



Eclética Química

ISSN: 0100-4670

atadorno@iq.unesp.br

Universidade Estadual Paulista Júlio de

Mesquita Filho

Brasil

de Oliveira, Marcelo Antonio; Belinelo, Valdenir José; Sousa Nolasco, Lygia Polyanna;

Dutra Lacerda, Caroline; Fazôlo Bonella, André; Helena Bruno, Cristina

ESTUDOS DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS CONTENDO

AMINOFILINA

Eclética Química, vol. 38, 2013, pp. 202-213

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Araraquara, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42955126010>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

ESTUDOS DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS CONTENDO AMINOFILINA

Marcelo Antonio de Oliveira^{*1}, Valdenir José Belinelo¹, Lygia Polyanna Sousa Nolasco¹, Caroline Dutra Lacerda¹, André Fazôlo Bonella¹ e Cristina Helena Bruno¹

¹Centro Universitário Norte do Espírito Santo, UFES, Rodovia BR 101 Norte, km 60, 29932-540 São Mateus, ES, Brazil,

*Correspondência: M. A. Oliveira. Centro Universitário Norte do Espírito Santo, UFES, Rodovia BR 101 Norte, km 60, 29932-540 São Mateus, ES, Brasil.

A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pelo comprometimento das vias aéreas inferiores. A teofilina vem sendo utilizada no tratamento da asma e sua preparação para fins terapêuticos é a aminofilina. A aminofilina é um complexo de teofilina e etilenodiamina, sendo que a etilenodiamina confere um aumento na solubilidade aquosa da teofilina. A aminofilina é frequentemente manipulada em farmácias na forma de cápsulas, mesmo sendo um medicamento de baixo índice terapêutico, o que não é recomendado para a manipulação. Uma determinação potiométrica deve ser considerada na avaliação do teor de etilenodiamina. O teor de etilenodiamina nos medicamentos de Referência se apresentou duas vezes superior em relação aos outros medicamentos, e isto pode estar relacionado ao perfil de dissolução ideal. Os medicamentos genéricos apresentaram-se com o perfil de dissolução, e dados de eficiência de dissolução mais próximos em relação ao medicamento de referência, o que já era esperado. Já os medicamentos similares e manipulados se mostraram sem o menor controle da cedência do fármaco comparado ao medicamento referência. Os resultados demonstram que apesar da exigência da ANVISA quanto à obrigatoriedade do perfil de dissolução, os produtos manipulados encontram-se insatisfatórios.

Palavras-chave: aminofilina, perfil de dissolução, medicamentos manipulados, formulação farmacêutica.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease characterized by impairment of the lower airways. Theophylline has been used to treat asthma and their preparation for therapeutic purposes is aminophylline. Aminophylline is a complex of theophylline and ethylenediamine, and the ethylenediamine gives an increase in aqueous solubility of theophylline. Aminophylline is often manipulated in pharmacies as capsules, even if a drug with narrow therapeutic index, which is not recommended for manipulation. A potentiometric determination should be considered in evaluating the assay of ethylenediamine. The content of ethylenediamine in reference drug is showed two times higher compared to other drugs and this may be related to the ideal dissolution profile. Generic drugs presented with the dissolution profile and dissolution efficiency data closest in relation to the reference product, which was expected. However, similar and manipulated drugs shown to be without any control of the drug release compared to the reference drug. The

results show that although the requirement of ANVISA, concerning mandatory dissolution profile, the manipulated products are unsatisfactory.

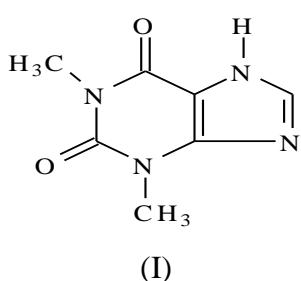
Keywords: aminophylline, dissolution profile, drugs manipulated, pharmaceutical formulation.

