

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

JOYCE AMANDA CARNEIRO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE LORATADINA

BAURU

2022

JOYCE AMANDA CARNEIRO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE LORATADINA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia- Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze
Alves Neves.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

C289a	<p>Carneiro, Joyce Amanda</p> <p>Avaliação comparativa do perfil de dissolução de comprimidos de loratadina / Joyce Amanda Carneiro. -- 2022. 34f. : il.</p> <p>Orientador: Prof. M.e Fernando Tozze Alves Neves</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Loratadina. 2. Perfil de dissolução. 3. Equivalência farmacêutica. I. Neves, Fernando Tozze Alves. II. Título.</p>
-------	--

JOYCE AMANDA CARNEIRO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE LORATADINA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia- Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: 01/12/2022.

Banca examinadora:

Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves (Orientador)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof. Dr. Danilo Antonini Alves
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, amigos e professores, por todo o apoio e companheirismo ao longo desses quatro anos.

“Um pequeno jardim para passear e a imensidão para sonhar. A seus pés, o que se pode cultivar e colher; sobre sua cabeça, o que se pode meditar e estudar; algumas flores na terra e todas as estrelas no céu.” (HUGO, 2012, p. 96).

RESUMO

A loratadina constitui-se como o anti-histamínico de segunda geração mais amplamente difundido na prática clínica do tratamento sintomático de reações alérgicas. Comercialmente pode ser encontrada como medicamento referência, genérico e similar, nas formas farmacêuticas de comprimido e solução oral, usualmente na concentração de 10 mg. De acordo com a RDC nº 31/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a intercambialidade entre as formas comerciais disponíveis deve ser assegurada por meio do teste de equivalência farmacêutica. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar o perfil de dissolução de comprimidos contendo 10 mg de loratadina em seus três tipos de apresentação. Para tanto, previamente foi desenvolvido uma curva de calibração da loratadina com 5 pontos (2, 3, 5, 10 e 15 ppm), a fim de obter-se os coeficientes angular, linear e de correlação. Seguindo as especificações farmacopeicas, foram realizados os testes de dissolução em sextuplicada, utilizando como meio 900 ml de ácido clorídrico 0,1 M, pás como aparato e velocidade de rotação de 50 rpm, coletando as amostras nos intervalos de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. As alíquotas obtidas foram filtradas e analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 280 nm. Por meio da obtenção dos valores das absorbâncias, determinou-se a porcentagem de dissolução do fármaco em função dos intervalos de tempos analisados. Com os resultados obtidos, foram realizadas as análises estatísticas por meio da aplicação do teste “*t-Student*”. A partir da avaliação do perfil comparativo, foi possível verificar que os três medicamentos analisados apresentaram valores acima do mínimo da porcentagem de dissolução requerido pelas especificações farmacopeicas, entretanto, os resultados obtidos na análise estatística indicaram maior grau de equivalência farmacêutica entre o medicamento referência e o medicamento similar.

Palavras-chave: Loratadina; Perfil de Dissolução; Equivalência Farmacêutica.

ABSTRACT

Loratadine is the most widely widespread second-generation antihistamine in the clinical practice of symptomatic treatment of allergic reactions. Commercially, it can be found as a reference drug, generic and similar, in the dosage forms of tablet and oral solution, usually at the concentration of 10 mg. According to RDC No. 31/2010 from Brazil's National Health Surveillance Agency, the interchangeability between available commercial forms must be ensured through the pharmaceutical equivalence test. Therefore, the present study aimed to analyze the dissolution profile of tablets containing 10 mg of loratadine in its three types of presentation. For this purpose, a five-point loratadine calibration curve (2, 3, 5, 10 and 15 ppm) was previously developed in order to obtain the angular, linear and correlation coefficients. Following the pharmacopoeia specifications, dissolution tests were performed in sextuplicate, using as medium 900 ml of hydrochloric acid 0.1 M, paddle as apparatus and rotation speed of 50 rpm, collecting the samples in the intervals of 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes. By obtaining the absorbance values, the percentage of dissolution of the drug was determined as a function of the time intervals analyzed. With the results obtained, statistical analyses were performed by applying the "t-Student" test. From the evaluation of the comparative profile, it was possible to verify that the three drugs analyzed presented values above the minimum percentage of dissolution required by the pharmacopoeial specifications, however, the results obtained in the statistical analysis indicated a higher degree of pharmaceutical equivalence between the reference drug and the similar drug.

Keywords: Loratadine; Dissolution Profile; Pharmaceutical Equivalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura química da loratadina	20
Figura 2: Etapas que precedem a absorção de fármacos contidos em formas farmacêuticas sólidas após a administração pela via oral.....	24
Figura 3: Modelo de dissolutor	25
Figura 4: Método I (cestas).....	26
Figura 5: Método II (pás)	27
Figura 6: Representação gráfica do perfil de dissolução comparativo	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Equipamentos utilizados para o desenvolvimento das análises físico-químicas.....	15
Tabela 2: Reagentes e materiais utilizados para o desenvolvimento das análises físico-químicas	15
Tabela 3: Formas farmacêuticas disponíveis para as diferentes vias de administração (continua)	17
Tabela 3: Formas farmacêuticas disponíveis para as diferentes vias de administração (conclusão).....	18
Tabela 4: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de Fármacos	21
Tabela 5: Resultados médios obtidos no teste do perfil de dissolução comparativo....	28
Tabela 6: Valores de “p” obtidos a partir da avaliação estatística por meio da aplicação do Teste “t-Student” pelo método comparativo de duas amostras em par para médias.....	29
Tabela 7: Desvio padrão e coeficientes de variação (cv) dos três tipos de medicamentos testados	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	GERAL	14
2.2	ESPECÍFICOS	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1	MATERIAIS	15
3.2	MÉTODOS	15
3.2.1	Curva de calibração	15
3.2.2	Teste de dissolução	16
4	DESENVOLVIMENTO	17
4.1	FORMAS FARMACÊUTICAS.....	17
4.2	COMPRIMIDOS	18
4.3	LORATADINA.....	19
4.4	SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	21
4.5	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	22
4.6	TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
6	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Os equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm em sua composição o mesmo fármaco, na mesma quantidade com via de administração e forma farmacêutica idênticas, podendo conter ou não os mesmos excipientes. Devem, ainda, atender aos mesmos critérios descritos nas farmacopeias que incluem a identificação, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando aplicável (BRASIL, 1999).

