

# Ensaio de Dissolução do Medicamento Metildopa Produzido pela Indústria Farmacêutica

## Drug Dissolution Testing of Methyldopa Produced by the Pharmaceutical Industry

Joel Rocha da Silva<sup>a\*</sup>; Jayce Mara<sup>a</sup>; Daiana da Silva Vargem<sup>a</sup>; Erick de Oliveira Lemes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculdade Anhanguera de Anápolis, Curso de Farmácia.

\*E-mail: jo.rochas@hotmail.com

### Resumo

O ensaio de dissolução fundamenta-se na capacidade que a forma farmacêutica possui em liberar a substância ativa no meio no qual está sendo dissolvida, podendo simular o seu comportamento *in vivo*. O estudo do perfil de dissolução é fundamental para que se possa observar a melhor maneira de trabalhar o fármaco (apoio a decisão para escolha de formulação a ser submetida, bioequivalência, avaliação de alterações de processo, formulação e fornecedor de insumo). O fato da metildopa ser um anti-hipertensivo de baixo custo acaba por transformá-lo em um dos medicamentos mais utilizados de sua classe terapêutica. O presente estudo avaliou o perfil de dissolução do medicamento referência (Aldomet 250 mg) frente a dois medicamentos similares e um genérico, utilizando os parâmetros estabelecidos na farmacopéia brasileira 5<sup>o</sup> Edição, sendo que apenas dois foram semelhantes entre si, segundo a RDC 31/2010, apresentando uma dissolução muito rápida (liberação igual ou maior a 85% em 15 minutos).

**Palavras chave:** Dissolução. Medicamentos Genéricos. Metildopa.

### Abstract

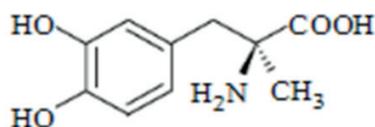
*The dissolution test is based on the ability of the pharmaceutical to release the active substance in the environment in which it is being dissolved, and can simulate its in vivo behavior. Knowledge about the dissolution profile is fundamental for establishing the best way to use the drug (formulation choice, bioequivalence, evaluation of process changes, formulation, and ingredient supplier). Whereas methyldopa is a low-cost antihypertensive, it is the drug most used in its therapeutic class. This study evaluated the reference drug dissolution profile (Aldomet 250 mg) when compared to two similar medicines and a generic form, using the parameters established by the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition. The results have shown that only two were similar among them, according to the Brazilian law RDC 31/2010, having a very fast dissolution (release equal to or greater than 85% in 15 minutes).*

**Keywords:** Dissolution. Generic Drugs. Methyldopa.

## 1 Introdução

A Metildopa tem origem de um programa de pesquisa básica voltado à síntese de antagonistas de transformações bioquímicas de alguns aminoácidos aromáticos em aminas pressoras. Como um agente hipotensor de ação central, é uma pró-droga que exerce sua ação anti-hipertensiva através de um metabólito ativo. Sua estrutura está caracterizada com a-metil-3, 4-dihidro-l-fenilalanina (Figura 1) e sua ação anti-hipertensiva foi descoberta no curso de estudos dos efeitos da biossíntese de aminas aromáticas, em pacientes hipertensos. Dos inibidores das descarboxilases, apenas a Metildopa reduz os estoques neuronais de noradrenalina (AHMAD, 1995)<sup>1</sup>.

**Figura 1:** Estrutura Química do fármaco - Metildopa.



É um pó cristalino branco ou branco amarelado, porém também se apresenta como cristais incolores ou quase

incolores, é levemente solúvel em água e álcool, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter, e solúvel em ácidos minerais diluídos (BRASIL, 1988)<sup>2</sup>.

A metildopa é um inibidor da descarboxilase de aminoácidos aromáticos em animais e seres humanos. O efeito anti-hipertensivo da metildopa deve-se ao metabolismo para alfametilnorepinefrina, que reduz a pressão arterial por estimulação dos receptores inibitórios Alfdrenérgicos centrais, falsa neurotransmissão ou redução da atividade de renina plasmática. A metildopa demonstrou reduzir a concentração tecidual de serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina (GOLAN; TASHJIAN JUNIOR; ARMSTRONG, 2009)<sup>3</sup>.

A metildopa é extensamente metabolizada. Os metabólitos urinários conhecidos são: mono-O-sulfato de alfametildopa; 3-O-metil-alfametildopa; 3,4-diidroxifenilacetona; alfametildopamina; 3-O-metil alfametildopamina e seus conjugados. A metildopa cruza a barreira placentária, aparecendo no sangue do cordão umbilical e no leite materno. Devido essa propriedade, é necessário o acompanhamento de pessoas específicas quando a metildopa está em uso durante a

fase gestante (PODYMOW; AUGUST, 2008)<sup>4</sup>.

