

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE  
MEDICAMENTOS PRODUZIDOS MAGISTRALMENTE E  
INDUSTRIALIZADOS – AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CÁPSULAS DE  
FLUOXETINA**

Hosana Lourenço Gonçalves

Curso de Especialização em Controle da  
Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços  
Vinculados à Vigilância Sanitária.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora: Dra. Katia Christina Leandro Antunes

Rio de Janeiro

2009

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE  
MEDICAMENTOS PRODUZIDOS MAGISTRALMENTE E  
INDUSTRIALIZADOS – AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CÁPSULAS DE  
FLUOXETINA.**

Hosana Lourenço Gonçalves

Monografia submetida à Comissão Examinadora composta pelos professores e tecnologistas do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Especialista em Controle da Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Aprovado:

---

Prof. Msc. Michele Feitoza Silva – INCQS

---

Prof. Msc. Elaine Lazzaroni Moraes - INCA

---

Prof. Msc. Sérgio Alves da Silva - INCQS

---

Orientadora: Dra. Katia Christina Leandro Antunes - INCQS

Rio de Janeiro

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Gonçalves, Hosana Lourenço

Estudo comparativo entre o perfil de dissolução de medicamentos produzidos magistralmente e industrializados – Avaliação do perfil de cápsulas de fluoxetina. / Hosana Lourenço Gonçalves. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2009.

xiv, 35p. il., tab.

Trabalho de conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2008.

Orientadora: Katia Christina Leandro Antunes

1. Fluoxetina 2. Perfil de Dissolução. I. Título.

Aos familiares e amigos queridos que sempre  
me apoiaram.  
Em especial ao Dr. Márcio Labastie *in*  
*memorian.*

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que colaboraram com este trabalho:

A Mariete Ferreira Lemos, chefe do Departamento de Química do INCQS.

Dra Katia Christina Leandro

Dra Valéria Pereira de Sousa, professora adjunta do Departamento de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professora Maria da Conceição de Oliveira Viana.

Professor Sérgio Alves da Silva.

Companheiros de trabalho do Departamento de Controle Sanitário do Laboratório Noel Nutels.

Todos os demais que indiretamente participaram deste trabalho.

## RESUMO

Este trabalho avaliou o perfil de dissolução de cápsulas de cloridrato de fluoxetina em cinco amostras oriundas de cinco das maiores redes de farmácias magistrais do município do Rio de Janeiro e de duas amostras de industrializadas. A análise seguiu os critérios estabelecidos na 4ª edição da Farmacopéia Brasileira para ensaio de dissolução. Para o cálculo de teor da fluoxetina foi preparada uma curva analítica. Dois produtos magistrais apresentaram resultados insatisfatórios no teor e dentre os magistrais aprovados neste teste, um não apresentou semelhança no perfil de dissolução e não alcançou o teor mínimo de 85% em 15 minutos (como esperado para fármacos de liberação muito rápida) nem o valor mínimo de 70% em 45 minutos, conforme estabelecido no teste de dissolução em um ponto. Tanto os dois produtos industrializados quanto os dois produtos magistrais aprovados apresentaram perfis de dissolução semelhantes. Foi calculada a eficiência de dissolução para os 10 primeiros minutos do ensaio apenas em caráter de comparação, pois pela RDC 310 os resultados apresentados permitem classificá-los como equivalentes farmacêuticos já que liberaram mais que 85 % em 15 minutos.

## **ABSTRACT**

This study evaluated the profile of dissolution of fluoxetine hydrochloride capsules in five samples from five of the largest networks of manipulation pharmacies of Rio de Janeiro and two samples of industrialized. The analysis followed the criteria established in the 4th edition of the Brazilian Pharmacopoeia for dissolution test. To calculate the level of fluoxetine was prepared an analytical curve. Two products manipulated showed unsatisfactory results in the content and among the products manipulated adopted in this test, one showed no similarity in the profile of dissolution and not reached the minimum content of 85% in 15 minutes (as expected for very rapid release of drugs) or the minimum 70% in 45 minutes, as established in the test at a point of dissolution. Both the two industrialized products as the two products approved manipulation pharmacies showed similar profiles of dissolution. It calculated the dissolution efficiency for the first 10 minutes of the trial only in character for comparison, because the RDC 310 results submitted to classify them as equivalent pharmacists since released more than 85% in 15 minutes.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CONASS</b>	Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde
<b>CONASEMS</b>	Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde
<b>DOU</b>	Diário Oficial da União
<b>DPR</b>	Desvio Padrão Relativo
<b>ED</b>	Eficiência de Dissolução
<b>FIOCRUZ</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>INCQS</b>	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
<b>LACEN</b>	Laboratório Central de Saúde Pública
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mL</b>	Mililitro
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>q.s.p.</b>	Quantidade suficiente para
<b>RDC</b>	Resolução de Diretoria Colegiada
<b>RE</b>	Resolução Específica
<b>RPM</b>	Rotações por Minuto
<b>REBLAS</b>	Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde
<b>SCB</b>	Sistema de classificação biofarmacêutica
<b>SNVS</b>	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
<b>SQR</b>	Substância química de referência
<b>SSRI</b>	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>U.V.</b>	Ultra violeta
<b>Visas</b>	Centros de Vigilância Sanitária Estaduais e do Distrito Federal e Grupos de Vigilância Sanitária Municipais

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Teores dos produtos avaliados.....	21
Tabela 2: Média dos percentuais do fármaco dissolvido em cada intervalo de tempo. ....	22
Tabela 3: Eficiência de dissolução de fluoxetina.....	27

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura1: Fórmula química estrutural da fluoxetina .....	16
Figura 2: Curva analítica de cloridrato de fluoxetina .....	21
Figura 3: Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos industrializados.....	23
Figura 4: Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos magistrais com teor satisfatório.....	24
Figura 5: Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para todos os produtos com teor satisfatório.....	25
Figura 6: Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos magistrais com teor insatisfatório.....	26
Figura 7: Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos com teor insatisfatório e para os produtos industrializados	26

## SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO.....	iii
FICHA CATALOGRÁFICA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. QUALIDADE DE MEDICAMENTOS E LEGISLAÇÃO SANITÁRIA.....	1
1.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO LABORATÓRIO OFICIAL.....	3
1.3. ADOÇÃO DO USO DE FARMACOPÉIAS.....	4
1.4. CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS COM MANIPULAÇÃO.....	5
1.5. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS – CÁPSULAS.....	8
1.6. DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.....	8
1.6.1. ENSAIO DE DISSOLUÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	8
1.6.2. FATORES QUE INTERFEREM NA DISSOLUÇÃO E ABSORÇÃO DE FÁRMACOS.....	9
1.6.2.1. FATORES FISIOLÓGICOS.....	9
1.6.2.2. FATORES RELACIONADOS AO FÁRMACO.....	10
1.6.2.3. FATORES INERENTES À FORMULAÇÃO.....	11
1.6.2.4. FATORES RELACIONADOS AO SISTEMA E AO MEIO DE DISSOLUÇÃO – VARIÁVEIS QUE AFETAM O TESTE .....	12
1.6.3. PERFIL DE DISSOLUÇÃO.....	12
1.6.4. AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO.....	13
1.7. BIODISPONIBILIDADE, BIOEQUIVALÊNCIA E EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS.....	14
1.8. FLUOXETINA.....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	17
3.1.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17

4.1. EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS.....	17
4.2. REAGENTES.....	17
4.3. AMOSTRAS.....	18
5. METODOLOGIA.....	18
5.1. SELEÇÃO DAS AMOSTRAS.....	18
5.2. CURVA ANALÍTICA E ENSAIO DE TEOR.....	18
5.3. REALIZAÇÃO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO.....	19
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
6.1. SELEÇÃO DE AMOSTRAS.....	20
6.2. CURVA ANALÍTICA.....	20
6.3. TEOR.....	21
6.4. DISSOLUÇÃO.....	22
6.4.1. DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PRODUTOS COM TEOR SATISFATÓRIO.....	22
6.4.2. DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS PRODUTOS COM TEOR INSATISFATÓRIO.....	25
6.4.3. TRATAMENTO DOS RESULTADOS DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO PARA PRODUTOS COM TEOR SATISFATÓRIO.....	27
7. CONCLUSÃO.....	29
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	
ANEXO 1.....	36
ANEXO 2.....	39

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Qualidade de Medicamentos e Legislação Sanitária

A qualidade se obtém como resultado da consideração de todos os fatores que, de alguma forma, entram na concepção, desenvolvimento, produção, distribuição e uso de um fármaco. Dentro do conceito de qualidade de medicamentos, devem ser considerados os seguintes parâmetros: conteúdo do princípio ativo dentro dos limites experimentais, uniformidade de conteúdo em cada dose, ausência de contaminantes, incluindo a contaminação cruzada com outros fármacos, manutenção da potência, eficácia terapêutica e aspecto até o momento do uso e liberação do fármaco de forma a propiciar a máxima disponibilidade biológica (SANTORO, 1988).

Sob o ponto de vista legal, a qualidade de um medicamento é o resultado do comparativo das características declaradas oficialmente pelo fabricante com aquelas que o medicamento realmente apresenta. No uso do termo qualidade, visando à população, os medicamentos devem oferecer segurança, eficácia e aceitabilidade. Estas são as características usadas como parâmetros para o controle de medicamentos. O medicamento sob controle está dentro dos parâmetros pré-estabelecidos (SANTORO, 1988).

A expressão “controle de medicamentos” considera todos os princípios que devem ser seguidos pelos fabricantes e autoridades governamentais para garantir a inocuidade e eficácia de um medicamento. O controle de medicamentos não é um processo estacionário; evolui sempre (SANTORO, 1988).

Em Vigilância Sanitária define-se controle como uma das ações identificadas como sendo capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde. O termo controle não se refere apenas ao controle laboratorial, mas à regulamentação, ao registro, à inspeção, ao monitoramento e outros (SILVA, 2000).

