



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

**CASCADEL
2018**

ADIELLY BERTUZZI

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz,
FAG, Curso de Farmácia.

Prof. Orientador: João Ricardo Rutkauskis.

**CASCABEL
2018**

ADIELLY BERTUZZI

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor João Ricardo Rutkauskis.

BANCA EXAMINADORA

João Ricardo Rutkauskis
Mestre

Giovane Douglas Zanin
Mestre

Patrícia Stadler Rosa Lucca
Mestre

Cascavel, 19 de Novembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pela compreensão, atenção, ajuda e por sempre me compreenderem e acreditarem na minha capacidade de crescimento.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	5
REFERÊNCIAS	22
ARTIGO: EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA COMERCIALIZADOS NO BRASIL	26
REFERÊNCIAS	43
ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA	45

REVISÃO DE LITERATURA

1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O ser humano desde o início da civilização tem buscado substâncias curativas. Os fármacos utilizados durante a Idade Média e o Renascimento eram compostos por ervas e especiarias, drogas orientais e substâncias aromáticas. Novos complexos vegetais foram incorporados e passaram a ser utilizados como medicamentos através da descoberta do Novo Mundo (ISSE, 2011).

O marco na história da indústria farmacêutica mundial se deu pelo surgimento de uma invenção, na qual os medicamentos começaram a ser produzidos em grande escala e amplamente distribuídos às pessoas. A empresa americana John Wyeth & Brother, a qual foi fundada pelos irmãos John e Frank Wyeth patenteou em 1877 o “compressed tablets”, através de uma inovadora máquina giratória de prensagem de comprimidos, desenvolvida por um funcionário da empresa, Harry Bower (VALDUGA, 2009).

Na Segunda Guerra Mundial o setor farmacêutico se consolidou como uma das maiores e mais importantes indústrias. O contexto da Primeira Guerra Mundial mostrou que as enfermidades acabam provocando mais perdas de soldados do que no combate direto. Essa experiência mostrou a necessidade de investimento na indústria farmacêutica para a proteção das tropas. Resultando assim na ampliação e consolidação do setor farmacêutico. Esse avanço contribuiu decisivamente para o aumento da expectativa de vida (FERST, 2013).

A década de 50 foi marcada com as grandes empresas que começaram a conquistar posições de liderança mundial devido às internacionalizações. Ampliando seus mercados para países subdesenvolvidos, chegando inclusive ao Brasil (FERST, 2013).

Uma política mais rigorosa para o registro de medicamentos, com controle de qualidade, eficácia e segurança foi criada para desacelerar a estreia de novos medicamentos na década de 60. Devido aos inúmeros casos de malformação congênita resultante dos efeitos adversos da talidomida em gestantes (BERMUDEZ, 1995).

Os Estados Unidos foi o primeiro país a colocar em prática a política a respeito dos medicamentos genéricos em 1960, com objetivo de buscar uma alternativa para reduzir os custos dos tratamentos de saúde e ampliar o acesso da população aos fármacos. O modelo de fabricação nos EUA foi estabelecido na Hatch-Waxman um ato legislativo de 1984, que estruturou os parâmetros necessários para a consolidação desse mercado (ISSE, 2011).

A partir do modelo de fabricação, a bioequivalência passou a ser cientificamente validada para comprovação da segurança e eficácia dos medicamentos genéricos. Esses medicamentos foram um dos grandes responsáveis pelo aumento da competitividade do mercado farmacêutico norte-americano desde da década de 1980. (ISSE, 2011)

Quando a patente das drogas inovadoras expirava os preços médios reduziam devido ao deslocamento do consumo para os produtos genéricos. Após alguns países, como os Estados Unidos, aderirem à política de medicamentos genéricos, ocorreu à ampliação da concorrência e do ambiente de negócios. (ISSE, 2011)

A origem da indústria farmacêutica no Brasil ocorreu tardiamente na década de 1880. Seguindo os moldes mundiais, iniciando em pequenos laboratórios e farmácias magistrais. (FERST, 2013)

A história da indústria no Brasil é definida por três momentos bem distintos. O domínio absoluto dos grandes laboratórios multinacionais caracterizou o primeiro momento e durou até o fim da década passada. O segundo retrata a evolução das empresas brasileiras de medicamentos genéricos, que conquistaram a liderança do setor em volume de vendas, em menos de dez anos. O terceiro ciclo reflete os medicamentos de biotecnologia. São medicamentos produzidos a partir de células vivas e indicados ao tratamento de doenças raras. Sendo o setor mais inovador do mercado de remédios seu preço é muito elevado (BRITO, 2009).

