

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO PREDNISONA: UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO

QUALITY ASSESSMENT OF PREDNISONE TABLETS: CONTENT UNIFORMITY AND COMPARATIVE DISSOLUTION PROFILE

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE PÍLDORAS QUE CONTIENEN PREDNISONA: UNIFORMIDAD DEL CONTENIDO Y PERFIL DE DISOLUCIÓN COMPARATIVO

Vitória Baptista Fava¹
Mariana Sanchez Costa²
Luisa Lima Dotti³
Renata Micheli Martinez⁴

Resumo

A prednisona é um medicamento da classe dos glicocorticoides, sendo geralmente considerada como tratamento de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores. No contexto da proteção à saúde do consumidor, é imperativo que a regulamentação, a segurança, a eficácia e a qualidade de medicamentos sejam controladas e garantidas. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação, perante a legislação, de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*. Os testes de uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução comparativo são ensaios importantes nesse contexto. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos de prednisona 5 mg, sendo estes o medicamento de referência (R) e cinco genéricos, nomeados G1, G2, G3, G4 e G5. Todos os testes foram conduzidos em conformidade com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição e a RDC 31/2010. Os medicamentos genéricos de prednisona 5 mg testados apresentaram-se em concordância com o medicamento de referência nos testes de uniformidade de conteúdo. No perfil de dissolução comparativo, por meio da análise de eficiência de dissolução, G1 foi considerado semelhante em relação ao medicamento de referência R, contudo G2, G3, G4 e G5 apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Esses achados podem indicar a necessidade de um controle de qualidade mais criterioso por parte dos fabricantes, visando a qualidade de medicamentos genéricos no mercado nacional e sua intercambialidade segura com o medicamento de referência.

Palavras-chave: prednisona; controle de qualidade; comprimidos; dissolução.

Abstract

Prednisone is a drug of the glucocorticoid class and is generally considered to be the treatment of choice for anti-inflammatory and immunosuppressive effects. In the context of consumer health protection, the regulation, safety, efficacy and quality of medicines must be controlled and guaranteed. Pharmaceutical equivalence between two drugs is related to proof, before the legislation, that both contain the same drug in the same dosage and pharmaceutical form, which can be evaluated through *in vitro* tests. Uniformity of dosage units and comparative dissolution profile are important tests in this context. The present study aimed to evaluate the quality of different pharmaceutical specialties of prednisone 5 mg tablets. All tests were conducted following the Brazilian Pharmacopoeia 6th Edition and RDC 31/2010. The tested generic prednisone 5 mg drugs were in agreement with the reference drug in the content uniformity tests. In the comparative dissolution profile, through analysis of dissolution efficiency, G1 was considered similar to the reference drug R, while G2, G3, G4 and G5 showed statistically significant differences. These findings may indicate the need for more careful quality control by manufacturers, aiming at the quality of generic drugs in the domestic market and their safe interchangeability with the reference drug.

Keywords: prednisone; quality control; tablets; dissolution.

¹ Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). E-mail: vitoria.baptista@uel.br

² Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). E-mail: mariana.sanchez@uel.br

³ Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). E-mail: luisa.lima.dotti@uel.br

⁴ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, UEL. E-mail: renatamimartinez@uel.br