INTRODUÇÃO

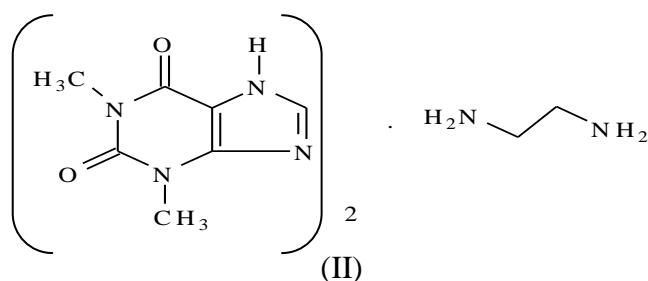
A asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada pelo comprometimento das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo. A asma é reversível espontaneamente ou com tratamento, e apresenta episódios sintomáticos como: sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. A doença é resultante da interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos [1-3].

Os medicamentos utilizados no tratamento da asma podem ser divididos em dois grupos: os de alívio (β_2 agonistas de curta duração, brometo de ipratrópico, teofilina e derivados, corticosteróides sistêmicos) e os controladores (β_2 agonistas de longa duração, cromoglicato dissódico, nedocromil sódico, cetotifeno, glicocorticoesteróides inalatórios e antileucotrienos). Tais medicamentos são administrados por período longo de tempo para controle da inflamação [4].

A teofilina (I), $C_7H_8N_4O_2$, um inibidor seletivo da fosfodiesterase que possui atividades broncodilatadora leve e antiinflamatória nas vias aéreas, vem sendo utilizada no tratamento da asma devido a sua propriedade antiinflamatória. O fármaco é apontado como droga terciária no tratamento da asma aguda, e tem sido indicado para pacientes crônicos que apresentam crises durante a noite [4-5].



A preparação de teofilina, $C_7H_8N_4O_2$, para fins terapêuticos é a aminofilina (II), $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$, um complexo de teofilina e etilenodiamina. Como é um medicamento de custo muito baixo, a aminofilina representa uma importante vantagem para pacientes com dificuldades econômicas em sociedade nas quais os recursos de assistência médica são limitados [6].



A etilenodiamina ($C_2H_8N_2$) confere um aumento na solubilidade aquosa da teofilina [7], facilitando assim o processo de dissolução e absorção do fármaco. O Laboratório A, produtor do medicamento referência do mercado, informa que para a forma farmacêutica de solução oral existe uma adição de etilenodiamina monohidratada como excipiente.

A aminofilina encontra-se facilmente disponível para a dispensação na forma sólida de comprimidos como medicamentos de referência, genérico e similar; ou manipulado em farmácias magistrais como cápsulas. É importante ressaltar que monografias para avaliação da qualidade do fármaco e do produto acabado na forma de comprimidos constam nas principais farmacopéias [8,9].

Existe uma preocupação dos órgãos de vigilância sanitária em estabelecer normas para garantir a qualidade de produtos manipulados, visto que não são raros casos de erros observados, inclusive com óbitos [10]. Além disso, a RDC nº 67/2007 [11], que dispõe sobre boas práticas de

manipulação de produtos magistrais e oficinais para uso humano em farmácias; estabelece que substâncias consideradas de baixo índice terapêutico, como a Aminofilina, só deve ser manipulada em Farmácia Magistral sob avaliação do perfil de dissolução do medicamento.

O perfil de dissolução é um estudo comparativo com ensaios analíticos e coletas em múltiplos pontos com o objetivo de avaliar a dissolução de um determinado fármaco comparando duas formulações, a princípio tendo o medicamento referência como o padrão a ser seguido. Gráficos são traçados e é realizada a comparação dos perfis de dissolução das formulações pelo fator de similaridade (F_2), segundo Equação 1 [12, 13]. Para que o medicamento seja considerado equivalente farmacêutico o valor de F_2 deve estar entre 50 e 100.

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

Onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t .

