liberada nos primeiros tempos de coleta. Somente o similar 2 não apresentou o mesmo comportamento.

Todos os perfis apresentaram DPR inferior a 20%, nos primeiros 15 minutos, e inferior a 10%, após os 15 minutos, cumprindo com as determinações da RE 310.

**Tabela 6** - Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução do medicamento referência e dos similares 1 e 2 contendo cimetidina 200 mg.

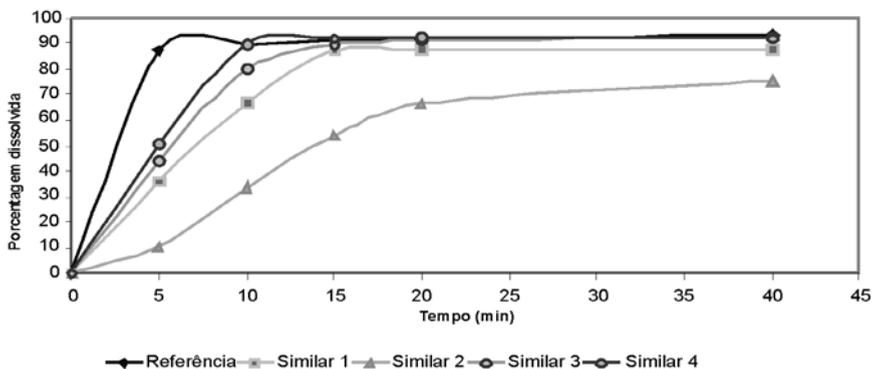
Tempo (min)	Medicamento Referência		Similar 1		Similar 2	
	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)
	5	87,59	2,98	36,19	17,13	10,30
10	89,74	5,52	66,96	6,42	33,45	9,67
15	90,92	3,64	87,44	6,06	54,11	4,68
20	91,29	2,77	88,08	4,57	66,53	3,16
40	93,55	4,76	87,98	5,06	75,55	3,10

\*Cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.

**Tabela 7** - Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução dos similares 3 e 4 contendo cimetidina 200 mg.

Tempo (min)	Similar 3		Similar 4	
	% dissolvida	DPR (%)	% dissolvida	DPR (%)
5	44,22	19,67	50,66	19,27
10	79,92	12,17	89,81	4,04
15	89,74	5,58	92,22	2,53
20	90,89	3,99	92,60	2,70
40	92,45	3,74	91,99	3,66

\*Cada valor da tabela representa a média de 12 determinações.



**Figura 3** - Representação gráfica dos perfis de dissolução do medicamento referência e dos quatro similares contendo cimetidina 200 mg.

A aplicação de modelos cinéticos de dissolução permite inferir mais detalhadamente sobre diferenças nos perfis de dissolução de medicamentos. O modelo cinético de dissolução de uma forma farmacêutica é avaliado por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com parâmetros dependentes do tempo e/ou porcentagem de fármaco liberada. A escolha do modelo cinético mais adequado ocorre através da avaliação do coeficiente de correlação de *Pearson*, em que o modelo mais ajustado é aquele próximo da perfeita linearidade (RODRIGUES et al., 2006). A linearização dos perfis de dissolução dos produtos estudados está apresentada na tabela 8.

**Tabela 8** - Linearização dos perfis de dissolução, ajustados de acordo com o coeficiente de correlação de *Pearson*.

Produto	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
Referência	0,9048	0,9844	0,9617
Similar 1	0,9867	0,9881	0,9264
Similar 2	0,9833	0,9984	0,9973
Similar 3	0,9027	0,9859	0,9429
Similar 4	0,7916	0,8532	0,8496

O ajuste dos valores demonstrou que o medicamento referência e todos os similares apresentaram cinética de liberação de primeira ordem, na qual a quantidade liberada do fármaco, em função do tempo, é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, o que é característico para os fármacos de liberação imediata.

Os modelos cinéticos calculados para a liberação de fármacos geralmente não são utilizados como parâmetros isolados de caracterização da liberação, sendo avaliados juntos a outros como a constante de liberação ( $k$ ), que é calculada de acordo com cada modelo, pelo tempo de meia-vida ( $t_{50\%}$ ) e pela quantidade liberada no tempo máximo do teste, no caso  $Q_{15min}$ , como apresentado na tabela 9.

**Tabela 9** - Parâmetros cinéticos de dissolução dos produtos contendo cimetidina: constante de liberação ( $k$ ), meia-vida ( $t_{50\%}$ ),  $Q_{15min}$  e eficiência de dissolução (ED%).

Produto	$k \text{ min}^{-1}$	$t_{50\%}$ (min)	$Q_{15min}$ (%)	ED (%)
Referência	0,0312	< 1 minuto	90,92	85,45
Similar 1	0,1625	4,26	87,44	73,35
Similar 2	0,0666	10,40	54,11	51,90
Similar 3	0,1693	4,09	89,74	78,25
Similar 4	0,1847	3,75	92,22	81,02

Observa-se que o medicamento referência liberou o princípio ativo muito rapidamente no meio de dissolução (t50%) (< 1 minuto). Os medicamentos similares 1, 3 e 4 possuem meia-vida (t50%) muito semelhantes, liberando, aproximadamente, 50% do fármaco em 4 minutos. O similar 2 possui 54,11% do fármaco liberado em 15 minutos, comprovado por sua baixa meia-vida (t50%) de 10,4 minutos.

