

PAULO RICARDO DE SOUZA E SOUZA

A INFLUÊNCIA DA MATÉRIA-PRIMA PREDNISONA, ORIUNDA DE
DIFERENTES FABRICANTES, NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
COMPRIMIDOS DE PREDNISONA 20mg.

PPGVS/INCQS
RIO DE JANEIRO
2009

A INFLUÊNCIA DA MATÉRIA-PRIMA PREDNISONA, ORIUNDA DE
DIFERENTES FABRICANTES, NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
COMPRIMIDOS DE PREDNISONA 20 mg

Paulo Ricardo de Souza e Souza

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

Orientadores: Dra. Katia Christina Leandro
Msc. Sérgio Alves da Silva

Rio de Janeiro
2009

FOLHA DE APROVAÇÃO

A INFLUÊNCIA DA MATÉRIA-PRIMA PREDNISONA, ORIUNDA DE DIFERENTES FABRICANTES, NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE PREDNISONA 20 mg.

Paulo Ricardo de Souza e Souza

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. Dra. Silvana do Couto Jacob - INCQS

Prof. Msc. Ruben dos Santos - LFM

Prof. Msc. Michele Feitoza Silva – INCQS

Orientadora: Dra. Katia Christina Leandro - INCQS

Orientador: Msc. Sérgio Alves da Silva - INCQS

Rio de Janeiro

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Paulo Ricardo de Souza

A influência da matéria-prima prednisona, oriunda de diferentes fabricantes, no perfil de dissolução de comprimidos de Prednisona 20mg./ Paulo Ricardo de Souza e Souza. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2009.

xii, 33p., 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.

Orientadores: Katia Christina Leandro Antunes

Sérgio Alves da Silva

1. Matéria-Prima 2. Prednisona e Perfil de Dissolução. I. Título.

Dedico este trabalho a meu filho Paulo Ricardo Júnior
que sempre me conforta nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sua infinita bondade.

Ao Júnior, presente divino.

A minha Mãe e meu irmão por sempre me apoiarem.

Ao INCQS que me recebeu de portas abertas.

Ao Laboratório Farmacêutico da Marinha pela oportunidade.

A minha orientadora Katia pelo apoio, paciência e perseverança.

Ao professor Sérgio Alves da Silva pela inestimável ajuda no tratamento dos resultados.

Às Coordenadoras do curso de especialização pela confiança depositada.

Aos amigos do Controle de Qualidade do Laboratório Farmacêutico da Marinha.

A todos que direta ou indiretamente participaram deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho selecionou três fabricantes diferentes da matéria-prima Prednisona e avaliou a influência dela no perfil de dissolução de comprimidos de prednisona 20 mg. As matérias-primas selecionadas foram avaliadas, em seus parâmetros físico-químicos, conforme a Farmacopéia Americana USP 31. Os princípios ativos oriundos de diferentes fabricantes foram utilizados para fabricar três lotes de comprimidos de Prednisona 20 mg utilizando uma formulação padrão, excipientes do mesmo lote, os mesmos equipamentos e processo de fabricação semelhante. Os comprimidos de prednisona foram avaliados conforme a Farmacopéia Brasileira e submetidos ao teste de dissolução em um ponto, após a aprovação os comprimidos foram submetidos ao perfil de dissolução.

Os resultados mostraram que as três matérias-primas estavam de acordo e os comprimidos fabricados também atendiam as especificações. Com o ensaio de perfil de dissolução ficou claro que não houve influência da matéria prima prednisona na dissolução de comprimidos de Prednisona 20 mg, pois, os três lotes pilotos de comprimidos produzidos apresentaram perfis de dissolução semelhantes, já quando foram comparados com o medicamento referência os fatores f1 (diferença) e f2 (semelhança) ficaram fora da especificação. Porém, conforme a RDC 310/04 todos os lotes de comprimidos de Prednisona 20 mg têm seus perfis equivalentes já que liberaram mais que 85 % em 15 minutos.

ABSTRACT

This study selected three different manufacturers of raw materials Prednisone and evaluated the influence of it in the profile of dissolving tablets of prednisone 20 mg. The raw materials selected were evaluated on their physical and chemical parameters, as the United States Pharmacopeia USP 31. The active ingredients from different manufacturers were used to make three batches of Prednisone tablets of 20 mg using a standard formulation, excipients of the same batch, the same equipment and the manufacturing process similar. The tablets of prednisone were evaluated according to the Brazilian Pharmacopoeia and submitted to the dissolution test at one point, after the approval the tablets were submitted to the profile of dissolution.

The results showed that the three raw materials were in line materials and manufactured tablets also meet the specifications. With the dissolution profile test was clear that there was no influence of raw material in the dissolution of prednisone tablets of Prednisone 20 mg, therefore, the three batches of tablets had produced similar profiles of dissolution, as when the drug were compared with reference to the factors f1 (difference) and f2 (like) were out of specification. However, as the RDC 310/04 all batches of tablets of Prednisone 20mg have their profiles that are already released more than 85% in 15 minutes.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ABIQUIF	Associação Brasileira da Indústria de Química Fina
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
C.RFB	Constituição da República Federativa do Brasil
DPR	Desvio Padrão Relativo
Ed.	Farmacopéia Brasileira
F.B.	Farmacopéia Brasileira
F1	Fator de Diferença
F2	Fator de Semelhança
IFA	Insumos Farmacêuticos Ativos
INCQS	Instituto Nacional de Controle de qualidade em Saúde
Kp	Kilo pound
LACEN	Laboratório Central
LFM	Laboratório Farmacêutico da Marinha
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
P.A.	Para Análise
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
RJ	Rio de Janeiro
RPM	Rotações Por Minutos
SUS	Sistema Único de Saúde
T _{max}	Tempo máximo
USP	United State Pharmacopeia
U.V.	Ultra Violeta
Val.	Validade

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Resultados dos ensaios físico-químicos realizados nas matérias-primas dos fornecedores A,B,C.....	17
Tabela 2: Resultados encontrados nos ensaios físico-químicos realizados nas Prednisona 20mg A,B,C.....	18
Tabela 3: Médias (n=12) das cedências de cada medicamento em função do tempo. Os valores foram corrigidos considerando as alíquotas retiradas.....	21
Tabela 4: Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e o medicamento referência.....	22
Tabela 5: Comparação dos valores de cedência da Prednisona B e o medicamento referência.....	23
Tabela 6: Comparação dos valores de cedência da Prednisona C e o medicamento referência.....	24
Tabela 7: Resultado dos fatores f1 e f2 calculados a partir da comparação do perfil de dissolução das Prednisona 20mg A, B, C.....	25
Tabela 8: Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e a Prednisona B.....	26
Tabela 9: Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e a Prednisona C.....	27
Tabela 10: Comparação dos valores de cedência da Prednisona C e a Prednisona B.....	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da Prednisona.....	09
Figura 2: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e o medicamento referência.....	22
Figura 3: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona B e o medicamento referência.....	23
Figura 4: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona C e o medicamento referência.....	24
Figura 5: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e a Prednisona B.....	26
Figura 6: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e a Prednisona C.....	27
Figura 7: Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona C e Prednisona B.....	28

SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO.....	iii
FICHA CATALOGRÁFICA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
ÍNDICE DE TABELAS.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1-VIGILÂNCIA SANITÁRIA.....	1
1.2- O IMPACTO DOS PROCESSOS LICITATÓRIOS NAS BPF DE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS.....	2
1.3 - ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	3
1.4 PREDNISONA.....	9
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. OBJETIVO GERAL.....	11
3.1 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	11
4. METODOLOGIA.....	12
4.1- MATÉRIA-PRIMA.....	12
4.2- LOTES PILOTOS.....	13
4.3- PERFIL DE DISSOLUÇÃO.....	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
6. CONCLUSÕES.....	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

1.1-VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Ações de Vigilância Sanitária remontam à antiguidade. Há tempos as sociedades vêm tentando exercer controle sobre os elementos essenciais à vida em coletividade e que geram riscos à saúde. Essas ações visam assegurar a incolumidade pública, dando ênfase a conscientização sanitária, são de natureza preventiva e estão lado a lado com as práticas médico sanitárias: promoção, proteção, recuperação e reabilitação da saúde. A Vigilância Sanitária atua sobre fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços relacionados com a saúde, com o ambiente e com o ambiente de trabalho (COSTA, 2000).

