

Estudo da estabilidade, bioequivalência e biodisponibilidade *in vitro* de prednisona comprimidos nas modalidades referência, genérico e similar



Franklin Tavares do Nascimento Neto

Graduando do curso de Farmácia do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM
e-mail: franklin.tavares05@gmail.com

Ana Paula Nascentes de Deus Fonseca Siqueira

Mestre em Química; Docente do curso de Farmácia do UNIPAM. e-mail: apfonseca@unipam.edu.br

RESUMO: Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, obtidos por meio da compressão de fármacos e excipientes que devem apresentar estabilidades física e química, com tempo de desintegração previsto, baixa friabilidade e alta resistência. Atualmente no Brasil, existem 14 especialidades de prednisona comprimidos registradas como medicamento genérico, e 10 registradas como medicamento similar. A equivalência farmacêutica entre medicamentos está relacionada à comprovação de que ambos contenham o mesmo fármaco, na mesma dosagem e na mesma forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por testes *in vitro*. O presente trabalho teve por objetivo principal avaliar a qualidade e a equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 20 mg de prednisona disponíveis no mercado brasileiro. A avaliação permitiu concluir que todos os medicamentos possuíam peso médio, desintegração, friabilidade e dureza, de acordo com o preconizado. Os testes de dissolução e doseamento também se mostraram satisfatórios, e os perfis de dissolução de todos os medicamentos avaliados se mostram sem alterações significativas quando comparados. Com as atividades desenvolvidas, conclui-se que todos os medicamentos avaliados são de fato intercambiáveis entre si.

PALAVRAS-CHAVE: Prednisona. Bioequivalência. Biodisponibilidade.

ABSTRACT: Tablets are solid pharmaceutical forms obtained by the compression of drugs and excipients which must exhibit physical and chemical stability with expected disintegration time, low friability and high strength. Currently in Brazil, there are 14 specialties of prednisone tablets registered as generic medicine, and 10 registered as similar medicine. Pharmaceutical equivalence between drugs is related to the evidence that both contain the same drug, in the same dosage and in the same pharmaceutical form, which can be evaluated by *in vitro* tests. The present study aimed to evaluate the quality and the pharmaceutical equivalence of tablets containing 20 mg of prednisone available in the Brazilian market. The evaluation allowed to conclude that all the drugs had average weight, disintegration, friability and hardness, according to what was recommended. The dissolution and dosing tests were also satisfactory, and the dissolution profiles of

all evaluated drugs showed no significant changes when compared. With the activities developed, it is concluded that all the evaluated drugs are in fact interchangeable with each other.

KEYWORDS: Prednisone. Bioequivalence. Bioavailability.

1. INTRODUÇÃO

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, obtidos por meio da compressão de fármacos e excipientes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000). Podem ser fabricados e comercializados em diferentes formas geométricas, sendo a grande maioria preparada pelo método de compressão (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1975). Estes devem apresentar estabilidades física e química, ter tempo de desintegração previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade, superfície lisa e brilhante e não ter defeitos como falhas, fissuras e contaminação (BANKER; ANDERSON, 2001).

A prednisona é quimicamente conhecida como 17-hydroxy-17-(2-hydroxyacetyl)-10,13-dimethyl-7,8,9,10,12,13,14,15,16,17-decahydro-3H-cyclopenta[*a*]phenanthrene-3,11(6*H*)-dione, sendo classificada, no âmbito farmacológico, como um corticoesteroide sistêmico (GOODMAN; GILMAN, 2011).

Hodiernamente, no Brasil, existem 14 especialidades de prednisona comprimidos que estão registradas como medicamento genérico, e 10 registradas como medicamento similar (CONSULTA REMÉDIOS, 2017). A alta indicação deste medicamento, associada à grande quantidade de seus fabricantes, sugere que este deve ter uma maior atenção em relação ao seu controle de qualidade e intercambialidade (CARDOSO et al., 2006).

A absorção de fármacos presentes em formas farmacêuticas sólidas orais depende da capacidade desses de se libertarem da formulação e de se solubilizarem nos fluidos corporais, para que se tornem permeáveis frente a barreiras e tecidos gástricos e intestinais (RODRIGUES et al., 2006). Nesse tipo de forma farmacêutica, a dissolução pode ser afetada pelas características inerentes ao fármaco e também pela presença de adjuvantes que podem favorecer ou dificultar a dissolução da forma farmacêutica, além, é claro, das técnicas de fabricação empregadas (GIBALDI, 1991; ARANCÍBIA, 1991; BANKER et al., 2001).

Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência possuem um fundamental papel quanto ao desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, pois podem assegurar que ambos os produtos analisados – referência e teste – apresentem o mesmo perfil de concentração plasmática em função do tempo (TAKAGI et al., 2006).

Testes de bioequivalência comuns têm sido muito utilizados durante as últimas três décadas, porém, um novo padrão, que é aplicável a certo número de medicamentos, foi desenvolvido tendo como base a classificação dos fármacos observando suas propriedades biofarmacêuticas (TAKAGI et al., 2006). Este novo padrão baseia-se no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que é um dos grandes avanços na área de Biofarmacotécnica. Seu propósito é fornecer a regulamentação por meio de uma ferramenta que pode, em certos casos, substituir determinados estudos de bioequivalência por meio de

testes de dissolução *in vitro*, o que reduz o uso de voluntários sadios a fármacos candidatos, bem como também reduz custos e tempo que são necessários para o desenvolvimento de processos de validação de produtos farmacêuticos (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

O principal objetivo do SCB é observar e estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento, a partir das propriedades primordiais que governam a absorção de fármacos – permeabilidade e solubilidade – visando auxiliar na tomada de decisões para os determinados casos de isenção de estudos de bioequivalência (KARALIS et al., 2008). O SCB encontra-se descrito na Tabela 1.

TABELA 1. Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Fator limitante da absorção
I	Alta	Alta	Esvaziamento gástrico/Nenhuma relação com velocidade de dissolução
II	Baixa	Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Permeabilidade/Esvaziamento gástrico
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> /Problemas para absorção oral

Fonte: AMIDON et al., 1995.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos está relacionada à comprovação de que ambos os medicamentos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e na mesma forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por testes *in vitro* (SHARGEL; YU, 1999).

O medicamento de referência é inovador, e sua biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto, tendo sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos, antes da obtenção do registro para comercialização. (STORPIRTIS, 1999). Já para um medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento de um produto que cumpra com as especificações *in vitro*, de um medicamento de referência. É aceitável que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (DIGHE, 1999).

Em 1999 a regulamentação da Lei dos Genéricos, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), trouxe a possibilidade da introdução de novos conceitos para o registro de um medicamento no Brasil, como, por exemplo, a equivalência farmacêutica e a bioequivalência, estabelecendo, assim, um novo padrão para o desenvolvimento e o registro de medicamentos no país (BRASIL, 1999a; BRASIL, 1999b).

Devido à existência, no mercado brasileiro, de inúmeros medicamentos similares ao medicamento de referência, comercializados por diferentes laboratórios, a implantação dos medicamentos genéricos no país, foi em partes retardada, já que tais laboratórios, buscando a manutenção de seus produtos no mercado, só começaram a investir no

desenvolvimento de produtos genéricos após o vencimento do registro de seus produtos similares. Tais laboratórios eram respaldados pela legislação brasileira que permitia às próprias empresas fabricantes definirem qual seria o medicamento de referência para o registro de seus similares, não havendo, entretanto, exigência da comprovação da equivalência terapêutica do similar em relação ao medicamento considerado como referência (BRASIL, 1976).

Com a publicação da regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos, proibiu-se a existência de critérios distintos para o registro de medicamentos similares no país. Com isso, o processo de regulamentação técnica que exige comprovação da equivalência terapêutica entre o medicamento similar e o medicamento de referência indicado pela ANVISA foi acelerado, tanto para as novas solicitações, como para os similares já registrados (BRASIL, 2003a). Frente à experiência adquirida com o registro dos medicamentos genéricos, viabilizou-se a publicação da RDC 134/2003, que obriga os laboratórios fabricantes de medicamentos similares a cumprir os requisitos de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade (BRASIL, 2003b).

Sabe-se que o mesmo fármaco produzido na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes de marca para marca, ou mesmo entre lotes produzidos por uma mesma empresa, devido a diversos fatores inerentes à sua fabricação, tais como qualidade das matérias-primas utilizadas, adoção de boas práticas de fabricação, tamanho das partículas dos componentes e métodos de produção adotados (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000; JIMÉNES; PADRÓN; CARBONEL, 2008).

O controle de qualidade é um requisito das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e deve ser cumprido em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade do produto capazes de implicar riscos ao paciente, já que podem levar à ineficácia, ao aumento de toxicidade e até à morte (NUNAN et al., 2003).

O presente trabalho tem por objetivo geral avaliar a qualidade e a equivalência farmacêutica de comprimidos contendo prednisona 20 mg disponíveis no mercado brasileiro, comparando as características biofarmacêuticas da prednisona comercializada como genérica e similar com seu respectivo medicamento de referência, realizando os ensaios farmacopeicos contidos na monografia individual do fármaco inscrita na Farmacopeia Brasileira, a fim de avaliar as qualidades físicas e físico-químicas do medicamento, e, por fim, obtendo os perfis de dissolução do fármaco em análise e compará-los.