Em qualquer ação de Vigilância Sanitária o objetivo é verificar o cumprimento da legislação (SILVA, 2000). A fiscalização é o executivo da legislação. Sob o aspecto da legislação, os medicamentos no Brasil estão sob a ordem do Ministério da Saúde (SANTORO, 1988).

A evolução da produção artesanal para a escala industrial, em união com processos de vigilância, possibilitou a associação de algumas tragédias ao uso de determinados produtos, evidenciando a necessidade de regulamentação e controle de produtos que pudessem causar danos à saúde. Promoveu-se assim uma grande mudança da avaliação laboratorial em Vigilância Sanitária (SILVA, 2000).

Com a promulgação da Lei nº 6.360 de 1976, medicamentos, correlatos, cosméticos e domissanitários, passaram a ser submetidos aos mesmos preceitos, à mesma prudência já estabelecida na legislação para alimentos (BRASIL, 1976).

Em 1977, a Lei nº 6.437 configura infração à Legislação Sanitária, reúne todos os produtos sob o mesmo ordenamento jurídico (inclusive alimentos) e instrui a realização de análises para avaliação laboratorial (BRASIL, 1977a). O ponto principal desta avaliação é a verificação da conformidade do produto com as especificações contidas no registro (análise de controle), concedido pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, e com as normas de qualidade mínima (análise fiscal) (SILVA, 2000).

A partir da promulgação da Constituição Federal de 1988, o Estado passa a ter o papel provedor da saúde da população e dá um novo salto na concepção sanitária nacional com a criação do Sistema Único de Saúde – SUS, regionalizado e hierarquizado (BRASIL, 1988). A lei que regulamenta o SUS (Lei nº 8.080 de 1990), conhecida como “Lei Orgânica da Saúde”, dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, garantindo o acesso universal e igualitário a todas as ações e serviços nesta área (BRASIL, 1990). Uma das diretrizes do SUS é dar prioridade às atividades preventivas, tendo entre suas atribuições: “controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde...” e “executar ações de Vigilância Sanitária e Epidemiológicas”. Define Vigilância Sanitária como “... um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens de serviços de interesse da saúde...” (art. 6º, parágrafo 1º). Esta definição relativiza a importância das ações pontuais, sob a forma de apreensões isoladas e esporádicas de produtos, para análises laboratoriais e direciona para um novo ordenamento, que implica na revisão de todas as etapas

de intervenção da Vigilância Sanitária, do registro ao consumo do produto (SILVA, 2000; ALMEIDA-MURUDIAN, 2007).

Em 1999, atendendo às disposições do SUS no tocante a ações de Vigilância Sanitária, foi promulgada a Lei nº 9.782 de 1999 (BRASIL, 1999), que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Fazem parte do SNVS a ANVISA, o Conselho Nacional dos Secretários Estaduais de Saúde (CONASS), o Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), os Centros de Vigilância Sanitária Estaduais e do Distrito Federal, os Grupos de Vigilância Sanitária Municipais (VISAs), o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS) e a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (ALMEIDA-MURUDIAN, 2007). A ANVISA é uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde. A Agência tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras. Compete à Agência, entre outros, coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; estimular e realizar estudos e pesquisas no âmbito de suas atribuições; estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

Para a maioria dos países, a necessidade de regulamentação de produtos é tida como indiscutível, e também como uma tarefa inalienável do Estado. A qualidade de um produto não é restrita às suas características intrínsecas, mas é entendida como um binômio indissociável, no qual a avaliação das variáveis eficácia e segurança deve estar sempre presente (SILVA, 2000).

## **1.2. Avaliação da Qualidade no Laboratório Oficial**

A principal função do Laboratório Oficial é fornecer subsídios para a ação da fiscalização, no sentido de elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à Vigilância Sanitária. Não é função do Laboratório Oficial garantir a qualidade de qualquer linha de produção, ou realizar controle de

qualidade; estas funções são do fabricante. Por isso, o termo mais apropriado para definir a função do Laboratório Oficial não seria controle de qualidade, e sim avaliação da qualidade analítica, ou avaliação laboratorial, ou seja, a avaliação que se deve efetuar para garantir a qualidade mínima de um produto (SILVA, 2000).

É imprescindível que o Laboratório Oficial atenha-se, estritamente, ao estabelecido em lei, como qualquer agente de Vigilância Sanitária. A Lei nº 6.360/76 (BRASIL, 1976) determina que para efeitos de fiscalização sanitária, os ensaios destinados à verificação da eficiência da fórmula sejam realizados em consonância com as normas fixadas pelo Ministério da Saúde. Determina também que a avaliação analítica seguirá normas que estabelecem o limite da qualidade, fora da qual ficam comprometidos ou o binômio risco/benefício ou a qualidade presumida no registro. Estas normas, em geral, não estabelecem valores nominais, mas limites de tolerância, tendo, portanto, caráter de norma mínima. A norma oficial representa o risco aceitável, num dado momento, e face ao conhecimento já acumulado, e incorpora o reconhecimento do risco e a necessidade de controle do mesmo. O conjunto de normas aplicadas à avaliação analítica (Monografia Oficial) tem como objetivo estabelecer padrões para a tomada de decisão quanto à aceitação ou à recusa de produtos. A monografia oficial é específica para determinada substância, ou produto, a ser analisado, independente do fabricante (SILVA, 2000). Na ausência de monografia oficial na Farmacopéia Brasileira, admite-se a adoção da última edição de um dos seguintes compêndios internacionais: Farmacopéia Britânica, Farmacopéia Européia, Farmacopéia Nórdica, Farmacopéia Japonesa, Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional (BRASIL, 1995). Em 2006 também passou a ser admitido o uso da Farmacopéia Portuguesa (BRASIL, 2006a).

#### **1.4. Adoção do uso de farmacopéias**

A primeira farmacopéia brasileira foi aprovada em 1926 pelo Decreto nº 17.509 (BRASIL, 1926), que estabelecia sua obrigatoriedade na elaboração e no controle de medicamentos, o que só aconteceu em 1929. Seu conteúdo denota um profundo conhecimento da problemática de fitoterápicos e serviu, inclusive, de referência internacional. As **drogas** de origem *chimica* eram apresentadas

pelos vários nomes em uso na ocasião e seguiu especificações da farmacopéias estrangeiras (SILVA, 2000).

Em 1959 foi oficializada a Segunda Edição da Farmacopéia Brasileira. Foram suprimidas e incluídas várias monografias, outras foram destinadas a constar em um futuro Formulário Nacional e foram definidas modificações de denominações (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1959).

Em 1976 foi oficializada a Terceira Edição da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1977b). Nesta edição “considerou-se, e muito, que a experiência internacional ganhou mais fortes convicções de que os fármacos utilizados, e os meios de sua identificação e controle, cada vez mais se generalizam. A parte os recursos terapêuticos advindos da flora – com representatividade cada vez menor - a responder pelas distinções locais, crescem os quimioterápicos, no volume e na qualidade, favorecendo a uniformização dos métodos de identificação e controle...” (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1977).

Em 1988, foi oficializada a Quarta Edição da Farmacopéia Brasileira, sendo periodicamente atualizada por fascículos. Mantém-se como a edição vigente (Farmacopéia Brasileira, 1988).

#### **1.4. Controle de Qualidade em Farmácias com Manipulação**

O interesse em garantir um produto eficaz e seguro ao consumidor tem aprimorado as exigências no controle de qualidade de farmácias com manipulação. Isto é demonstrado pelo evidente aumento nos últimos anos de publicações internacionais específicas, normatizações, formação de câmaras técnicas em conselhos de classe, associações de farmacêuticos magistrais, dentre outros.

A Farmacopéia Americana já possui capítulos que tratam especificamente de: manipulação farmacêutica de produtos não-estéreis, manipulação farmacêutica de preparações estéreis, boas práticas de manipulação, cálculos farmacêuticos da prescrição na manipulação, controle de qualidade em farmácias com manipulação (PHARMACOPOEIA, 2008).

No Brasil, a publicação da Resolução RDC nº 33 em 2000 (BRASIL, 2000) iniciou um processo de regulamentação do controle de qualidade como parte das boas práticas de manipulação. Posteriormente, outras normas foram emitidas ratificando a importância das boas práticas de manipulação e do

controle de qualidade em farmácias magistrais, como a RDC nº 354 (BRASIL, 2003a) e a RDC nº 186 (BRASIL, 2004a). Em 2006, a publicação de uma nova norma para boas práticas de manipulação, a RDC nº 214, substituiu a RDC 33 e a RDC 354, incluindo novos cumprimentos (BRASIL, 2006b). No ano seguinte, ocorreu a revogação da RDC nº214, pela publicação de nova norma, a RDC nº 67 (BRASIL, 2007b), que traz algumas alterações na norma anterior. Aprova regulamento técnico instituindo as “Boas Práticas de Manipulação em Farmácia”, que tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e officinais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional. Dentre os inúmeros pontos considerados, para o controle de qualidade é interessante destacar os seguintes:

- No controle de qualidade da matéria-prima e materiais de embalagem, estabelece a necessidade de instalações, instrumentos e equipamentos adequados e procedimentos operacionais padrão aprovados para a realização de amostragem, inspeção e ensaios dos insumos farmacêuticos e dos materiais de embalagem e do monitoramento das condições ambientais das áreas envolvidas no processo. Além da necessidade de avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor para cada lote de matéria-prima no seu recebimento, devem ser efetuados por monografia farmacopeica, no mínimo, os testes de caracteres organolépticos, solubilidade, pH, peso, volume, ponto de fusão e densidade. Na falta de monografia farmacopeica é aceito o uso literatura científica pertinente e, por fim, a especificação fornecida pelo fornecedor.