Outra forma de se comparar perfis de dissolução é pela eficiência de dissolução, (ED) que foi introduzido em 1972 por Khan e Rhodes, e é determinada por meio da razão, em porcentagem, da área sob a curva (ASC) obtida a partir do perfil de dissolução, e a área total do retângulo, considerado como 100% de dissolução, para o mesmo intervalo de tempo. A ED é calculada pela Equação 2 [14,15].

$$ED = \frac{\int_0^t yxdt}{y100xt} \times 100 \quad (2)$$

Onde:

$\int_0^t yxdt \times 100 =$ área sob a curva em um intervalo de tempo t expresso em porcentagem

$y100xt =$ área do retângulo considerando 100% de dissolução no mesmo tempo t .

Os resultados obtidos por meio do F_2 (fator de similaridade) e da eficiência de dissolução podem ser, teoricamente, correlacionados com os dados *in vivo*, uma vez que a biodisponibilidade pode ser determinada integrando-se a área sob a curva de absorção de determinado fármaco, em função do tempo [12,13,15].

Diante da importância deste medicamento, do alto consumo, da possibilidade de manipulação visto que se trata de um medicamento de baixo índice terapêutico, faz-se necessário realizar estudos de qualidade dos produtos do mercado, principalmente dos medicamentos manipulados, visto que é sabido que a grande maioria das Farmácias Magistrais não possui equipamentos para realizar o teste de perfil de dissolução, mas mesmo assim manipulam o medicamento e o comercializam.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os testes de controle de qualidade foram conduzidos segundo a Farmacopéia Brasileira vigente [9] para identificação; determinação de peso; dureza; friabilidade; desintegração; uniformidade de doses unitárias; dissolução; e doseamento de teofilina e de etilenodiamina.

A Tabela I mostra as amostras utilizadas no estudo, fabricante de origem, tipo de medicamento, dose de aminofilina rotulada e formulação apresentada na bula ou rótulo. Ressalta-se que todas as amostras avaliadas estão dentro do prazo de validade.

Para o doseamento de etilenodiamina, no qual é especificado no mínimo 10,9 % de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$) da quantidade declarada de aminofilina, o ensaio foi realizado de duas formas para evitar possíveis erros quanto à determinação do ponto final.

- Método 1 – Utilizando a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira [9] com uso de indicador e detecção visual: Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Foi transferido quantidade de pó equivalente a 0,3 g de aminofilina para erlenmeyer de 150 mL, dispersados em 20 mL de água e aquecidos a 50 °C por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Titulou-se com ácido sulfúrico 0,05 M SV, utilizando solução de verde de bromocresol como indicador, até a mudança de coloração para azul-esverdeado. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$).
- Método 2 – Utilizando a mesma metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira [9] com uso de detector potenciométrico. Esta determinação foi conduzida para comprovação do ponto final das titulações.

Para o doseamento de Teofilina, especificado como no mínimo 80,6% e no máximo 90,8% de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) em relação à quantidade declarada de aminofilina, o ensaio foi realizado como consta: cada amostra pesada foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL, onde foi adicionado 10 mL de NaOH 0,1 mol.L⁻¹ e 30 mL de água, levando a solução ao ultra-som por 10 minutos. Posteriormente o volume foi completado com água e a solução homogeneizada e filtrada. Transferiu-se 2,5 mL do filtrado para um balão volumétrico de 100 mL completando o volume com NaOH 0,01 mol.L⁻¹, formando a solução que foi analisada. Utilizou-se como padrão o valor de absorvidade específica A (1% 1 cm) de 650, em 250 nm com solvente NaOH 0,01 mol.L⁻¹, conforme descrito na monografia da Farmacopéia Brasileira [9].

Para efeito de avaliação da liberação do fármaco no teste de dissolução, a Farmacopéia Brasileira [9] considera que a cedência deve ser superior a 75% (Q) da quantidade declarada de teofilina após 45 minutos.