Os avanços tecnológicos e dos processos de vigilância sanitária possibilitaram associar algumas tragédias ao uso de determinados produtos. Isto motivou as autoridades a ampliar o campo da regulamentação, criar instrumentos para garantir a segurança e eficácia dos produtos e respaldar o exercício das atividades de vigilância sanitária (COSTA, 2000).

A Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, regulamentou o Sistema Único de Saúde (SUS) e definiu um novo conceito de Vigilância Sanitária:

“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 e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo o controle de bens de consumo que direta ou indiretamente, se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos da produção ao consumo, e o controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde”.

Em 26 de janeiro de 1999, a Lei nº 9.782, criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em substituição à Secretaria Nacional e definiu como sua 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 fronteiras” (BRASIL, 1999).

1.2- O IMPACTO DOS PROCESSOS LICITATÓRIOS NAS BPF DE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS.

Em 04 de agosto de 2003 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 210 que determinou a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas para fabricação de medicamentos, com base no risco potencial de qualidade e segurança, inerentes aos processos produtivos (ANVISA, 2003).

A qualificação de fornecedores é um requisito das Boas Práticas de Fabricação (BPF) preconizadas pela RDC Nº 210 da ANVISA e se constitui no serviço de levantamento e avaliação de informações, a fim de determinar suas capacidades técnicas e aptidão para satisfazer às necessidades de seus clientes, considerando a qualificação de seus meios, instalações e organização (SANTIN, CAVALCANTI, 2004). Porém, em virtude da lei 8666, de 21 de junho de 1993, que institui normas para licitações e contratos no âmbito da administração pública, fica muito difícil para os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais qualificar seus fornecedores para aquisição de seus insumos.

Para a produção de medicamentos similares este fato é um óbice, pois os laboratórios são obrigados a adquirir a matéria-prima, normalmente, em função do menor preço, o que pode levar a aquisição de insumos de qualidade duvidosa levando a fabricação de medicamentos que não atendem aos requisitos especificados. Para minimizar este problema a ANVISA emitiu a RDC nº 249/05 determinando aos estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das boas práticas de fabricação, porém o resultado prático ficou bem aquém do esperado (ANVISA, 2005).

Considerando que saúde é direito de todos e dever do Estado garantido mediante políticas econômicas e sociais que visem à redução do risco de doenças e outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988), a ANVISA editou em 23/07/2008 a Consulta Pública Nº 30 com o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para registros dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), com a finalidade de garantir qualidade necessária e permitir seu uso para a elaboração de produtos farmacêuticos no país.

Atualmente, a consulta pública Nº 30 ainda não teve tempo de se mostrar efetiva e o que de positivo vem ocorrendo é que os órgãos de vigilância sanitária nas três esferas, Municipais, Estaduais e Federal têm aumentado a fiscalização e com apoio dos seus Laboratórios Centrais e do INCQS, que têm como uma de suas funções a avaliação analítica de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos para fornecer subsídios e elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, têm comprovado a possível ineficácia terapêutica de muitos medicamentos, levando ao recolhimento destes do mercado, tendo como um dos motivos mais comum, o resultado insatisfatório no teste de dissolução.

1.3 - ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

O ensaio da dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. Este ensaio determina a porcentagem de princípio ativo liberado no meio de dissolução dentro do período de tempo especificado nas monografias oficiais de cada produto (MARCOLONGO, 2003).

O teste visa demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento para comprimidos e cápsulas e outras formas farmacêuticas (SHAH et.al., 2002). A referência mais antiga à dissolução é o artigo de Noyes e Whitney (Taxa de Solução de Substâncias Sólidas na Sua própria Solução), publicado em 1897. Neste artigo, os autores sugeriram que a taxa de dissolução de substâncias sólidas é determinada pela taxa de difusão de uma camada muito fina de solução saturada que se forma instantaneamente ao redor da partícula sólida. Foi desenvolvida uma equação matemática que correlaciona a taxa de dissolução com o gradiente de solubilidade do sólido. Ainda hoje é a fórmula básica utilizada nos modelos matemáticos modernos para explicar os fenômenos de dissolução (ABDOU, 2000).

A maioria dos medicamentos comercializados é formulado em formas sólidas de uso oral. Apesar da fácil administração ao paciente e da boa estabilidade, necessitam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo suficiente para que possa haver absorção, em seu sítio, no trato gastrointestinal. Para tanto, é necessário que se verifiquem e se controlem alguns fatores envolvidos na sua fabricação para que este apresente uma taxa de dissolução de acordo com especificações para o produto (SHEKUNOV, YORK, 2000).

As especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir consistência de qualidade lote-a-lote, para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade, guiar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a qualidade e eficácia do produto após mudanças na formulação, no processo de fabricação, no local de fabricação, e transposição de escala no processo produtivo (ANDERSON et. al , 1998)

1.3.1- Fatores que Afetam a Taxa de Dissolução de Formas Farmacêuticas Sólidas

Os fatores que afetam a taxa de dissolução podem estar relacionados com as propriedades físico-químicas dos fármacos, a forma farmacêutica e o processo de fabricação do medicamento.

1.3.1.1- Fatores Relacionados com as Propriedades Físico-Químicas do Fármaco

1.3.1.1.1- Efeito da Solubilidade Sobre a Dissolução

A solubilidade pode ser um fator limitante para o processo de absorção de fármacos e comprometer sua biodisponibilidade. O controle dos fatores que alteram a dissolução de fármacos é fundamental para garantir a qualidade dos produtos comercializados no mercado. Entre os fatores que alteram a solubilidade de fármacos destaca-se a forma cristalina ou ocorrência de polimorfismo, que pode alterar as propriedades físicas dos mesmos, levando a alterações nos processos de absorção (GIRON, 1995).

1.3.1.1.2- Efeito do Tamanho da Partícula Sobre a Dissolução

A área de superfície é inversamente proporcional ao tamanho da partícula, as taxas maiores de dissolução podem ser atingidas através da redução do tamanho da partícula. Esse efeito foi demonstrado pela taxa superior de dissolução observada após a micronização de certos fármacos pouco solúveis frente à forma regularmente moída (ABDOU, 2000).

A micronização aumenta a área de superfície exposta ao meio de dissolução. Contudo, o simples aumento da área de superfície do fármaco nem sempre garante um aumento equivalente da taxa de dissolução. Na verdade, é o aumento da área efetiva de

superfície ou área exposta ao meio de dissolução, que é diretamente proporcional a taxa de dissolução (ABDOU, 2000).

1.3.1.1.3- Efeito do Estado Cristalino do Fármaco Sobre a Dissolução

Os cristais são arranjos ordenados de moléculas e átomos e podem variar em tamanho, desenvolvimento relativo de uma dada face e ao número e tipo de formas presentes; isto é, os cristais podem apresentar diferentes formas cristalinas que incluem as formas de agulhas, prismáticos, piramidais, tabulares, colunares e lamelares. O tipo de cristal pode influenciar no processo de compressão e na fluidez dos pós. Um exemplo são os cristais tipo placa de tolbutamida que entopem a máquina de comprimir. Este problema não ocorre com cristais de outros hábitos cristalinos. A forma cristalina depende das condições de cristalização, tais como o solvente usado, a temperatura, a concentração e a presença de impurezas (NETZ, ORTEGA, 2002). Se a água for a molécula solvatante, um hidrato será formado, esta interação diminui a energia liberada quando o hidrato sólido se dissolve em água. Por isso, cristais hidratados tendem a exibir solubilidade aquosa inferior à de suas formas não hidratadas.