Dez mil empresas constituem a indústria farmacêutica mundial. Os Estados Unidos são ao mesmo tempo, o maior produtor e maior consumidor do mercado farmacêutico. Entre os 10 maiores do mundo está o mercado farmacêutico nacional brasileiro, o qual movimenta R\$ 28 bilhões, com elevada taxa de crescimento anual (ISSE, 2011). Segundo Nogueira *et al.* (2010) o mercado mundial do Complexo Industrial da Saúde é avaliado em US\$ 1 trilhão, cuja indústria farmacêutica corresponde a US\$ 670 bilhões, a indústria de reagentes de diagnóstico a US\$ 25 bilhões, US\$ 9 bilhões da indústria de vacinas e US\$ 300 bilhões são movimentos pela indústria de produtos médicos.

Na Indústria Farmacêutica, a produção pode ser dividida em quatro estágios: Pesquisa e Desenvolvimento, Produção de Farmoquímicos, Produção de Medicamentos e Marketing e Comercialização (BERMUDEZ, 1995).

O desenvolvimento de um fármaco na indústria farmacêutica é um processo longo, trabalhoso e de custo elevado, em torno de dois bilhões. Pode consumir em média de dez anos, pois requer testes da eficácia e segurança do medicamento (ISSE, 2011).

Para garantir o acesso da população a medicamentos seguros, torna-se necessário, devido à expansão nos últimos vinte anos da indústria farmacêutica de medicamentos genéricos, garantir a intercambialidade do medicamento inovador. Portanto, é indispensável comprovar e comparar a eficácia, qualidade e a segurança dos medicamentos genéricos com o medicamento de referência (ISSE, 2011).

Para que dois medicamentos sejam julgados terapeuticamente equivalentes de acordo com a ANVISA (BRASIL, 2001), seus efeitos em relação à segurança e eficácia são sobretudo os mesmos após a administração da mesma dose molar. Os estudos de bioequivalência ou equivalência farmacêutica garantem a comprovação da intercambialidade. O setor farmacêutico possui três categorias de medicamentos distintas: os medicamentos de marca ou referência, os similares e os genéricos (FERST, 2013).

1.1 Medicamentos Referência

São aqueles resultantes de uma inovação, o seu desenvolvimento completou todas as fases e foi registrado pelo órgão de vigilância sanitária competente do país onde é comercializado. Através dos medicamentos de referência é possível realizar pesquisas de bioequivalência e biodisponibilidade para registros de medicamentos similares e genéricos, quando aplicáveis (ROLIM 2001).

O direito de posse para fabricar, usar, colocar à venda, vender ou importar um medicamento é exclusividade das patentes dos produtos farmacêuticos. Garantindo assim um monopólio legal que pode ou não ser utilizado para delimitar a concorrência ou demasiar do poder econômico (PEREIRA, 2011).

Em 1996 foi aprovado uma nova Lei da Propriedade Industrial (LPI – nº 9.279/96), que adiantou para 15 de maio de 1997 a concessão de patentes no setor farmacêutico (art.243) e estabelece também o sistema de “pipeline”. Sendo um mecanismo descrito nos artigos 230 e 231, que permite o depósito e a concessão de patentes a produtos e processos que não eram permitidos serem patenteados no Brasil devido a lei anterior não permitir medicamentos. Ficou conhecido como revalidação ou patentes de importação (PEREIRA, 2011).

A patente deve prevalecer no Brasil pelo mesmo prazo que equivaler no país onde foi feito o primeiro depósito. Dessa forma, a validade da patente no Brasil deve julgar a data do primeiro depósito no exterior. O prazo total estipulado no país de origem para patentes é efeito da diminuição do que já passou entre a data do depósito original e o pedido de

revalidação no Brasil, o resultado é o prazo da patente pipeline válido no Brasil. Implicando em um menor tempo (PEREIRA, 2011).