## 2 Material e Métodos

### 2.1 Substâncias e condições do experimento

Utilizou-se metildopa padrão secundário com potência declarada de 86,68% (lote: 2033323). Foram analisados quatro medicamentos (Marca A, B, N, T) a base de metildopa 250 mg cada uma representando uma empresa fabricante, sendo a quarta o medicamento referência.

Um equipamento dissolutor (Nova Ética – modelo 299) foi utilizado para a avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos. As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Brasileira, utilizando aparato pá, velocidade de agitação de 50 rotações por minuto (rpm) e HCl (ácido clorídrico) 0,1mol/L como meio de dissolução. O estudo foi realizado com doze unidades de cada especialidade farmacêutica, sendo coletadas alíquotas nos tempos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. A porcentagem dissolvida de cada amostra foi determinada em espectrofotômetro UV/VIS PerkinElmer, Precisel modelo lambda 25 UV/VIS spectrometer, no comprimento de onda de 280 nm.

#### 2.1.1 Preparo de padrão

Quantidade adequada de padrão foi pesada (com auxílio de uma balança de precisão calibrada, cerca de 32,05 mg, de acordo com os cálculos, levando em consideração a potência do padrão), dissolvida e diluída em um balão volumétrico contendo 500 mL HCl a 0,1mol/L, de forma a obter concentração final de 0,005%. Depois de preparado, o padrão serviu de base como absorvância ideal.

#### 2.1.2 Teste de dissolução

Adicionou-se 900 mL de HCl 0,1 mol/L nas cubas de dissolução, mantendo a temperatura em  $37 \pm 0,3$  °C. Os comprimidos foram colocados nas cubas e posteriormente foi empregado dispositivos de agitação. O sistema foi mantido sob agitação a 50 rpm durante 30 minutos. Após este período, alíquota de 15 mL foi coletada, filtrada em papel de filtro padrão, diluída em balões de 50 mL e a porcentagem dissolvida determinada em espectrofotômetro a 280 nm.

#### 2.1.3 Perfil de dissolução

Procedeu-se como descrito no teste de dissolução e, após cinco minutos, retirou-se uma alíquota de 15 mL de cada uma das seis cubas, utilizando para análise 10mL diluídos para balões de 50mL. Repetiu-se este procedimento para os tempos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Após homogeneização das soluções, determinou-se a porcentagem dissolvida em espectrofotômetro a 280nm.

Os testes foram feitos em baterias de 2 dissoluções, já que o dissolutor utilizado era de 6 cubas e o teste refere-se a 12.

Os materiais e reagentes utilizados encontraram-se nas melhores condições de estocagem. Reagentes como ácido

clorídrico P.A. se encontrava novo, fornecendo-nos resultados mais precisos e confiáveis.

### 2.2 Medicamento de referência

O Medicamento de Referência é produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2004)<sup>5</sup>.

A inclusão de um produto farmacêutico na Lista de Medicamentos de Referência qualifica-o como parâmetro de eficácia, segurança e qualidade para os registros de medicamentos genéricos e similares no Brasil, mediante a utilização deste produto como comparador nos testes de equivalência farmacêutica ou bioequivalência quando aplicáveis (BRASIL, 2004)<sup>5</sup>.

A Comissão de Medicamentos de Referência é um grupo de trabalho instituído pela Anvisa, com a responsabilidade de selecionar os medicamentos que serão incluídos na lista, avaliar as indicações propostas pelas empresas interessadas e revisar a Lista de Medicamentos de Referência, mantendo-a atualizada com os dados de registro e comercialização (KATZUNG, 2005)<sup>6</sup>.

A empresa interessada em registrar medicamentos genéricos ou similares, além de atender os requisitos específicos das resoluções correspondentes, deverá utilizar obrigatoriamente o medicamento de referência constante nas listas disponíveis. Quando não constar o medicamento de referência para determinada concentração, forma farmacêutica e fármaco, a empresa interessada deverá solicitar à Anvisa a indicação de um medicamento registrado e comercializado adequado (KATZUNG, 2005)<sup>6</sup>.

### 2.3 Medicamento genérico

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência, com este ser intercambiável (MEREDITH, 1996)<sup>7</sup>.

A intercambialidade, ou seja, a substituição do medicamento referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde. Essa intercambialidade somente poderá ser realizada pelo farmacêutico responsável, pela farmácia ou drogaria e deverá ser registrada na receita médica (MEYER, 1999)<sup>8</sup>.

### 2.4 Medicamento similar

Os similares são medicamentos que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e qualidade do medicamento de referência, mas não são intercambiáveis

com este, autorizados a serem produzidos após vencida a patente de fabricação do medicamento de referência ou inovador. São identificados por um nome de marca e também não são intercambiáveis com os genéricos e vice-versa. Seu registro só é liberado e publicado pela Anvisa mediante a apresentação dos testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa exigidos pelo Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010) <sup>9</sup>.