Resumen

La prednisona es una medicina de la clase de los glucocorticoides, y se considera, generalmente, como el tratamiento de elección para efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. En el contexto de la protección de la salud del consumidor, es imperativo que la regulación, la seguridad, la eficacia y la calidad de los medicamentos sean controladas y garantizadas. La equivalencia farmacéutica entre dos medicamentos se relaciona con la prueba, ante la legislación, de que ambos contienen el mismo fármaco en la misma dosis y forma farmacéutica, lo cual puede ser evaluado por medio de pruebas *in vitro*. Las pruebas de uniformidad de dosis unitarias y el perfil comparativo de disolución son ensayos importantes en ese contexto. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la calidad de diferentes especialidades farmacéuticas de píldoras de prednisona 5 mg, siendo esa medicina de referencia (R) y cinco genéricos, denominados G1, G2, G3, G4 y G5. Todas las pruebas se realizaron según la Farmacopea Brasileña 6ª edición y RDC 31/2010. Los medicamentos genéricos de prednisona 5 mg testados se presentaron en concordancia con la medicina de referencia en las pruebas de uniformidad de contenido. En el perfil de disolución comparativa, mediante el análisis de eficiencia de disolución, G1 fue considerado similar respecto al medicamento de referencia R, sin embargo, G2, G3, G4 y G5 presentaron diferencias estadísticamente significativas. Esos hallazgos pueden indicar la necesidad de un control de calidad más criterioso por parte de los fabricantes, con el objetivo de la calidad de medicamentos genéricos en el mercado nacional y su intercambiabilidad segura con el medicamento de referencia.

Palabras clave: prednisona; control de calidad; píldoras; disolución.

1 Introdução

A prednisona é um medicamento da classe dos glicocorticoides, sendo geralmente considerada como tratamento de escolha para efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Pode ser utilizada na terapia de doenças endócrinas, reumáticas, osteomusculares, dermatológicas, do colágeno, alérgicas, neoplásicas, hematológicas, respiratórias, oftálmicas, entre outras (Brasil, 2006).

É imperativo que a regulamentação, a segurança, a eficácia e a qualidade de medicamentos sejam controladas e garantidas, já que estes estão diretamente relacionados à saúde pública. Os medicamentos genéricos e similares são produtos farmacêuticos desenvolvidos para serem equivalentes terapêuticos aos medicamentos de referência, ou seja, com a mesma eficácia, qualidade e segurança. Para que esses medicamentos possam ser considerados equivalentes terapêuticos, é imprescindível que primeiramente seja demonstrada a equivalência farmacêutica. Estudos de equivalência farmacêutica envolvem testes *in vitro*, que asseguram que o medicamento teste contém o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica que o medicamento de referência (Melo; Oliveira, 2021; Brasil, 2010). Esses testes são indicativos da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, ou seja, de que os medicamentos possuem a mesma eficácia clínica e potencial para efeitos adversos (Meyer, 1999).

Os estudos de bioequivalência são realizados *in vivo* comparando um lote do medicamento de referência com um lote do medicamento teste. Após atender aos requisitos necessários, o medicamento teste pode ser considerado genérico ou similar. Posteriormente a essa aprovação, não é necessário realizar estudos *in vivo* para os demais lotes subsequentes

produzidos sob as mesmas condições. Dessa forma, praticamente todos os lotes de medicamentos genéricos ou similares usados na prática clínica não passam diretamente por testes de biodisponibilidade adicionais.

Dessa forma, medicamentos genéricos são alternativas aos medicamentos de referência, desenvolvidos para serem equivalentes em termos de qualidade, eficácia e segurança, no entanto, diversos estudos indicam problemas nesse contexto. Modificações nas formulações farmacêuticas de medicamentos genéricos, por exemplo, na técnica de fabricação e/ou excipientes, ainda que pequenas, podem provocar alterações significativas na segurança do medicamento. Essas alterações podem impactar a eficácia e a segurança do produto, tornando necessárias ações corretivas promovidas pelos órgãos governamentais de controle (Barata-Silva *et al.*, 2017).

Especialmente em formas farmacêuticas cujo fármaco está presente na forma sólida, a dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (Gibaldi, 1991). Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (Banakar, 1992). Ademais, métodos analíticos de avaliação da dissolução do fármaco são de fundamental importância no desenvolvimento de medicamentos e no controle de qualidade, para comprovar a equivalência farmacêutica (Brasil, 2010).

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (Brasil, 2019). O teste de uniformidade de doses unitárias propicia a avaliação da quantidade de componente ativo em unidades individuais de um lote e a verificação se a quantidade é uniforme nas unidades testadas. Já a comparação de perfis de dissolução se faz útil em casos em que é desejado conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, para isenção de menores dosagens desses estudos e para alterações pós-registro (Brasil, 2010). Considerando a importância de ensaios de equivalência farmacêutica, os testes de uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução comparativo podem trazer resultados muito relevantes para análise neste contexto, tendo como enfoque principal a garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, conforme descrito na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 31 de 2010 (Brasil, 2010).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade de diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos de prednisona 5 mg, por meio dos ensaios de uniformidade de conteúdo e perfil de dissolução comparativo.