A ausência de estrutura cristalina, ou seja, pó amorfo pode levar a um aumento da solubilidade de um fármaco. A desvantagem para o desenvolvimento da forma amorfa está na instabilidade termodinâmica que pode ocorrer durante o processamento do granulado, ou das formas farmacêuticas. Um composto cristalino pode ser hemihidratado, monohidratado e dihidratado e a nomenclatura refere-se às formas hidratadas em equivalentes molares de água correspondendo à meia, uma ou duas moléculas de água, respectivamente. O composto anidro é que não contém água na sua estrutura (LACHMAN et.al., 2001; NETZ, ORTEGA, 2002).

1.3.1.1.4- Polimorfismo

O polimorfismo é definido como a tendência de uma substância em se cristalizar em diferentes estados cristalinos. Este fenômeno é muito comum em algumas classes de medicamentos como esteróides, barbitúricos, anti-hipertensivos entre outros (GIRON, 1995; GONZALES, 2007).

O polimorfismo é o responsável pelas diferenças nas propriedades físico-químicas dos fármacos como, solubilidade, ponto de fusão, densidade, dureza, configuração do cristal, propriedades ópticas e elétricas e pressão de vapor (GONZALES, 2007). Dessa forma, os fármacos no estado sólido podem apresentar diferentes formas cristalinas com características distintas de dissolução, ocasionando alterações na biodisponibilidade. Em

fármacos pouco solúveis, a velocidade de dissolução dos polimorfos é o fator limitante da absorção (DEL RIO, 1992).

A existência de polimorfismo pode influenciar na biodisponibilidade, estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica, em virtude das alterações que podem ocorrer quando o fármaco interage com os excipientes (MEDEIROS et. al, 2001).

1.3.1.1.5- Higroscopicidade

Higroscopicidade é a capacidade do composto em ganhar água quando exposto a umidade (CARSTENSEN, 1995).

As formas anidras dos fármacos possuem maior atividade termodinâmica em relação aos seus hidratos correspondentes e, conseqüentemente, maior solubilidade e velocidade de dissolução em relação às formas hidratadas (ABDOU, 2000).

1.3.1.1.6- Coeficiente de Partição

Coeficiente de partição traduz a mobilidade da droga, pois evidencia a facilidade com que ela passa do meio aquoso para a membrana lipídica. E pode ser representado como a proporção da distribuição do fármaco em um sistema de duas fases, uma de solvente orgânico e outra, aquosa (CARSTENSEN, 1995).

1.3.1.2- Fatores Relacionados com a Forma Farmacêutica Sólida

Os efeitos de várias formulações e fatores do processo de fabricação sobre a taxa de dissolução e biodisponibilidade de fármacos foram bem documentados por vários pesquisadores desde o início de década de 1960. Porém, no desenvolvimento de uma nova formulação ou um novo produto os fatores abaixo devem servir de orientação para o pesquisador (ABDOU, 2000).

1.3.1.2.1- Efeito de Fatores da Formulação Sobre a Taxa de Dissolução de Comprimidos.

Foi demonstrado que a taxa de dissolução de um fármaco puro pode ser alterada significativamente quando misturado com excipientes durante o processo de fabricação

das formas farmacêuticas sólidas. Esses adjuvantes desempenham funções tais como diluentes, corantes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes. Dois medicamentos iguais, produzidos por laboratórios diferentes, mostram diferenças significativas nas taxas de dissolução de seus ativos. O fato acontece porque formulações concebidas equivocadamente causam diminuição da biodisponibilidade e consequente alteração da resposta terapêutica. Tais achados durante a década de 1960, obrigaram agências reguladoras de medicamentos e autoridades científicas a instituírem o teste de dissolução como exigência legal para a maioria das formas farmacêuticas sólidas (ABDOU, 2000).

1.3.1.2.2- Diluentes e Desintegrantes

O diluente é utilizado na formulação de um sólido oral para aumentar a densidade bruta do produto. O diluente deve ser quimicamente inerte, não ser higroscópico, possuir boas propriedades biofarmacêuticas, ter um gosto aceitável. Todas estas características não são encontradas em uma única substância, por isso vários produtos têm sido empregados como diluentes. Um dos mais utilizados em comprimidos é a lactose, por possuir propriedades como: rápida solubilidade em água, sabor agradável, não é higroscópica, apresentar baixa reatividade. A desvantagem do uso de lactose como diluente reside no fato de diversas pessoas possuírem intolerância à lactose (AULTON, 2005).

O agente desintegrante é utilizado para desagregar cápsulas e comprimidos em partículas primárias de pó, visando obter uma superfície de contato maior do fármaco com os fluidos gastrintestinais. Um comprimido que se desintegra lentamente pode resultar em uma absorção incompleta prejudicando a ação do fármaco. A escolha do desintegrante e a sua adição na quantidade correta têm grande influência na dissolução e na biodisponibilidade de um medicamento (AULTON, 2005).

1.3.1.2.3- Efeito de Aglutinantes Sobre a Dissolução

O uso de aglutinantes, em geral, melhora as taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis por oferecer propriedades hidrofílicas às superfícies dos grânulos (ABDOU, 2000).

1.3.1.2.4- Efeito de Lubrificantes Sobre a Dissolução

Comprimidos e cápsulas requerem a adição de lubrificantes durante o processo de fabricação, para reduzir o atrito entre o pó e as superfícies metálicas dos equipamentos. O mais utilizado é o estearato de magnésio, um lubrificante hidrofóbico, que freqüentemente retarda a penetração de líquidos nos componentes da formulação resultando na diminuição da velocidade de dissolução. Contudo, esses efeitos podem ser contornados com a adição concomitante de um tensoativo solúvel em água ou o uso de um diluente hidrofílico (AULTON, 2005).

1.3.1.3 Efeitos do Processo de Fabricação sobre as Taxas de Dissolução de Comprimidos

Os muitos fatores de processamento usados na fabricação de comprimidos têm uma grande influência nas taxas de dissolução dos princípios ativos. O método de granulação, bem como a umidade e força de compressão utilizada no processo de fabricação do comprimido, contribuem para as características da taxa de dissolução do produto final (AULTON, 2005).

1.3.1.3.1- Métodos de Granulação

Os métodos de granulação podem ser divididos em: métodos por via úmida, onde o processo de fabricação utiliza líquido, e métodos a seco onde os pós são agregados sob alta pressão (AULTON, 2005). O procedimento de granulação úmida foi considerado um método superior quando comparado com o procedimento de compressão a seco. Contudo, com o avanço tecnológico de equipamentos e insumos para a fabricação de comprimidos, ficou mais evidente que a formulação cuidadosa, a seqüência adequada da mistura e o tempo de mistura dos vários componentes são os principais critérios que influenciam as características de dissolução dos comprimidos, e não o método de granulação em si (ABDOU, 2000).

1.3.1.3.2- Efeitos da Umidade e da Força de Compressão

Fatores extrínsecos como a força de compressão e umidade, o primeiro ligado ao processo mecânico de fabricação e o segundo relacionado ao meio ambiente em que os comprimidos são preparados, embalados e armazenados, podem influenciar na velocidade de liberação e na absorção de um fármaco prejudicando sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico (LIMA et. al, 2005).

Deve-se buscar a condição ideal de compressão e umidade onde o fármaco apresente melhores resultados nos testes preconizados pelas farmacopéias, garantindo desta forma o resultado esperado pelo medicamento quando usado na terapêutica (LIMA et. al, 2005).

1.4- PREDNISONA

A prednisona (Figura 1) é efetiva como antiinflamatório, adrenocorticoide, imunossupresor e antiasmático (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2007). Administrada por via oral é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal e atinge efeito máximo em uma a duas horas. Sua ação dura 1,25 a 1,5 dias (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2007).

A ligação a proteínas é de alta a muito alta, sofre biotransformação hepática, dando prednisolona que é o metabólito ativo. A meia-vida plasmática está entre 3,4 e 3,8 horas e a meia-vida biológica (tecidual) entre 18 a 36 horas. A excreção é feita principalmente pela urina, na forma de prednisolona e seus metabólitos conjugados (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2007).