## 2.5 Bioequivalência e equivalência farmacêutica

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência terapêutica entre os mesmos, geralmente assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade. Em alguns casos, a equivalência farmacêutica não é indicativa da bioequivalência entre medicamentos. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se 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)<sup>10</sup>.

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos, estabelece que para um medicamento ser registrado como genérico é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência (CHOW; LIU, 1992)<sup>11</sup>.

O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade - BPFC, fornecem as bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o genérico e seu medicamento de referência, uma vez que, nesse caso, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (BRASIL, 2010, MACEDO, 2003) <sup>9,12</sup>.

A empresa fabricante desenvolve a formulação e a forma farmacêutica adequada à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento referência, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (SILVA, 2007)<sup>14</sup>.

Para o medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (MEREDITH, 1996)<sup>7</sup>.

É importante ressaltar que o medicamento em teste não

deve ser desenvolvido e formulado para ser superior ao medicamento de referência, mas sim para apresentar as mesmas características relacionadas à liberação do fármaco e à qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência. A demonstração da Equivalência Farmacêutica entre os dois medicamentos é um indicativo de que o candidato a genérico, ou similar, poderá apresentar a mesma eficácia e segurança do medicamento de referência (KATZUNG, 2005)<sup>6</sup>.

## 2.6 Dissolução

A dissolução pode ser definida, num sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. No entanto, no sentido amplo da palavra, é mais do que a simples medida da taxa de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Esta definição é mais consentânea com a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (SILVA, 2007)<sup>14</sup>.

O dissolutor é um equipamento utilizado para a verificação do tempo de dissolução de comprimidos e a quantificação de princípios ativos, liberados em meio apropriado, dentro de um período de tempo especificado, segundo a monografia de cada produto, descritas nas metodologias pertinentes. Se o fármaco não dissolver no intervalo de tempo especificado, não haverá uma concentração adequada do fármaco no sangue, necessária para ação terapêutica desejada. O dissolutor utilizado para elaboração dos testes utilizou suas características como regulagem de temperatura e de rotação das pás (BRASIL, 2002)<sup>15</sup>.

Dentre as características do dissolutor, ele deve possuir um conjunto de peças que podem ser acopladas a fim de se realizar análises. Essas peças são adotadas de acordo com a necessidade implicada na monografia do produto em análise. Dentre as peças são pás, fluxo contínuo, cilindros recíprocos e cestas.

O esquema de pás (mais comum) pode ser descrito como:

- Um recipiente cilíndrico de fundo hemisférico, de vidro boro silício ou outro material apropriado, munido de uma tampa, que evita a evaporação e que tem um orifício central destinado à passagem da haste do agitador, e vários outros, que permitem a introdução de um termômetro e dispositivos para coleta de amostras;
- Um agitador constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixada uma pá, cuja forma corresponde a uma porção de círculo delimitada por dois planos paralelos. A haste deve ser montada de tal modo que o eixo não se afaste mais de 2 mm do recipiente e a parte inferior da pá se situe a uma distância de 25 mm ( $\pm 2$  mm) do fundo do recipiente. A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de um

- regulador de velocidade. A rotação do agitador deve ser uniforme, sem oscilações apreciáveis;
- Um banho termostatizado, que permite manter a temperatura do líquido de dissolução a 37 °C ( $\pm 0,5$  °C) durante todo o ensaio.
  - Outro dos mais utilizados, porém não nesta metodologia é o sistema de cestos que é descrito por um recipiente idêntico ao descrito para o aparelho com pá agitadora:
  - Um agitador de aço inoxidável constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixado um cesto cilíndrico. Este cesto é formado por duas partes de aço inoxidável. A parte superior consiste em uma placa com um orifício de 2 mm soldada à haste do agitador. A parte inferior, cilíndrica, é constituída por uma rede de aço inoxidável; salvo indicação em contrário, os fios têm 0,254 mm de diâmetro e a abertura das malhas quadradas é de 0,381 mm. Esta parte inferior, que é fixa, destina-se a receber a amostra em ensaio. A distância entre o cesto e o fundo do recipiente deve ser de 25 mm ( $\pm 2$  mm). A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de regulador de velocidade;
  - Um banho termostatizado, que permite manter a temperatura do meio de dissolução a 37 °C ( $\pm 0,5$  °C) durante todo o ensaio.

Nos dois tipos de testes é importante um intervalo entre o início das dissoluções, visando a retirada das alíquotas sempre em tempos exatos, essa diferença não passa de 10 segundos de um para o outro, não afetando de maneira alguma o teste em seu decorrer.

## 2.7 Perfil de dissolução

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando, desta forma, conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (STORPIRTIS, 1999)<sup>16</sup>.