2. METODOLOGIA

Para atingir os objetivos propostos, foi desenvolvida uma pesquisa de laboratório com fins analíticos, realizada por meio de um experimento, em que foram avaliados comprimidos com 20 mg de prednisona, adquiridos em farmácia comercial e provenientes de laboratórios diferentes, sendo usado um lote aleatório de cada. As amostras foram designadas: A1 (medicamento referência), B1 e B2 (medicamento genérico) e C1 e C2 (medicamento similar). A substância química padrão utilizada foi a prednisona base de

100,98% de pureza. Os reagentes utilizados foram de grau analítico (etanol) e água purificada.

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos e Química Farmacêutica do campus do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

2.1. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

As metodologias utilizadas foram realizadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (5ª edição, 2010).

2.1.1. DETERMINAÇÃO DE PESO

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica e determinado o peso médio. Para a conformidade do teste, pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 2, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

TABELA 2. Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária

Forma farmacêutica em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos Mais que 80 mg e menos que 250 mg 250 mg ou mais	± 10,0 % ± 7,5 % ± 5,0 %

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010

2.1.2. FRIABILIDADE

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. Pesaram-se, com exatidão, 20 comprimidos, e estes foram introduzidos no aparelho. A velocidade foi ajustada para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e estes foram pesados novamente.

Para conformidade, nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia.

2.1.3. DUREZA

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica principalmente a comprimidos não revestidos, e consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N).

O teste foi realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando forma, presença de ranhura e gravação). Os resultados foram expressos por meio da média dos valores obtidos. O resultado final do teste é informativo.

2.1.4. DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. O teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme ou com revestimento açucarado (drágeas), comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. Pode ser aplicado a comprimidos mastigáveis, e nesse caso, as condições e critérios de avaliação constarão na monografia individual. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada).

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável.

Foram utilizados 6 comprimidos no teste que foram colocados em cada um dos 6 tubos da cesta, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ \text{C}$ como líquido de imersão, e logo após, o aparelho foi acionado. Depois de todos os comprimidos estarem desintegrados, cessou-se o movimento da cesta e foi anotado o tempo indicado no equipamento. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

2.2. ENSAIOS DE BIOEQUIVALÊNCIA E BIODISPONIBILIDADE

As metodologias utilizadas foram realizadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (5ª edição, 2010).

2.2.1. TESTE DE DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

Foi utilizada água como meio de dissolução na quantidade de 900 mL (comprimidos contendo mais de 10 mg de prednisona). O aparelho dissolutor foi programado para 50 rpm, em um tempo de 30 minutos. Após o teste, retiraram-se alíquotas do meio de dissolução, que foram filtradas e diluídas em água até concentração adequada. As absorvâncias foram medidas em 242 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A quantidade de $C_{12}H_{26}O_5$ dissolvida no meio foi calculada comparando-se as leituras obtidas com a curva de calibração construída, utilizando-se prednisona base 100,98%, na faixa de concentração de 1,0 a 60,0 $\mu\text{g/ml}$ preparada no mesmo solvente, mas com adição prévia de etanol para garantir a solubilização. A quantidade de etanol usada não excedeu 5% do volume total. Para conformidade do teste, não menos do que 80% da quantidade declarada de $C_{12}H_{26}O_5$ devem se dissolver em 30 minutos.

2.2.2. DOSEAMENTO

A análise espectrofotométrica quantitativa por absorção tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância, também conhecida como lei de Beer. Para evitar possíveis desvios na lei de Beer, deve-se procurar trabalhar com soluções diluídas (da ordem de 0,01 M), evitando associações entre as moléculas, e com radiações monocromáticas.

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 mL e adicionaram-se 30 mL de etanol. Agitou-se mecanicamente por 15 minutos, e o volume foi completado com o mesmo solvente. A solução resultante foi homogeneizada, filtrada e diluída sucessivamente, com etanol até uma concentração de 0,001% (p/v). As absorvâncias foram medidas em 239 nm, utilizando o etanol para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de $C_{12}H_{26}O_5$ nos comprimidos realizando os cálculos e considerando que $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$, em 239 nm, em etanol.

2.2.3. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O teste foi realizado com 6 unidades de cada amostra, utilizando as mesmas condições descritas no teste de dissolução. Foram coletadas alíquotas de 15 mL nos tempos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, sem reposição de meio após cada coleta. Procedeu-se conforme ensaio de dissolução, e com os resultados, construiu-se um gráfico utilizando os valores obtidos no teste para posterior discussão dos resultados encontrados, em forma de comparação.