- Devem ser feitos, pela farmácia ou por terceirização, testes físico-químicos e microbiológicos, no mínimo a cada seis meses, para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros. Devem ser realizadas, no mínimo, as análises de pH, cor aparente, turbidez, cloro residual livre, sólidos totais dissolvidos, contagem total de bactérias, coliformes totais, presença de *Escherichia coli* e coliformes termorresistentes.

- Para os procedimentos de manipulação devem existir procedimentos operacionais escritos para manipulação das diferentes formas farmacêuticas; os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico-científico; os registros de ordem de manipulação contendo, entre outras informações, a descrição da formulação com todos os componentes (inclusive os excipientes) e concentrações; e lote de cada matéria-prima, fornecedor e quantidade pesada. Na manipulação de cápsulas deve constar, o tamanho e a cor da cápsula utilizada.

- No controle de qualidade do produto acabado de preparações sólidas devem ser realizados, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio (com desvio padrão e o coeficiente de variação) de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA. Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação.

- No Monitoramento do processo magistral devem ser realizadas análises de teor de pelo menos um diluído preparado e a análise de no mínimo uma fórmula a cada três meses. As análises, tanto do diluído quanto da fórmula, devem ser realizadas em laboratório analítico próprio ou terceirizado (preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde - REBLAS). Para fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a cinco miligramas. A farmácia deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório. Os medicamentos homeopáticos são excluídos destes controles de qualidade estabelecidos para preparações magistrais e oficinais. Para a manipulação de hormônios, antibióticos, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial estabelecem requisitos mínimos complementares, dentre estes, a necessidade de padronização dos excipientes de acordo com a compatibilidade das formulações descritas em compêndios oficiais, farmacopéias e publicações científicas indexadas.

Apesar da RDC 67 não exigir o ensaio de dissolução dentre os testes para o monitoramento do processo magistral, mesmo antes da sua publicação já

existiam recomendações para sua realização, como descrito em PEZZINI (2005).

## **1.5. Formas Farmacêuticas Sólidas – Cápsulas**

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais uma ou mais substâncias medicinais e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno invólucro ou receptáculo, em geral preparado á base de gelatina. Quase sempre é deglutida pelo paciente, para a otimização do medicamento nelas contido. A gelatina é solúvel em água quente, e no líquido gástrico morno, rapidamente libera o seu conteúdo. A gelatina, sendo uma proteína, é digerida e absorvida (ANSEL, POPOVIVICH, ALLEN, 2000).

Dependendo da sua formulação, a cápsula de gelatina pode ser dura ou mole. A cápsula de gelatina dura é o tipo mais usado pelas indústrias farmacêuticas, assim como pelas farmácias magistrais. A composição dos invólucros vazios das cápsulas é uma mistura de gelatina, açúcar e água, e são transparentes, incolores e insípidos. A gelatina é um produto obtido pela hidrólise parcial de colágeno obtido da pele, do tecido conjuntivo branco e de ossos de animais. É comercializada na forma de pó fino, pó grosso, tiras, flocos ou folhas. A indústria farmacêutica usa vários métodos para a fabricação de cápsulas, permitindo a fabricação de invólucros coloridos, opacos, com formatos variáveis, sulcos de travamento dentre outras inovações (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000).

## **1.6. Dissolução de Formas Farmacêuticas Sólidas**

### **1.6.1. Ensaio de dissolução *in vitro***

O ensaio de dissolução *in vitro* determina o percentual de fármaco liberado de sua forma farmacêutica no meio de dissolução, em período de tempo definido na monografia de cada produto, quando é submetido à ação de aparelhagem específica em determinadas condições experimentais (FARMACOPEIA, 1988). Constituem um dos instrumentos mais sensíveis para avaliação das propriedades biofarmacêuticas das preparações sólidas orais (ARANCIBIA, 1991).

Existem três categorias de ensaio de dissolução para medicamentos de liberação imediata, os quais permitem avaliar e comparar a cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto (farmacopeico); ensaio de dissolução de dois pontos e perfil de dissolução (SERRA, 2007).

“O teste rotineiro deve ser conduzido por procedimento e aparelhagem consoante com as exigências das farmacopéias, em 6 comprimidos ou cápsulas simultaneamente. Estas matrizes são adicionadas individualmente a seis recipientes (cubas de dissolução) contendo um volume medido de meio de dissolução, a 37C°, convenientemente degaseificado. No momento da adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, mediante cestas rotatórias ou pás, com velocidade pré-fixada e durante o intervalo de tempo especificado na monografia correspondente. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba de dissolução ao final do tempo especificado, ou em intervalos regulares menores, no caso de se desejar traçar o perfil de dissolução do produto. Após a filtração da alíquota fazem-se diluições, se necessário, e a concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de detecção adequada. O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida em um determinado intervalo de tempo, especificado na monografia do produto.” (BRANDÃO, 2006).

## **1.6.2. Fatores que interferem na dissolução e absorção de fármacos**

### **1.6.2.1. Fatores fisiológicos**

O trato digestório é composto pelo estômago, intestino delgado, intestino grosso e cólon. O intestino delgado é o maior dos órgãos citados (2 a 6 m), possuindo vilosidades e microvilosidades, que o tornam responsável por grande parte da absorção (AIRES, 1999).

A velocidade de dissolução e a extensão da absorção são influenciadas por diferentes parâmetros encontrados na fisiologia do trato digestório, são eles: motilidade gastrointestinal, fluxo sanguíneo, pH, capacidade tamponante, presença de tensoativos e volume luminal. Esses fatores podem ser alterados

de acordo com o estado alimentado ou em jejum do indivíduo (MITHANI *et al.*, 1996; DRESSMAN *et al.*, 1998; BROWN *et al.*, 2004).

### **1.6.2.2. Fatores relacionados ao fármaco**

Somente os fármacos que estejam dissolvidos no trato digestório podem ser absorvidos. Para ocorrer um efeito terapêutico eficaz, todo fármaco deve ter uma solubilidade em água, mesmo que limitada. A solubilidade é relacionada à natureza química da substância. Em meio aquoso quanto mais polar é a molécula maior é a solubilidade em função do aumento de pontes de hidrogênio formadas. A formação de sais a partir de ácidos ou bases também é um recurso para aumentar a solubilidade de um fármaco. Por isso, substâncias relativamente insolúveis em água podem apresentar uma absorção incompleta ou errática, tornando recomendável o uso de sais solúveis, provenientes de ácidos ou bases, ou de outros derivados químicos, para aumentar a solubilidade de um fármaco (AULTON, 2005; SHARGEL, YU, 1999; STORPIRTIS, 1999).

O polimorfismo é a propriedade que muitas substâncias possuem de existir da forma amorfa (ou seja, sem arranjo reticular regular das moléculas), cristalina, anidra, com vários graus de hidratação ou solvatada, com variabilidade na dureza, na forma e no tamanho do cristal. Sob condições de temperatura e pressão definidas, apenas uma das possíveis formas polimórficas de uma substância pura é estável, sendo as demais denominadas metaestáveis. Estas últimas, por sua vez, são formas que se transformam em diferentes velocidades na forma estável (SHARGEL, YU, 1999; AULTON, 2005).

Polimorfos diferentes podem variar quanto às suas propriedades físicas, como dissolução. A reversão de formas metaestáveis para a forma estável pode ocorrer durante o tempo de existência do produto (AULTON, 2005). Geralmente é fácil selecionar o polimorfo mais estável, que será o que possuir maior ponto de fusão. Contudo é possível estabelecer uma correlação entre ponto de fusão e velocidade de dissolução. O polimorfo com menor ponto de fusão cederá mais facilmente uma molécula durante a dissolução, ao contrário da forma mais estável. Portanto, o impacto do polimorfismo sobre a taxa de dissolução está principalmente ligado à solubilidade entre as formas, o que pode afetar diretamente a biodisponibilidade, refletindo em concentrações plasmáticas máximas diferentes. Normalmente a determinação do perfil de dissolução dos

produtos consegue distinguir as diferenças físico-químicas entre os polimorfos, tornando-se então, uma ferramenta importante no controle de qualidade (SINGHAL, CURATOLO, 2004; AULTON, 2005).

### **1.6.2.3. Fatores inerentes à formulação**

Embora, os adjuvantes farmacotécnicos (excipientes) sejam considerados inertes do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco (SHARGEL, YU, 1999). A velocidade de dissolução do fármaco pode ser afetada de forma negativa caso a escolha dos adjuvantes de formulação seja inadequada, mesmo quando forem utilizados sólidos com tamanho de partícula apropriado (AULTON, 2005). Por isto, para o medicamento industrializado, quando ocorre qualquer alteração em sua formulação registrada no Ministério da Saúde deve ser avaliado o perfil de dissolução comparativo da nova formulação (formulação pós-registro) com a já registrada (formulação pré-registro), conforme Resolução RE nº 893 (BRASIL, 2003a). Para os medicamentos manipulados não existe impedimento para a alteração de formulação de um medicamento, apesar de existirem parâmetros definidos para estabelecer os critérios de escolha dos excipientes e seus quantitativos (FERREIRA, 2008). O Anexo 1 mostra algumas sugestões para fármacos da classe 1 e 3 (alta solubilidade).

Os tipos de excipientes comumente utilizados no preparo de cápsulas e suas respectivas funções estão descritas no Anexo 2.

O tamanho das partículas que compõem a formulação também causa interferências na dissolução. A redução do tamanho de partícula conduz a um aumento de superfície específica do pó, ou seja, da relação da área de superfície por unidade de peso. Tanto as velocidades de dissolução e de absorção do fármaco como a uniformidade de conteúdo e estabilidade da forma farmacêutica são dependentes do grau de variação do tamanho da partícula, da distribuição de tamanho e das interações entre as superfícies sólidas. Em muitos casos, é necessário reduzir o tamanho das partículas, tanto do fármaco quanto de adjuvantes, procurando obter as características físico-químicas desejadas (AULTON, 2005).