No Brasil foram depositadas 1.182 patentes pelo mecanismo pipeline. Dentre elas estão os medicamentos para o tratamento de leucemia e HIV/AIDS. Com a Medida Provisória nº 2.006/1999, os pedidos de patentes farmacêuticas tiveram a sua análise obrigatória pela ANVISA. Diante disso, o INPI, órgão responsável pela concessão de patentes no Brasil, deve ter autorização da ANVISA para autorizar patentes farmacêuticas (SIMÕES, 2015).

A proteção patentária é necessária para assegurar o retorno dos investimentos e ainda assegurar resultados lucrativos. O desenvolvimento de uma droga tem custo médio de US\$ 750 milhões, podendo levar até 16 anos para que inicie a sua comercialização. O medicamento patenteado geralmente tem preço superior aos medicamentos não patenteados. Como consequência dos elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento e da necessidade em recuperar os valores desembolsados para a elaboração de novos medicamentos. Algumas indústrias indicam que 65% de seus medicamentos não teriam sido desenvolvidos e comercializados se a proteção patentária não estivesse disponível (SIMÕES, 2015).

1.2 Medicamento Genérico

O medicamento genérico foi instituído no mercado brasileiro em 10 de fevereiro de 1999 através da Lei 9.787, que utilizaria para sua distribuição o nome genérico em produtos farmacêuticos. Essa lei foi regulamentada pela Resolução 391/99, 09/08/99, e RDC nº 10/2001. Em 13 de maio de 2003, a ANVISA publicou RDC nº 135, que substituiu as anteriores e elaborou procedimentos técnicos para registro de genéricos no Brasil (OLIVEIRA, 2003).

A edição dessa norma representou um redirecionamento político do Ministério da Saúde e da ANVISA e teve como objetivo criar um novo padrão para a qualidade dos similares. Tal redirecionamento foi estabelecido de acordo com padrões internacionais adotados por vários países e reconhecidos através da Organização Mundial de Saúde (RUMEL, CHINCHILLA, & NEVES, 2006).

A intercambiabilidade dos genéricos no Brasil foi definida pela ANVISA na Resolução 391, de 9 de agosto de 1999, posteriormente republicada como a Resolução RDC 135, de 29 de maio de 2003. Onde estão descritos os requisitos e critérios técnicos para registro de genéricos, incluindo os procedimentos referentes à intercambiabilidade (ISSE, 2011).

Através do Decreto 3.181, de 23 de setembro de 1999 que os genéricos foram regulamentados. A legislação brasileira de medicamentos genéricos foi estabelecida com base nas legislações mais avançadas. Como não há marca, a embalagem dos genéricos apresenta apenas o nome do princípio ativo do medicamento, um G escrito em preto e uma tarja amarela em torno da embalagem. Deve ser 35% mais barato que os medicamentos de referência, segundo a lei (ISSE, 2011).

O medicamento genérico deve ser uma cópia fiel do medicamento inovador. É geralmente fabricado após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de direitos de exclusividade e pretende ser intercambiável como medicamento referência. Os ensaios clínicos de eficácia e segurança devem ser comprovados através da equivalência farmacêutica e bioequivalência (RUMEL, 2006).

Devido às pequenas modificações em suas formulações, os medicamentos genéricos não são idênticos aos de referência. Os testes comparativos quanto à equivalência farmacêutica e à bioequivalência, buscam avaliar se o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico das duas formulações (genérico e de referência) é semelhante. Uma vez comprovada essas similaridades, permite-se que o medicamento genérico utilize os dados dos estudos iniciais de eficácia e segurança obtidos durante os ensaios de desenvolvimento do medicamento de referência (ANVISA, 2017).

Os genéricos são, portanto, medicamentos com os mesmos efeitos biológicos do medicamento de referência. Porém, os medicamentos similares passaram a ter os mesmos requerimentos de comprovação da eficácia, segurança e qualidade de um produto genérico para serem equivalentes terapêuticos ao medicamento de referência (MASSUD FILHO, 2016).

1.3 Medicamento Similar

Desde a década de 70 surgiu a possibilidade para as empresas brasileiras de produzirem medicamentos similares e assim como o genérico também pode ser considerado uma cópia do medicamento de referência. O medicamento similar engloba o mesmo ou os mesmos princípios ativos, indica a mesma posologia, concentração, via de administração, forma farmacêutica e indicação terapêutica, diagnóstica ou preventiva, do medicamento de referência inscrito no órgão responsável pela vigilância sanitária sendo capaz de diferenciar somente em características relacionadas à forma e tamanho do produto, rotulagem, prazo de

validade, embalagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser distinguido por marca ou nome comercial (BRASIL, 1999).