Além dos testes preconizados na Farmacopéia [9], foi realizado o teste de perfil de

dissolução, e os tempos de coleta foram de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos após adição da amostra na cuba, e foram traçados os gráficos de perfil de dissolução para comparação do fator de similaridade (F2) [12,13]. Os medicamentos submetidos à avaliação do perfil de dissolução foram os de maior dosagem de aminofilina, 200 mg/dose (comprimido ou cápsula), conforme estipulado na legislação [16] que prevê que para medicamentos de mesmo fabricante, com várias dosagens, e mesma formulação; o estudo deve ser conduzido com a maior dosagem ficando isentos de perfil de dissolução os medicamentos de menor dosagem. As Amostras avaliadas foram as de número 2, 4, 6 e 8; e as condições para a realização do perfil de dissolução foram:

- Meio de dissolução: água, 900 mL
- Aparelhagem: pás, 50 RPM
- Tempo: 60 minutos
- Coletas de 15 mL após 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos, sem reposição do meio de dissolução.
- Procedimento: após o teste, foram retiradas alíquotas de 15 mL nos tempos pré-determinados, as amostras foram filtradas e diluídas 10 vezes com água até a concentração de 0,2222 mg/mL de aminofilina. As absorbâncias das soluções foram medidas em 269 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de teofilina anidra ($C_7H_8N_4O_2$) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de uma solução de teofilina padrão na concentração de 0,01 mg/mL.

A ED foi determinada por meio da curva do perfil de dissolução, determinado a área sob a curva (ASC) e aplicando a equação (2).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os medicamentos cumpriram com as exigências dos testes farmacopéicos para identificação, determinação de peso, dureza, friabilidade, teste de desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias. Para os comprimidos avaliados, a friabilidade demonstrou perda de massa inferior a 1,5%, e a dureza foi

superior a 30 N, conforme preconizado. O teste de uniformidade de doses unitárias também foi realizado para todas as amostras avaliadas, e apresentou resultado satisfatório no primeiro passo, estando todas as 10 unidades avaliadas com teor de teofilina entre 85,0 e 115,0 % VR e DPR (desvio padrão relativo) entre as unidades menores que 6%.

O teste de doseamento de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$) que fora conduzido de duas formas, Tabela II, demonstra que não existe diferença significativa nas formas de detecção do ponto final e que todos apresentaram teor satisfatório acima de 10,9% de etilenodiamina, conforme preconizado. A Figura 1 apresenta os resultados referentes às curvas de titulação potenciométricas das amostras e o ponto de inflexão pode ser facilmente observado. Foi identificado que a Amostra 1 e a Amostra 2, que são provenientes dos medicamentos de Referência no mercado brasileiro, apresentam um teor de etilenodiamina muito superior aos dos outros medicamentos denominados genéricos, similares e manipulados. Ressalta-se que a etilenodiamina facilita a solubilização da teofilina, que é a responsável pelo efeito, e que o medicamento referência cita a adição de um excesso de etilenodiamina na forma farmacêutica de solução oral, mas não declara adição para a forma de comprimidos.