2 Material e métodos

2.1 Materiais

A prednisona utilizada como padrão (Substância química de referência – SQR) foi fornecida pela Sandoz Brasil Indústria Farmacêutica (Cambé, Paraná, Brasil). Foram analisadas seis diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos contendo 5mg de prednisona, o medicamento referência (R) e cinco genéricos (G1, G2, G3, G4 e G5). Os comprimidos foram adquiridos anonimamente em drogarias da cidade de Rolândia - PR. Cada amostra foi composta de exemplares do mesmo lote. Os equipamentos utilizados foram ultrassonicador Ultra Cleaner 1400 (Unique®, Indaiatuba, SP, Brasil), espectrofotômetro UV-VIS UV-1800 (Shimadzu Corporation®, Kyoto, Japão), balança analítica Mettler 200 (Marshall®, New Hampshire, EUA) e dissolutor DT6 (Erweka®, Heusenstamm, Alemanha). Todos os equipamentos utilizados foram devidamente qualificados e calibrados antes dos testes.

2.2 Teste de uniformidade de doses unitárias

Para comprimidos não revestidos, cuja dose do fármaco é inferior a 25 mg, o teste de uniformidade de doses unitárias deve ser conduzido pelo método de uniformidade de conteúdo (Brasil, 2019). Dessa forma, foram pesados individualmente 10 comprimidos, quantidade equivalente a 5 mg de prednisona e a amostra foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL e dissolvida com 30 mL de etanol absoluto, com auxílio de banho ultrassônico por 15 minutos. O volume foi completado com o mesmo solvente. Posteriormente a amostra foi filtrada e 1 mL do filtrado foi transferido para balão volumétrico de 10 mL, e o volume completado com etanol absoluto (concentração final 10 µg/mL). As absorbâncias das soluções correspondentes às amostras e à prednisona SQR preparada na mesma concentração foram verificadas em 239 nm em um espectrofotômetro UV-VIS UV-1800. Os resultados foram expressos como porcentagem da quantidade declarada e pela média dos valores obtidos e desvio padrão relativo (DPR).

O cálculo do valor de aceitação (VA) foi realizado a partir da equação $VA = |M - \bar{X}| + ks$, em que M é o valor de referência de acordo com T (média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade declarada, expressa em porcentagem), \bar{X} é a média dos conteúdos individuais (expressa como porcentagem da quantidade declarada), k é a constante de aceitabilidade e s é o desvio padrão da amostra (Brasil, 2019).

2.3 Perfil de dissolução comparativo

Os comprimidos foram colocados aleatória e separadamente em cubas do dissolutor, contendo como meio de dissolução 500 mL de água purificada a 37°C. Como aparato de dissolução foram utilizadas pás (aparato II), ajustadas a 50 rpm por 30 minutos. Os perfis de dissolução obtidos foram avaliados conforme os parâmetros descritos na RDC 31 de 2010 (Brasil, 2010), com 12 unidades de cada fabricante. Em tempos pré-determinados (2, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos), amostras de 5 mL do meio de dissolução foram retiradas e filtradas, sendo o volume repostado com volume idêntico do mesmo meio. As absorvâncias das amostras foram medidas em 242 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As quantidades de prednisona dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e prednisona SQR concentração de 0,001% (p/v), preparada em água purificada e 5% de etanol absoluto.