#### **1.6.2.4. Fatores relacionados ao sistema e ao meio de dissolução – variáveis que afetam o teste**

São variáveis relacionadas com o funcionamento do aparelho e com a técnica propriamente dita. Dentre os fatores relacionados com o aparelho estão: nivelamento do aparelho em relação à superfície plana, alinhamento do sistema de agitadores, centralização do eixo de agitação em relação ao recipiente, vibração, velocidade de agitação, temperatura e o posicionamento da haste. Os fatores relacionados com a técnica são características relacionadas ao meio de dissolução, como diferença do pH do meio, gases dissolvidos, volume do meio nas cubas de dissolução, temperatura (HANSON, 2004).

#### **1.6.3. Perfil de dissolução**

O perfil de dissolução é utilizado para orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e desempenho do medicamento depois de determinadas alterações. Seus procedimentos são mais minuciosos, capazes de detectar variáveis críticas da fabricação (BRANDÃO, 2006). São obtidos a partir de percentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva do que o ensaio de dissolução de um único ponto ou o ensaio de dissolução de dois pontos (SERRA, 2007).

A análise do perfil de dissolução *in vitro* (porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo) permite caracterizar a ordem cinética do processo, a porcentagem de fármaco liberado em um dado tempo ( $t=50\%$ ,  $t=90\%$ , etc), a constante de velocidade de dissolução, quantificar o tempo de latência (tempo para que o fármaco comece a se dissolver) e detectar alterações cinéticas durante o processo. Além disso, serve de base para avaliar, comparativamente, a semelhança entre o perfil de dissolução do fármaco a partir do medicamento cuja formulação e/ou técnica de fabricação foram alterados, e aquele correspondente ao medicamento original, assim como pode fornecer parâmetros para correlação dos dados *in vivo* / *in vitro* (STORPIRTS, 1999).

#### 1.6.4. Avaliação comparativa entre perfis de dissolução

Os perfis de dissolução, os quais são obtidos a partir de percentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva. Entretanto, a grande dificuldade está em relação à forma como estas curvas serão comparadas (SERRA, 2007).

Vários métodos têm sido propostos para realizar a avaliação comparativa entre perfis de dissolução. Estes podem ser classificados em: (1) método baseado em análise de variância (ANOVA); (2) método modelo independente; (3) método modelo dependente. Os métodos baseados em análise de variância determinam, através de repetidos ensaios, as fontes de variação (tempo, produto e interação entre tempo *versus* produto) (YUKSEL, KANIK, BAYKARA, 2000). Dentre os métodos designados de modelo independente destacam-se os testes combinados como fatores  $f_1$  (fator de diferença) e  $f_2$  (fator de similaridade), que comparam diretamente a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvida em uma unidade de tempo para os produtos teste e referência. Os métodos de modelo dependente são baseados em funções matemáticas distintas que, após seleção de uma função adequada, permitem a avaliação dos perfis em relação aos parâmetros derivados dos modelos aplicados.

Além destes modelos cinéticos traçados a partir do perfil de dissolução, a eficiência de dissolução (ED) sugerida inicialmente por Khan e Rhodes (1975) pode ser incluída como um importante parâmetro de cinética de dissolução. Este termo pode ser definido como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo, expressa como um percentual da área do retângulo que descreve 100 % da dissolução em um determinado tempo (SERRA, 2007). Segundo Khan e Rhodes (1975), a eficiência de dissolução é um parâmetro comparativo entre formulações e pode ser citado em conjunção com tempo em que 50 % do fármaco encontra-se dissolvido ( $t=50\%$ ) ou preferencialmente 90 %. Por isso, relata não ser conveniente a utilização deste parâmetro para fármacos de liberação lenta. A ED permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos. Além disto, este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (SKOUG *et al*, 1997; OFOEFULE, UDEOGARANYA, OKONTA, 2001).

## 1.7. Biodisponibilidade, Bioequivalência e Equivalentes Farmacêuticos

Nos últimos anos houve muitas discussões e investigações científicas dedicadas ao problema da determinação da equivalência entre produtos farmacêuticos de fabricantes concorrentes. Ficou bem estabelecido que a velocidade e a extensão em que uma forma farmacêutica fica disponível para absorção biológica dependem, em grande parte, das matérias-primas utilizadas e também do método de fabricação. Assim, quando um mesmo fármaco é formulado em formas farmacêuticas *diferentes*, pode ter características distintas de biodisponibilidade e, portanto, apresentar eficácia clínica diferente. Além disto, é muito provável que produtos “idênticos” ou “equivalentes” do mesmo fármaco, na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica, porém com materiais de formulação ou métodos de fabricação diferentes, variem consideravelmente quanto à biodisponibilidade e, assim, quanto à eficácia clínica (STORPIRTIS, 1999).

Segundo Ansel (2000), os requisitos para dissolução de cápsulas e comprimidos fazem parte do estudo de biodisponibilidade. A experiência demonstrou que quando se constata não-bioequivalência entre dois produtos supostamente bioequivalentes, o teste de dissolução pode ajudar a definir as diferenças entre eles. Os problemas significantes de biodisponibilidade e bioequivalência podem ser revelados por meio do teste de dissolução e, em geral, têm uma ou mais das seguintes causas: tamanho da partícula do fármaco; quantidades excessivas de lubrificante (estearato de magnésio) na formulação; revestimentos, principalmente a goma laca e quantidades inadequadas de desintegrantes de cápsulas e comprimidos.

São chamados de equivalentes farmacêuticos produtos que contêm quantidades idênticas do mesmo princípio ativo, isto é, o mesmo sal ou éster do mesmo fármaco, e que embora possuam formas farmacêuticas idênticas não contenham necessariamente os mesmos excipientes, e que atinjam os padrões estabelecidos nos compêndios ou outros aplicáveis; sejam idênticos de concentração, identidade, qualidade e pureza, inclusive potência e, onde se aplica uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e/ou velocidade de dissolução (ANSEL, 2000) .

Produtos bioequivalentes são equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas

condições experimentais, não demonstram diferenças significativas na quantidade de fármaco absorvido e na velocidade do processo de absorção. Em termos práticos, dois medicamentos podem ser considerados bioequivalentes quando comprovarem ter biodisponibilidade estatisticamente comparável (STORPIRTIS, 1999).

O termo biodisponibilidade aplica-se à velocidade e a extensão em que um fármaco é absorvido, e se torna disponível no local de ação. O termo bioequivalência refere-se à comparação de biodisponibilidades de diferentes formulações ou lotes do mesmo produto farmacêutico (ANSEL, 2000).

### **1.8. Fluoxetina**

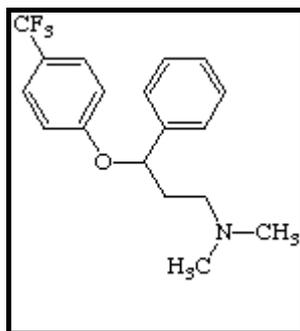
No sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) proposta por AMIDON (1995), a fluoxetina (Figura 1) possui alta solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal (Classe I).

É um fármaco antidepressivo da categoria de inibidores da captação de monoaminas, mais especificamente um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, (SSRI). Entre os fármacos de sua classificação é o de meia-vida plasmática mais prolongada (24-96 horas). Os SSRI são indicados terapêuticamente em uma variedade de distúrbios psiquiátricos assim como na depressão, incluindo distúrbios da ansiedade, ataques de pânico e distúrbio obsessivo-compulsivo (RANG, DALE, RITTER, 2004).

Os SSRI são menos prováveis de causar efeitos colaterais anticolinérgicos e a toxicidade aguda é menor do que a dos inibidores não-seletivos da recaptção das monoaminas (antidepressivos tricíclicos) e a dos fármacos antidepressivos da categoria dos inibidores da monoamino oxidase (IMAO) (RANG, DALE, RITTER, 2004).

Os efeitos colaterais comuns são náuseas, anorexia, insônia, perda da libido e falência do orgasmo (anorgasmia) (RANG, DALE, RITTER, 2004).

É apresentada no comércio nas formas farmacêuticas cápsula, comprimido e solução oral (BRASIL, 2008).



**Figura 1:** Fórmula química estrutural da fluoxetina

## 2. JUSTIFICATIVA

Dificuldades de dissolução podem alertar para possíveis formulações inadequadas, falhas durante a manipulação, condições de armazenamento ou matéria prima de baixa qualidade. O perfil de dissolução do produto industrializado pode fornecer dados comparativos de desempenho de um mesmo fármaco em produtos manipulados. Devido à inviabilidade de exigir a comprovação de eficácia para autorização de produção dos variados medicamentos que podem ser preparados na forma farmacêutica de cápsulas por uma única farmácia de manipulação, como ocorre com medicamentos industrializados (BRASIL, 2004a), e de um controle mais rigoroso dos produtos acabados (como teste de dissolução de único ponto, por exemplo), deve ser dada a devida atenção ao constante monitoramento da análise de qualidade dos produtos manipulados como forma de rastrear desvios de qualidade.

Para os medicamentos manipulados não existe impedimento para a escolha ou alteração de excipientes da formulação. Segundo FERREIRA (2008), como fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade normalmente apresentam poucos problemas de biodisponibilidade, os requerimentos para a escolha dos excipientes pode ser menos criteriosa. Esta maior permissividade para fármacos na Classe 1 pode levar à uma maior variedade de formulações, que podem demonstrar alterações na dissolução do fármaco.