O perfil de dissolução, derivou-se do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopeias, e tem sido utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada. Para obter o perfil de dissolução, deve-se realizar várias coletas do meio de dissolução, em tempos adequados, determinando-se a porcentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. É importante empregar método para quantificação do fármaco previamente desenvolvido e validado. A partir da curva resultante, pode-se determinar a cinética do processo de

dissolução, bem como calcular diversos parâmetros, tais como o tempo de latência da forma farmacêutica (tempo para o início do processo de desagregação) e a eficiência de dissolução. Durante o desenvolvimento de um medicamento genérico na forma farmacêutica sólida, a empresa deve buscar reproduzir, a partir de seu produto, o mesmo perfil de dissolução obtido com o medicamento de referência, adotando como critério de semelhança entre os perfis o fator  $f_2$ , cujo resultado deverá estar entre 50 e 100 (DOKOUMETZIDIS; PAPADOPOULOU; MACHERAS, 2006)<sup>17</sup>.

Entretanto, o fato de obter a semelhança entre os perfis de dissolução (*in vitro*) não garante que os produtos serão bioequivalentes. Em alguns casos, o candidato a genérico pode ter comprovado a equivalência farmacêutica em relação à referência, apresentar perfil de dissolução considerado semelhante à referência e, mesmo assim, não passar pelo teste de bioequivalência, o que motiva muitas empresas a realizarem um teste piloto *in vivo*, com menor número de voluntários (seis, por exemplo), para avaliar o comportamento da formulação que está sendo desenvolvida, antes de submetê-la ao teste de bioequivalência (MARCOLONGO, 2003)<sup>18</sup>.

A comparação do perfil de dissolução *in vitro* de duas formulações deve refletir as diferenças no comportamento da dissolução *in vivo* destas formulações, tais como o perfil de dissolução equivalente *in vivo*, sob todas as condições do lúmen intestinal, concentração equivalente de fármaco na superfície da membrana, para que a comparação de perfil de dissolução garanta a comparação da absorção *in vivo*, a velocidade e a extensão do fármaco, presentes na superfície da membrana, para determinar as características de absorção da formulação. Fármacos com diferentes tamanhos de partículas, ou seja, áreas de superfície variadas, diferirão quanto ao perfil de dissolução para mesma massa. No teste de dissolução, a porcentagem de fármaco dissolvido é medida em determinados tempos de coleta. Entretanto, a avaliação de vários pontos, ou seja, do perfil de dissolução completo, é mais conclusiva em relação à dissolução em um único ponto (SHAH; MIDHA; DIGHE, 1992)<sup>19</sup>.

No caso do medicamento inovador, o método e as especificações relativos à dissolução são estabelecidos, definitivamente, após a realização do ensaio que determina sua biodisponibilidade absoluta (fração da dose administrada efetivamente absorvida por via extravascular, tendo como referência, quando possível, a mesma dose administrada por via intravenosa) e ensaios clínicos que comprovam a eficácia clínica e a segurança do medicamento. Desse modo, otimiza-se e valida-se o teste que será empregado no controle de qualidade rotineiro, lote a lote, após registro e autorização de comercialização do produto, e que deverá ser discriminativo para qualquer alteração que ocorra e que possa afetar a dissolução do fármaco. Na Farmacopeia Americana, o teste de dissolução que consta na monografia do produto é aquele que foi desenvolvido pela empresa inovadora (DOKOUMETZIDIS; PAPADOPOULOU; MACHERAS, 2006)<sup>17</sup>.

Em alguns casos, será incluído, posteriormente, outro teste de dissolução para o medicamento genérico, desde que a empresa fabricante comprove que, apesar de seu produto ser bioequivalente ao inovador, o teste de dissolução que consta da referida monografia não é adequado para controlar a qualidade do seu produto (STORPIRTIS; RODRIGUES, 1998)<sup>20</sup>.

Como a bioequivalência é soberana, aceita-se que seja empregado outro teste de dissolução, desde que devidamente justificado e validado. O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR), devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS – ANVISA).

A constatação de que o teste de bioequivalência será realizado entre medicamentos cujo teor de fármaco não apresente diferença maior do que 5% e que tenham sido fabricados preferencialmente até 6 meses antes da data do teste, aliada à validação dos processos de fabricação e ao cumprimento das BPFC vigentes é fundamental para assegurar que a intercambialidade entre o genérico e o referência será mantida durante todo o período em que os mesmos se mantiverem no mercado (TORPIRTIS, 2004)<sup>21</sup>.

Para efetuar a comparação dos perfis de dissolução, a legislação brasileira prevê o uso dos fatores f1 e f2 e equações matemáticas que visem o estabelecimento ou não da semelhança entre dois perfis. Os fatores de semelhança, f2 e diferença, f1 são os de mais fácil aplicação e interpretação, razões que levaram vários órgãos regulatórios, como FDA, ANVISA e EMEA e adotá-los (especialmente f2) como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução. Esses fatores foram propostos em 1996 por Moore e Flanner e são, na realidade, duas equações que avaliam a diferença entre porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo entre um produto teste e outro referência (MOORE; FLANNER, 1996)<sup>22</sup>.