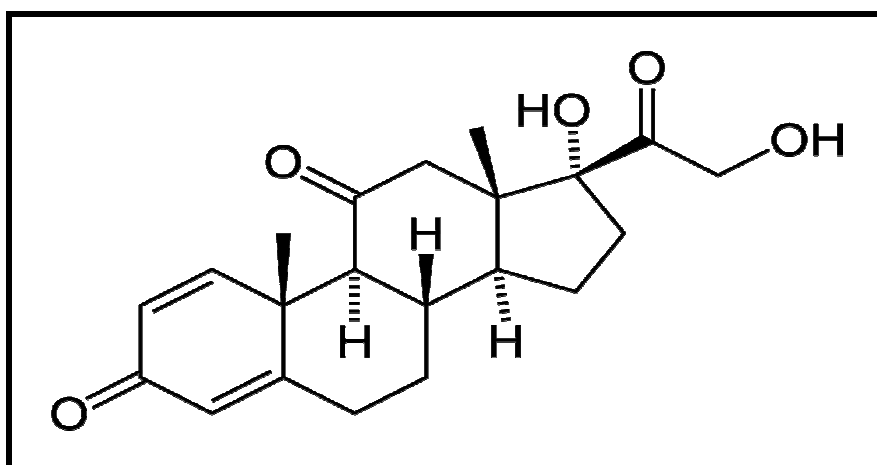


Figura 1 – Estrutura química da prednisona (F.B., 2000)

2 JUSTIFICATIVA

A prednisona foi o fármaco de escolha para este trabalho porque frequentemente a ANVISA, por meio de resoluções, vem fazendo interdições cautelares em vários medicamentos que possuem a prednisona como princípio ativo, tendo como motivo para a interdição o resultado insatisfatório no ensaio de dissolução (ANVISA, 2006). Este problema faz com que o consumidor não tenha efetividade no tratamento terapêutico e que o Laboratório produtor absorva prejuízos em decorrência do recolhimento destes medicamentos do mercado, devido à logística envolvida neste processo e ao alto valor agregado da matéria - prima prednisona que é adquirida por importação (ABQUIF, 2008).

3 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo avaliar as características físico-químicas das matérias-primas prednisona, de três fabricantes diferentes, e sua influência no perfil de dissolução de comprimidos de Prednisona 20 mg.

3.1. OBJETIVO ESPECÍFICO

-Verificar se os medicamentos fabricados estão de acordo com as especificações para o produto Prednisona 20 mg.

-Avaliar a qualidade das matérias-primas disponíveis no mercado.

-Realizar uma análise comparativa entre os perfis de dissolução dos lotes pilotos, produzidos com as matérias-primas do mercado, e o medicamento referência.

4 METODOLOGIA

4.1- MATÉRIA-PRIMA

4.1.1- Amostras / Codificação de amostras / Amostragem

Foi realizada uma pesquisa para buscar três fabricantes da matéria-prima prednisona que regularmente entram no mercado nacional, por meio dos mais diversos fornecedores. Foram escolhidos dois fabricantes diferentes de origem alemã e um de origem chinesa. A matéria-prima prednisona de origem chinesa foi identificada como prednisona A, a matéria-prima do fabricante X, de origem Alemã foi identificada como prednisona B, a matéria-prima do fabricante Y, também de origem Alemã foi identificada como prednisona C.

4.1.2- Avaliação da Qualidade

As matérias-primas Prednisona A, B, C foram avaliadas quanto à qualidade físico-química, nos ensaios de: descrição, solubilidade, identificação, água, cinzas sulfatadas, rotação específica, pureza cromatográfica, doseamento, utilizando as metodologias descritas na Farmacopéia Americana (USP, 2008).

4.1.3- Materiais e Equipamentos

Reagentes utilizados:

- Ácido sulfúrico, Vetec, lote 0702531, Val. 04/2011.
- Água tipo-1
- Dioxano P.A, Vetec, lote.0503260, Val. 05/2009.
- Clorofórmio UV/CLAE, marca Burdick e Jackson, lote CS924, Val- 10/2012
- Metanol UV/CLAE, Burdick e Jackson, lote CV045, Val. 10/2012
- Tetrahidrofurano UV/CLAE, Vetec, lote.0507325, Val. 11/2008
- Acetanilida, marca Vetec, lote 0604972, Val. 08/2009
- Padrão de prednisona INCQS lote 1037, teor 100,1%, Lote corrente.

Equipamentos:

- Forno microondas marca CEM
- Polarímetro marca Carl Zeiss
- CLAE marca Varian modelo Prostar
- Balança Sartorius CP 224 S
- Espectrofotômetro Varian modelo Cary 50
- Equipamento de Karl Fischer marca Schott

4.2- LOTES PILOTOS

4.2.1- Avaliação da Qualidade

Foram produzidos três pilotos de prednisona 20 mg com as matérias-primas prednisona A, B, C utilizando uma formulação padrão e os mesmos excipientes em quantidades rigorosamente iguais nos três pilotos. Os comprimidos foram fabricados por compressão direta. Foi utilizado um misturador em V marca FABBES capacidade 12 L para misturar os excipientes e o princípio ativo. A compressão foi realizada em máquina compressora rotativa marca Lawes, modelo 2000-10-14 PSC, com punções 8mm, planos.

A qualidade dos comprimidos produzidos foi avaliada, conforme a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, 2000, nos seguintes ensaios: descrição, aspecto, identificação, peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, água, doseamento e dissolução.

4.2.2- Materiais e Equipamentos

Reagentes utilizados:

- Metanol UV/CLAE, marca Burdick e Jackson Lote.CV045, Val. 10/2012
- Água tipo-1
- Padrão de prednisona INCQS lote 1037, teor 100,1%, Lote corrente.
- Papel de filtro quantitativo JP 41

Equipamentos:

- Espectrofotômetro UV marca Varian modelo Cary 50
- Balança Sartorius Modelo CP 224 S
- Durômetro marca Pharmatest modelo PTB 311
- Desintegrador Nova Ética modelo 301 AC
- Friabilômetro marca Pharmatest modelo PTF30ER
- Equipamento de Karl Fischer marca Schott
- Equipamento para teste de dissolução marca Pharmatest modelo PTWS 600

4.3- PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução dos medicamentos Prednisona A, B, C, e do medicamento referência foi realizado nas condições do teste de dissolução da monografia da Farmacopéia Brasileira 4ª edição, 2000, considerando-se doze unidades individualmente, utilizando como meio 900 mL de água purificada. Alíquotas de 10 mL foram retiradas em 5, 10, 15, 20, 30 minutos e filtradas. O ensaio foi realizado em um aparelho para teste de dissolução marca Pharmatest modelo PTWS 600, devidamente qualificado. As absorbâncias das soluções foram lidas em espectrofotômetro a 242 nm, utilizando água purificada, para ajuste do zero. Após a coleta fez-se a reposição com igual volume de meio. Os perfis de dissolução foram traçados a partir das porcentagens de cedência em cada intervalo de tempo. Os resultados das cedências foram corrigidos levando em consideração as alíquotas retiradas (ARANSON, 1993).

Para se comparar os perfis de dissolução dos medicamentos prednisona A, B, C, em relação ao medicamento referência, foram calculados os fatores de diferença (f_1) e de similaridade (f_2), propostos por Moore e Flanner (1996), que são, na realidade, duas equações que avaliam a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo entre um produto teste e outro de referência. Os valores foram calculados a partir das cedências médias ($n= 12$) em cada intervalo de tempo.

Para se comparar a influência da matéria-prima prednisona no perfil de dissolução dos medicamentos Prednisona A, B, C, os fatores f_1 e f_2 também foram calculados entre eles. Prednisona A com B, Prednisona B em relação a C e Prednisona C com A e avaliadas suas curvas de dissolução.