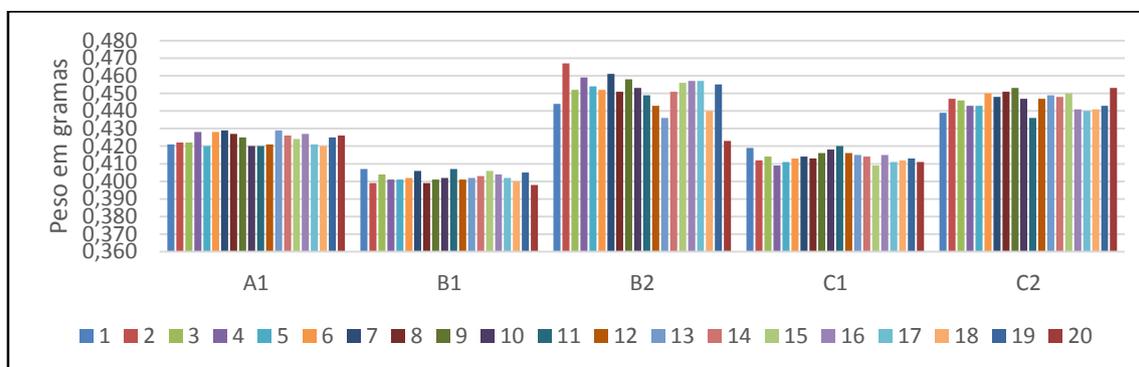
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. DETERMINAÇÃO DE PESO

Os resultados obtidos no ensaio de determinação de peso estão representados no Gráfico 1 e na Tabela 3.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (5ª edição, 2010), permite-se uma variação de até $\pm 5,0\%$ em comprimidos com peso médio de 250 mg ou mais, sendo que até duas unidades analisadas podem estar acima ou abaixo da variação permitida, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

GRÁFICO 1. Determinação de peso dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

TABELA 3. Peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação e variação permitida por unidade dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	Peso médio (g)	DP	CV (%)	Variação (g)	Nº de unidades fora dos limites especificados
A1	0,424	0,003	0,71	0,403 – 0,445	-
B1	0,403	0,003	0,74	0,383 – 0,423	-
B2	0,451	0,010	2,22	0,428 – 0,474	-
C1	0,414	0,003	0,72	0,393 – 0,435	-
C2	0,447	0,008	1,79	0,425 – 0,469	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Analisando os resultados obtidos, tem-se que todos os medicamentos analisados estão de acordo com os limites preconizados no compêndio consultado. É importante salientar que os valores de desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV), mesmo que não mencionados na bibliografia utilizada, são de extrema importância para a avaliação do processo envolvido na fabricação do produto final, sendo que, para que se considere

o processo como adequado, o valor obtido ao se calcular o coeficiente de variação, deve ser menor que 4,0 % (BRASIL, 2012).

3.2. FRIABILIDADE E DUREZA

Os resultados obtidos com o teste de friabilidade e dureza estão descritos nas Tabelas 4 e 5 respectivamente.

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, constituem elementos úteis na avaliação da qualidade integral de comprimidos. Tais testes visam, primordialmente, demonstrar e avaliar a resistência dos comprimidos a danos causados em diversos processos, sejam eles por golpes ou fricção, no momento de embalagem, do transporte e do armazenamento (BRASIL, 2000).

TABELA 4. Determinação de perda após teste de friabilidade nos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	Peso total inicial (g)	Peso total após teste (g)	Perda (%)
A1	8,481	8,476	0,06
B1	8,050	8,029	0,26
B2	9,018	9,008	0,11
C1	8,275	8,263	0,14
C2	8,915	8,905	0,11

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

TABELA 5. Determinação da dureza nos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	Dureza média (N)
A1	82,4
B1	76,5
B2	>166,6
C1	112,5
C2	134,4

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Analisando os resultados obtidos, e avaliando as especificações consultadas, que informam que, para conformidade do teste de friabilidade, a perda deverá ser menor que 1,5%, e para a dureza, o valor encontrado é apenas informativo, tem-se que todos os medicamentos avaliados estão em conformidade com o que foi preconizado. É importante ressaltar que o valor de dureza de >166,6 N encontrado para o medicamento B2

está expresso dessa forma, pois 166,6 N é o maior valor de dureza detectável pelo equipamento utilizado, e, ao avaliar este medicamento, não houve quebra ou ruptura dele com a aplicação desse valor máximo, o que indica que sua dureza se encontra acima desse valor.