O fármaco escolhido deveria ser comumente manipulado e possuir o medicamento de referência na forma de cápsula dura.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVOS GERAIS**

O objetivo do trabalho consiste em identificar possíveis discrepâncias entre perfis de dissolução do medicamento fluoxetina produzido magistralmente quando comparados com o mesmo medicamento industrializado.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a qualidade biofarmacotécnica do medicamento fluoxetina na forma farmacêutica de cápsulas, produzido em cinco farmácias magistrais na cidade do Rio de Janeiro, comparando seus perfis de dissolução com o medicamento industrializado de referência e de um similar.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1. Equipamentos e acessórios**

- Dissolutor Hanson Research modelo SR116
- Balança analítica marca Ohaus modelo Explorer
- Espectrofotômetro Shimadzu modelo UV-1203
- Termômetro digital Fisher Scientific
- Seringas de vidro de 10 mL
- Membranas de acetato de celulose (Millipore®) 45µm
- Balões volumétricos de 50 mL, 100 mL e 250 mL
- Pipetas volumétricas de: 2, 3, 5 e 10 mL

#### **4.2. Reagentes**

- Ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> (Merck, lote k34878417 526, validade 30/06/2010).
- Utilizou-se SQR de cloridrato de fluoxetina doado pelo laboratório Medley S.A Indústria Farmacêutica, certificado emitido pela empresa Cadila Healthcare Limited, com potência de 99,97% (lote: FH06/0006/17).

### **4.3. Amostras**

Cápsulas duras de fluoxetina, na dose de 20 mg, provenientes de indústrias farmacêuticas e farmácias magistrais.

## **5. Metodologia**

### **5.1. Seleção das amostras**

Foi feito levantamento do número de filiais das farmácias magistrais no município do Rio de Janeiro através da página eletrônica do serviço Tele Listas. Foram selecionados os estabelecimentos que, em conjunto com suas filiais, formavam as maiores redes de farmácias magistrais. Na segunda etapa deste levantamento foram acessados os endereços eletrônicos das farmácias para a confirmação das informações contidas no serviço Tele Listas. Após esse levantamento foram selecionadas para este estudo as redes que possuíam mais de cinco filiais dentro do município.

Foi feita a aquisição de um lote do produto de referência do laboratório farmacêutico Eli Lilly e de um produto registrado como similar por outro laboratório. Em seguida foi feita a aquisição de um lote de cada rede de farmácia magistral. A escolha da filial da farmácia para a aquisição do medicamento a ser analisado foi aleatória, utilizando-se gerador de números aleatórios do programa Excel versão 2000 (Microsoft<sup>®</sup>).

### **5.2. Curva analítica e ensaio de teor**

A curva analítica foi obtida a partir das soluções-padrão preparadas com padrão de referência nas concentrações 0,005 mg.mL<sup>-1</sup>; 0,010 mg.mL<sup>-1</sup>; 0,015 mg.mL<sup>-1</sup> e 0,020 mg.mL<sup>-1</sup> em solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 227 nm.

Os ensaios realizados nas amostras de fluoxetina foram os descritos no sexto fascículo da Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando-se a curva analítica para quantificação.

Para a determinação do teor de fluoxetina em cada amostra foi removido o conteúdo de dez cápsulas, homogeneizado e pesado quantitativo suficiente

para obter 15 mg de fluoxetina. O quantitativo pesado foi transferido para balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Foram feitas diluições sucessivas até concentração de 0,0015% (p/V) em fluoxetina. A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 227 nm.

### **5.3. Realização do ensaio de dissolução e perfil de dissolução**

Para o ensaio de dissolução as recomendações da Farmacopéia Brasileira (1988) são as seguintes:

- Meio de dissolução: 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>
- Temperatura do meio de dissolução: 37° C ± 0,5° C
- Velocidade de agitação e tipo de agitador: 50 RPM, aparato 2 (pás)
- Tempo de ensaio e coleta de amostras: 45 minutos. Como não existe recomendação específica para os intervalos de tempo de coleta para perfil de dissolução, foram estabelecidos os seguintes intervalos de tempo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Para as análises dos medicamentos dos Laboratórios e das Farmácias Magistrais, foram adicionadas seis cápsulas do mesmo produtor, sendo uma em cada cuba. Nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos, coletaram-se alíquotas de 10 mL utilizando-se seringa com filtro Millipore<sup>®</sup> 0,45 µm, sendo através dele feita a reposição com igual volume de meio nos intervalos de tempo determinados para cada cuba (desta forma evitou-se a retirada partículas que ainda estivessem em processo de dissolução). As alíquotas amostradas foram diluídas adequadamente com solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. A quantificação de cada alíquota foi determinada por espectrofotometria no UV em comprimento de onda de 227 nm, utilizando-se o mesmo solvente para ajuste do zero.

Os valores obtidos para cada intervalo de coleta foram corrigidos considerando-se as alíquotas retiradas e expressos através de porcentagem em função do tempo (ARONSON, 1993).

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Seleção das amostras

As amostras foram adquiridas de farmácias de manipulação que, em conjunto com suas filiais, apresentavam cinco ou mais farmácias, e que manipulavam medicamentos sujeitos a controle especial. Deste modo foi adquirido o produto, cloridrato de fluoxetina 20mg/cápsula de cinco redes, sendo os produtos designados neste estudo por Farm A, Farm B, Farm C, Farm D e Farm E. As datas de fabricação e validade de cada produto estão discriminadas abaixo:

#### **Laboratório Farmacêutico REF**

Fabricação: 07/08 - Validade: 06/10

#### **Laboratório Farmacêutico SIM**

Fabricação: 02/08 - Validade: 02/10

#### **Farmácia Magistral Farm A**

Fabricação: 29/10/08 - Validade: 27/01/09

#### **Farmácia Magistral Farm B**

Fabricação: 20/12/08 - Validade: 20/03/09

#### **Farmácia Magistral Farm C**

Fabricação: 03/12/08 - Validade: 02/03/09

#### **Farmácia Magistral Farm D**

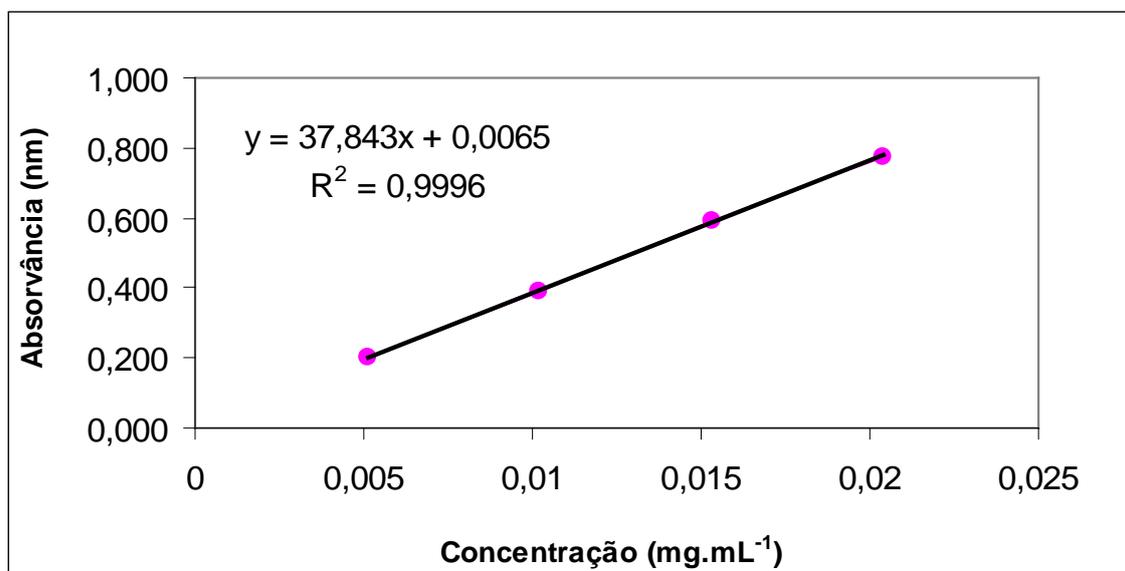
Fabricação: 18/11/08 - Validade: 17/05/09

#### **Farmácia Magistral Farm E**

Fabricação: 01/11/08 - Validade: 01/01/09

### 6.2 Curva analítica

Para um ajustamento linear, a curva analítica (Figura 2) mostrou boa linearidade, visto que o coeficiente de determinação se situou próximo à unidade, isto é,  $R^2 = 0,9996$ .



**Figura 2:** Curva analítica de cloridrato de fluoxetina. Concentrações 0, 005 mg.mL<sup>-1</sup>, 0, 010 mg.mL<sup>-1</sup>, 0, 015 mg.mL<sup>-1</sup> e 0, 020 mg.mL<sup>-1</sup> em 0,1 mol.L<sup>-1</sup> de ácido clorídrico.

### 6.3 Teor

Foram realizados os ensaios de teor para as cinco farmácias magistrais e para as duas indústrias farmacêuticas. O teor de fármaco nos produtos avaliados variou entre 74,79 % e 106,42 %. Os valores encontrados estão descritos na Tabela 1.

Os resultados referentes ao teor de fluoxetina, obtidos a partir da análise espectrofotométrica, mostraram que dois produtos magistrais (Farm D e Farm E) não apresentaram resultados em conformidade com a especificação da monografia do produto descrita na Farmacopéia Brasileira Quarta Edição, entre 90% e 110% da quantidade declarada pelo fabricante (BRASIL, 1988).

**Tabela 1:** Teores dos produtos avaliados

Produto	Ref	Sim	Farm A	Farm B	Farm C	Farm D	Farm E
	97,81	97,71	106,42	98,82	90,60	86,84	74,79
<b>Teor(%)</b>	± 0,32	± 0,35	± 0,28	± 0,25	± 0,28	± 0,30	± 0,38

## 6.4 Dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados para os produtos que apresentaram teores satisfatórios (Farm A, Farm B e Farm C e para os dois produtos industrializados, Ref e Sim) e para os dois produtos magistrais com teor abaixo de 90% (Farm D e Farm E).