O fator de diferença f1 é definido pela seguinte equação:

$$f1 = \left[\frac{\sum |R-T|}{\sum RT} \right] \times 100$$

Onde:

R = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência em um tempo t

T = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste em um tempo t

O fator de semelhança f2 é definido pela seguinte equação:

$$f2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum (R-T)^2}{n}}} \right]$$

Onde:

R = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência em um tempo t

T = a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste em um tempo t

n = número de coletas

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As indústrias farmacêuticas vêm se preocupando continuamente com a melhoria de seus processos e isso passa obrigatoriamente pela qualidade de seus fornecedores de matéria-prima. Segundo Dabkiewicz (1998), identificar, selecionar e, principalmente, qualificar fornecedores é uma questão de sobrevivência para as indústrias, por vários motivos, sendo os mais importantes, a qualidade gerada com esse processo, a diminuição de estoques e melhorias no desempenho da produção.

As três matérias-primas de diferentes fabricantes foram analisadas conforme as especificações da Farmacopéia Americana USP 31 e apresentaram resultados satisfatórios nos aspectos físico-químicos, conforme apresentado na Tabela 1, vale salientar os resultados do doseamento Prednisona A 100,6 %; Prednisona B 100,5 % e Prednisona C 99,0 % e da pureza cromatográfica, qualificando-as para serem usadas na produção de comprimidos de Prednisona 20 mg.

Tabela 1 - Resultados dos ensaios físico-químicos realizados nas matérias-primas dos fornecedores A, B, C.

Ensaio	Especificações	Fabricante A	Fabricante B	Fabricante C
Descrição	Pó cristalino branco e inodoro	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Solubilidade	Muito pouco solúvel em água; levemente sol. em álcool, clorofórmio, dioxano e metanol	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Identificação	Espectrofotometria no I.V; alteração de cor amarela para verde-azulado	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Rotação Específica	+167° a +175°	+170°	+175°	+170°
Água	Máximo 1,0 % (Karl Fischer)	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Resíduo pela Incineração	Desprezível de 100mg	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Pureza Cromatográfica	Máximo 1,5 % de impurezas individuais e Max. 2,0 % de impurezas totais	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Doseamento	97,0 % a 102,0 %	100,6 %	100,5 %	99,0 %

As três matérias-primas, (fabricantes A, B, C), deram origem aos comprimidos de prednisona 20 mg A, B, C, respectivamente. Os comprimidos foram analisados de acordo com a F.B., 2000. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados encontrados nos ensaios físico-químicos realizados nos comprimidos de prednisona 20 mg A, B, C.

Ensaio	Especificações	Prednisona A	Prednisona B	Prednisona C
Descrição	Comprimido branco, circular, plano, sulcado	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Aspecto	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Identificação	Espectrofotometria no U.V.; de acordo com o padrão	Passa no teste	Passa no teste	Passa no teste
Peso Médio	195,0 mg \pm 7,5 % (180,4 – 209,6 mg)	195,95 mg	194,04 mg	195,15 mg
Dureza	Mínimo 4 Kp	6,89 Kp	5,38 Kp	4,89 Kp
Desintegração	Máximo 30 minutos (H ₂ O 37°C)	37 segundos	42 segundos	30 segundos
Friabilidade	Máximo 1,5 % em 5 minutos	0,10 %	0,25 %	0,26 %
Água	Máximo 6,0 % (KF)	5,9 %	5,8 %	5,8 %
Doseamento	90,0 % - 110,0 % do valor declarado	99,1 %	98,5 %	99,8 %
Uniformidade de dose unitária	85 - 115 % DPR 6,0 %	97,6 - 100,7 % DPR-1,1 %	97,0 - 100,1 % DPR-1,1 %	99,3 - 102,5 % DPR-1,3 %
Dissolução	Mínimo 80% em 30 minutos, meio 900 mL de água 37°C, pá, 50 RPM.	87,4 \pm 2,8 %	90,9 \pm 2,5 %	95,2 \pm 2,4 %

A forma, superfície, cor e rugosidade dos comprimidos estavam de acordo com as especificações para o produto.

O peso médio dos comprimidos é determinado pelo conteúdo volumétrico da cavidade da matriz. Este parâmetro é em função da capacidade da câmara da

máquina, e é importante, pois, sua variação pode acarretar em alterações na dosagem da substância ativa, uma vez que as formulações estão baseadas no peso das formas farmacêuticas (LINSBINSKI et.al., 2008). A Prednisona A, apresentou peso médio de 195,95 mg, a Prednisona B 194,04 mg e a Prednisona C 195,15 mg mostrando que não houve variação significativa nos três produtos, estando todos dentro da especificação para o ensaio.

Os três lotes de Prednisona 20 mg obtiveram resultados satisfatórios para o ensaio de dureza, porém, a Prednisona A>B>C, como pode ser observado na Tabela 2, os prováveis motivos são pequenas variações da força de compressão (LIMA et.al., 2005), fluxo irregular de grânulos para a câmara ou diferença de compressibilidade entre as diferentes matérias-primas prednisona.

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito mecânico (F.B., 1998). Este teste visa a garantir que os comprimidos se manterão íntegros durante os processos de acondicionamento, revestimento em alguns casos e transporte. As Prednisona 20 mg A, B, C atendem aos requisitos da Farmacopéia Brasileira, neste ensaio, garantindo que estes medicamentos poderão ser emblistados e distribuídos com segurança.

O teste de desintegração foi concluído após observação visual da desagregação completa dos comprimidos em água. Os lotes A, B, C desintegraram em 37, 42, 30 segundos, respectivamente, mostrando que as diferenças de dureza não interferiram no processo de desintegração dos comprimidos.

O doseamento do teor de ativo dos comprimidos ficou entre 98,5 e 99,8 %, credenciando-os para a realização do teste de dissolução e de perfil, já que valores próximos dos extremos de aceitação poderiam influenciar na quantidade liberada. Os comprimidos poderiam possuir quantidade muito maior de princípio ativo, fato que poderia contribuir para um aumento da taxa final de dissolução, ou muito menor que iria diminuir a quantidade de ativo liberada.

Os resultados da uniformidade de doses unitárias indicam que os produtos encontram-se dentro das especificações para o ensaio e os baixos valores de desvio padrão relativo mostram que os três lotes estão bastante homogêneos, o que demonstra que os processos de mistura e compressão foram satisfatórios.

O teste de dissolução verifica a porcentagem de liberação do fármaco no meio de dissolução em função de um determinado tempo especificado na monografia do produto, e serve para avaliar a qualidade lote a lote, verificar possíveis mudanças na formulação, auxiliar no desenvolvimento de um medicamento, prever possíveis

problemas de biodisponibilidade (MARCOLONGO, 2003). O valor de cedência especificado na monografia para a Prednisona 20 mg é não menos que 80 % em 30 min. (F.B., 2000). Como podemos observar os três lotes dos medicamentos em teste apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio. Porém, existiu a necessidade de verificar com que perfil ocorre esta liberação, já que para registrar ou renovar o registro deste tipo de medicamento a legislação exige que o perfil de dissolução seja equivalente ao medicamento referência (ANVISA, 2007).

A comparação dos perfis de dissolução se dá através de um lote de referência com um lote teste. O teste de perfil de dissolução, além das funções do teste de dissolução, serve para isentar menores dosagens de um mesmo fármaco de estudos de biodisponibilidade e para estabelecer a equivalência farmacêutica entre uma nova formulação e seu produto de referência (MOORE, FLANNER, 1996).

No teste de dissolução, a porcentagem de dissolução do fármaco é medida em um determinado tempo de coleta, em um único ponto apenas. O perfil de dissolução verifica a dissolução em no mínimo cinco tempos de coleta (ANVISA, 2004). A avaliação de vários pontos possibilita a construção de um perfil de liberação do fármaco em relação ao tempo, e desta forma o teste mostra-se mais eficaz (SERRA, STORPIRTIS, 2007).