Diante da situação do mercado farmacêutico, a qual os produtos de qualidade e segurança comprovados concorriam com produtos que não haviam sido submetidos aos testes, a ANVISA aprovou a RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Essa resolução simbolizou a moralização do setor industrial farmacêutico, proporcionando prazos aos fabricantes dos medicamentos similares para a apresentação dos estudos de eficácia e segurança dos seus produtos (MASSUD FILHO, 2016).

A RDC 58/2014 estabelece medidas a serem adotadas junto à ANVISA pelos proprietários de registro de medicamentos, para a intercambialidade de similares com o de referência. A qual dispõe de uma lista que abrange os medicamentos similares que foram testados e aprovados em comparação aos medicamentos de referência apontados. Denominando de similares equivalentes (ANVISA, 2017).

A RDC nº 60/2014 determina os padrões para a permissão e renascimento do registro de fármacos com princípios ativos semissintéticos e sintéticos, denominados como novos, similares e genéricos, harmonizou e renovou os requisitos técnicos para o registro desses medicamentos e permitiu ao medicamento similar com marca a intercambialidade com o medicamento de referência (MASSUD FILHO, 2016).

2. CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Para Pugens (2008), a determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente essencial. Alguns desvios nas características recomendadas podem tornar um problema de saúde pública. Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), o controle de qualidade é caracterizado como um conjunto de regras as quais estão destinadas a garantir, em quaisquer situações que uma fabricação de lotes de remédio, possa liquidar as cortesias de identidade, forma, exercício, eficiência e inocuidade.

As atribuições do controle de qualidade dentro da indústria farmacêutica são estabelecer, validar e efetivar seus procedimentos, assegurar a correta rotulagem dos materiais e produtos, manter e armazenar os padrões de referência das substâncias ativas utilizadas, avaliar os produtos acabados considerando todos os fatores os quais são relevantes, incluindo as condições de produção, os documentos de fabricação, os resultados do controle em processo, o cumprimento das especificações do produto terminado e a verificação da embalagem final (GIL, 2010).

Para garantir esses quesitos durante a produção de seus produtos, as indústrias farmacêuticas precisam efetuar as determinações colocadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecidas pela Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010, que delibera sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos de uso humano (BRASIL, 2010).

Segundo Peixoto (2005) os comprimidos possuem consistência sólida e são as formas farmacêuticas mais produzidas e utilizadas. São obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como diluentes, lubrificantes, desintegrantes, aglutinantes, edulcorantes e corantes.

Há inúmeras vantagens que os comprimidos apresentam, dentre elas, a precisão na dosagem, fácil manuseio, fácil de embalar, melhor estabilidade e apresentam um menor custo de produção quando comparado com as demais formas farmacêuticas sólidas. Entretanto, dispõe de algumas desvantagens, nem todos apresentam as características de compressibilidade adequada, dificuldade de ajuste da doses nos casos de neonatos, crianças e idosos (LIRA, 2004).

É indispensável à verificação da qualidade de comprimidos para que o medicamento possa ser liberado para o mercado em requisitos que garantam sua eficácia terapêutica, segurança e qualidade, no decurso de todo o prazo de validade (PEIXOTO *et al.*, 2005). Os testes físico-químicos de equivalência são considerados indicadores da bioequivalência entre medicamentos em teste e referência, e juntamente com o acatamento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade (BPFC), fornecem as bases científicas e técnicas para a intercambialidade entre o genérico e o seu medicamento de referência, os quais são classificados equivalentes terapêuticos (STORPIRTIS *et al.*, 2004).

Para as formas farmacêuticas sólidas são aplicados testes físico-químicos e são responsáveis por garantir a integridade dos comprimidos. Dentre eles estão, friabilidade, dureza, uniformidade de doses unitárias, análise do peso médio, tempo de desintegração, perfil de dissolução e doseamento, que são mencionadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FERNANDES, 2003).