## 2.8 Espectro UV/Visível

A espectroscopia no ultravioleta visível (UV/VIS) envolve a espectroscopia de fótons. Ela utiliza luz na faixa do visível, do ultravioleta (UV) próximo e do infravermelho próximo. Nessas faixas de energia as moléculas sofrem transições eletrônicas moleculares (MENDHAM, 2002)<sup>23</sup>.

O método utilizado para determinar de um modo quantitativo a concentração de substâncias em solução que absorvem radiação é usando a Lei de Beer-Lambert:

### Equação 1: Lei de Beer-Lambert:

$$A = -\log_{10}(I/I_0) = \epsilon \cdot c \cdot L$$

Onde A é a absorvância medida, I<sub>0</sub> é a intensidade da luz incidente a um dado comprimento de onda (é a distância entre valores repetidos num padrão de onda. É usualmente representado pela letra grega lambda

“λ”), I é a intensidade transmitida pela amostra, L é o caminho óptico pela amostra (distância que a luz percorreu por ela), ε é uma constante conhecida como absorvância molar (a qual varia de substância para substância), e c é a concentração da substância em (mol/L).

A absorvância ε e ε às vezes são definidos em termos do logaritmo natural em vez do logaritmo na base 10. A concentração também pode ser dada em (g/l) onde em vez de ε e utilizado a (absorvância), onde temos a relação entre ε e a dada pela formula:

### Equação 2: Relação absorvância (g/l):

$$\epsilon = \alpha \cdot MM \quad \epsilon = \alpha \cdot MM \quad (2)$$

Onde MM é a massa molecular da substancia analisada.

## 2.9 Espectrofotômetro UV/Visível

O instrumento usado na espectroscopia UV/VIS é chamado de espectrofotômetro (Figura 2). Para se obter informação sobre a absorção de uma amostra, ela é inserida no caminho óptico do aparelho. Então, luz UV e/ou visível em certo comprimento de onda (ou uma faixa de comprimentos de ondas) é passada pela amostra. O espectrofotômetro mede o quanto de luz foi absorvida pela amostra. A intensidade da luz antes de passar pela amostra é simbolizada por I<sub>0</sub>, e a intensidade da luz depois de passar pela amostra é simbolizada por I. A transmitância da amostra é definida pela razão (I / I<sub>0</sub>), a qual normalmente é expressa em porcentagem de transmitância (%T). A partir dessa informação, a absorvância da amostra é determinada para esse certo comprimento de onda ou como uma função de uma faixa de comprimentos de onda. Os espectrofotômetros mais sofisticados normalmente fazem isso automaticamente. Existem dois tipos de espectrofotômetros: de feixe simples e de feixe duplo (MENDHAM, 2002)<sup>23</sup>.

Figura 2: Espectrofotômetro UV/Visível



Fonte: Os autores.

Apesar de as amostras poderem ser sólidas (ou mesmo gasosas), elas usualmente são líquidas. Uma cela transparente (ou seja, que não absorve radiação na faixa de comprimentos de onda usada), comumente chamada de cuvete, é completada com a amostra líquida e inserida no espectrofotômetro. O caminho óptico L pela a amostra é então a largura da cuvete. Espectrofotômetros mais simples (econômicos) usam cuvetes

com a forma cilíndrica (tubos de ensaio), porém, os mais sofisticados usam cuvetes retangulares, geralmente com uma largura de 1 cm. Para espectroscopia apenas no visível, simples cuvetes de vidro podem ser usadas, porém a espectroscopia no ultravioleta requer cuvetes especiais feitas de um material que (ao contrário do vidro) não absorva luz UV, como o quartzo (SKOOG, 2006)<sup>24</sup>.

Um espectro ultravioleta-visível é essencialmente um gráfico (ou plotagem) da absorbância versus o comprimento de onda na faixa do ultravioleta e/ou visível. Tal espectro pode facilmente ser produzido pelos espectrofotômetros mais sofisticados. O comprimento de onda é frequentemente representado pelo símbolo  $\lambda$ . Da mesma forma, para uma dada substância, um gráfico  $\epsilon$  vs.  $\lambda$  pode ser construído ou usado um já disponível. Para uma dada substância, o comprimento de onda no qual ocorre o máximo de absorção é chamado de  $\lambda_{Max}$  (HARRIS, 2005)<sup>25</sup>.

Em um espectrofotômetro UV/VIS de feixe simples, a luz passa pela amostra. Em um de feixe duplo, a luz passa por um divisor de feixe, o qual alternadamente direciona o feixe de luz para a amostra ou para uma cela de referência vária vezes por segundo (ROBINSON, J.W.; FRAME, S.E.M.; FRAME, 2005)<sup>26</sup>.