O teste realizado para a comparação de perfis de dissolução, de acordo com a legislação vigente, é o teste independente simples, fatores f_1 e f_2 (ANVISA, 2004).

O fator f_1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis, já o fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (MOORE; FLANNER, 1996). Os resultados de cedência apresentados na Tabela 3 foram calculados através da média de doze unidades de comprimidos e utilizados para avaliar a semelhança entre os perfis das Prednisonas 20 mg A, B, C e o medicamento referência. Também foi avaliada a semelhança entre as três Prednisonas.

Tabela 3 - Médias (n=12) das cedências de cada medicamento em função do tempo e seus respectivos desvios padrão relativos (DPR). Os valores foram corrigidos considerando as alíquotas retiradas (ARONSON, 1993).

Tempo (min.)	Teor (%) - DPR (%)			
	Medicamento Referência	Prednisona A 20 mg	Prednisona B 20 mg	Prednisona C 20 mg
5	34,54 ± 2,55	70,01 ± 3,12	75,24 ± 3,19	72,16 ± 3,39
10	67,44 ± 2,82	83,20 ± 2,86	88,43 ± 1,78	86,62 ± 1,75
15	89,67 ± 4,76	88,25 ± 3,73	91,26 ± 1,73	90,79 ± 2,48
20	99,47 ± 3,06	90,70 ± 2,83	92,38 ± 2,28	91,42 ± 1,65
30	100,5 ± 1,22	90,77 ± 2,62	92,49 ± 2,44	91,64 ± 1,79

A semelhança ou equivalência entre dois perfis é observada quando valores de f_1 se apresentarem entre 0 e 15 e os de semelhança f_2 entre 50 e 100 (MOORE, FLANNER, 1996). Conforme pode ser observado nas Tabelas 4, 5 e 6 os resultados obtidos na comparação do perfil de dissolução das Prednisonas A, B, C e o medicamento referência foram f_1 18,17; 20,01; 19,10 e f_2 36,81; 33,82; 35,33, respectivamente, estando fora das especificações para o teste. A diferença na forma de liberação, entre as prednisonas A, B, C e o medicamento referência pode ser facilmente evidenciada observando as Figuras 2, 3 e 4 que mostram uma liberação inicial do fármaco muito mais rápida nas formulações A, B, C do que no produto referência. Também se pode observar no produto referência uma concentração maior de fármaco dissolvido no tempo máximo, em comparação com os medicamentos teste. Porém, em virtude de todos os medicamentos liberarem mais que 85% do fármaco em 30 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem seu poder discriminativo e, portanto, não necessitariam ser calculados, sendo no caso meramente ilustrativo.

Tabela 4 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e o medicamento referência.

CÁLCULO DE F1 e F2							
Tempos (minuto)	Comprimido Referência	Prednisona A	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$
% liberado							
5	34,54	70,01	35,47	1258,1209	1680,1007	337,0201	18,3581
10	67,44	83,20	15,76	248,3776			
15	89,67	88,25	1,42	2,0164			
20	99,47	90,70	8,77	76,9129			
30	100,50	90,77	9,73	94,6729			
$\Sigma R_t \Rightarrow 391,62 \quad \Sigma R_t - T_t \Rightarrow 71,15$							
Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes						F1 = 0 a 15	
						F2 = 50 a 100	
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$			F1 =	18,17			
$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n}} \right]$			F2 =	36,81			

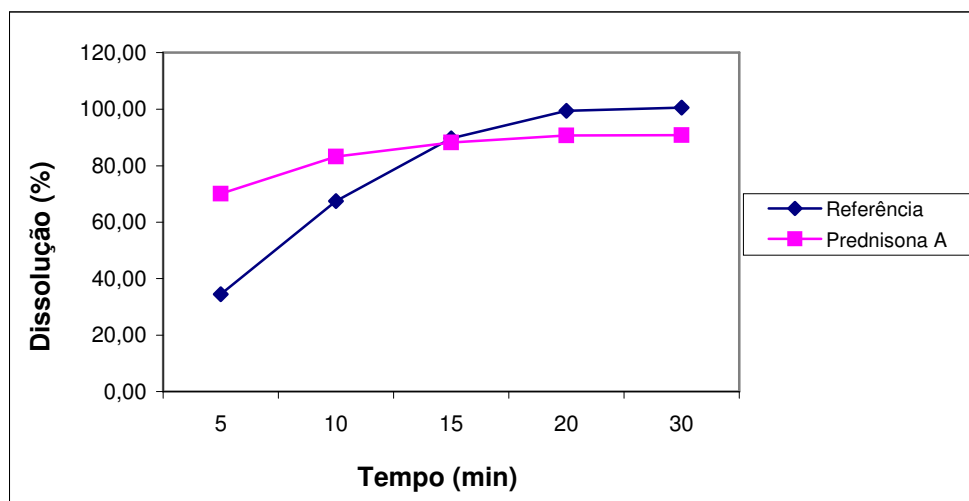


Figura 2 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e o medicamento referência

Tabela 5 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona B e o medicamento referência.

CÁLCULO DE F1 e F2							
Tempos (minuto)	Comprimido Referência	Prednisona B	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$
% liberado							
5	34,54	75,24	40,70	1656,4900	2214,0264	443,8053	21,0667
10	67,44	88,43	20,99	440,5801			
15	89,67	91,26	1,59	2,5281			
20	99,47	92,38	7,09	50,2681			
30	100,50	92,49	8,01	64,1601			
$\Sigma R_t = 391,62 \quad \Sigma R_t - T_t = 78,38$							
<p style="text-align: center;">Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes</p> <p style="text-align: right;">F1 = 0 a 15 F2 = 50 a 100</p>							
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$				F1 =	20,01		
$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n}} \right]$				F2 =	33,82		

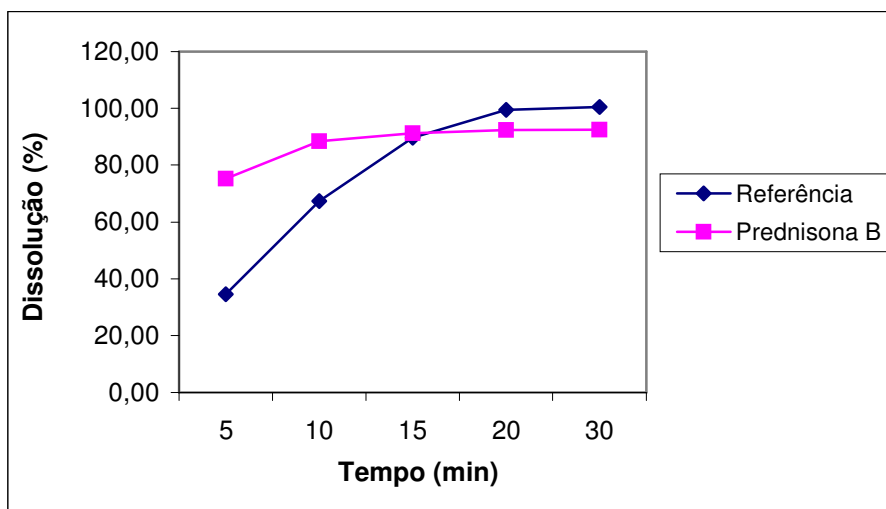


Figura 3 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona B e o medicamento referência.

Tabela 6 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona C e o medicamento referência.