Além de influenciar na capacidade do comprimido de resistir a danos, a dureza também está relacionada com a desintegração e conseqüentemente com a dissolução do princípio ativo. Valores muito altos de dureza, além de garantir uma maior resistência mecânica, podem também gerar insucesso quanto à desintegração do comprimido, já que este, por estar mais compactado, pode apresentar problemas para se desintegrar (FERRAZ et al., 1998).

3.3. DESINTEGRAÇÃO

A não desintegração dos comprimidos no tempo especificado pode fazer com que eles sejam eliminados da forma como foram ingeridos, não sendo absorvidos pelo organismo e não produzindo o efeito terapêutico esperado (MOISÉS, 2006).

No teste de desintegração dos comprimidos, todas as amostras avaliadas se desintegraram no tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira, que é de 30 minutos, porém, é notável que o medicamento B2 levou maior tempo para iniciar o processo. Os resultados obtidos no ensaio estão descritos na Tabela 6.

TABELA 6. Determinação do tempo de desintegração dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	Desintegração (min)
A1	3:27
B1	2:52
B2	7:59
C1	2:47
C2	4:39

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Segundo Lin et al. (2001), a desintegração de comprimidos é influenciada por diversos fatores, dentre eles a força de compressão aplicada. Com o aumento da dureza, como mencionado anteriormente, os comprimidos tendem a se desintegrar mais lentamente.

O resultado obtido foi satisfatório, porém, é relevante observar a correlação entre a força de compactação e o tempo de desintegração, já que nem sempre uma maior resistência mecânica é o mais importante na produção de um comprimido.

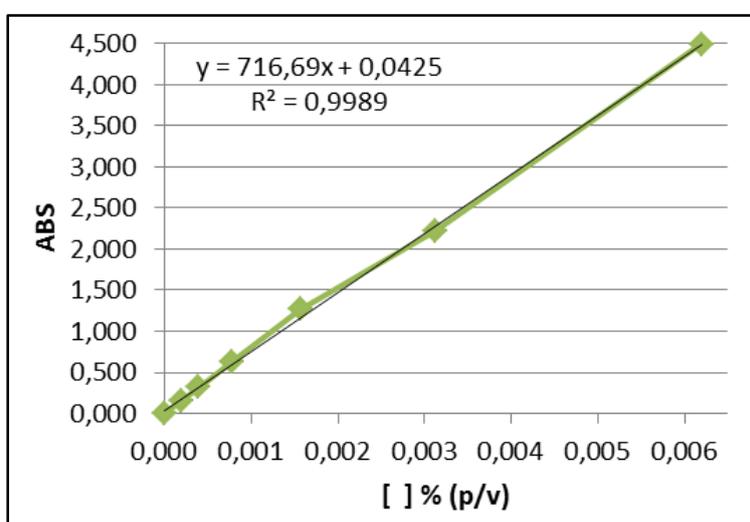
3.4. TESTE DE DISSOLUÇÃO

A capacidade de absorção de um fármaco é demonstrada através de estudos de dissolução, que permitem observar e interferir no perfil de liberação de uma forma farmacêutica de origem, através de uma análise com tempo determinado (RODRIGUES et al.,

2006). A dissolução é definida como um processo no qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica, tornando-se disponível para a absorção no organismo. O ensaio de dissolução é nada mais que um teste físico com natureza destrutiva, no qual a forma farmacêutica é solubilizada, fazendo com que o fármaco passe para a forma solúvel durante o teste (CHOWDARY, 1987).

Os resultados da curva padrão de prednisona base 100,98% demonstraram que o método utilizado para a determinação de prednisona em preparações farmacêuticas é linear, com coeficiente de correlação de pearson $>0,99$, o que é preconizado na Resolução 899, de maio de 2003, como demonstrado no Gráfico 2.

GRÁFICO 2. Curva padrão preparada com prednisona base 100,98%



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

TABELA 7. Determinação da quantidade de fármaco dissolvido em 30 minutos dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	ABS	Concentração dissolvida (p/v)	Concentração dissolvida ($\mu\text{g/ml}$)	Dissolução (%)
A1	0,668	0,00087	8,7	99,1
B1	0,657	0,00086	8,6	97,5
B2	0,651	0,00085	8,5	96,6
C1	0,630	0,00082	8,2	93,5
C2	0,655	0,00085	8,5	97,2

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Para o teste de quantidade dissolvida de cada amostra, todas apresentaram resultados satisfatórios, conforme Tabela 7, com dissolução de fármaco acima de 80%, como informado no compêndio utilizado.