A dissolução, ou seja, a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica nos fluidos biológicos, é a etapa fundamental para a absorção da substância ativa e, conseqüentemente, para a sua distribuição e atividade terapêutica. A velocidade de dissolução está relacionada com as características físico-químicas do fármaco e da forma farmacêutica. No caso das formas farmacêuticas sólidas, a exemplo dos comprimidos, a dissolução pode ser afetada por diversos fatores, como o método de produção empregado, as propriedades de compactação dos grânulos e a força de compressão utilizada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O teste de perfil de dissolução é um ensaio físico-químico, *in vitro*, capaz de determinar a porcentagem de dissolução de um fármaco em função do tempo, de modo a realizar uma previsão da biodisponibilidade, correlacionando com os dados obtidos *in vivo*. Em razão disto, o perfil de dissolução comparativo constitui-se como a metodologia de escolha para comprovar a equivalência farmacêutica entre formas sólidas orais (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Os anti-histamínicos de segunda geração, ou não sedativos, possuem seu mecanismo de ação relacionado ao antagonismo seletivo dos receptores H₁ periféricos, bloqueando a ligação e ação da histamina, um importante mediador químico envolvido em reações alérgicas e inflamatórias. Dentre esta classe, destaca-se a loratadina, uma potente piperidina cíclica de ação prolongada, indicada para o tratamento sintomático de reações alérgicas como rinite alérgica e urticária idiopática crônica (KATZANG; TREVOR, 2017; WHALEN *et al.*, 2016).

Trata-se de um medicamento isento de prescrição, comercializado em suas três apresentações: referência, genérico e similar, e integrante do componente básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que o disponibiliza a população nas formas de solução oral e comprimidos (BRASIL, 2022). Desta forma, o

presente trabalho buscou analisar o perfil de dissolução de comprimidos contendo 10 mg de loratadina em seus três tipos de apresentação.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar a comparação do perfil de dissolução de comprimidos contendo 10 mg de loratadina nas formas de referência, genérico e similar.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a equivalência farmacêutica através do perfil de dissolução comparativo;
- b) Comparar os resultados obtidos com monografias farmacopeicas;
- c) Comparar os resultados de forma estatística.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Os equipamentos, reagentes e materiais utilizados para a construção da curva de calibração e desenvolvimento do teste de dissolução estão descritos na tabela 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1: Equipamentos utilizados para o desenvolvimento das análises físico-químicas

Equipamentos	Marca	Modelo
Banho de ultrassom	Unique	Ultracleaner
Aparelho de dissolução	Nova ética	299
Espectrofotômetro	Femto	800XI
Balança analítica	---	---

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 2: Reagentes e materiais utilizados para o desenvolvimento das análises físico-químicas

Reagentes e materiais	Lote	Data de fabricação
Ácido clorídrico 0,1 M	---	---
Loratadina padrão secundário	---	---
Loratadina (referência)	LARCML1	Mar/21
Loratadina (genérico)	L2215993	Jul/22
Loratadina (similar)	L2205097	Fev/22

Fonte: Elaborado pela autora.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Curva de calibração

Para o desenvolvimento da curva de calibração foram pesados e transferidos 10 mg de loratadina (padrão secundário) para um balão volumétrico de 100 mL, adicionando-se aproximadamente 50 ml de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M. A solução foi submetida a banho de ultrassom por 10 minutos, a fim de facilitar o processo de

solubilização da substância ativa. Após decorrido este tempo, completou-se o volume com o mesmo solvente, obtendo assim, a solução estoque de concentração final de 100 ppm. A partir desta solução estoque, realizou-se as diluições em triplicata, obtendo-se para estas as concentrações finais de 2, 3, 5, 10 e 15 ppm. Sucedeu-se, então, com a avaliação das diluições em espectrofotômetro, utilizando como branco o HCl 0,1 M no comprimento de onda de 280 nm. A partir das absorbâncias e concentração (ppm) médias, obteve-se equação da reta e o coeficiente de correlação.

3.2.2 Teste de dissolução

Para a realização do teste de dissolução, foram utilizadas seis cubas no aparelho dissolutor, contendo 900 ml do HCl 0,1 M na temperatura de $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Em cada cuba adicionou-se 1 comprimido, de modo a se realizar a avaliação individual destes. Seguindo a Farmacopeia Brasileira (2019a), o aparato utilizado foram as pás, a uma velocidade de rotação de 50 rpm.

Após decorrido os tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos, foram retiradas alíquotas de 5 mL da zona média, sem reposição do meio de dissolução. Posteriormente, filtrou-se individualmente estas alíquotas para tubos de ensaio. Não foi necessário realizar a diluição das alíquotas com ácido clorídrico 0,1 M, pois estas já se encontravam próximas a concentração desejada (10 ppm).

Foram realizadas as leituras das alíquotas em espectrofotômetro, utilizando como branco o HCl 0,1 M no comprimento de onda de 280 nm. Por meio da obtenção dos valores das absorbâncias, determinou-se a porcentagem de dissolução do fármaco em função dos intervalos de tempos analisados, assim como a representação gráfica deste resultado. Com os resultados obtidos, foram realizadas as análises estatísticas por meio da aplicação do teste "*t-Student*".

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019a), a porcentagem de tolerância do teste é de no mínimo 80% após decorrido o tempo de 60 minutos.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 FORMAS FARMACÊUTICAS

Definem-se como formas farmacêuticas os estados de apresentação finais dos fármacos, podendo estas serem classificadas em: sólidas, semissólidas, líquidas e gasosas. São obtidas após uma ou mais operações farmacêuticas, que utilizam ou não de excipientes adequados para facilitar sua utilização e a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados. A escolha da forma farmacêutica relaciona-se diretamente com a via de administração, as propriedades dos fármacos e o objetivo do tratamento farmacológico (BRASIL, 2010a).