Para a análise comparativa dos perfis de dissolução, avaliou-se a curva como um todo por meio do Método Modelo Independente Simples, que emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2). Além disso, foi avaliado os perfis de dissolução obtidos pela eficiência de dissolução (ED%), calculada por meio da razão entre a área sob a curva de dissolução da prednisona no intervalo de tempo compreendido entre zero e 30 minutos (ASC 0-30 minutos) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo igual a 30 minutos) da equação a seguir (Serra; Storpirtis, 2007):

$$ED \% = \frac{ASC_{(0-30)}}{ASC_{TR}} \times 100$$

2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente usando o software GraphPad Prism, versão 7.00. Foi utilizado o teste t de Student, e os resultados foram considerados significativamente diferentes para $p \leq 0,05$.

3 Resultados e discussão

3.1 Uniformidade de doses unitárias

O estudo das características da forma farmacêutica, como uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução comparativo *in vitro* consistem em subsídios preditivos do seu

comportamento *in vivo*, e oferecem bases técnicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e o referência. A comparação de diferentes especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado serve como base tanto para os profissionais de saúde, quanto para a população, que necessita também de informações a respeito das possibilidades terapêuticas disponíveis.

Os resultados dos testes de uniformidade de doses unitárias, visualizados na Tabela 1, mostraram que todos os comprimidos, contendo prednisona 5 mg, testados tiveram como média de teor valores compatíveis com o determinado pela monografia da prednisona comprimido da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, contendo no mínimo 90% e no máximo 110% de prednisona, ainda que G2 tenha apresentado uma única amostra com 88,7% como menor teor encontrado. Além disso, os baixos valores de desvio padrão relativo obtidos refletem exatidão e precisão do método utilizado.

Tabela 1: resultados do teste de uniformidade de doses unitárias para os medicamentos R, G1, G2, G3, G4 e G5 contendo prednisona 5 mg

Medicamentos	Menor teor encontrado (%)	Maior teor encontrado (%)	Teor médio (%) ± DPR	Valor de aceitação
R	97,1	109,9	104,8 ± 3,9	13,1
G1	92,9	104,1	98,5 ± 3,4	7,9
G2	88,7	101,6	93,3 ± 4,3	14,9
G3	91,6	102,3	96,6 ± 4,0	11,2
G4	90,7	102,6	96 ± 3,9	11,5
G5	90,5	101,1	95,9 ± 3,1	9,6

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Considerando o critério de aceitação estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, que prevê que o valor de aceitação não pode exceder o valor de L1 de 15, todos os medicamentos testados apresentaram resultado como aprovado nos testes de uniformidade de dose unitária, conforme observado na Tabela 1. Esse dado indica que existe distribuição uniforme de ativo na formulação de todos os seis medicamentos analisados.

Silveira *et al.* (2011), em estudo comparativo entre comprimidos contendo furosemida, encontrou resultados semelhantes, em que os medicamentos de referência e genéricos foram aprovados no ensaio de uniformidade de doses unitárias e considerados conformes. Comprimidos genéricos contendo paracetamol também foram aprovados no ensaio de uniformidade de doses unitárias (BRUM *et al.*, 2012). Blume *et al.* (1995) analisaram a qualidade farmacêutica de comprimidos de prednisona provenientes de diversos países e encontraram resultados de aceitação aprovados para a maioria das amostras no teste de uniformidade de doses unitárias.

3.2 Perfil de dissolução comparativo

A dissolução de um fármaco consiste no processo de liberação de sua forma farmacêutica, tornando-o disponível para absorção pelo organismo. As formas farmacêuticas sólidas de uso oral, como os comprimidos, estão sujeitas a apresentar problemas quanto à disponibilidade, por se tratar de formulações mais complexas, cujas etapas de produção são diversas. Esses fatores podem influenciar a velocidade de dissolução do fármaco e prejudicar sua biodisponibilidade. O teste de perfil de dissolução busca quantificar a velocidade e a extensão de liberação do ativo no meio avaliado, sendo um importante fator para prever a posterior efetividade clínica da formulação (Silva, 2013).

A Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019) define como tolerância para o teste de dissolução de comprimidos de prednisona que, no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de prednisona deve se dissolver em 30 minutos. Nesse quesito, todos os medicamentos testados foram aprovados (Tabela 2). Embora a porcentagem dissolvida do fármaco para formulações de liberação imediata seja, normalmente, determinada após um único ponto de coleta, a avaliação em vários pontos (perfil de dissolução) apresenta resultados mais conclusivos (Marcolongo, 2003).