Os valores obtidos para cada intervalo de coleta foram corrigidos considerando-se as alíquotas retiradas e expressos através de porcentagem em função do tempo conforme descrito em Aronson, 1993.

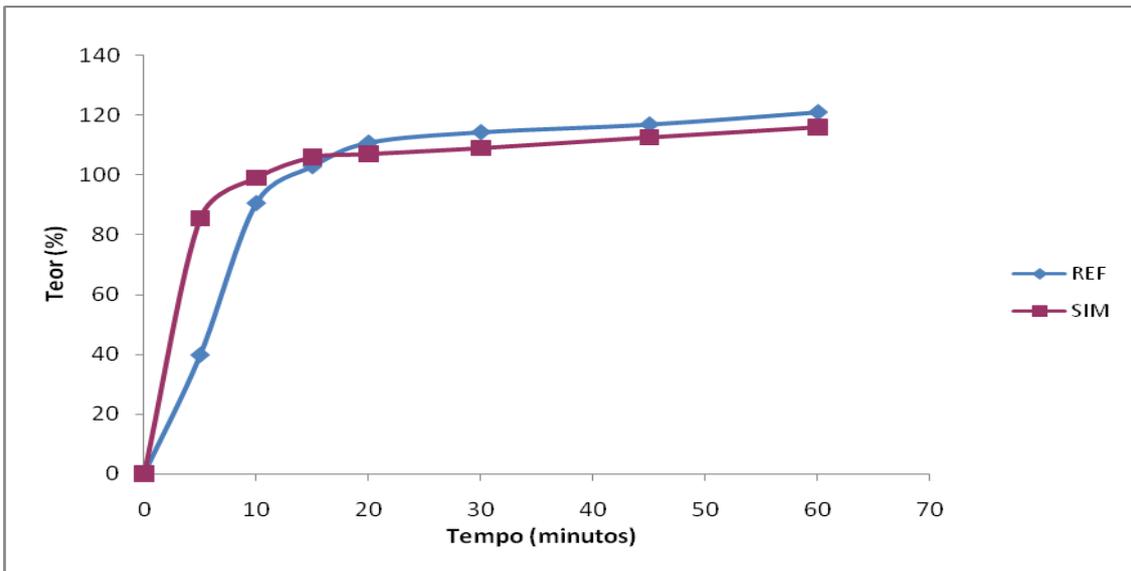
As concentrações de fluoxetina dissolvidas no meio em cada intervalo de tempo foram obtidas por comparação dos valores de absorvância determinados na leitura espectrofotométrica em 227 nm com a curva padrão. Foram calculados os valores médios dos percentuais dissolvidos nas seis cubas em cada coleta de alíquotas. Os valores para todos os produtos encontram-se discriminados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Média dos percentuais do fármaco dissolvido em cada intervalo de tempo.

<b>PRODUTO</b>	% 5 min	% 10 min	% 15 min	% 20 min	% 30 min	% 45 min	% 60 min
Ref	39,8	90,6	102,9	110,8	114,3	116,9	121,0
Sim	85,6	99,2	106,1	107,2	109,2	112,8	116,2
Farm A	74,0	88,4	93,0	95,8	101,4	108,3	112,7
Farm B	70,3	87,4	93,3	97,1	101,4	103,7	106,5
Farm C	24,3	38,6	46,3	56,0	56,1	63,5	66,9
Farm D	58,1	76,2	81,0	83,7	86,4	90,1	91,9
Farm E	40,1	77,4	82,3	83,8	86,5	90,2	93,8

### 6.4.1. Determinação do perfil de dissolução dos produtos com teor satisfatório

Foram utilizados os valores médios referentes aos percentuais dissolvidos de cada produto considerado com teor satisfatório (Tabela 2). O comportamento destes produtos encontra-se nas Figuras 3, 4 e 5.

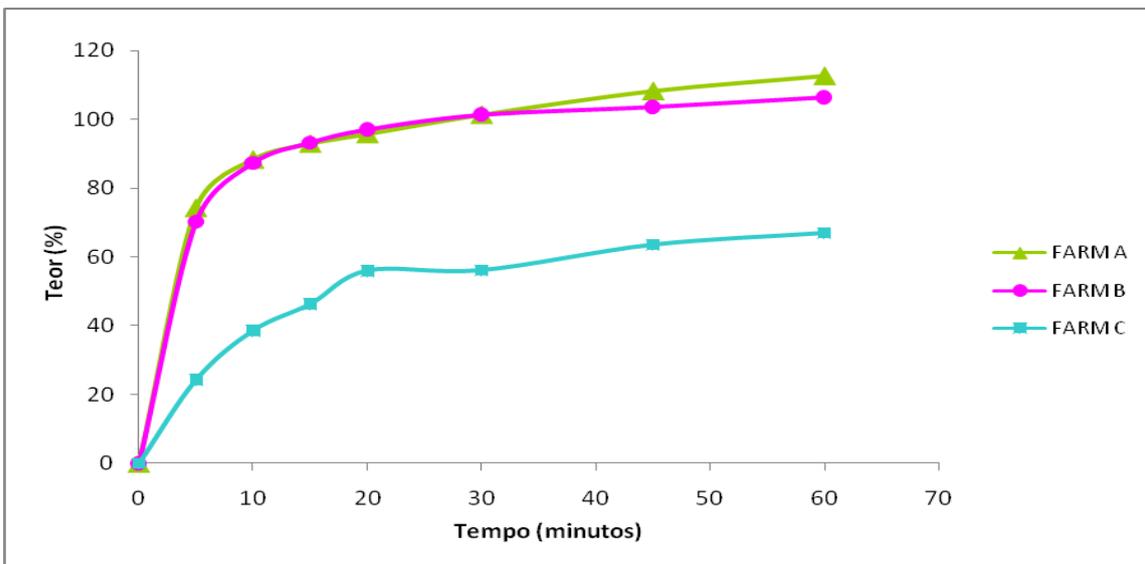


**Figura 3:** Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos industrializados.

O produto similar é equivalente farmacêutico ao de referência quando comparados os perfis, estando em conformidade com a RDC 133 de 2003, sugerindo que já tenha comprovado a equivalência farmacêutica para renovação do registro após 2003, conforme a seguinte exigência contida na norma:

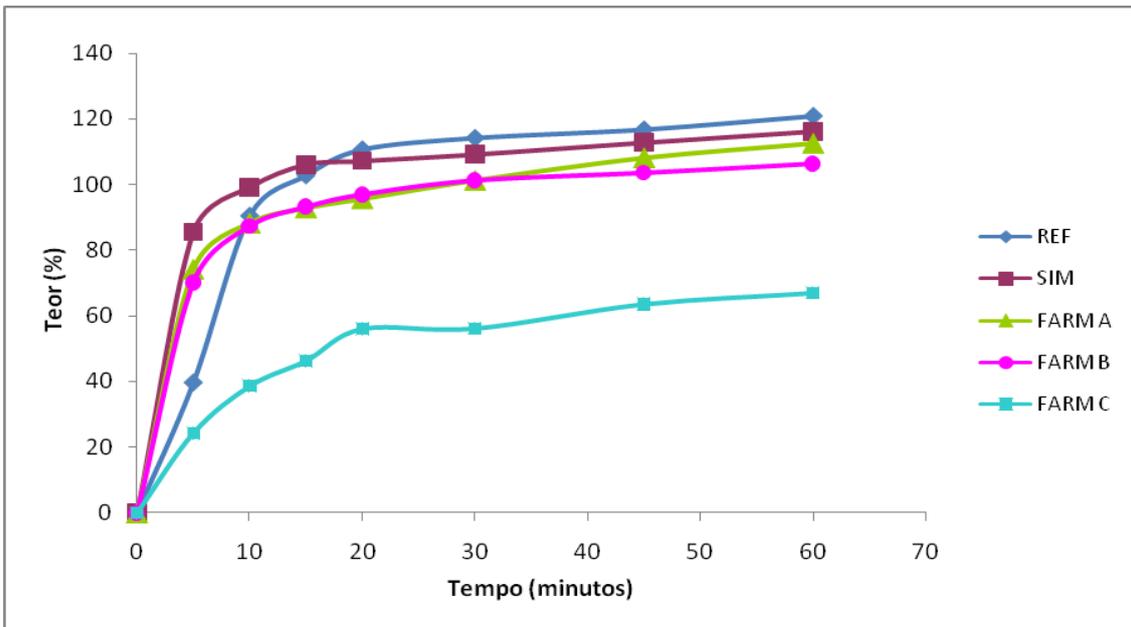
“Todos os medicamentos deverão apresentar os resultados dos testes de equivalência farmacêutica, descrevendo a metodologia utilizada, realizados por laboratórios habilitados (REBLAS), conforme guia para realização de estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica.” (BRASIL, 2003b).

Apesar de sua revogação, sendo substituída pela RDC nº 17 de 2007, foi mantida a exigência da comprovação (BRASIL, 2007).