Dentre as vias de administração de medicamentos, estima-se que 70% dos medicamentos são utilizados pela via oral, configurando-se como a rota mais predominante. Os medicamentos orais promovem um aumento na adesão do paciente ao tratamento, pois suas administrações são simples, e geralmente possuem um custo financeiro menor quando comparados a outras formas farmacêuticas, como por exemplo, os medicamentos injetáveis. As formas mais predominantes são os comprimidos, as cápsulas, suspensões e xaropes (AULTON; TAYLOR, 2016; BERMAR, 2014).

As formas farmacêuticas sólidas, destinadas a administração oral - como os comprimidos e as cápsulas -, são as mais representativas entre os consumidores. Isso muito se deve, entre outras razões, à facilidade de transporte e armazenamento que essas formas proporcionam. Além disso, por garantir doses mais precisas do fármaco, as formas sólidas garantem um uso ainda mais seguro em relação às demais. Em complemento, possuem uma maior estabilidade, e conseqüentemente, um maior prazo de validade do que as formas farmacêuticas líquidas (FERREIRA, 2008).

Outras formas farmacêuticas disponíveis e suas respectivas indicações para cada via de administração estão exemplificadas na tabela abaixo:

Tabela 3: Formas farmacêuticas disponíveis para as diferentes vias de administração.

(continua)

Via de administração	Formas de utilização
Oral	Soluções, xaropes, suspensões, emulsões, géis, pós, grânulos, cápsulas e comprimidos.

Tabela 4: Formas farmacêuticas disponíveis para as diferentes vias de administração.
(conclusão)

Via de administração	Formas de utilização
Tópica	Unguentos, cremes, pastas, loções, géis, soluções, aerossóis, espumas tópicas e emplastos transdérmicos.
Parenteral	Injeções (solução, suspensão, formas de emulsão), implantes, soluções de irrigação e de diálise.
Retal	Supositórios, pomadas, cremes, pós e soluções.
Respiratória	Aerossóis (solução, suspensão, emulsão, pó), inalações, nebulizados e gases.
Nasal	Soluções, inalações.
Ocular	Soluções, pomadas e cremes.
Auricular	Soluções, suspensões, pomadas e cremes.

Fonte: AULTON; TAYLOR (2016).

4.2 COMPRIMIDOS

A via oral representa a rota mais usual e segura para a administração de fármacos de efeito sistêmico e local. Entre as formas farmacêuticas sólidas disponíveis no mercado, os comprimidos possuem grande notoriedade, o que se deve principalmente as vantagens que estes apresentam, como permitir a dosagem exata do fármaco e fácil manuseio, além de possuírem alta estabilidade química, física e microbiológica (AULTON; TAYLOR, 2016).

Os comprimidos são preparações completas, geralmente formados pela compressão de pós, isto é, o processo mediado pela aplicação de força mecânica, a fim de forçar a aproximação das partículas. A principal desvantagem dos comprimidos envolve a baixa biodisponibilidade dos fármacos, resultante das propriedades desfavoráveis destes, como baixa solubilidade/permeabilidade e instabilidade no trato gastrointestinal. Sendo assim, além do princípio ativo, os comprimidos possuem uma série de adjuvantes, que são incluídos na formulação com o objetivo de controlar ou melhorar as características biofarmacêuticas e atributos de qualidade, além de auxiliar o processo de produção (AULTON; TAYLOR, 2016).

A obtenção dos comprimidos ocorre por meio de três técnicas básicas: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. Na granulação por via úmida, os grânulos são produzidos pela adição de um material aglutinante a mistura, promovendo a ligação dos pós. As etapas necessárias para sua execução incluem: pesagem e mistura dos componentes; preparação da massa úmida e sua conversão em *pellets* ou grânulos; secagem dos grânulos e calibração do tamanho por tamisação; adição de lubrificantes e, por fim, a obtenção dos comprimidos através da compressão (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A técnica de granulação seca é especialmente empregada para fármacos suscetíveis a sofrerem algum grau de deterioração na presença de umidade ou altas temperaturas, como por exemplo, as utilizadas no processo de secagem dos grânulos na técnica de granulação por via úmida. Portanto, pode-se dizer que é uma técnica alternativa a granulação por via úmida. Sua realização se resume a compactação dos pós em grandes compactos, que posteriormente são fragmentados em grânulos menores, devendo para tal que o fármaco ou o excipiente apresentem propriedades de coesão (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Por fim, a técnica de compressão direta possui como benefícios a redução do custo e tempo de produção, pois é realizada em duas operações sequenciais: a mistura do pó e a compressão. Os comprimidos obtidos por esta técnica podem apresentar uma dissolução mais rápida e eficiente, pois a desintegração do comprimido em partículas primárias do fármaco ocorre de forma mais facilitada (AULTON; TAYLOR, 2016).

4.3 LORATADINA

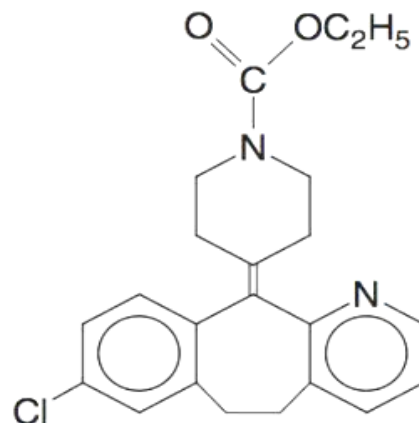
A histamina é o principal mediador envolvido na fisiopatologia das doenças alérgicas, sendo liberada pelos grânulos citoplasmáticos de mastócitos e basófilos em grandes quantidades durante a fase imediata da reação alérgica. Os efeitos da histamina nas doenças alérgicas estão relacionados principalmente pela sua interação com os receptores H_1 , os quais estão presentes em diferentes tecidos, como endotélio, músculo liso e sistema nervoso central. Sendo assim, os anti-histamínicos H_1 possuem grande notoriedade no tratamento sintomático das alergias, agindo através do antagonismo destes receptores (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Os anti-histamínicos são divididos em duas gerações, de acordo com a sua atividade desempenhada no sistema nervoso central (SCN). Os anti-histamínicos de primeira geração agem de forma inespecífica nos receptores H₁ e possuem como principais características a alta lipossolubilidade e fórmulas estruturais reduzidas, o que favorece a passagem pela barreira hematoencefálica (BHE) e a ligação aos receptores H₁ cerebrais, resultando na sedação, o principal efeito adverso desta classe (CAMELO-NUNES, 2006).