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é baseado em ensaios de dissolução e nas características de permeabilidade e solubilidade dos fármacos, com o intuito de correlacionar estudos *in vitro* e *in vivo* que possam fundamentar um pedido de bioisenção, para formas farmacêuticas sólidas de uso oral, liberação imediata e ação sistêmica. Esse sistema divide os fármacos em diferentes classes, a depender de suas características de solubilidade e permeabilidade intestinal. Elaboradas por Amidon *et al.* (1995), as classes do sistema são: classe I (alta permeabilidade, alta solubilidade), classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade), classe III (baixa permeabilidade, alta solubilidade) e classe IV (baixa permeabilidade, baixa solubilidade).

Em sua dissertação de mestrado, Toehwé (2013), que avaliou o perfil de dissolução de comprimidos de prednisona bioequivalentes ao longo do estudo de estabilidade, cita a classificação da prednisona como fármaco de classe I no sistema de classificação biofarmacêutica, tornando-a um ativo de alta solubilidade e alta permeabilidade. Entretanto, Toehwé (2013) também menciona estudos de revisão que sugerem que ainda não há evidência conclusiva sobre permeabilidade, absorção e solubilidade para a prednisona nas condições preconizadas pelo sistema de classificação biofarmacêutica, o que pode significar a ausência de uma classificação definitiva para esse fármaco nos parâmetros da SCB.

Segundo a RDC 31 de agosto de 2010, para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, é preciso que o valor do fator de semelhança (F2), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, esteja compreendido entre 50 e 100. Porém, nos casos em que a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, tal como dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, que consiste na dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos (Brasil, 2010).

Para isso, é possível empregar o parâmetro de eficiência de dissolução, que se trata da área sob a curva de dissolução, em um determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do retângulo correspondente a 100% de dissolução, no mesmo período. Uma vantagem de utilizar a ferramenta de análise da eficiência de dissolução é a possibilidade de reunir todos os dados em um único gráfico, facilitando a visualização e comparação entre as amostras testadas, tal como a correlação dos dados *in vivo* da absorção (Martinez *et al.*, 2019; Khan; Rhodes, 1975).

Na Figura 1, observa-se a representação gráfica das curvas de dissolução obtidas no perfil comparativo. Visualmente, é possível perceber diferenças entre os medicamentos testados, dados que são corroborados pelos resultados numéricos obtidos (Tabela 2).

Figura 1: Perfis de dissolução comparativo e eficiência de dissolução dos medicamentos R, G1, G2, G3, G4 e G5 contendo prednisona 5 mg