### 3 Resultado e Discussão

Depois das amostras trabalhadas e inseridas ao espectrofotômetro, foram observados valores de absorbância, feitas tabelas contendo as porcentagens dissolvida levando em consideração o volume de alíquota retirada, estas tabelas também apresentam o desvio padrão relativo, onde é possível avaliar o possível erro e variação dentro da amostragem. Sendo o Q= 80% em 20 minutos.

#### 3.1 Medicamento referência (Marca A)

O medicamento referência foi processado como as outras amostras em baterias de 12 unidades, com suas respectivas absorbâncias em função dos tempos de coleta. A porcentagem dissolvida (Figura 3) serviu de base para comparação com os outros medicamentos trabalhados.

Figura 3: Porcentagem dissolvida / Medicamento Referência

Tempo	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
1	88,68	98,00	99,91	93,93	95,00
2	86,20	95,88	93,73	92,98	96,49
3	79,69	96,42	94,29	98,86	98,45
4	71,36	90,19	93,79	97,44	97,01
5	91,02	93,75	93,77	95,36	96,19
6	79,43	89,02	93,51	96,12	114,29
7	73,96	89,85	92,92	92,94	96,05
8	72,40	90,73	93,17	94,48	97,49
9	74,75	92,71	93,50	97,66	102,02
10	75,95	90,52	95,30	102,72	98,63
11	76,83	90,80	96,35	98,62	98,98
12	76,70	91,70	98,18	98,15	98,24
Média	78,91	92,46	94,87	96,61	99,07
DPR%	8,16	3,16	2,35	2,97	5,17

Fonte: Os autores

Por meio desses valores uma comparação foi iniciada.

#### 3.2 Medicamento similar Etildopanan 1 (Marca N)

Dentro do teste realizado, foi possível observar que o medicamento similar não apresentou semelhança com o medicamento referência, mostrando que no teste descrito o medicamento não se apresentou de maneira satisfatória (Figura 4).

Figura 4: Porcentagem dissolvida / Medicamento similar

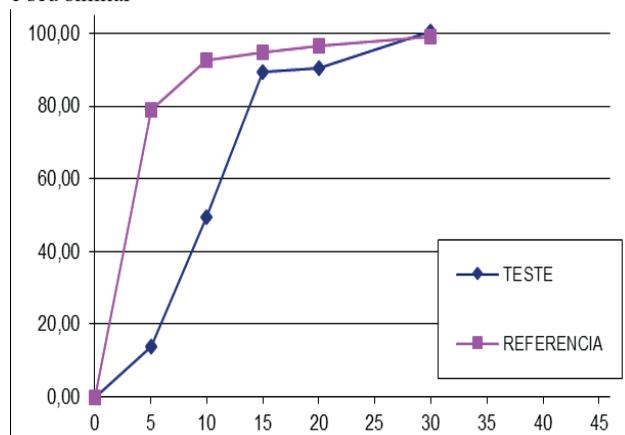
Tempo	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
1	12,18	31,66	65,58	89,55	95,46
2	17,94	57,31	84,41	92,55	96,60
3	17,40	54,40	82,66	100,70	97,44
4	11,51	50,78	94,17	91,98	99,68
5	10,17	50,51	94,67	95,23	104,29
6	10,17	50,51	96,24	95,39	102,23
7	12,97	63,38	104,74	92,51	96,05
8	13,77	41,64	106,33	91,16	102,50
9	16,31	63,02	89,08	78,84	105,24
10	16,45	31,51	77,13	91,75	94,86
11	11,23	45,97	79,74	84,40	105,17
12	15,78	51,15	95,95	82,69	105,09
Média	13,82	49,32	89,22	90,56	100,38
DPR%	20,55	21,02	13,27	6,64	4,13

Fonte: Os autores

De acordo com a RDC 31 de 31 de agosto 2010, os dois primeiros pontos não devem estar acima de 20% e que, a partir do terceiro tempo, não deve estar acima de 10%. Sendo assim, o perfil de dissolução do medicamento genérico da marca N não é semelhante ao de referência.

Depois de analisar a porcentagem dissolvida, um gráfico (Figura 5) apresentando a dispersão dos valores e os comparando com os valores do medicamento referência foi construído.

Figura 5: Gráfico comparativo entre o medicamento Referência e seu similar



Fonte: Dados da pesquisa.