**Figura 4:** Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos magistrais com teor satisfatório.

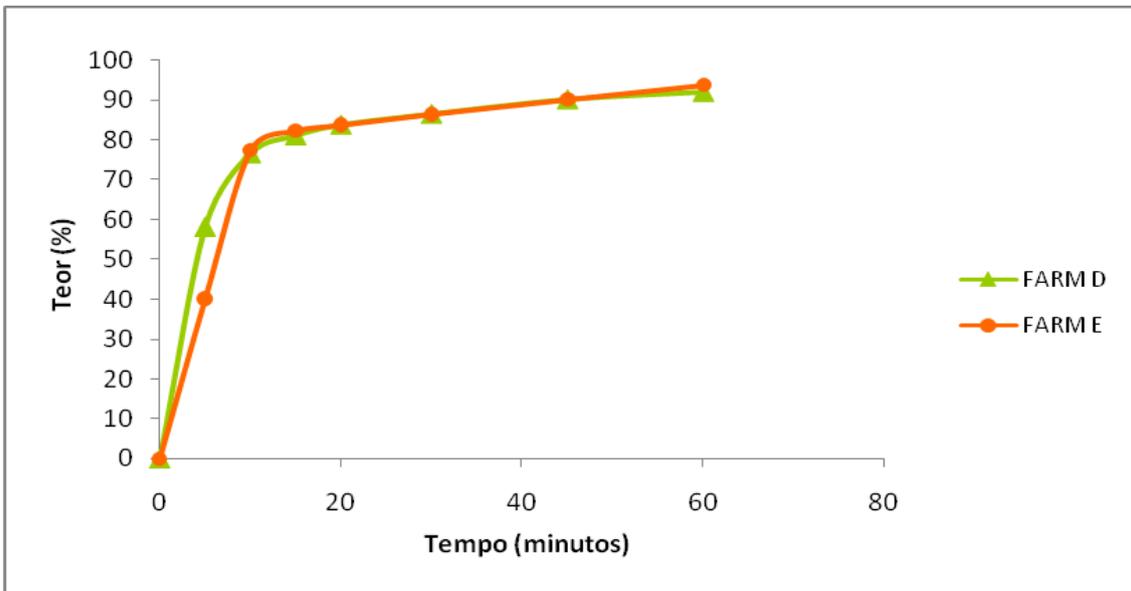
A comparação dos perfis de dissolução obtidos para os produtos magistrais com teor satisfatório (Figura 4) indica que os produtos Ref, Farm A e Farm B são semelhantes, mostrando formulação adequada, e que poderiam ser considerados resultados satisfatórios em uma avaliação de equivalência farmacêutica, conforme parâmetros aceitos na RDC 310 de 2004 para produtos que apresentem dissolução com valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos (BRASIL, 2004b). Por outro lado, a visualização do perfil da Farm C evidencia problemas de formulação e/ou na qualidade das matérias-primas empregadas, independente de uma avaliação de problemas relacionados ao processo de preparo magistral. O produto Farm C foi também o único dentre os aprovados em teor que não alcançou o percentual mínimo para o ensaio de dissolução descrito na monografia do produto na Farmacopéia Brasileira Quarta Edição (no mínimo 70% do valor declarado de fluoxetina deve dissolver em 45 minutos), mostrando-se insatisfatório.



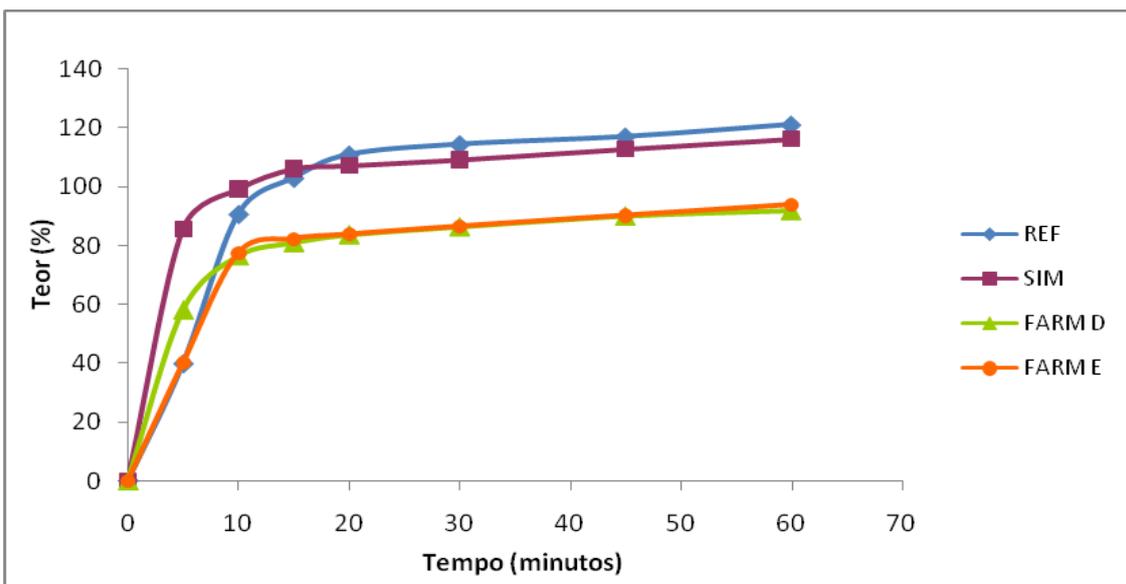
**Figura 5:** Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para todos os produtos com teor satisfatório (industrializados e magistrais).

#### 6.4.2. Determinação do perfil de dissolução dos produtos com teor insatisfatório

Foram utilizados os valores médios referentes aos percentuais dissolvidos de cada produto insatisfatório (Tabela 2). O comportamento destes produtos encontra-se na Figura 6 e o comparativo com o comportamento dos produtos industrializados encontra-se na Fig. 7.



**Figura 6:** Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos magistrais com teor insatisfatório.



**Figura 7:** Percentual médio de fluoxetina dissolvida em função do tempo para os produtos com teor insatisfatório e dos produtos industrializados.

A avaliação dos perfis de dissolução obtidos para os produtos magistrais com teor insatisfatório (figura 7) indica que os produtos Farm D e Farm E, apesar de não possuírem teor adequado, demonstram similaridade no perfil quando comparados visualmente com os produtos industrializados, principalmente o similar. Isto sugere que não ocorrem problemas de formulação e/ou na qualidade das matérias-primas empregadas, mas que os problemas estejam relacionados ao processo de preparo magistral.

### 6.4.3. Tratamento dos resultados dos perfis de dissolução para produtos com teor satisfatório

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir dos resultados obtidos da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução no intervalo de tempo (10 minutos), através do método dos trapezóides (KHAN, 1975), pois neste tempo já se obtém aproximadamente 100% do fármaco dissolvido (Figura 5). Determinou-se a ED através da razão entre a área sobre a curva de dissolução da fluoxetina no intervalo de tempo compreendido entre zero e dez minutos (ASC 0-10 minutos) e a área total do retângulo (ASCTR) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 10 minutos). A ED foi expressa em porcentagem (ED%), conforme a seguinte equação:

$$ED = \frac{ASC_{(0-10 \text{ minutos})}}{ASC_{TR}} \times 100$$

A Tabela 3 apresenta os valores de eficiência de dissolução dos cinco produtos.

**Tabela 3:** Eficiência de dissolução de fluoxetina.

Parâmetro	Ref	Sim	Farm A	Farm B	Farm C
ED (%)	42,5	67,6	49,9	57,0	21,8

As comparações de ED foram realizadas somente para os produtos que apresentaram teor satisfatório. Os resultados obtidos pelas comparações de ED no tempo de 10 minutos não demonstraram valores que permitissem uma boa avaliação comparativa da eficiência de dissolução. Isto ocorreu provavelmente devido ao tempo bem curto em que ocorre a dissolução da fluoxetina, que comumente já seria considerada como muito rápida para valores a partir de 85% do fármaco dissolvido nos primeiros 15 minutos do ensaio (BRASIL, 2004). No caso da fluoxetina, mostrou-se que nos primeiros 10 minutos os valores de fármaco dissolvidos para os produtos aprovados encontravam-se entre 87,4% e 99,2%. Apesar da diferença entre os valores de ED encontrados, como em um tempo inferior a 15 minutos foi suficiente para a dissolução de mais de 85% do

fármaco, a comparação entre os valores de ED não demonstraram diferenças que pudessem alertar para variações importantes na formulação. Assim, as avaliações determinantes para a comparação do perfil de dissolução da fluoxetina dos produtos avaliados foram os pontos em 15 minutos, onde se comprova a dissolução muito rápida do fármaco, e 45 minutos, onde se estabelece o valor mínimo de fármaco dissolvido para o produto.

## **7. CONCLUSÃO**

A avaliação de perfil de dissolução dos produtos magistrais demonstrou que, mesmo para produtos com alta solubilidade, e conseqüentemente com dissolução rápida, este ensaio comparativo pode fornecer informações sobre a qualidade da formulação do produto ou das matérias-primas empregadas e, no caso de resultados insatisfatórios, direcionar o problema para avaliação da qualidade das matérias-primas e da formulação, facilitando ações corretivas nas boas práticas de manipulação, tanto para as farmácias magistrais quanto para a inspeção da fiscalização sanitária.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, M. M. Fisiologia. Rio de Janeiro. **Fisiologia do sistema digestivo**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.645-690.

ALMEIDA-MURADIAN, L.B. **Tópicos sobre Legislação e Análise de Alimentos**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2007. p.2-5.

AMIDON, G. L., LENNERNÄS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharm. Res.**, New York, v.12, n.3, p. 413-420. 1995.

ANSEL, H.C.; POPOVIVICH, N.G.; ALLEN JR, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed., São Paulo: Ed. Premier, 2000. 568 il.

ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacêutica. Estudios *in vitro* e *in vivo*. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 10, n. 2, p.123-133, 1991.

ARONSON, H. Correction factor dissolution profile calculations. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v.82, n.11, p.1190, 1993.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª Ed. Rio Grande do Sul: Artmed. 2005. p.677.

BRANDÃO, S. M. C.. **Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução**. Curso de Especialização em Vigilância Sanitária - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Rio de Janeiro, 2006.

BRASIL. Decreto nº 17.509 de 04 de novembro de 1926. Presidência da República. "Adopta, como código farmacêutico brasileiro, a Pharmacopeia Brasileira, elaborada pelo pharmaceutico Rodolpho Albino Dias da Silva".

BRASIL. Decreto nº 45.502 de 27 de fevereiro de 1959. Presidência da República. Oficializa a Segunda Edição da Farmacopéia Brasileira com suas novas inclusões e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Rio de Janeiro, 03 março 1959.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Congresso Nacional. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 setembro 1976.