3.5. DOSEAMENTO

Através do teste de doseamento, é possível identificar se as formas farmacêuticas apresentam a concentração do fármaco indicada na fórmula teórica. A administração de medicamentos com erros de concentração, seja para mais, seja para menos, comparando com a concentração declarada, pode representar um sério risco à saúde – levando desde a falha terapêutica até a intoxicação (PEIXOTO et al., 2005).

Os medicamentos analisados tiveram seu teor calculado de acordo com a leitura da absorvância das soluções preparadas, que foram comparadas com a absorvância específica da prednisona declarada na Farmacopeia Brasileira. Os resultados demonstraram que todos os medicamentos estão de acordo com os limites propostos na monografia individual da forma farmacêutica, respeitando os valores que vão de 95 a 105% da quantidade declarada no rótulo. Os resultados estão descritos na Tabela 8.

TABELA 8. Teor e quantidade real de fármaco nos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2

Medicamento	ABS	DP	CV (%)	ABS (média)	Teor (%)	Quantidade real de fármaco (mg/comp.)
A1	0,431	0,00058	0,13	0,432	102,9	20,6
	0,432					
	0,432					
B1	0,438	0,00115	0,26	0,439	104,5	20,9
	0,440					
	0,438					
B2	0,413	0,00058	0,14	0,413	98,3	19,7
	0,414					
	0,440					
C1	0,443	0,00252	0,57	0,440	104,8	21,0
	0,438					
	0,400					
C2	0,403	0,00173	0,43	0,402	95,7	19,1
	0,403					

Fonte Dados da pesquisa, 2017.

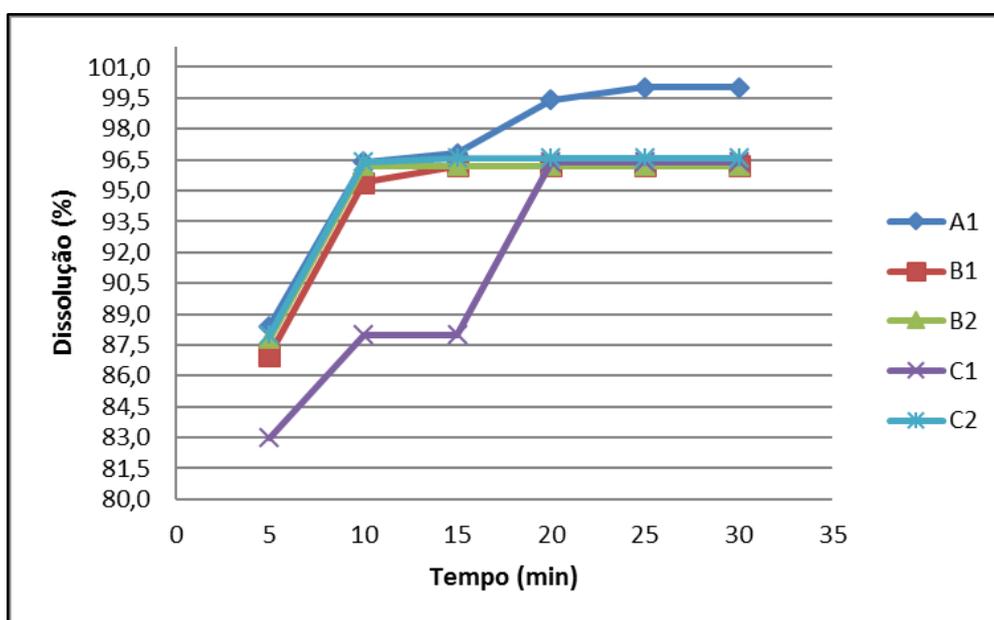
3.6. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A comparação de perfis de dissolução é utilizada como uma ferramenta útil quando se deseja conhecer o comportamento de dois ou mais medicamentos antes de se realizar um estudo mais aprofundado de biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou equivalência farmacêutica (BRASIL, 2011). É sabido que a velocidade com que um fármaco é liberado da sua forma farmacêutica pode ser um fator limitante no processo de

sua absorção e, assim, uma possível variação desse parâmetro pode ocasionar uma alteração no início, na intensidade e na duração de uma resposta terapêutica (MURTHY & GUEBRE-SELLASSIE, 1993).

Os resultados das análises do perfil de dissolução dos medicamentos em estudo se encontram descritos no Gráfico 3 e no Quadro 1, lembrando que, para a análise, foram utilizadas as mesmas condições descritas no teste de dissolução, e o cálculo da quantidade dissolvida foi realizado utilizando a curva padrão construída anteriormente.