2.1 Determinação de Peso

Este teste se aplica as formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (supositórios, pastilhas, comprimidos revestidos, comprimidos não revestidos, cápsulas duras e moles), formas farmacêuticas sólidas dispostas em recipientes para dose unitária (pós liofilizados, pós

estéreis, pós para reconstituição de uso oral e pós para injetáveis) e as formas farmacêuticas semissólidas e sólidas armazenadas em recipientes para doses múltiplas (pomadas, granulados, géis, pós, cremes e pós para reconstituição). A pesagem é feita em balanças adequadas para a veracidade do método. O teste pode ser realizado tanto para fármacos de dose unitária, quanto para os fármacos de doses múltiplas. Quando o teste é realizado, o mesmo permite verificar se as unidades do mesmo lote estão de acordo uma com a outra, ou seja, se as mesmas indicam semelhança de peso. Para realizar o teste, é preciso determinar o peso médio das unidades do mesmo lote (BRASIL, 2010).

A determinação do peso é essencial pois intervém na concentração do princípio ativo. Portanto, um comprimido com baixa dosagem não produzirá o efeito terapêutico esperado porém, o comprimido com maior dosagem pode acelerar o surgimento de efeitos colaterais (RIBEIRO, 2007).

2.3 Uniformidade de Doses Unitárias

Para certificar a administração de doses precisas, a unidade do lote do medicamento deve apresentar quantidade do ativo semelhante da quantidade declarada. Esse teste concede avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e avaliar se esta quantidade é semelhante nas unidades testadas. Os critérios deste teste se impõem às formas farmacêuticas que tem mais de um componente ativo ou contém um só fármaco (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser examinada por dois métodos: Uniformidade de Conteúdo e Variação de peso. O emprego de cada método considerando forma farmacêutica, proporção do fármaco e dose, segue a regra de que para comprimidos revestidos com filme ou não revestidos e cápsulas duras, realiza a uniformidade por variação de peso quando a dose do fármaco é ≥ 25 miligramas ou se a dimensão do fármaco é ≥ 25 %. Porém, se a dose é < 25 miligramas ou a proporção é < 25 %, a uniformidade é determinada através da uniformidade de conteúdo (SIMCH, 2013).

2.4 Dureza

Consiste em determinar a resistência do comprimido à ruptura sob pressão radial ou esmagamento. Empregado essencialmente a comprimidos não revestidos. A resistência está diretamente relacionada com a estabilidade física de formas sólidas atingidas. O teste baseia-se em colocar o comprimido à ação de um determinado aparelho. A forma farmacêutica é

apoiada em base fixa e à medida que a pressão amplia um êmbolo, pistão ou placa emprega a força sobre o comprimido. A força é medida em newtons (N) e o aparelho é calibrado com a precisão de 1 N (BRASIL, 2010).

A dureza de um medicamento é relevante, já que assegura a integridade do comprimido, possibilitando que ele aguente choques causados durante os processos de pós-fabricação. Por conseguinte, a dureza de um comprimido é correspondente à força de compressão e inversamente relativa à sua porosidade (SIMCH, 2013).

2.5 Friabilidade

Estabelece a resistência dos comprimidos não revestidos quando submetidos à abrasão através de uma ação mecânica com a aparelhagem específica, ou seja, ao desgaste. O teste baseia-se em pesar um número estabelecido de comprimidos e submetê-los à ação do aparelho e após 100 rotações retirá-lo. Deve repelir qualquer resíduo de pó dos comprimidos e novamente os mesmos são pesados. A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos que foram submetidos ao teste, representa a friabilidade, que é medida em função da porcentagem do pó irrecuperável (BRASIL, 2010).

Os testes de dureza e de friabilidade são testes de resistência mecânica, que constituem elementos fundamentais na análise da qualidade integral dos comprimidos. Pretendem mostrar a resistência dos comprimidos à ruptura causada por quedas ou fricção, sucedida no decorrer dos processos de embalagem, armazenamento e transporte (SIMCH, 2013).

2.6 Desintegração

Consiste em averiguar se os comprimidos se desintegram no limite de tempo estabelecido pela monografia do medicamento. Seis unidades do lote são colocadas à ação do aparelho. Ao fim do teste, nenhum resíduo do medicamento deve permanecer na tela metálica do equipamento (BRASIL, 2010).

O teste se aplica a comprimidos sublinguais, comprimidos revestidos com filme ou drágeas, comprimidos não revestidos, comprimidos solúveis, comprimidos com blindagem entérica, comprimidos dispersíveis, cápsulas moles e duras. Se as condições de análise estiverem dispostas na monografia de comprimidos mastigáveis, o teste pode ser aplicado a ele também. Entretanto, o teste não pode ser realizado em comprimidos ou cápsulas de liberação controlada e em pastilhas (BRASIL, 2010).