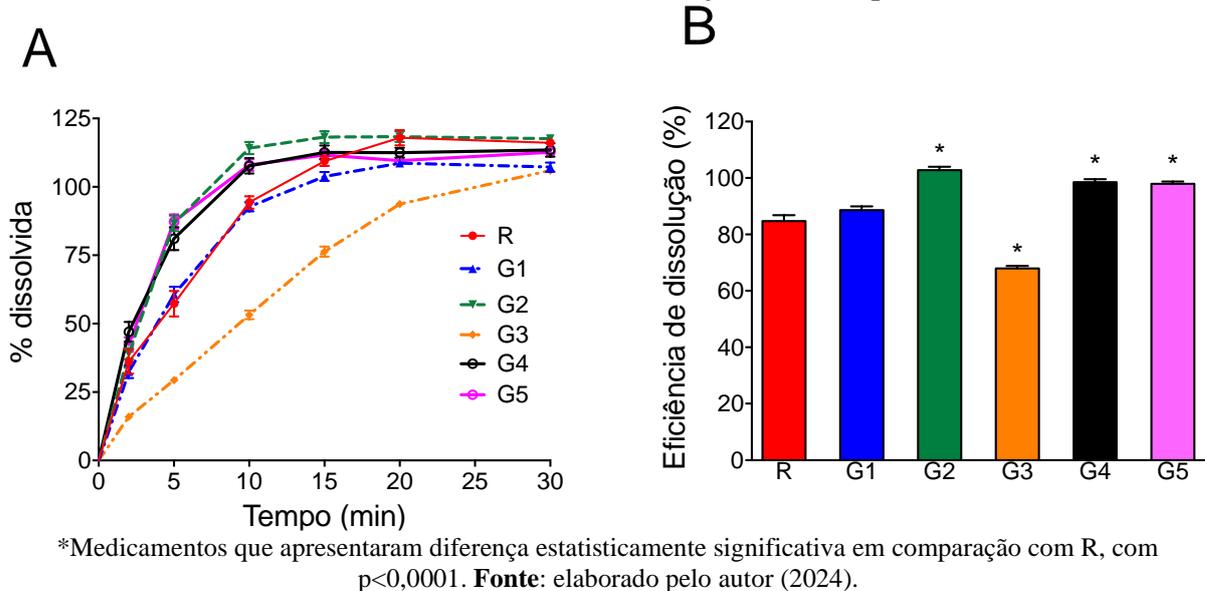


Tabela 2: Resultados médios obtidos no estudo do perfil de dissolução para os medicamentos R, G1, G2, G3, G4 e G5 contendo prednisona 5 mg

Tempo (min)	R		G1		G2		G3		G4		G5	
	%	DPR (%)										
2	28,91	20,79	32,42	24,80	39,04	18,39	15,97	17,12	46,98	26,78	42,32	22,36
5	57,93	20,00	60,67	16,38	86,66	11,29	29,31	18,03	81,10	17,92	87,28	10,43
10	88,45	13,85	92,71	6,36	114,14	6,77	53,23	10,30	107,66	9,03	107,99	6,81
15	100,20	10,65	103,78	5,62	118,24	6,36	76,37	8,39	112,61	7,82	111,68	5,17
20	103,36	6,79	108,66	4,75	118,33	5,75	93,73	3,55	112,50	5,52	109,58	4,55
30	103,95	5,60	107,22	5,60	117,65	3,97	105,99	4,14	113,52	7,66	112,68	2,55

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Conforme os dados expressos na Tabela 2, todos os medicamentos, com exceção de G3, apresentaram média de substância ativa dissolvida superior a 85% no ponto de 15 minutos, caracterizando a prednisona como ativo de dissolução muito rápida. Dessa forma, é possível justificar o porquê dos valores descritos na Tabela 3 de fator de semelhança (F2) e fator de diferença (F1) serem discrepantes perante o determinado pela legislação. Com exceção de G1, todos os outros medicamentos falharam na comparação com R quanto a F1 e F2, porém isso não significa necessariamente que estão em desacordo, visto que no caso descrito o valor de F2 perde seu poder discriminativo.

Tabela 3: Valores calculados para o fator de diferença (F1) e fator de diferença (F2) dos medicamentos contendo prednisona 5 mg G1, G2, G3, G4 e G5 em relação a R no estudo do perfil de dissolução.

Medicamentos	F1	F2
R x G1	4,69	69,95
R x G2	23,04	35,26
R x G3	23,26	32,90
R x G4	18,97	39,57
R x G5	18,38	38,85

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Entretanto, ainda é importante ressaltar que a RDC 31 (2010) estabelece que, para consideração do uso de médias, o desvio padrão relativo para os primeiros pontos de coleta do perfil de dissolução não pode exceder 20%, com limite no máximo de 10% para os demais pontos. Nessa regra, somente G2 e G3 se encontram em conformidade (Tabela 2), o que representa que os demais medicamentos testados, inclusive o de referência, não apresentaram requisitos satisfatórios para o parâmetro. Além disso, a RDC 31 (2010) estabelece que, para que seja possível a comparação dos perfis de dissolução obtidos, deve-se adotar, no mínimo, cinco pontos de coleta. Visto que o presente trabalho realizou a coleta em seis diferentes pontos,

a hipotética exclusão de, por exemplo, o ponto de 2 minutos acarretaria a adequação dos resultados de todos os medicamentos conforme à legislação quanto aos coeficientes de variação, ainda assim respeitando a quantidade mínima de pontos exigida.