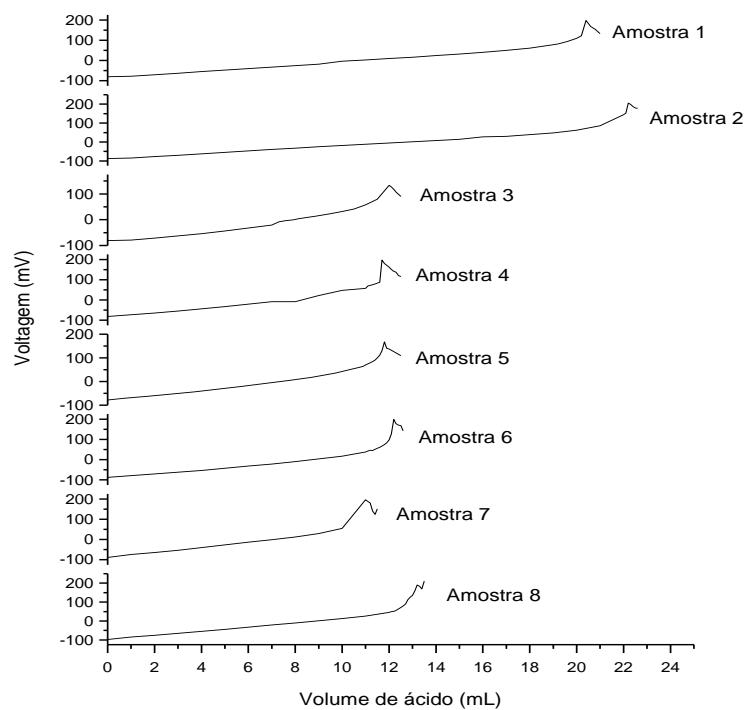


Figura 1 – Teor de etilenodiamina realizado por titulação com detecção potenciométrica (Método 2).

Para o doseamento de Teofilina ($C_7H_8N_4O_2$), os resultados (Tabela III) demonstram que todos os medicamentos cumpriram com as exigências farmacopéicas, com intervalo de no mínimo 80,6% e no máximo 90,8% de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$).

Diante das equivalências moleculares entre aminofilina - $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$, teofilina - $C_7H_8N_4O_2$ e etilenodiamina - $C_2H_8N_2$, torna-se claro o entendimento dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira. Para um teor estimado de 100,0 % de aminofilina, temos por estequiometria 85,7% de teofilina e 14,3% de etilenodiamina. Para o teste dissolução a especificação de cedência está relacionada à teofilina, e deve ser superior a 75% (Q) da quantidade declarada após 45 minutos. Assim, a quantidade declarada de teofilina em um medicamento rotulado como 100 mg de aminofilina/comprimido e 200 mg/comprimido é

de 85,7 mg e 171,4 mg de teofilina/comprimido respectivamente.

A Tabela IV mostra os resultados da cedência, perfil de dissolução, em porcentagem de teofilina nos tempos pré-determinados de 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos, para as Amostras 2, 4, 6 e 8. A Figura 2 mostra o perfil de dissolução das Amostras 2, 4, 6 e 8; e apresenta ainda a integral, área sob a curva (ASC), para efeito de cálculos da Eficiência de Dissolução (%).

O Fator de Similaridade foi obtido comparando-se a Amostra 4 (Medicamento Genérico), Amostra 6 (Medicamento Similar), e Amostra 8 (Medicamento Manipulado) frente à Amostra 2 que é o Medicamento Referência a ser seguido como exemplo adequado de perfil de dissolução, e os resultados foram:

- F2 entre Amostra 2 e Amostra 4 = 41,46
- F2 entre Amostra 2 e Amostra 6 = 27,46
- F2 entre Amostra 2 e Amostra 8 = 25,56

A Eficiência de Dissolução, ED (%) também foi calculada para as Amostras, utilizando a ASC descrita na Figura 2 e considerando que a área equivalente a dissolução de 100% no tempo de 60 minutos seria de 6000. Assim, a ED foi de:

- Amostra 2 = 69,84%
- Amostra 4 = 56,92%
- Amostra 6 = 91,74%
- Amostra 8 = 93,59%