Por sua vez, os anti-histamínicos de segunda geração são considerados como compostos de rápida absorção pela via oral, com alta potência e longa duração, agindo seletivamente nos receptores H₁ periféricos, causando menos efeitos adversos. Ademais, devido a adição de grupos carboxilas em sua estrutura, os anti-histamínicos de segunda geração possuem uma menor lipossolubilidade quando comparados aos de primeira geração, sendo assim, dificilmente irão atravessar a BHE e causar sedação (WHALEN; FINKEL; PAVANELII, 2016).

A loratadina (figura 1) é um anti-histamínico de segunda geração tricíclico, pertencente ao grupo químico das piperidinas, denominada quimicamente de 1-ácido piperidínico, 4-(8-cloro-5,6-diidro-11H-benzol[5,6] ciclohepta[1,2-b] piridin-11-ilideno). É descrita como um pó cristalino branco ou quase branco, insolúvel em água e facilmente solúvel em álcool metílico, de peso e fórmula molecular de 382,89 e C₂₂H₂₃ClN₂O₂, respectivamente. É definida pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como um fármaco de classe II, ou seja, possui baixa solubilidade e alta permeabilidade (BRASIL, 2019a; NCBI, 2004).

Figura 1: Estrutura química da loratadina



Fonte: GOODMAN; GILMAN (2012).

A loratadina é bem absorvida e possui um rápido início de ação, de 1 a 3 horas, atingindo o pico de concentração plasmática em 8 a 12 horas. Possui uma meia-vida de aproximadamente 8 horas, sendo que a sua metabolização, realizada pelo sistema CYP450 hepático, resulta na conversão para um metabólito ativo que possui meia-vida de 28 horas: a desloratadina (descarboetoxiloratadina), prolongando os efeitos anti-histamínicos no organismo. A excreção ocorre majoritariamente pelas vias fecais e renais. De tal forma, por possuir um efeito potente e de ação duradoura, a loratadina em sua apresentação de 10 mg é administrada em dose única a cada 24 horas (SIDHU; AKHONDI, 2022).

Constituinte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), é um dos anti-histamínicos mais amplamente utilizados e aceitos, disponibilizada em duas principais formas farmacêuticas: a solução oral e os comprimidos. Trata-se de um medicamento isento de prescrição, comercializado em seus três tipos de apresentações: referência, genérico e similar (BRASIL, 2022).

4.4 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), proposto por Amidon e colaboradores em 1995, estabelece que a taxa e a extensão da absorção sistêmica de fármacos administrados por via oral são controladas principalmente por dois parâmetros, sendo estes a solubilidade aquosa em condições fisiológicas, e a permeabilidade intestinal. Desta forma, realiza a classificação dos fármacos em quatro classes, conforme exposto na tabela 4 (AMIDON *et al.* 1995).

Tabela 5: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de Fármacos

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: AMIDON, *et al.* (1995).

Tendo em vista que a dissolução é um pré-requisito para a absorção e resposta farmacológica para a grande maioria dos fármacos administrados via oral, o SCB

constitui-se como uma importante ferramenta para a obtenção de uma correlação *in vitro-in vivo*, estimando a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade, através das propriedades de dissolução e permeabilidade (AMIDON *et al.* 1995).

A solubilidade é definida como a extensão em que uma molécula de um sólido é removida de sua superfície por um solvente. Um fármaco é considerado altamente solúvel quando sua apresentação de maior dose é capaz de se solubilizar em 250 mL de meio aquoso em um pH de 1,2-6,8 e temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Já a permeabilidade refere-se a um processo complexo e dinâmico que envolve o transporte de moléculas através das membranas biológicas, estando diretamente relacionada com a absorção e distribuição do fármaco. O termo “alta permeabilidade” implica que a extensão de absorção de um fármaco, que inclui o metabolismo de primeira passagem, é superior que 90% da dose administrada. (BRASIL, 2010b; BALIMANE; CHONG; MORRISON, 2000; AMIDON *et al.*, 2014).

Fármacos de classe I (alta solubilidade e permeabilidade) são bem absorvidos, entretanto a absorção pode ser limitada pela dissolução ou pelo esvaziamento gástrico, caso a dissolução seja muito rápida. Já os fármacos pertencentes a classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), a exemplo da loratadina, necessitam ter um perfil de dissolução claramente definido e reprodutível, uma vez que a biodisponibilidade é limitada pela taxa de dissolução. Para os fármacos de classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade), a permeabilidade constitui-se como a etapa limitante, sendo altamente variáveis a taxa e a extensão de absorção. No caso dos fármacos de classe IV - que possuem baixa solubilidade e permeabilidade - é provável que apresentem, após a administração oral, problemas significativos quanto a biodisponibilidade. (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; AMIDON *et al.* 1995).

4.5 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A instituição da lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, conhecida como a Lei dos Genéricos, representa um dos grandes avanços para o acesso de medicamentos no Brasil. De acordo com esta norma, os medicamentos genéricos e similares são comparáveis ao medicamento referência (produto inovador), e geralmente são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade. Para serem considerados intercambiáveis com o produto inovador, devem demonstrar a mesma eficácia, segurança e qualidade que este, devendo ser

atestadas através da realização de testes *in vivo* e *in vitro*, como a equivalência farmacêutica (BRASIL, 1999).

A equivalência farmacêutica entre medicamentos é dada pela comprovação *in vitro* de que ambos contenham em sua composição o mesmo fármaco, ou seja, o mesmo sal ou éster da molécula terapeuticamente ativa, com igual dosagem e forma farmacêutica, possuindo a mesma via de administração. Trata-se, portanto, de um indicativo de bioequivalência, contudo, não exclui a necessidade da realização de estudos específicos para a comprovação desta, salvo algumas exceções, como fármacos das classes I e III do SCB, candidatos a bioisenção (BRASIL, 2001; 2022).