CÁLCULO DE F1 e F2							
Tempos (minuto)	Comprimido Referência	Prednisona C	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$
% liberado							
5	34,54	72,16	37,62	1415,2644	1926,8098	386,3620	19,6561
10	67,44	86,62	19,18	367,8724			
15	89,67	90,79	1,12	1,2544			
20	99,47	91,42	8,05	64,8025			
30	100,50	91,69	8,81	77,6161			
$\Sigma R_t \Rightarrow 391,62$			$\Sigma R_t - T_t \Rightarrow 74,78$				
Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes						F1 = 0 a 15	
						F2 = 50 a 100	
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$			F1 =		19,10		
$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n}} \right]$			F2 =		35,33		

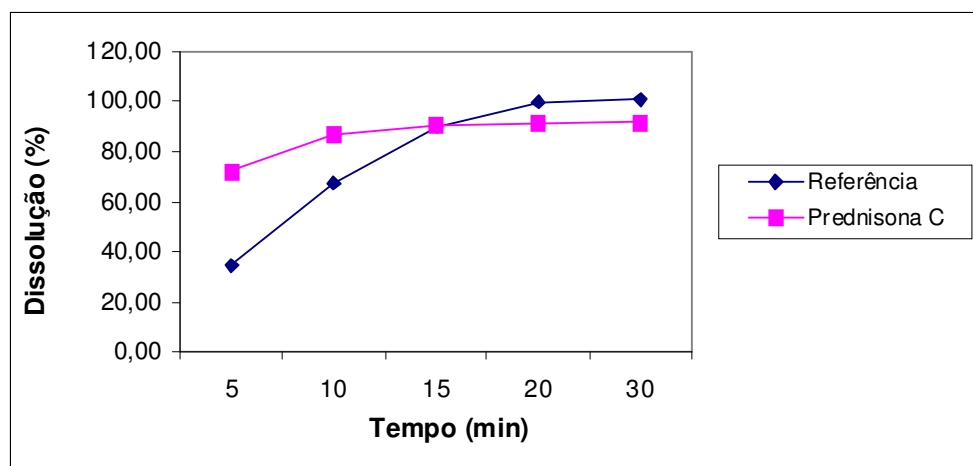


Figura 4 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona C e o medicamento referência.

Os perfis das Prednisonas 20 mg A, B, C foram comparados entre si e os resultados dos fatores f1 e f2 estão na Tabela 7. Os resultados mostraram que os perfis de dissolução dos comprimidos foram bastante semelhantes.

Tabela 7 - Resultado dos fatores f1 e f2 calculados a partir da comparação do perfil de dissolução das Prednisonas 20 mg A, B, C.

Perfil comparativo	Fator f1	Fator f2
Prednisona A/B	3,99	70,66
Prednisona A/C	2,29	80,90
Prednisona C/B	1,66	85,15

A semelhança entre os perfis mostra que as dissoluções das formulações se equivalem. Avaliando as tabelas 8, 9 e 10 percebem-se a semelhança entre os valores de cedência e evidencia-se uma maior concentração na formulação B em 5 minutos e também no tempo máximo. A formulação A obteve uma liberação um pouco menor nos 30 minutos quando comparado com as Prednisonas B e C. As Prednisonas A, B, C apresentaram dissolução acima de 85 % em quinze minutos sendo que a Prednisona B mostrou o melhor resultado neste tempo. As figuras 5, 6 e 7 confirmam que os perfis de liberação da prednisona nos lotes testes são similares.

Tabela 8 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e a Prednisona B.

CÁLCULO DE F1 e F2									
Tempos (minuto)	Prednisona A	Prednisona B	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$		
	% liberado								
5	70,01	75,24	5,23	27,3529	69,5467	14,9093	3,8613		
10	83,20	88,43	5,23	27,3529					
15	88,25	91,26	3,01	9,0601					
20	90,70	92,38	1,68	2,8224					
30	90,77	92,49	1,72	2,9584					
$\Sigma R_t \Rightarrow 422,93$			$\Sigma R_t - T_t \Rightarrow 16,87$						
<p>Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes</p> <p>F1 = 0 a 15</p> <p>F2 = 50 a 100</p>									
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$			<table border="1"> <tr> <td>F1 =</td> <td>3,99</td> </tr> </table>		F1 =	3,99			
F1 =	3,99								
$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n}} \right]$			<table border="1"> <tr> <td>F2 =</td> <td>70,66</td> </tr> </table>		F2 =	70,66			
F2 =	70,66								

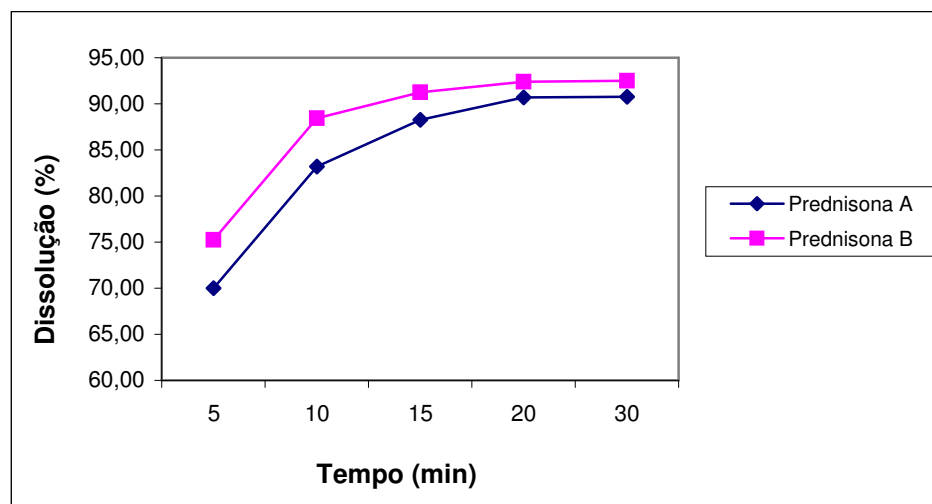


Figura 5 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e a Prednisona B.

Tabela 9 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona A e a Prednisona C.

CÁLCULO DE F1 e F2							
Tempos (minuto)	Prednisona A	Prednisona C	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$
	% liberado						
5	70,01	72,16	2,15	4,6225	24,0458	5,8092	2,4102
10	83,20	86,62	3,42	11,6964			
15	88,25	90,79	2,54	6,4516			
20	90,70	91,42	0,72	0,5184			
30	90,77	91,64	0,87	0,7569			
$\Sigma R_t \Rightarrow 422,93 \quad \Sigma R_t - T_t \Rightarrow 9,7$							
Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes						F1 = 0 a 15	
						F2 = 50 a 100	
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$			F1 =		2,29		
$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n}} \right]$			F2 =		80,90		

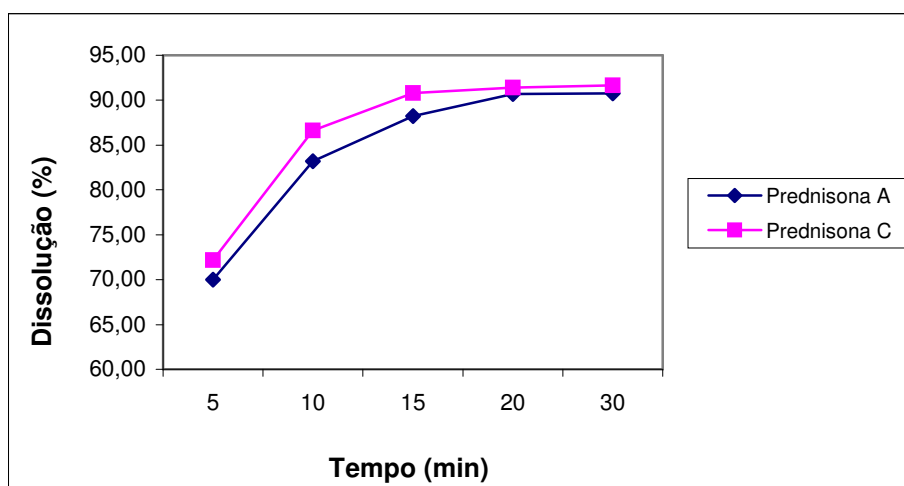


Figura 6 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona A e a Prednisona C.

Tabela 10 - Comparação dos valores de cedência da Prednisona C e a Prednisona B.