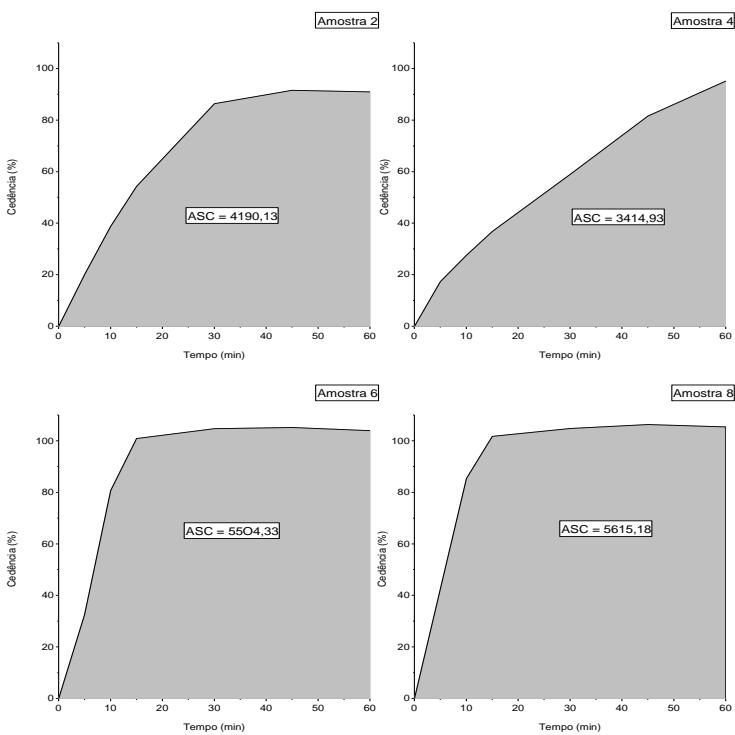


Figura 2 - Perfil de Dissolução das Amostras 2, 4, 6 e 8; e avaliação da área sob a curva (ASC).

Diante dos resultados de F2 e ED, é possível observar que o medicamento referência (Amostra 2) e genérico (Amostra 4) não foram considerados similares diante do valor calculado de F2 (41,46), mas ficou próximo do limite estabelecido (50). A ED também apresentou resultados aproximados, 69,84% para o Referência e 56,92% para o Genérico. Na formulação do medicamento genérico consta adição de croscarmelose, que é um excipiente com funções aglutinante e desintegrante. Este excipiente intumesce de 4 a 8 vezes em 10 segundos, sendo menos eficiente que o amidoglicolato sódico, que é utilizado pelos medicamentos similares (Amostras 5 e 6), o que explica uma menor velocidade de solubilização do fármaco nos genéricos. É sabido, que o aglutinante é o principal vilão da forma farmacêutica de comprimidos quanto à estabilidade da formulação, visto que ele aumenta a coesividade da formulação ao longo do tempo, o que leva ao aumento da dureza, piora da desintegração e redução da dissolução. Como os medicamentos genéricos, do laboratório B,

apresentavam-se com prazo de validade próximo de expirar, este resultado de F2 abaixo do esperado pode ser proveniente do efeito do aglutinante ao longo do tempo de vida de prateleira do medicamento. É conhecido ainda, que muitos medicamentos não apresentam estabilidade adequada até o final da validade, e por isto pesquisas fazem-se necessárias [17-19].

Para o medicamento proveniente de amostra do similar (Amostra 6) e manipulado (Amostra 8), é possível observar uma solubilização/dissolução total do fármaco de forma muito rápida, com alta cedência atingindo 100% já nos primeiros 15 minutos. Existe também uma proximidade dos valores de ED entre estas amostras e valores muito baixos para a similaridade com o medicamento referência. Destaca-se a presença do excipiente amidoglicolato de sódio nos medicamentos similares, que é um considerado um superdesintegrante que tem a capacidade de intumescimento de 7 a 12 vezes em menos de 30 segundos, e pode ser o responsável pela alta cedência nos primeiros minutos do perfil de dissolução. Já o medicamento manipulado não apresenta os dados da formulação, e esta alta cedência pode ser fruto da adição freqüente de dois excipientes conhecidos na manipulação de cápsulas, que é a lactose, um excipiente solúvel, e o laurilsulfato de sódio que é um tensoativo. Esta é uma combinação muito utilizada na manipulação de cápsulas para enchimento e pode ser a responsável pelo perfil de dissolução demonstrado [17-19].

Tabela I – Amostras, fabricante, tipo de medicamento, dose de aminofilina, e formulação apresentada.