Os equivalentes farmacêuticos possuem equivalência terapêutica quando, após administrados, demonstram essencialmente os mesmos efeitos farmacológicos, eficácia e perfil de segurança, o que podem ser avaliados por estudos de bioequivalência, ensaios farmacodinâmicos, ensaios clínicos ou estudos *in vitro*. É importante ressaltar que a equivalência farmacêutica não implica, necessariamente, na equivalência terapêutica, uma vez que variáveis como diferenças nos excipientes e nos processos de fabricação utilizados, podem resultar em diferenças no desempenho *in vivo* do medicamento (BRASIL, 2001; WHO, 2004).

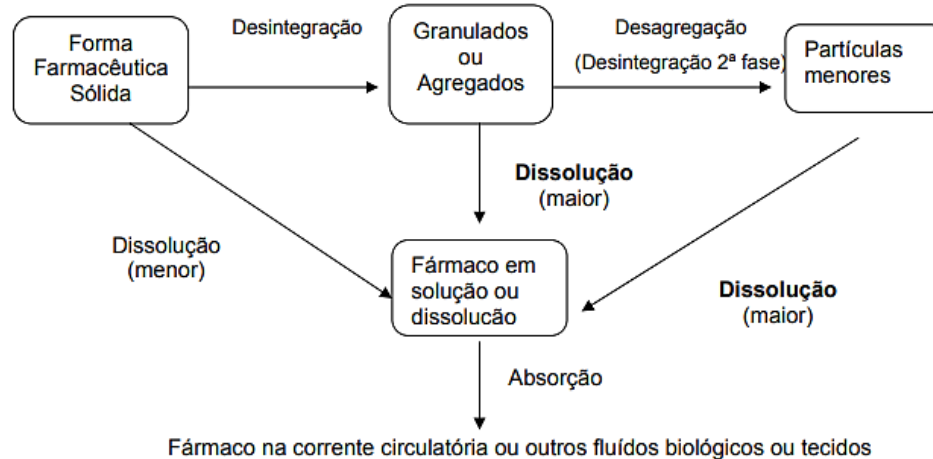
Dentre os testes *in vitro* utilizados para a avaliação e comprovação da equivalência farmacêutica, pode-se destacar a metodologia do perfil de dissolução comparativo, que consiste em analisar a dissolução de um determinado princípio ativo, de modo a realizar a comparação entre formulações, verificando se a velocidade de dissolução do medicamento teste é semelhante ao do medicamento referência, sendo aplicada principalmente para formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos (BRASIL, 2010b).

4.6 TESTE DE DISSOLUÇÃO

A dissolução é definida como o processo no qual uma substância sólida é dissolvida ao entrar em contato com um solvente, formando uma solução. De maneira análoga, no organismo a dissolução, ou seja, a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica para os fluidos biológicos, representa a etapa fundamental para a absorção da substância ativa, estando diretamente relacionada com a sua biodisponibilidade (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A desintegração, conforme esquematizado na figura 2, é a etapa que precede a dissolução, sendo necessária para seu acontecimento. Tratando-se das formas farmacêuticas sólidas, como os comprimidos, inúmeros fatores inerentes a formulação e a produção podem afetar a desintegração e, por conseguinte, a dissolução. Estes fatores incluem: o tamanho da partícula do princípio ativo, solubilidade e higroscopicidade da formulação, tipo e concentração de excipientes, como desintegrante, aglutinante e lubrificante, o método de produção, especialmente as propriedades de compactação dos grânulos e a força de compressão utilizada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Figura 2: Etapas que precedem a absorção de fármacos contidos em formas farmacêuticas sólidas após a administração pela via oral



Fonte: ABDU, 1995 (adaptado por BAPTISTA, 2005).

O teste de dissolução é o ensaio físico-químico, *in vitro*, capaz de determinar a porcentagem de liberação de um fármaco em função do tempo, sob condições experimentais controladas e aparelhagem específica. De tal modo, o objetivo deste teste consiste em fornecer o mais próximo possível, uma previsão da biodisponibilidade ou de uma correlação com os dados obtidos *in vivo*. Em função disto, na prática da indústria farmacêutica, o teste de dissolução representa uma importante ferramenta no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos (BRASIL, 2019b; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Neste contexto, suas principais aplicações envolvem a avaliação do processo de liberação dos fármacos e a orientação quanto ao desenvolvimento e otimização da formulação, comprovação da equivalência farmacêutica entre medicamentos testes,

candidatos a intercambialidade, com seu respectivo medicamento referência através do perfil de dissolução comparativo, sendo também aplicado na identificação de desvios na produção, avaliando a uniformidade e reprodutibilidade lote a lote (OLIVEIRA, 2019).

O teste de dissolução é realizado em um equipamento denominado dissolutor ou aparelho de dissolução (figura 3), o qual é formado por um sistema de três componentes, sendo: cubas de material transparente e inerte que possibilitam a adaptação de tampas, também compostas de material inerte, com aberturas ideais para o agitador, coletas de amostra e colocação de termômetro; um banho de água para que seja mantida a temperatura do meio de dissolução na cuba, durante a execução do teste a $37 \pm 0,5$ °C; hastes em aço inoxidável, que possuem como função realizar a agitação do meio, podendo-se apresentar sob duas formas: cestas (método I) ou pás (método II); e um motor que possibilite o ajuste da velocidade de rotação da haste. O meio e volume de dissolução, aparelhagem, velocidade de rotação e intervalos de coletas das alíquotas para análise da concentração de fármaco dissolvido são estabelecidos por monografias oficiais (BRASIL, 2019b).