#### 3.3 Medicamento genérico (Marca B)

O medicamento genérico (Marca B) apresentou-se semelhante ao medicamento referência, por apresentar,

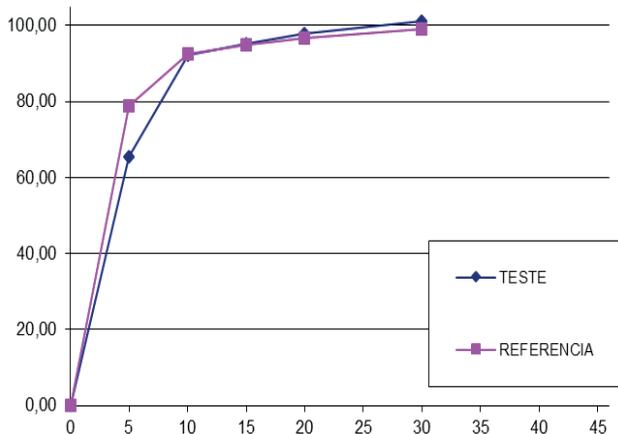
no período de 15 minutos, mais que 85% de dissolução (Figura 6), sendo utilizado para formar um gráfico (Figura 7) comparativo entre o medicamento referência e o genérico em questão.

**Figura 6:** Porcentagem dissolvida / medicamento genérico

1	45,74	86,98	101,14	94,86	94,02
2	63,06	89,13	92,50	95,54	96,72
3	75,04	95,78	90,64	100,74	105,31
4	69,81	90,37	91,11	100,82	104,50
5	69,69	89,99	91,61	98,80	100,55
6	69,43	94,55	93,19	100,67	103,34
7	47,20	85,50	100,63	94,61	94,01
8	62,35	89,39	102,85	95,71	97,02
9	73,54	96,39	99,88	101,02	107,37
10	68,84	95,94	91,32	100,52	105,08
11	69,85	96,33	92,48	97,41	100,90
12	69,98	94,69	94,35	94,51	103,51
X	<b>65,38</b>	<b>92,09</b>	<b>95,14</b>	<b>97,93</b>	<b>101,03</b>
DPR%	<b>14,57</b>	<b>4,28</b>	<b>4,81</b>	<b>2,82</b>	<b>4,54</b>

Fonte: Os autores.

**Figura 7:** Gráfico comparativo medicamento referência e genérico (teste)



Fonte: Dados da pesquisa.

Através do gráfico, é possível observar a relação entre medicamento genérico e sua referência, tendo caráter apenas comparativo.

### 3.4 Medicamento similar (Marca T)

Do mesmo modo, foram analisados os valores de absorbância e porcentagem dissolvida nos dando um resultado satisfatório, apresentando semelhança ao medicamento referência (Figura 8).

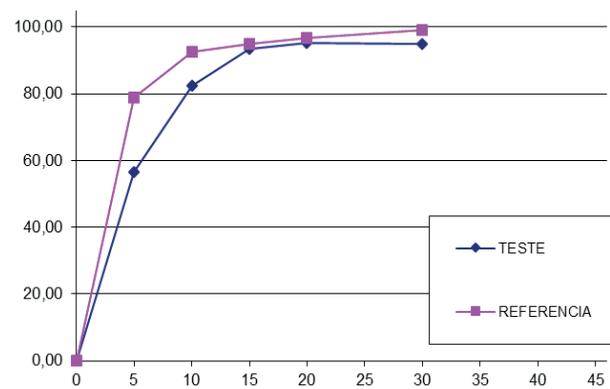
Os dados obtidos foram comparados aos dados do medicamento referência, de maneira a formar um gráfico comparativo (Figura 9), que fornece a comparação entre os tempos e porcentagens dissolvidas.

**Figura 8:** Porcentagem dissolvida / medicamento similar

Tempo	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
1	51,07	83,05	95,86	96,85	96,14
2	52,54	90,88	94,56	99,88	100,54
3	57,07	82,34	99,25	97,65	97,08
4	52,54	80,69	93,61	98,64	95,72
5	70,54	95,40	95,99	98,70	97,75
6	70,41	95,40	95,85	98,83	97,75
7	54,11	77,88	89,15	90,57	88,70
8	51,62	77,85	89,72	91,89	90,17
9	51,75	75,14	90,54	92,11	92,96
10	53,74	75,29	91,56	92,04	93,25
11	55,35	77,53	92,36	91,86	92,83
12	56,35	76,43	93,83	93,48	94,23
Média	56,42	82,32	93,52	95,21	94,76
DPR%	12,10	9,10	3,20	3,66	3,58

Fonte: Os autores

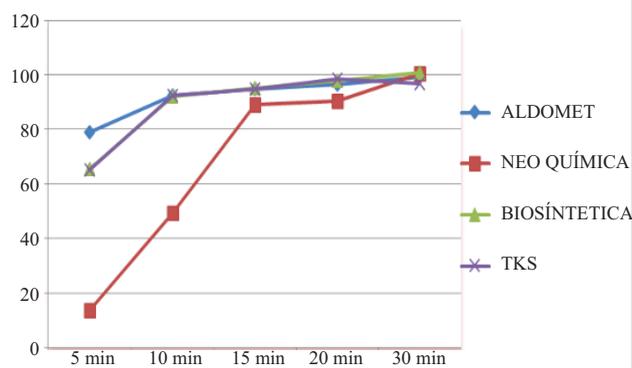
**Figura 9:** Gráfico comparativo entre similar (teste) e referência



Fonte: Dados da pesquisa.