GRÁFICO 3. Perfil de dissolução nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Alguns trabalhos comparando o perfil de dissolução entre medicamentos são encontrados na literatura. Em determinado estudo foram comparadas dez marcas de comprimidos de paracetamol produzidos na Argentina. Os pesquisadores concluíram que, apesar de os comprimidos terem cumprido os requisitos farmacopeicos, eles apresentavam uma notável diferença nos perfis de dissolução (OPERTO et al., 2008). Em outro estudo, ao ser avaliado o perfil de dissolução de comprimidos de dipirona 500mg – genéricos e similares –, foi concluído que nenhum apresentou perfil de dissolução equivalente ao medicamento referência (KOHLENER et al., 2009).

De forma semelhante, ao serem avaliadas 8 marcas de comprimidos de paracetamol de 750mg, os pesquisadores também concluíram que uma das marcas de genérico não apresentava o perfil de dissolução equivalente ao do medicamento referência, o que os fez alertar para o fato de que tal falta de equivalência poderia interferir na intercambialidade entre os medicamentos (BRUM et al., 2012).

QUADRO 1. Determinação da quantidade de fármaco dissolvido nos tempos de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos dos medicamentos A1, B1, B2, C1 e C2.

Medicamento	Tempo de coleta (min)	ABS	Concentração dissolvida (p/v)	Concentração dissolvida (µg/ml)	Dissolução (%)
A1	5	3,207	0,00442	44,2	88,4
	10	3,499	0,00482	48,2	96,4
	15	3,509	0,00484	48,4	96,8
	20	3,605	0,00497	49,7	99,4
	25	3,627	0,00500	50,0	100,0
	30	3,627	0,00500	50,0	100,0
B1	5	3,158	0,00435	43,5	87,0
	10	3,459	0,00477	47,7	95,4
	15	3,493	0,00481	48,1	96,2
	20	3,493	0,00481	48,1	96,2
	25	3,493	0,00481	48,1	96,2
	30	3,493	0,00481	48,1	96,2
B2	5	3,190	0,00439	43,9	87,8
	10	3,491	0,00481	48,1	96,2
	15	3,491	0,00481	48,1	96,2
	20	3,491	0,00481	48,1	96,2
	25	3,491	0,00481	48,1	96,2
	30	3,492	0,00481	48,1	96,2
C1	5	3,019	0,00415	41,5	83,0
	10	3,195	0,00440	44,0	88,0
	15	3,195	0,00440	44,0	88,0
	20	3,496	0,00482	48,2	96,4
	25	3,497	0,00482	48,2	96,4
	30	3,497	0,00482	48,2	96,4
C2	5	3,195	0,00440	44,0	88,0
	10	3,496	0,00482	48,2	96,4
	15	3,503	0,00483	48,3	96,6
	20	3,503	0,00483	48,3	96,6
	25	3,503	0,00483	48,3	96,6
	30	3,503	0,00483	48,3	96,6

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Por não haver disponível em literatura valores de referência para o teste, é esperado que, como no teste de dissolução, a quantidade de fármaco dissolvida seja maior que 80% ao final do teste. Avaliando desta forma, todos os medicamentos estão em conformidade com o preconizado na farmacopeia brasileira. De acordo com análises, não houve variação significativa entre os perfis de dissolução obtidos, devendo ser ressaltado que o menor valor encontrado foi o do medicamento C1 no tempo de 5 minutos – 83% –, e este valor é maior que o valor preconizado para o teste de dissolução após 30

minutos de teste. É de suma importância observar que o único medicamento que apresentou liberação de 100% do fármaco foi o medicamento A1 – medicamento de referência – os demais, apresentaram valores na mesma faixa de tempo, entre 96,2 e 96,6%, em média 3,6% menor que o apresentado pelo medicamento de referência, porém, em média 16,4% maior que o que é pedido para conformidade do teste de dissolução no compêndio consultado.

4. CONCLUSÃO

A avaliação dos comprimidos de prednisona ao longo do estudo de estabilidade permitiu concluir que todos têm peso médio e desintegração adequados ao preconizado, são pouco friáveis e apresentam alta resistência a danos mecânicos.

O teste de dissolução confirma a classificação da prednisona como um fármaco de alta solubilidade e permeabilidade, de acordo com o SCB, e o teste de doseamento aprova a execução das BPF no decorrer do processo de produção dos medicamentos, em que todos se apresentaram com teor de fármaco conforme com o descrito na monografia consultada.

Conclui-se também que os perfis de dissolução de todos os medicamentos avaliados se mostraram sem alterações significativas quando comparados entre si, principalmente ao medicamento de referência.

Ao final das atividades desenvolvidas e à luz dos objetivos almejados nesse estudo, pode-se concluir que todas as técnicas utilizadas no estudo das amostras de prednisona comprimidos mostraram-se muito úteis, fornecendo informações que permitem dizer que todos os medicamentos avaliados são de fato intercambiáveis entre si.