BRASIL. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Presidência da República. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 agosto 1977a.

BRASIL. Decreto nº 78.840 de 25 de novembro de 1976. Governo Federal. Aprova a Terceira Edição da Farmacopéia Brasileira e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 janeiro 1977b.

BRASIL. Constituição Federal, de 05 de outubro de 1988. Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil – 1988. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 outubro 1988, p.1 (Anexo).

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Congresso Nacional. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, nº 182, 20 setembro 1990, Seção I, p.18.055.

BRASIL. Portaria nº 116, de 22 de novembro de 1995. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Aprova a admissibilidade de códigos como referência na produção de produtos oficiais. **Diário Oficial da União**, Brasília, de 23 de novembro de 1995.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Congresso Nacional. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 janeiro 1999.

BRASIL. Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Permite a manipulação de produtos farmacêuticos, em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico, aos estabelecimentos farmacêuticos que cumprirem as condições especificadas. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 dezembro 2003a.

BRASIL. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 junho 2003b.

BRASIL. RDC nº 186, de 27 de junho de 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 julho 2004a.

BRASIL. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 dezembro 2004b.

BRASIL. Resolução RDC Nº 169 de 21 de agosto de 2006. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Inclui a Farmacopéia Portuguesa na relação de compêndios de que trata o art.1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 79, de 11 de abril de 2003, republicada no DOU nº 72, Seção I, pág. 54, de 14 de abril de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, 04 setembro 2006a.

BRASIL. Resolução RDC Nº 214 de 12 de dezembro de 2006. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de

Medicamentos para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 de dezembro 2006b.

BRASIL. RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 março 2007a.

BRASIL. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 outubro 2007b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <[www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_Produto/rconsulta\\_produto\\_internet.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp)> Acesso em 25/04/2008.

BROWN, C. K.; CHOKSHI, H. P.; NICKERSON, B.; REED, R. A.; ROHRS, B. R.; SHAH, P. A. **Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds**. Pharmaceutical Technology, Dec. 2004.

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C.; SHAH, V. P. **Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms**. Pharmaceutical Research, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

EL-YAZIGI, A. **Disintegration: dissolution analysis of percent dissolved time data**. J.Pharm.Sci.,New York, v.70, n.5, p.535-537, 1981.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 1ª ed. Companhia Editora Nacional, São Paulo, 1929.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 2ªed. Indústria Gráfica Siqueira S.A., 1959.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 3ª ed. Organização Andrei Editora S.A., 1977.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA** , 4ª ed. Atheneu Editora São Paulo, 1988.

FERREIRA, A. **Guia Prático de Farmácia Magistral**. 3ª ed. Editora Pharmabooks. São Paulo, 2008. p.19 -146.

HANSON, R.; GRAY, V. **Handbook of dissolution testing**. 3ª ed., Dissolution Technologies, Incorporated, Delaware, 2004.p.199.

ISHI, K.; SAITOU, R.; YAMADA, R.; ITAI,S.; NEMOTO,M. **Novel approach determination of correlation between *in vivo* and *in vitro* dissolution using the optimization technique**. Chem. Pharm.Bull., Tokyo, v.44, n.8, p.1550-1555, 1996.

MITHANI, D. S.; BAKATSELON, V.; TENHOOR, C. N.; DRESSMAN, J. B. ***Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration***. *Pharmaceutical Research*, v. 13, n. 1, p. 163-167, 1996.

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O.; OKONTA, J. M. ***Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE)***. *Boll. Chim. Far., Milano*, v.1, n.3, p.187-191, 2001.

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G.C.; ZÉTOLA, M. Controle de qualidade em farmácia magistral. *Infarma*, Brasília, v.16, n.13-14, 2005.

**PHARMACOPOEIA of the United States of America**. 31 rd. Washington, Dc: Pharmacopeial Convention, 2008.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004. p.613-621

SANTORO, M.I.R.M. **Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo: Atheneu: Editora da Universidade de São Paulo, 1988.p.03-23.

SERRA, C.H.R; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%)**.

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v.43, n.1, jan./mar., 2007.

SHARGEL, L.; YU, A. **Biopharmaceutic Consideration in Drug Product Desing. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.** 4<sup>a</sup> ed. Stamford: Appleton& Lange, 1999.

SILVA, A.C.P. **O Laboratório Oficial na Avaliação Analítica.** In: Rosenfeld, S. org. Fundamentos de Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p.271-300.

SKOUG, J.M. HALSTEAD, G.W. THIES, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHRS, B.R. **Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral.** Pharm. Technol., São Paulo, n.1, p.34-43, 1997.

SINGAL, D.; CURATOLO, W. **Drug polymorphism and dosage form desing: a practical perspective.** Advanced Drug Delivery Reviews. V.56. p.335-347. 2004.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** Editora USP. São Paulo, 1999. 78 il.

YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. **Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based model-dependent and independent methods.** Int. J. Pharm. V.209, p.57-67, 2000.

# Anexos

## ANEXO 1

Sugestões opcionais de excipientes em função da classificação biofarmacêutica para classe 1 e 3 ( FERREIRA, 2008)

### **Para doses menores que 50 mg:**

- Lubrificante 0,5%
- Deslizante 0,5 a 1%
- Lactose 75% / Celulose microcristalina 25% q.s.p

### **Sugestão 1:**

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5 – 1% (deslizante)  
Lactose monoidratada malha 200 75% / Celulose microcristalina 25% q.s.p  
100%

### **Sugestão 2:**

Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5 – 1% (deslizante)  
Amido pré-gelatinizado 75% / Celulose microcristalina 25% q.s.p 100%

### **Sugestão 3:**

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5 – 1% (deslizante)  
Manitol 75% / Celulose microcristalina 25% q.s.p 100%

### **Sugestão 4:**

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Lactose monoidratada malha 200 75% / Celulose microcristalina 25% q.s.p  
100%

### **Para doses de 50 até 100 mg:**

- Lubrificante 0,5%
- Deslizante 1%
- Lactose 50% / Celulose microcristalina 50% q.s.p

Sugestão 1:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5 – 1% (deslizante)  
Lactose monoidratada malha 200 50% / Celulose microcristalina 50% q.s.p  
100%

Sugestão 2:

Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 1% (deslizante)  
Amido pré-gelatinizado 50% / Celulose microcristalina 50% q.s.p 100%

Sugestão 3:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 1% (deslizante)  
Manitol 50% / Celulose microcristalina 50% q.s.p 100%

Sugestão 4:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Lactose monoidratada malha 200 50% / Celulose microcristalina 50% q.s.p  
100%

**Para doses de 100 até 1000 mg:**

- Lubrificante 0,5%
- Deslizante 0,5 a 1%
- Lactose 25% / Celulose microcristalina 75% q.s.p

Sugestão 1:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)  
Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5 – 1% (deslizante)  
Lactose monoidratada malha 200 25% / Celulose microcristalina 75% q.s.p  
100%

Sugestão 2:

Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 0,5-1% (deslizante)  
Amido pré-gelatinizado 25% / Celulose microcristalina 75% q.s.p 100%

Sugestão 3:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)

Dióxido de silício coloidal ( Aerosil 200®) \_\_\_\_\_ 1% (deslizante)

Manitol 25% / Celulose microcristalina 75% q.s.p 100%

Sugestão 4:

Estearato de magnésio \_\_\_\_\_ 0,5% (lubrificante)

Lactose monoidratada malha 200 25% / Celulose microcristalina 75% q.s.p  
100%

## ANEXO 2

Tipos de excipientes comumente utilizados no preparo de cápsulas (AULTON, 2005).

<b>Tipo de Excipiente</b>	<b>Definição</b>	<b>Exemplo</b>
Deslizante para comprimidos e cápsulas	Agentes usados nas formulações de comprimidos e cápsulas para melhorar as propriedades de fluxo das misturas em pó	Sílica colidal Talco Ácido esteárico
Opacificante de comprimidos e cápsulas	Proporciona revestimento opaco aos comprimidos e às cápsulas. Pode ser usado em combinação com corantes.	Dióxido de titânio
Adsorvente	Agente capaz de prender outras moléculas em sua superfície por meios físicos ou químicos (quimiossorção)	Carvão ativado Celulose em pó
Antioxidante	Agente que inibe a oxidação e, assim, é usado para evitar a deterioração das preparações pelo processo oxidativo	Ácido ascórbico Ácido hipofosfórico Ascorbato de sódio Bissulfito de sódio Galato de propila Hidroxianisol butilato Hidroxitolueno butilato Metabissulfito de sódio Monotioglicerol Palmitato de ascorbil Sulfoxilato de formaldeído sódico

<b>Tipo de Excipiente</b>	<b>Definição</b>	<b>Exemplo</b>
Corante	Usado para dar cor a preparações farmacêuticas líquidas e sólidas, como comprimidos e cápsulas	FD e C Vermelho nº 3 FD e C Vermelho nº 20 FD e C Amarelo nº 6 FD e C Azul nº 2 FD e C Verde nº 5 D e C Laranja nº 5 D e C Vermelho nº 8 Caramelo Óxido férrico; vermelho
Agente encapsulante	Usado para formar finas camadas com a finalidade de envolver a substância ou a forma farmacêutica para facilitar a administração	Ftalato de acetato de celulose Gelatina
Flavorizante	Usado para dar sabor e odor agradáveis a uma preparação farmacêutica. Além dos flavorizantes naturais citados, também são usados muitos sintéticos.	Baunilha Cacau Mentol Óleo de anis Óleo de cravo Óleo de hortelã Óleo de laranja
Diluentes para comprimidos e cápsulas	Substâncias inertes usadas como “enchimento” para criar o volume desejado, as propriedades de fluxo e as características de compressão na preparação de comprimidos e cápsulas	Fosfato de cálcio dibásico Caulim Lactose Manitol Celulose microcristalina Celulose em pó Carbonato de cálcio precipitado Sorbitol Amido