A necessidade do teste está no caso de que a desintegração influencia justamente na absorção, biodisponibilidade e ação do medicamento. É importante, para que o princípio ativo fique disponível e realize sua ação terapêutica e que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando desse modo a área de contato com o meio (SIMCH, 2013).

2.7 Doseamento

O doseamento é um teste que objetiva quantificar o teor princípio ativo. Para este teste são utilizadas análises quantitativas que visam estabelecer a concentração dos componentes essenciais disponíveis em uma determinada amostra (GIL, 2010).

É um teste muito importante, pois possibilita detectar unidades com concentrações muito baixas ou muito altas, que possam comprometer o efeito terapêutico. Para isso, realiza-se o teste de uniformidade de doses unitárias (SIMCH, 2013).

2.8 Dissolução

Trata-se de um teste que possibilita definir a quantidade de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução. É efetuado para verificar se o produto está de acordo com as exigências dispostas na monografia do medicamento (BRASIL, 2010).

Segundo Valente (2013), os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e sua referência. Quando os perfis de dissolução são parecidos, de acordo com os padrões aplicáveis, há uma indicação de que o medicamento teste será capaz de ser bioequivalente ao medicamento de referência. Ainda assim, o método de dissolução deve ser distinto, possibilitando detectar alterações significativas nas formulações e nos processos de fabricação.

O perfil de dissolução pode ser delineado como um ensaio *in vitro* que possibilita a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. A confrontação de perfis de dissolução é útil nos casos em que pretende-se identificar a ação de dois produtos antes de dispor a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para excluir as dosagens menores desses estudos e nos casos de modificações após o registro (SIMCH, 2013).

3. INFLAMAÇÃO, DOR E FEBRE

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável. Pode ser classificada em dor aguda, com duração limitada, e crônica quando dura mais de três meses, estando associada a processos patológicos crônicos. A sintomatologia traz uma desordem do cotidiano das pessoas, por causa da perda da esperança de melhora, invalidez, problemas psicológicos, mudança de comportamento, queda de autoestima, provocando uma diminuição da qualidade de vida (QUEIROZ, 2012).

A nocicepção é o componente fisiológico da dor e compreende os processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo nociceptivo. A hipersensibilidade é a principal característica da dor patológica e resulta de alterações drásticas na função do sistema nervoso. Sob circunstâncias fisiológicas normais, estímulos mecânicos, térmicos e químicos ativam nociceptores associados com fibras nervosas para avisar sobre uma cascata de sensibilização periférica com eventos celulares e subcelulares. Diante disso é possível afirmar que estes nociceptores são excessivamente sensibilizados pelos efeitos da inflamação local (KLAUMANN, 2008).

A inflamação é um agente patológico caracterizado por rubor, dor e incapacidade funcional, evoluindo em fases distintas. O processo inflamatório é um mecanismo de defesa, que pode ser provocado por vários agentes agressores, denominados agentes infecciosos, químicos, físicos e isquêmicos. A primeira resposta à lesão tecidual representa a fase aguda, a qual é identificada por vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, estando mediada pela liberação de histamina, bradicinina, serotonina e as prostaglandinas e leucotrienos são designados por eicosanóides. Ocorre infiltração de macrófagos e leucócitos na fase subaguda e há fibrose dos tecidos e degenerescência na fase crônica (DELUCIA, 2004; LARINI, 2007).

O ácido araquidônico é a principal fonte dos mediadores da resposta inflamatória das prostaglandinas. É um ácido insaturado com 20 átomos de carbono, quatro ligações duplas e que é liberado por estímulos, sendo ela uma lesão celular (LARINI, 2007).

Há duas vias principais em que o ácido araquidônico livre, depois de formado é biotransformado através das enzimas COX, as quais catalisam a biossíntese das prostaglandinas, dos tromboxanos e da prostaciclina e através da via que começa a síntese dos leucotrienos pelas várias lipooxigenases. A síntese de prostaglandinas, cuja primeira etapa é catalisada pela ciclooxigenase, que converte o ácido araquidônico em prostaglandina G2 (LARINI, 2007).