Através dos dados obtidos, é possível comparar a semelhança entre o perfil do medicamento referência e todos os seus perfis estudados neste trabalho (Figura 10), podendo observar uma dispersão melhor dos dados. Com este mesmo princípio, também foi construída uma tabela (Figura 11) para comparar a dispersão das porcentagens dissolvidas.

**Figura 10:** Gráfico comparativo entre perfis de dissolução estudados



Fonte: Os autores

**Figura 11:** Relação entre tempo e porcentagem

Tempo	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
ALDOMET	78,91	92,46	94,87	96,61	99,07
NEO QUÍMICA	13,82	49,32	89,22	90,56	100,38
BIOSÍNTETICA	65,38	92,09	95,14	97,93	101,03
TKS	65,20	92,30	94,89	98,60	96,80

Fonte: Os autores

#### 4 Conclusão

O perfil de dissolução avalia a quantidade de fármaco dissolvido dentro de um espaço de tempo pré-determinado, sendo possível avaliar a cinética de liberação entre diferentes formulações.

Os valores obtidos durante os testes realizados foram comparados ao medicamento referência. Depois de analisados e estudados, foi possível concluir que, conforme esperado, tanto os medicamentos genéricos quanto os similares estavam de acordo com as exigências apresentadas nas metodologias utilizadas.

Após a realização dos ensaios, foi possível observar que não foi necessário avaliar o fator de semelhança ( $f_2$ ), devido o medicamento referência apresentar, no período de 15 minutos, mais de 85% de dissolução, porém o medicamento similar Etildopanan (Marca N) apresentou-se fora das normas contidas na RDC 31/2010, sendo que seu perfil não pode ser considerado semelhante. Portanto, nosso estudo analisou o perfil de dissolução do fármaco metildopa e encontrou resultados significativamente positivos, sendo possível afirmar que perante seu fármaco referência (Marca A) e genérico (Marca B) e um de seus similares (Marca T) estiveram de acordo e são bioequivalentes.

#### Referências

AHMAD, S. Lymphoma and methyl dopa therapy. *J. Am. Geriat. Soc.*, v.43. p.941-942, 1995.

BRASIL. *Farmacopéia brasileira*. São Paulo: LTD, 1988.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Brasília: Anvisa, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n 31 Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília: Anvisa; 2010.

BRASIL. Resolução RE n.484, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSLI) Diário Oficial da União, Brasília, 20 mar. 2002. Seção 1, p.116-118, 2002.

CHOW, S.C.; LIU, J.P. Power and sample size determination. In: design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. *Marcel Dekker*, v.126-161, 1992.

DOKOUMETZIDIS, A.; PAPADOPOULOU, V.; MACHERAS, P. Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function. *Pharm. Res.*, v.232, n.2. p.256-261, 2006.

GOLAN, D.E.; TASHJIAN JUNIOR, A.H.; ARMSTRONG, E.J. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

HARRIS. D.C. *Análise química quantitativa*. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia básica & clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

MACEDO, M.M. A integração das Boas Práticas de Fabricação (BPF) com a ISSO 9001/00 na indústria farmacêutica. *Rev. Farm. Med.*, v.4, n.24, p.38-44, 2003.

MARCOLONGO R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. Dissertação [Mestrado em Farmácia] - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003.

MENDHAM, J. *Análise química quantitativa*. Rio de Janeiro: LTC, 2002.

MEREDITH, P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Saf*, v.15, n.4, p.233-242, 1996.

MEYER GF. History and regulatory issues of generic drugs. *Transplant. Procv.* p.31, p.105-125, 1999.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharma Tech.*, v.20, p.64-74, 1996.

PODYMOW, T.; AUGUST, P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*. 2008. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.075895

ROBINSON, J.W.; FRAME, S.E.M.; FRAME~, I.I.G.M. Undergraduate instrumental analysis. New York: Marcel Dekker, 2005.

SHAH, U.P.; MIDHA, K.K.; DIGHE, S. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.*, v.81, n.3, p.309-312, 1992.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. Stamford: Appleton Lange, 1999.

SILVA, T.O.S. Ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e cápsulas. Monografia. (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Augusta Motta; 2007.

SKOOG, D.A. *et al.* Fundamentos de química analítica. São Paulo: Thomson Learning, 2006.

STORPIRTIS, S. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

STORPIRTIS, S. *et al.* *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. 1999. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/geneticos\\_referencia.pdf](http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/geneticos_referencia.pdf)

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. *In vitro* evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.24, n.11, p.1101-1107, 1998.

TORPIRTIS, S. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, v.16, n.9/10, p.51-56, 2004.