CÁLCULO DE F1 e F2							
Tempos (minuto)	Prednisona C	Prednisona B	$R - T_1$	$(R - T_1)^2$	$\Sigma(R - T_1)^2$	$1 + \Sigma(R - T_1)^2 / n$	$\sqrt{1 + \frac{\Sigma(R - T_1)^2}{n}}$
	% liberado						
5	72,16	75,24	3,08	9,4864	14,6275	3,9255	1,9813
10	86,62	88,43	1,81	3,2761			
15	90,79	91,26	0,47	0,2209			
20	91,42	92,38	0,96	0,9216			
30	91,64	92,49	0,85	0,7225			
$\Sigma R_t \Rightarrow 432,63$			$\Sigma R_t - T_t \Rightarrow 7,17$				
Critérios de aceitação para perfis considerados semelhantes						F1 = 0 a 15	
						F2 = 50 a 100	
$f_1 = \left[\frac{\Sigma R_t - T_t }{\Sigma R_t} \right] \times 100$			F1 =		1,66		
$f_2 = 50 \times \log \left[100 / \sqrt{1 + \Sigma(R_t - T_t)^2 / n} \right]$			F2 =		85,15		

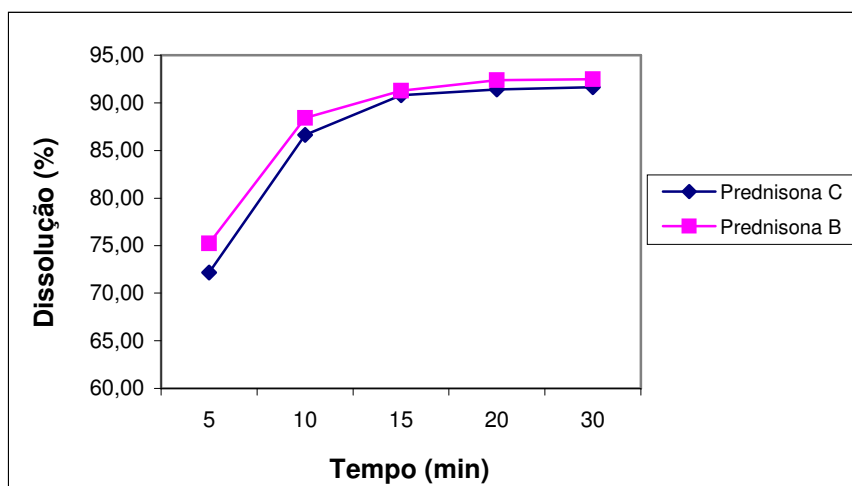


Figura 7 - Gráfico comparativo entre o perfil de dissolução da Prednisona C e a Prednisona B.

6 CONCLUSÕES

As três matérias-primas, oriundas de diferentes fabricantes, estavam em conformidade com as especificações e quando utilizadas na fabricação de comprimidos de prednisona 20 mg deram origem a fármacos que cumpriram com as exigências farmacopeicas para o produto. O perfil de dissolução de comprimidos de Prednisona 20 mg A, B, C apresentou mais que 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos e nestes casos os fatores f_1 e f_2 calculados em função do medicamento referência perdem seu poder discriminativo. Quando se comparou a forma de liberação do princípio ativo dos produtos A com B; A com C e C com B ficou evidenciado que não houve influência da origem da prednisona no perfil de dissolução dos comprimidos fabricados, já que os perfis de dissolução foram semelhantes, mostrando que os três produtos são equivalentes farmacêuticos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. Dissolução. In: REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacy. 20. ed. Philadelphia: Marck Publishing Company, Easton,2000. p.654-666.

ANDERSON, N.H; BAUER, M; BOUSSAC, N; KHAN – MALEK, R; MUDEN, P; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. J. Pharm. Biomed. Anal, Amsterdam, v.17, p. 811-822, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas de Fabricação, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Poder Executivo, 14 ago. 2003, seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução Específica nº 310, de 01 de setembro de 2004 Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência e farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Poder Executivo, 03 set. 2004, seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 249 de 13 de setembro de 2005. Determina a todos estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas de fabricação de produtos intermediários e insumos farmacêuticos ativos, Diário Oficial da União, Brasília,DF,Poder Executivo, 26 set. 2005 Seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução Específica nº.2464, de 03 de agosto de 2006. Resolve como medida cautelar de interesse sanitário, a suspensão do comércio e uso, em todo território nacional, do produto Prednonax 20 mg, Diário Oficial da União, Brasília, DF, 07 ago. 2006, seção 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 17 de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras

providências, Diário Oficial da União, Brasília, DF, Poder Executivo, 05 mar. 2007, seção1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consulta Pública N° 30, de 23 de julho de 2008. Estabelece os requisitos Mínimos para Registros de insumos Farmacêuticos ativos, Diário Oficial da União, Brasília, 24 de julho de 2008.

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

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE QUÍMICA FINA: ABIQUIF: Insumos Farmacêuticos e seus Produtores. 27ªed. MERCOSUL, Índex 2008.

AULTON, M.E. Delineamento de Formas Farmacêuticas, 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BRASIL. Constituição (1998). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília,DF: Senado, 1998.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 de setembro de 1990.

BRASIL. Lei nº 8666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o Art. 37, Inciso XXI, da Constituição Federal e Institui Normas para Licitações e Contratos na administração Pública e dá outras Providências. Diário Oficial da União, Brasília, 22 de junho de 1993.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 27 de janeiro de 1999. Seção1, p.1.

CARSTENSEN,J.T. Drug Stability: Principles and Practices, 2ed., Marcel Dekker, Inc., New York,1995.v.68, p. 376-377.

COSTA, E.A.; ROZENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rosenfeld, S., org. Fundamentos da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000. p.15-39.

DABKIEWICW, J. Qualificação de fornecedores para indústria farmacêutica. Revista Racine, São Paulo, p.23-25, nov/dez, 1998.

DEL RIO, L. A. Preformulation Study for the development of Polycrystalline Indomethacin Tablets. Ars Pharmaceutica, Madri, v.43, n1-2, p147-171, 2002.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA (F.B.). 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1998. pt.1.v.1.3.1.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA (F. B.). 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. pt.2. p.98-1

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. Thermochemica Acta, v.248, p.1-59, 1995.

GONZALES, E. G.S. et.al. Relevancia del polimorfismo en el área farmacêutica. Revista Mexicana de Ciencias Farmacêuticas, v.38, n. 2, p. 57-76, 2007.

KOROLKOVAS, A; FRANÇA, F.F.A. Dicionário Terapêutico da Guanabara. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006/2007. p. 21-20.

LACHMAN,L.; LIEBERMAN,H.A; KANING,J.L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2001. v. 1-2.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHAD, S. R. P. Avaliação farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm. v. 89, n.3, p.214-219, 2008.

LIMA, A.C.; MICHELIN, D.C.; SANTOS, M.R.C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M.V. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. Saúde em Revista, Piracicaba, v.7, n.15, p.39-43, 2005

MARCOLONGO, R. Dissolução de Medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003, 114p. (Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003)

MEDEIROS, A.C.D; CERVANTES, N.A.B; GOMES, A.P.B; MACEDO, R. O. Thermal stability of prednisone drug and tablets. *Journal Of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.64, p.745-750, 2001

MOORE, J. W.; FLANNER, H.H. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. *Pharm. Technol*, New York, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

NETZ, P.A.; ORTEGA, G.G. Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas. *Artmed*, Porto Alegre, 2002.

SANTIN, M. R.; CAVALCANTI, O. A. Qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica. *Infarma*, v.16, n.11-12, p.45-49, 2004

SERRA, C. H.R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, S. Paulo, v.43, n.1, jan/mar p.79-88, 2007.

SHAH, V. P.; SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; MOELLER,H.; BROWN, C.K. Dissolution/In Vitro Release Testing of Special Dosage Forms. *Dissolution Technologies*, p 1-5, feb, 2002.

SHEKUNOV, B.Y; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Journal of Crystal Growth*, v. 211, p.122-136, 2000.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP): 31 ed. Rockville: United States Pharmacopeial, v.3, p. 3068- 3069, 2008.