Amostra	Fabricante	Tipo	Dose:		
			mg	aminofilina /	Formulação
Amostra 1	Laboratório A	Referência (Comprimido)	100	amido, fosfato de sódio dibásico, cacau em pó, ácido esteárico, talco e água	
Amostra 2	Laboratório A	Referência (Comprimido)	200	Idem anterior.	
Amostra 3	Laboratório B	Genérico (Comprimido)	100	croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina e dióxido de silício.	
Amostra 4	Laboratório B	Genérico (Comprimido)	200	Idem anterior.	
Amostra 5	Laboratório C	Similar (Comprimido)	100	celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, chocolate em pó e estearato de magnésio.	
Amostra 6	Laboratório C	Similar (Comprimido)	200	Idem anterior.	
Amostra 7	Laboratório D	Manipulado (Cápsula)	100	Não informa a composição.	
Amostra 8	Laboratório D	Manipulado (Cápsula)	200	Não informa a composição.	

Tabela II – Teor de etilenodiamina comparativo dos métodos utilizando detector visual (Método 1) e detector potenciométrico (Método 2).

Amostra	Dose rotulada: mg aminofilina / comprimido	Teor de etilenodiamina			
		Método 1		Método 2	
		mg/comp	% VR	mg/comp	% VR
Amostra 1	100	24,48	<u>24,48</u>	24,36	<u>24,36</u>
Amostra 2	200	53,50	<u>26,75</u>	53,19	<u>26,59</u>
Amostra 3	100	14,26	14,26	14,11	14,11
Amostra 4	200	29,08	14,54	29,08	14,54
Amostra 5	100	14,51	14,51	14,36	14,36
Amostra 6	200	28,33	14,16	28,10	14,05
Amostra 7	100	13,55	13,55	13,16	13,16
Amostra 8	200	31,09	15,54	31,54	15,79

Tabela III – Teor de teofilina das amostras avaliadas.

Amostra	Dose rotulada: mg aminofilina / comprimido	Teor de teofilina	
		mg/comp	%
Amostra 1	100	85,80	85,80
Amostra 2	200	168,30	84,15
Amostra 3	100	84,92	84,92
Amostra 4	200	171,68	85,84
Amostra 5	100	85,38	85,38
Amostra 6	200	167,68	83,84
Amostra 7	100	81,38	81,38
Amostra 8	200	179,58	89,79

Tabela IV – Perfil de dissolução para: Amostra 2, Amostra 4, Amostra 6 e Amostra 8.**AMOSTRA 2**

Tempo (min)	5	10	15	30	45	60
Amostras						
1	17,50	36,09	52,91	84,00	89,78	90,87
2	20,32	34,97	48,53	78,06	92,56	90,67
3	17,93	38,99	54,96	86,87	91,34	89,35
4	25,00	47,34	65,31	88,85	90,17	89,58
5	20,65	39,89	56,08	90,77	94,02	92,82
6	18,91	35,69	48,09	89,92	91,64	92,74
Média	20	39	54	86	92	91
DPR (%)	13,6	11,8	11,6	5,5	1,7	1,6

AMOSTRA 4

Tempo (min)	5	10	15	30	45	60
Amostras						
1	16,96	26,26	36,34	60,92	88,11	96,98
2	17,07	28,50	38,49	61,41	86,67	96,84
3	16,74	24,44	33,26	54,23	73,91	89,25
4	18,48	28,10	36,40	58,40	79,80	93,85
5	16,63	28,50	38,27	60,26	80,96	98,10
6	18,26	29,49	38,00	58,75	79,96	96,10
Média	17	28	37	59	82	95
DPR (%)	4,6	6,7	5,3	4,4	6,3	3,4

AMOSTRA 6

Tempo (min)	5	10	15	30	45	60
Amostras						
1	27,07	68,86	99,75	107,09	108,40	107,81
2	39,78	96,76	102,33	103,77	103,37	101,27
3	24,02	66,99	102,09	107,66	107,66	105,67
4	29,57	74,25	98,94	104,93	106,86	105,26
5	48,37	98,50	99,03	98,41	98,61	98,31
6	26,74	79,33	103,39	106,59	106,19	105,29
Média	33	81	101	105	105	104
DPR (%)	29,0	17,0	1,9	3,3	3,5	3,3