Figura 3: Modelo de dissolutor

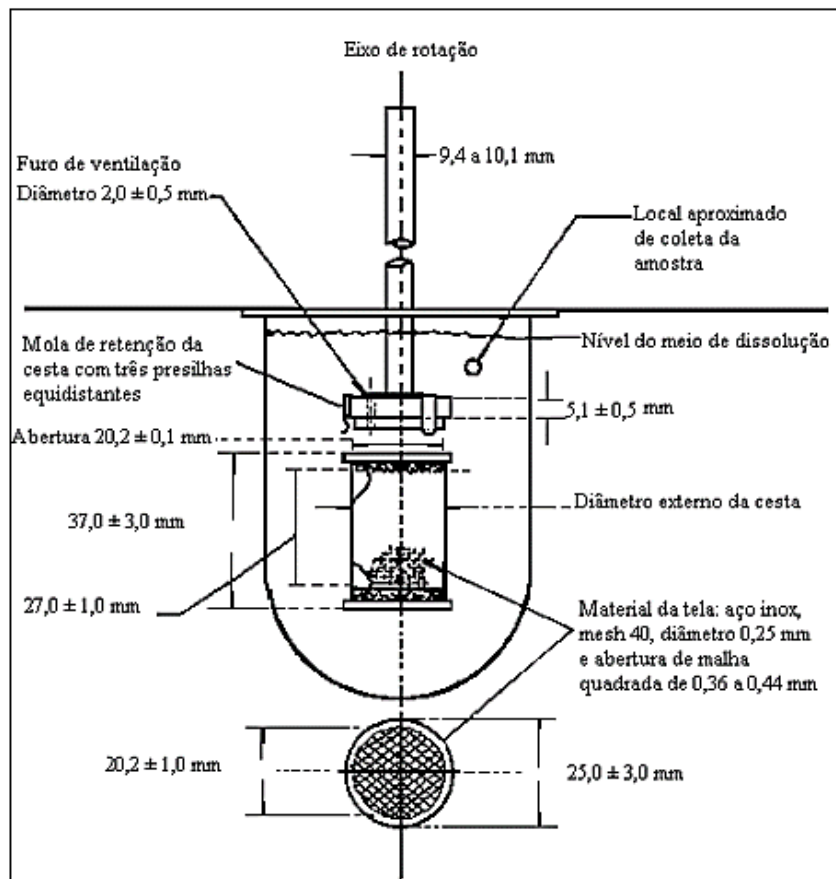


Fonte: ETHIK TECHNOLOGY (2018).

O método I (cestas), representado na figura 4, tem sua aparelhagem constituída por um agitador de haste inoxidável, onde em sua extremidade se acopla uma cesta de mesmo material. É utilizado principalmente para formas farmacêuticas de liberação imediata, como cápsulas e comprimidos, que ao entrar em contato com o meio,

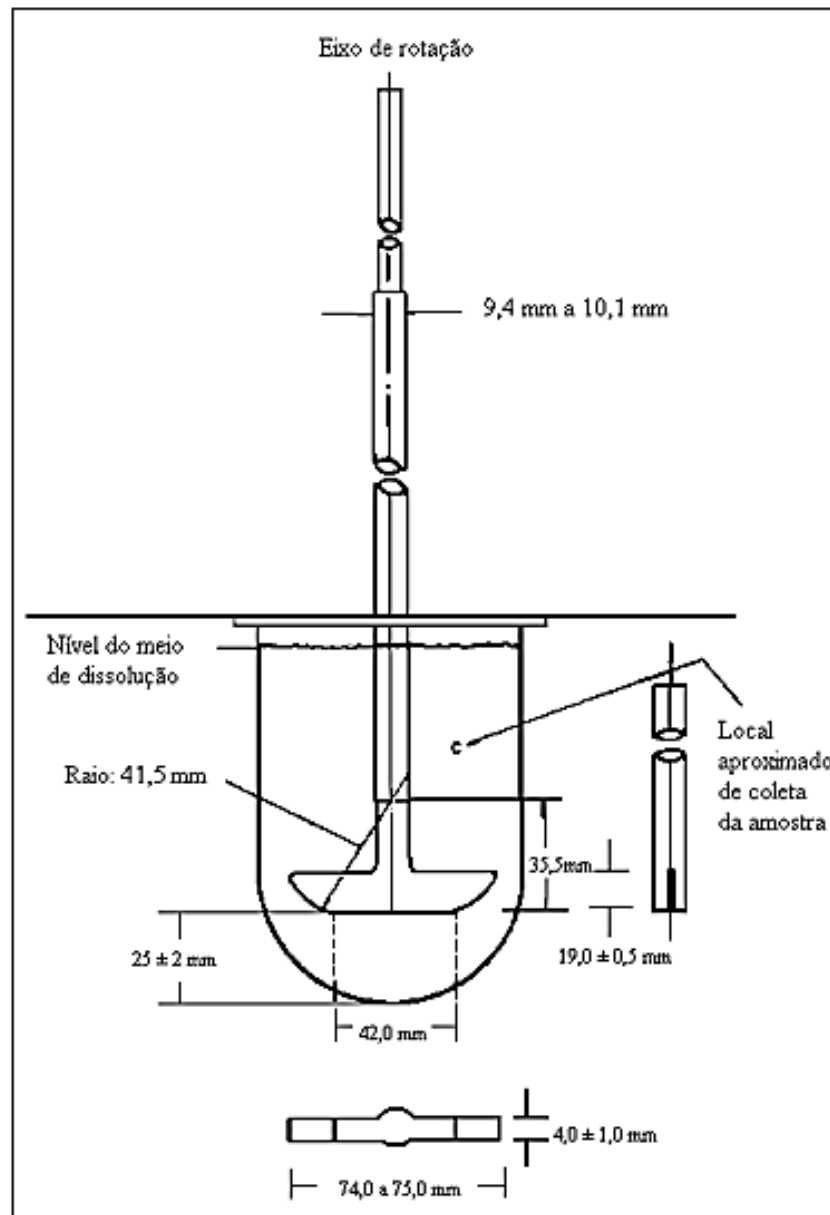
tendem a flutuar. Desta maneira, o cesto mantém as partículas do fármaco imersos no fundo da cuba. Já o método II (pás), demonstrado na figura 5, utiliza a mesma aparelhagem do método anteriormente citado, diferindo apenas na extremidade, onde encaixa-se um aparato em forma de pá, que gira suavemente e sem desvio de eixo durante o tempo e velocidade especificados (BRASIL, 2019b).

Figura 4: Método I (cestas)



Fonte: BRASIL (2019b).

Figura 5: Método II (pás)



Fonte: BRASIL (2019b).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da equação da reta previamente calculada ($y = 0,025161 + (-0,001860)$), com linearidade de $r^2 = 0,999983$, calculou-se a porcentagem de dissolução, em função do tempo, dos três tipos de comprimidos de loratadina 10 mg.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019a), a tolerância mínima do teste é estabelecida em 80% após decorrido o tempo de 60 minutos. Sendo assim, a partir dos resultados obtidos na avaliação do perfil comparativo (tabela 5) foi possível verificar que os medicamentos referência, genérico e similar analisados apresentaram valores acima do mínimo de porcentagem de dissolução requerido pelas especificações farmacopeicas.