De acordo com o representado na Figura 1B, os medicamentos G2, G3, G4 e G5 apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao medicamento de referência (R) na eficiência de dissolução, sendo o valor de $p < 0,0001$, o que indica forte evidência de suas diferenças em comparação a R. Para os fins da eficiência de dissolução, G1 não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação a R, o que pode indicar um controle de qualidade mais expressivo por parte de seu fabricante, em concordância com a legislação vigente. A semelhança observada na eficiência de dissolução entre G1 e R reforça, ainda, os valores conformes de F1 e F2 obtidos por meio da comparação do perfil de dissolução desses medicamentos.

Considerando que, além das técnicas de fabricação, a formulação pode ser um fator de influência na dissolução de formas farmacêuticas sólidas (Gibaldi, 1991), foi realizada a análise dos excipientes presentes na formulação dos comprimidos testados. Todas os comprimidos tiveram os mesmos excipientes empregados em sua formulação (amido, lactose, povidona e estearato de magnésio), com exceção de G3, que também é composto por croscarmelose sódica e dióxido de silício além dos demais excipientes. A croscarmelose sódica é um excipiente com função desintegrante, enquanto o dióxido de silício é frequentemente empregado como um agente capaz de melhorar as propriedades de fluxo dos pós durante o processo de fabricação de comprimidos, sendo praticamente insolúvel em água (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009). É possível que o emprego do dióxido de silício como excipiente na formulação de G3, dada a sua função e característica de solubilidade, seja um dos fatores que contribua para a dissolução mais lenta desse medicamento em relação aos demais, conforme observa-se na Figura 1. Dada a natureza idêntica da formulação entre a maioria dos medicamentos analisados, pode-se inferir que, caso os excipientes exerçam fator de influência na dissolução dos comprimidos testados no presente estudo, esta pode prover da concentração e proporções distintas deles na formulação, visto que é um dos importantes fatores que podem alterar as propriedades da forma farmacêutica final (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009).

Em estudo sobre avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina, Oliveira *et al.* (2014) também encontrou divergências entre os medicamentos testados, tanto em parâmetros F1 e F2 referentes aos perfil de dissolução comparativo, quanto na eficiência de dissolução, o que pode sugerir a necessidade de um controle de qualidade mais criterioso por parte dos fabricantes. Também em estudo de

equivalência farmacêutica, Zepon *et al.* (2013) empregaram a eficiência de dissolução como parâmetro de análise, em que encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos de referência, genérico e similar de comprimidos de sinvastatina 20 mg, o que pode indicar interferências na intercambialidade dos medicamentos.

Considerando que os resultados do perfil de dissolução comparativo podem fornecer importantes indicativos em relação à comprovação de que medicamentos em estudo serão ou não bioequivalentes (Gibaldi, 1991), a realização desse ensaio se ressalta como extremamente relevante. Nesse contexto, os resultados insatisfatórios para algumas das amostras testadas requerem atenção, principalmente tratando-se de medicamentos genéricos disponíveis no mercado nacional, que muitas vezes se tornam mais atrativos e acessíveis para o consumidor dado ao seu custo reduzido em relação ao medicamento de referência. Esse tipo de desvio de qualidade pode levar a diferenças na eficácia terapêutica do medicamento, ou ainda estar associado ao aparecimento de efeitos indesejados não previstos. Portanto, é imperativo que o controle de qualidade de medicamentos seja criterioso, com foco na segurança do consumidor final, sendo o farmacêutico um profissional de papel fundamental na promoção da intercambialidade segura entre produtos com equivalência terapêutica.

4 Conclusão

Os resultados encontrados demonstraram que todos os medicamentos testados cumpriram com as especificações para o teste de uniformidade de dose unitária, o que representa o cumprimento de um importante requisito de qualidade da rotina do controle de medicamentos.