AMOSTRA 8

Tempo (min)	5	10	15	30	45	60
Amostras						
1	46,09	97,08	102,33	102,95	105,08	102,59
2	49,89	86,34	103,26	104,50	106,73	103,84
3	33,48	77,95	102,32	104,80	105,31	105,41
4	39,57	84,03	100,63	104,56	105,37	106,77
5	44,24	84,00	102,71	107,04	109,18	109,87
6	41,96	83,11	99,19	104,87	106,59	104,00
Média	43	85	102	105	106	105
DPR (%)	13,3	7,4	1,5	1,3	1,4	2,5

CONCLUSÕES

A determinação potenciométrica deve ser sempre considerada em casos onde há dificuldade de visualização do ponto final, como na presença de corantes nas formulações e pode ser facilmente utilizada no dia a dia de um laboratório de controle de qualidade. O teor de etilenodiamina nas Amostras 1 e 2, que são medicamentos de Referência, apresenta-se na proporção de duas vezes em relação aos outros medicamentos. Este fato pode estar relacionado ao perfil de dissolução desejado pelo fabricante, no entanto não é indicado o excesso de etilenodiamina na bula do medicamento, como é feito para a forma farmacêutica de solução oral do mesmo fabricante. Os medicamentos genéricos apresentaram-se com o perfil de dissolução, e dados de ED mais próximos em relação ao medicamento de referência, o que já era esperado, no entanto, a não equivalência farmacêutica pode estar relacionada à problemas de estabilidade de formulação visto que o medicamento avaliado estava com o prazo de validade à expirar. Já para os medicamentos similares e manipulados, estes mostraram-se sem o menor controle da liberação, cedência do fármaco, comparado ao medicamento referência e apresentado-se como fórmulas de liberação diferenciadas. Os resultados demonstram que apesar da exigência da ANVISA quanto à obrigatoriedade do teste de perfil de dissolução, os produtos manipulados encontram-se com resultados insatisfatórios, e duvidosos quanto à legitimidade da execução de tal teste pela Farmácia fabricante.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições financiadoras FAPES, FAPEMIG e CNPq.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] W. Cookson, *Nature* 402 (1999) B5.
- [2] W. W. Busse, R. F. Lemanske, *N Engl J Med* 344 (2001) 350.
- [3] R. K. Kumar, *Pharmacol Ther* 91 (2001) 93.
- [4] NIH:NHLBI, National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute, NIH publication (1997) 97.
- [5] J. O. Warner, C. K. Naspitz, G. J. Cropp, *Pediatr. Pulmonol.* 25 (1998) 1.
- [6] B. G. Katzung, *Farmacologia Básica & Clínica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 9. ed., 2005.
- [7] INFARMED. *Pront. Terap.* 1 (2000) 167.
- [8] UNITED States Pharmacopoeia, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 31 ed., 2008.
- [9] BRASIL. *Farmacopéia Brasileira*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a *Farmacopeia Brasileira*, 5^a edição e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, nº 224, 24 nov. 2010.
- [10] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informes técnicos: Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. *Revista Saúde Pública*, 39, 40, p. 691-694, 2005.
- [11] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em farmácias. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 09 out. 2007.
- [12] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 901, de 29 de maio de 2003. Publica o "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)". *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 06 jun. 2003.

- [13] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 ago. 2010.
- [14] E. C. Cárcamo, Cinetica de disolucion de medicamentos, Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, Washington. D.C., 1981.
- [15] N. H. Anderson, M. Bauer, N. Boussac, J. Pharm. Biomed. Anal. 17 (1998) 811.
- [16] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 897, de 29 de maio de 2003. Publica o "Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência". Diário Oficial da União, Brasília, DF, 30 mai. 2003.
- [17] M. E. Aulton, Delineamento de formas farmacêuticas, Artmed, São Paulo, 2 ed., 2005.
- [18] L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig, Teoria e prática na indústria farmacêutica, Fundação Caloustre Gulbenkian, Lisboa, 2001.
- [19] H. C. Ansel, N. G. Popovich, L. V. Jr. Allen, Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos, Premier, São Paulo, 8.ed., 2007.