Os fatores de diferença ( $f_1$ ) e semelhança ( $f_2$ ) resultam de cálculos matemáticos simples que dão origem a um valor numérico absoluto que determina o grau de diferença e semelhança entre dois perfis de dissolução (MOORE; FLANER, 1996).

A RE 310, de setembro de 2004, preconiza que para os fármacos que apresentam mais de 85% do seu princípio ativo liberado no meio de dissolução, em 15 minutos, a dissolução não é um fator limitante para a absorção e, nesse caso, os fatores  $f_1$  e  $f_2$  perdem seu poder discriminativo e, portanto, não precisam ser calculados (BRASIL, 2004). Conforme demonstrado nas tabelas 6 e 7, o medicamento referência apresenta mais de 85% do fármaco dissolvido em 15 minutos, motivo pelo qual não se realizaram os referidos cálculos.

A eficiência de dissolução (Tabela 9), nos últimos anos, vem sendo utilizada como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações (COSTA; LOBO, 2001).

Para avaliação estatística da eficiência de dissolução, aplicou-se, primeiramente, o teste de Kolmogorov and Smirnov, para avaliar se todos os dados seguem uma distribuição normal. Como as amostras seguiam uma distribuição normal, efetuou-se a análise de variância (ANOVA), em que os perfis apresentaram diferenças significativas entre si ( $p = 0,05$ ).

Sendo assim, aplicou-se o teste de Tukey, no qual se pode observar que somente os similares 3 e 4 possuem a mesma eficiência de dissolução (Tabela 10).

**Tabela 10** - Teste de Tukey aplicado aos valores de eficiência de dissolução encontrados.

Produto	Média (x)	x - 51,90	x - 73,35	x - 78,25	x - 81,02
Referência	85,45	33,55	12,1	7,2	4,43
Similar 4	81,02	29,12	7,67	2,77	-
Similar 3	78,25	4,90	4,9	-	-
Similar 1	73,35	21,45	-	-	-
Similar 2	51,90	-	-	-	-

\*Valor de referência para o teste: 3,95.

## CONCLUSÕES

O medicamento de referência e os similares analisados cumpriram com os testes de identificação, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de doses unitárias e doseamento. O similar 2 foi reprovado no teste de dissolução.

Os similares 1, 3 e 4 são equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos.

O medicamento referência e todos os genéricos apresentaram cinética de liberação de primeira ordem, o que é característico para os fármacos de liberação imediata. Somente os similares 3 e 4 apresentam a mesma eficiência de dissolução.

Com exceção do similar 2, todos os demais medicamentos analisados liberaram mais de 85% do fármaco, em 15 minutos, sendo que a dissolução não é um fator limitante para a absorção, não necessitando realizar os cálculos do fator de diferença e fator de semelhança.

Somente o similar 2 não possui o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência, quando avaliados pela RE 310, fato esse que poderá interferir na intercambialidade entre esses produtos.

## REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Equivalência farmacêutica**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/011204\\_2.htm](http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2004/011204_2.htm)>. Acesso em: out. 2007.

ARANCÍBIA, A. Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo. **Acta Farm. Bonaerense**, Buenos Aires, v. 10, n. 2, p. 123-133, 1991.

BANKER, G. ANDERSON, N. R. Tablets. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; EKANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 509-649.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução **RDC 134** de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Diário Oficial da União, Brasília, 2003.

\_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RE nº 310**, de 1º 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, 3 set. 2004.

COSTA, Paulo; LOBO, José Manuel Souza. Modeling and comparacion of dissolution profiles. **European Journal Pharmaceutical Sciences**, n. 13, p. 123-133, 2001.

FARMACOPEIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

\_\_\_\_\_. 4. ed. Fascículo 1. São Paulo: Atheneu, 1996.

\_\_\_\_\_. 4. ed. Fascículo 3. São Paulo: Atheneu, 2001.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica, Fundamentos da Terapia Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 788-798.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics**. 4. ed. Phladelphia: Lea & Febiger, 1991. p. 406.

GONZÁLES, M. S et al. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propranolol. **Revista Farmácia e Bioquimimica da Universidade de São Paulo**, v. 31, n. 2, p. 79-83, 1995.

KHAN, K. A. The cencept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol**, v. 27, p. 48-49, 1975.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico guanabara 2006/2007**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 117f. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of curves with an emphais on dissolutin profiles. **Pharm. Tech**, v. 20, p. 64-74, 1996.

MORETTO, L. D; SHIB, M. A Era da validação. **Pharmaceutical technology**, São Paulo, v. 4, n. 4, p. 44-48, 2000.

MARTINS, A. P. et al. Regimes terapêuticos para a úlcera péptica e erradicação de *Helicobacter pylori* nos utentes da Rede Médicos-Sentinel. **Rev Port Clin Geral**, v. 21, n. 44, p. 431-432, 2005.

RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; CRUZ, A. P.; FOPPA, T.; CARDOSO, T. M.; SILVA, M. A. S. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3/4, p. 16-21, 2006.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. p. 768.

STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacotécnica de medicamentos, aspectos tecnológicos de garantia de qualidade. **Revista Racine**, São Paulo, v. 47, p. 53-57, 1998.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim. Univ.**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63, 1995.

VILLANOVA, J. C. O et al. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 35, n. 1, p. 87-93, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority**. Geneva: [s.n.], 1999.