O perfil de dissolução comparativo evidenciou a concordância do genérico G1 em relação ao medicamento de referência R quanto à eficiência de dissolução, demonstrando um cuidado por parte de seu respectivo fabricante quanto à concordância de parâmetros de qualidade, sendo G1 o único medicamento testado aprovado também quanto aos valores de F1 e F2. Já os medicamentos G2, G3, G4 e G5 apresentaram resultados insatisfatórios quando comparados ao de referência segundo a eficiência de dissolução, o que pode indicar a necessidade de um controle de qualidade mais criterioso, visto que se trata de um fator que pode prejudicar a intercambialidade segura entre medicamentos de referência e seus genéricos. Ainda que sejam necessários estudos de repetição para de fato confirmar um desvio na qualidade das amostras reprovadas, é importante ressaltar a relevância de conduzir ensaios como os realizados neste trabalho para o monitoramento da qualidade de medicamentos.

Referências

AMIDON, G. L. *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 419-420, 1995. DOI:

<https://doi.org/10.1023/a:1016212804288>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1016212804288>. Acesso em: 20 jan. 2025.

BANAKAR, U. V. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. United Kingdom: Taylor & Francis Inc, 1992.

BARATA-SILVA, C. *et al.* Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 362-370, 2017. DOI:

<https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030075>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt>. Acesso em: 20 jan. 2025.

BLUME, H. *et al.* Evaluation of Pharmaceutical Quality of Prednisone Tablets from Multinational Market. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], v. 21, n. 8, p.

925-942, 1995. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639049509026657>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/03639049509026657>. Acesso em: 20 jan. 2025.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 6ª ed., 2019.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2010. Disponível em:

https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 20 jan. 2025.

BRASIL. **Memento terapêutico**. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

BRUM, T. F. *et al.* Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas**

Básica e Aplicada, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012. Disponível em:

<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/273>. Acesso em: 20 jan. 2025.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4a. ed. Educa Books, 1991.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacol**, London, v. 27, n. 1, p. 48-49, 1975. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpp/article-abstract/27/1/48/6196131?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectiva na área farmacêutica**. 2003. 127 f. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-19012004-204832/pt-br.php>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MARTINEZ, R. M. *et al.* Validation of methodology for assay, pharmaceutical equivalence, and comparative dissolution profile for tablets containing amlodipine besylate. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 93-100, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.7324/JAPS.2019.91112>. Disponível em: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=3019&sts=2. Acesso em: 20 jan. 2025.

MELO, T.; OLIVEIRA, V. B. Controle de qualidade e equivalência farmacêutica em comprimidos de metformina **Revista Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v. 15, n. 23, p. 52-58, 2021. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/1241>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MEYER, G. F. History and regulatory issues of generic drugs. **Transplantation Proceedings**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 105-125, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(99\)00105-0](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(99)00105-0). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134599001050?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jan. 2025.

OLIVEIRA, P. R. *et al.* Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 393-400, 2014. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/113>. Acesso em: 20 jan. 2025.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th edition. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 43, n. 1, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000100010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/Q5875Hzbwjwk4Bp9xmTwZVB/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

SILVA, J. **Dissolução de comprimidos**: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam. 2013. Monografia (Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia de Fármacos Farmanguinhos/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2013.

SILVEIRA, G. S. *et al.* Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Revista Brasileira Farmacêutica**, [s. l.], v. 92, p. 306-313, 2011.

TOEHWÉ, L. H. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de prednisona bioequivalentes ao longo do estudo de estabilidade**. 2013. 129 f. Dissertação (Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos) — Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11624>. Acesso em: 20 jan. 2025.

ZEPON, K. M. *et al.* Validação de metodologia analítica para doseamento e estudo da equivalência farmacêutica de comprimidos de sinvastatina 20 mg. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 10, n. 2, p. 43-57, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5216/ref.v10i2.19297>. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/19297>. Acesso em: 20 jan. 2025.

Data de submissão: 10 de janeiro de 2024

Data de aceite: 11 de março de 2024