REFERÊNCIAS

- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, Baltimore, 12(3): 413-420, jan. 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JUNIOR, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.
- ARANCÍBIA, A. Calidad biofarmacéutica: estudios in vitro e in vivo. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 10(2):123-133, jun. 1991.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. "Comprimidos", in: LANCHMAN, L; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BRASIL. *Farmacopeia brasileira*. 4. ed. part. 1, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2000. 392 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260232/4_edicao_part1.pdf/26bb8af0-4c69-4a4f-ae2b-2a40fdc6ffe7>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. *Farmacopeia brasileira*. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 1422 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. *Formulário nacional da farmacopeia brasileira*. 2 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf>. Acesso em: 08 out. 2017.

_____. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. *Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências*, Brasília, set. 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. *Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências*, Brasília, fev. 1999a. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm>>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. Resolução nº 133, de 29 de maio de 2003. *Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências*, Brasília, maio. 2003a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_133_2003_COMP.pdf/43eedf84-3d02-49e2-8efb-0a43567a8095>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. Resolução nº 134, de 29 de maio de 2003. *Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados*. Brasília, maio. 2003b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_134_2003.pdf/6a92e720-cd6d-46f6-be4d-9379cee9cf15>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. Resolução nº 37, de 3 de agosto de 2011. *Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências*, Brasília, ago. 2011. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/plugin-file.php/284460/mod_resource/content/1/Resolu%C3%A7%C3%A3o%20sobre%20a%20Bioisen%C3%A7%C3%A3o%202011.pdf>. Acesso em: 15 out. 2017.

_____. Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999. *Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos*. Brasília, ago. 1999b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/391_99.htm>. Acesso em: 12 dez. 2016.

_____. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. *Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. Brasília, maio. 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RE_899_2003.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2017.

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; JUNIOR, F. R. P.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada*, 33(3): 373-378, 2012. Di

CARDOSO, S. G. et al. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. *Acta Farmacéutica Bonaerense, Argentina*, 26(1): 108-114, jan. 2004.

CHOWDARY, K. P. R.; RAJYALAKSHMI, Y. Dissolution rate in modern pharmacy. *East Pharm*, New Delhi, 30(350): 51-54, jan. 1987.

CONSULTA REMÉDIOS. *Consulta remédios*. Disponível em: <<http://www.consultaremedios.com.br>>. Acesso em: 11 fev. 2017.

DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. *Transplantation Proceedings*, 31(3): 235-245, jan. 1999.

FERRAZ, G. H.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Revista Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 34(2):93-99, 1998.

GIBALDI, M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics: an introduction*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2001.

JIMÉNES, A. N. M.; PADRÓN, Y. A. S.; CARBONEL, J. E. C. Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de uma formulación de Ribavirina 200 mg producida em Cuba contra Rebetol®, producto innovador. *Latin American Journal of Pharmacy*, 27(3): 349-353, 2008.

KARALIS, V. et al. Bioavailability and bioequivalence: focus on physiological factors and variability. *Pharmaceutical Research*, Baltimore, 25(8):1956-1962, jan. 2008.

KOHLER, L.F.; NASCIMENTO, H.D.; SCHWENGBER, E.L.L.; BANDEIRA, Z.M.P.; PAZIN, G.Y.; MACHADO, S.R.P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalência farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Revista Brasileira de Farmácia*, 90(4): 309-315, 2009.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug Discovery and development: current status and future extension. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(3): 273-285, jan. 2005.

MOISÉS, P. R. Tecnologia de Produção de Comprimidos. *Fármacos e Medicamentos*, 7(38): 38-46, jan. 2006.

MURTHY, K.S; GHEBRE-SELLASSIE, I. Current Perspectives on the Dissolution Stability of Solid Oral Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(2):113-125, 1993.

NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu Editora, 2003.

OPERTO, M. A.; CASTELLANO, P. M.; KAUFMAN, T. S. Evaluación y análisis de parâmetros de calidad de comprimidos de paracetamol. *Latino American Journal Pharmacy*, 27(4):603-607, 2008.

PEIXOTO, M.M.; SANTOS JÚNIOR, A.F.; SANTOS, C. A.A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Interfarma*, 16(2005): 69-73.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Comprimidos, in: *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 2. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1975, pp. 659-799.

RODRIGUES, P. O. et al. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma*, 18(4):16-21, jan. 2006.

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

STORPIRTIS, S. *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo, 1999.

TAKAGI, T. et al. A provisional biopharmaceutic classification of the top 200 oral drugs products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. *Molecular Pharmaceutics*, 3(6): 631-643, jan. 2006.