Entretanto, ao avaliar o perfil de dissolução comparativo, constatou-se uma notória diferença entre o medicamento referência com o genérico, que obteve uma dissolução superior a demonstrada pelo medicamento referência. Diferença essa que não se aplica ao medicamento similar, que apresentou um perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência.

Tabela 6: Resultados médios obtidos no teste do perfil de dissolução comparativo

Minutos	Perfil comparativo		
	Referência	Genérico	Similar
5	107,87	139,58	119,49
10	107,76	128,34	111,32
15	108,31	122,23	111,20
30	110,19	122,22	105,09
45	107,30	118,96	104,27
60	106,85	118,05	103,89

Fonte: Elaborado pela autora.

A confirmação das diferenças mencionadas foi realizada através da aplicação do teste *t-Student*, pelo método comparativo de duas amostras em par de médias. Sendo que, ao comparar o medicamento referência com o genérico, foi possível verificar que houve diferença estatisticamente significativa em todos os tempos analisados, com valores de “p” <0,01 nos intervalos de 5, 10, 30 e 45 minutos e “p” <0,001 e <0,05 nos tempos de 15 e 60 minutos, respectivamente. Em contrapartida,

não houve diferença estatisticamente significativa nos tempos analisados entre o medicamento referência e o similar, com valores de “p” >0,05 (tabela 6).

Tabela 7: Valores de “p” obtidos a partir da avaliação estatística por meio da aplicação do Teste “t-Student” pelo método comparativo de duas amostras em par para médias

Amostras	Comparações estatísticas					
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Ref. X Gen.	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05
Ref. X Simil.	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Legenda: “p” <0,01 é igual a diferença estatisticamente muito significativa, >0,001 é igual a diferença extremamente significativa e “p” >0,05 indica que não houve diferença estatisticamente significativa.

Fonte: Elaborado pela autora.

Resultados semelhantes foram obtidos por Kellermann, Santos e Laporta (2017), que ao analisarem o perfil de dissolução de nove medicamentos contendo loratadina 10 mg, sendo quatro genéricos e cinco similares, concluíram, segundo as especificações da RDC 31/2010, que apenas um dos similares testados não apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, possuindo uma eficiência de dissolução estatisticamente diferente dos demais.

Kumar (2005) expõe que diversos estudos realizados na década de 1960 demonstraram que a má formulação de comprimidos causava uma diminuição na biodisponibilidade, resultando no comprometimento da resposta clínica. Tal evidência, corroborado pela elucidação de que comprimidos, geralmente idênticos, fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas, apresentaram diferenças importantes nas taxas de dissolução de seus princípios ativos, levou as agências reguladoras de medicamentos a instituir o teste de dissolução como exigência legal para grande parte das formas farmacêuticas sólidas.

É importante ressaltar que a taxa de dissolução de um fármaco pode ser diretamente influenciada pelo método de produção empregado, assim como os excipientes utilizados para a obtenção da forma farmacêutica sólida. Gonzalez (2013) em seu trabalho denominado “racionalização metodológica para o desenvolvimento de medicamentos equivalentes farmacêuticos sólidos”, realizou a avaliação da equivalência farmacêutica entre duas formulações de comprimidos de loratadina, compostas por diferentes excipientes e obtidas por duas técnicas distintas: a

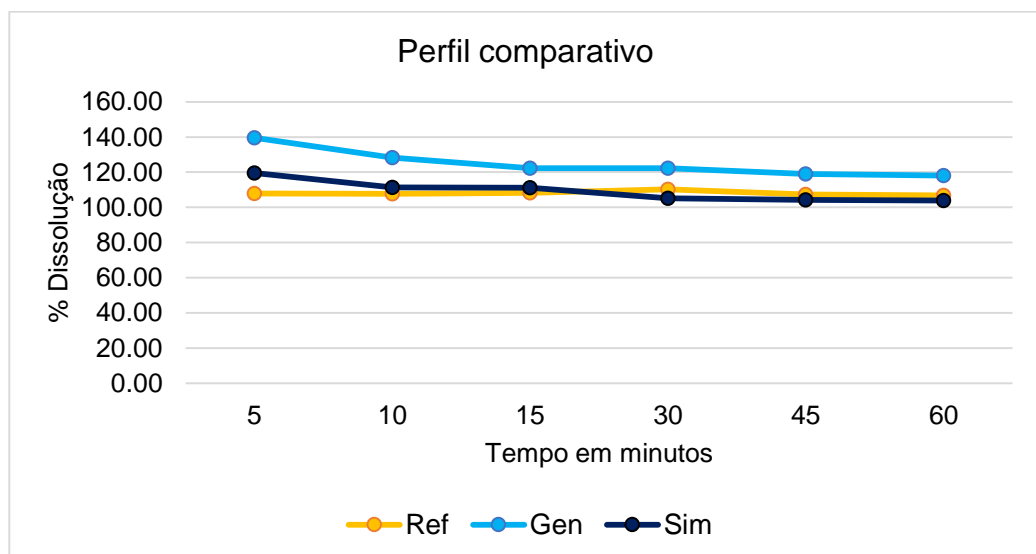
granulação por via úmida e a compressão direta. Neste estudo, a avaliação da equivalência farmacêutica foi feita através do ensaio do perfil de dissolução, em que se verificou uma maior equivalência farmacêutica entre o medicamento referência com os comprimidos obtidos a partir da técnica de granulação úmida. Sendo que, os comprimidos obtidos pela compressão direta não apresentaram nenhum grau de equivalência farmacêutica com o medicamento referência.

De maneira análoga, Turini (2021) ao analisar o perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada de cetoprofeno, um anti-inflamatório não esteroidal classificado pelo SCB como classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), assim como a loratadina, reforça a importância da escolha correta dos excipientes para a obtenção de um perfil de dissolução adequado.

De acordo com a RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os medicamentos que possuem dissolução muito rápida são caracterizados por terem uma dissolução média de no mínimo 85% do princípio ativo em até 15 minutos. A resolução estabelece que a comprovação da dissolução muito rápida deve ser obtida por meio do gráfico da curva, realizando coletas em tempos alternados, de modo que o coeficiente de variação no ponto de 15 minutos não exceda a 10%.

Portanto, ao avaliar o perfil de dissolução (figura 6), pode-se concluir que os medicamentos testados se enquadram na definição de dissolução muito rápida, com coeficiente de variação no ponto de 15 minutos inferior a 10% (tabela 7).

Figura 6: Representação gráfica do perfil de dissolução comparativo



Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 8: Desvio padrão e coeficientes de variação (cv) dos três tipos de medicamentos testados

Tempo (min)	Referência		Genérico		Similar	
	Desvio padrão	cv	Desvio padrão	cv	Desvio padrão	cv
5	4,9396	4,579%	14,3194	10,259%	9,5009	7,951%
10	1,8143	1,684%	9,0025	7,015%	8,8195	7,923%
15	1,7825	1,646%	5,3098	4,344%	7,0380	6,329%
30	2,8808	2,614%	6,3508	5,196%	6,6780	6,355%
45	1,7341	1,616%	6,9706	5,860%	8,2597	7,922%
60	1,5316	1,433%	7,7153	6,536%	5,5276	5,320%

Fonte: Elaborado pela autora.

6 CONCLUSÃO

Conforme estipulado pela RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010, o perfil de dissolução comparativo constitui-se como a metodologia de escolha para comprovar a equivalência farmacêutica entre formas sólidas orais. Portanto, conclui-se que os três medicamentos (referência, genérico e similar) testados apresentaram equivalência farmacêutica, estando em conformidade com as exigências da legislação brasileira quanto ao perfil de dissolução comparativo. Entretanto, os resultados obtidos mostraram maior grau de equivalência farmacêutica entre o medicamento referência e o medicamento similar.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ABDOU, H.M. Dissolution. In: MISCHER, A. (Ed.). Remington: **The Science and Practice of Pharmacy**. 19th ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v.1. cap.34, p.593-604.
- ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. **A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification**: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995-backstory of BCS. *AAPS J.*, v.16, n. 5, p. 894-898, 2014.
- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. **A theoretical basis for a bio-pharmaceutical drug classification**: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BALIMANE, P. V.; CHONG, S.; MORRISON, R. A. **Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption**. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, v.44, p.301-312, 2000.
- BAPTISTA, Edilene B. **Estudo da Correlação *in vivo/in vitro* empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**. Orientador: Dr^a Nadia Maria Volpato. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/647309.pdf>. Acesso em: 14 out. 2022.
- BERMAR, Kelly C. de Oliveira. **Farmacotécnica: Técnicas de Manipulação de Medicamentos**. 1. ed. São Paulo: Érica, 2014.
- BRASIL. **Estudos de bioisenção de fármacos**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/realizar-estudos-de-bioisencao-de-farmacos-fiocruz-rj#:~:text=A%20bioisen%C3%A7%C3%A3o%20consiste%20em%20um,do%20sistema%20de%20classifica%C3%A7%C3%A3o%20biofarmac%C3%AAutica>. Acesso em: 05 de out. 2022.
- BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010a. Volume 1.
- BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019a. Volume 2.
- BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019b. Volume 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0391_09_08_1999.html. Acesso em: 12 de ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO - RDC Nº 10, DE 2 DE JANEIRO DE 2001**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0010_02_01_2001.html. Acesso em: 05 de out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. 2010b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 05 de out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em: 12 de ago. 2022.

CAMELO-NUNES, Inês Cristina. **Novos anti-histamínicos**: uma visão crítica. *Jornal de Pediatria*, [S. l.], v. 82, n. 5, p. 173-180. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/6mzF3rYGzDr878pzkPvYgVJ/?format=pdf>. Acesso em: 11 out. 2022.

ETHIK TECHNOLOGY. **Dissolutor de comprimidos e cápsulas**. 2018. Disponível em: <https://www.ethik.com.br/produto/dissolutor-de-comprimidos-e-capsulas-standard/>. Acesso em: 14 de out. 2022.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

GONZALEZ, Mariano Valio Dominguez. **Racionalização metodológica para o desenvolvimento de medicamentos equivalentes farmacêuticos sólidos**. Orientador: Tiago Rodrigues. 2013. Dissertação (Mestrado em biotecnologia) - Universidade de Mogi das Cruzes, SP. Disponível em: <http://pergamumweb.umc.br/pergamumweb/vinculos/000001/0000015d.pdf>. Acesso em: 24 out. 2022.

GOODMAN, Louis; GILMAN, Alfred. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

HUGO, Victor. **Os miseráveis**. 4. ed. [S. l.]: Cosac & Naify, 2012. 1974 p. v. 1.

KATZUNG, Bertram G; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. – Porto Alegre: AMGH, 2017

KELLERMANN, Marianne de Oliveira; SANTOS, Marcos Roberto dos; LAPORTA, Luciane Varini. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos contendo loratadina 10 mg**. *Disciplinarum Scientia: Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, RS, v. 18, n. 2, p. 247-258, 2017. Disponível em:

<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2356>. Acesso em: 24 out. 2022.

KUMAR, Vijay. Dissolution. *In*: TROY, David (ed.). **The science and practice of pharmacy**. 21. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. cap. 35, p. 672-688

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. v. 1.

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. **A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]. 2002, v. 38, n. 4, pp. 375-399. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000400002>. Acesso em: 12 de ago. 2022.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem.

Loratadine. 2004. Disponível

em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loratadine>. Acesso em: 12 de out. 2022

OLIVEIRA, Camila de Lima. **Teste de dissolução**: Conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. Orientador: Me. Luz Marina Trujillo. 2019. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) - Instituto Adolfo Lutz, São Paulo. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010246/tcc-ficha-27-02-19.pdf>. Acesso em: 14 out. 2022.

SIDHU, G.; AKHONDI, H. **Loratadine**. StatPearls Publishing, [S. l.]. 16 mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542278>. Acesso em: 11 de out. 2022

TURINI, Júlia Jeske. **Avaliação comparativa do perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada de cetoprofeno**. Orientador: Fernando Alves Neves Tozze. 2021. Monografia (Graduação em farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru, SP.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELII, Thomas A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. Geneva: WHO, 2004. 46p