Existem duas formas a COX 1 e COX 2. A COX 1 é responsável pela produção fisiológica de eicosanóides, é uma enzima que constitui o sistema nervoso periférico e central sendo típica das células e tecidos. As funções mais importantes dos eicosanóides são, a proteção da mucosa gástrica, manutenção da função renal, agregação plaquetária e inibição da trombogênese. Entretanto, a COX 2 é influenciada pelas citocinas inflamatórias primárias, quando as células inflamatórias são ativadas. Ou seja, durante o processo inflamatório é induzida em fibroblastos, musculatura vascular e células endoteliais (LARINI, 2007; TEIXEIRA, 2009).

O uso de substâncias químicas para melhorar a dor e inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade. Os AINEs compõem um grupo heterogêneo de compostos, que consiste de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados e se ligam, significativamente, à albumina plasmática (MONTEIRO, 2008).

Os efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico dos AINES é devido a sua ação principal que deriva da inibição da biossíntese de prostaglandina no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, atuando rapidamente na dor é gerada mediante inativação da COX, que é uma glicoproteína. Essa capacidade de inibição depende de alguns fatores como, a ligação a proteínas plasmáticas, a concentração plasmática, o fluxo sanguíneo cerebral, a concentração no líquido cefalorraquidiano e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. A dor que acompanha o processo inflamatório é resultado do aumento da síntese de prostaglandinas locais, e por esse motivo os anti-inflamatórios são eficientes no tratamento da dor na artrite, da dismenorreia, na dor de origem muscular e na dor de dente (LARINI, 2007).

Segundo Larini (2007), o hipotálamo que controla a temperatura do corpo humano, mantém o equilíbrio necessário entre a perda e a produção de calor. Uma consequência das agressões celulares normalmente ocasionada por infecções é a febre. Os AINES inibem a produção da PGE₂, que nas situações de febre a sua produção é estimulada, de modo que baixam a temperatura para níveis normais por elevação das perdas térmicas. Todavia, os AINES não cessam o efeito pirogênico da PGE₂, apenas impedem que o aumento da temperatura que é induzida pelas citocinas (ESTEVES *et al.*, 2001).

Os AINES tem ação periférica, diminuindo a biossíntese e liberação das prostaglandinas que sensibilizam os receptores da dor aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina. São classificados como analgésico fracos, sendo eficazes na dor leve e moderada. Sendo eficazes nas afecções que se relacionam a um aumento da síntese local de prostaglandinas, como na dor muscular (DELUCIA, 2004; RANG, 2008).

Os AINEs não seletivos apresentam efeitos colaterais que limitam a sua utilização, principalmente a médio e longo prazo em enfermidades reumáticas crônicas. Sérios transtornos gástricos e intestinais, e também insuficiência renal são exemplos de complicações causadas. Podemos citar como inibidores não seletivos da COX a Aspirina, quando usada em altas doses, o Piroxicam, Indometacina, Diclofenaco, Ibuprofeno e Nabumetona. A Aspirina quando usada em baixas doses é classificada como um inibidor seletivo da COX-1. A fim de reduzir a toxicidade e aumentar a aceitação desses medicamentos pelos pacientes, foram desenvolvidos medicamentos inibidores seletivos da COX-2, que são o Meloxicam, Etodolaco, Nimesulida e Salicilato. Dentre os inibidores altamente seletivos da COX-2 estão o Celecoxibe, Paracoxibe, Etoricoxibe e Lumiracoxibe (MONTEIRO, 2008).

4. NIMESULIDA

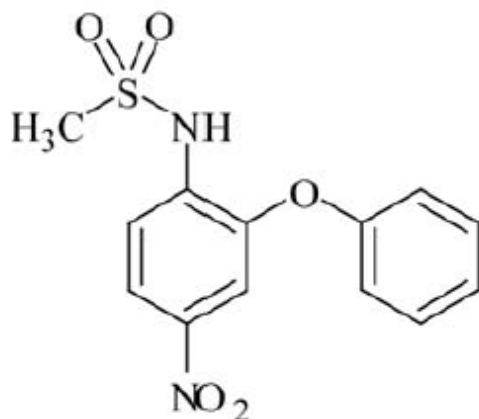
Dentre os AINES, dispomos da nimesulida que é um fármaco sintético. Foi desenvolvida em 1960 por George Moore, por Karl Swingle e por Bob Scherrer e seus colaboradores nos Laboratórios Riker (Califórnia, EUA), como componente de um programa de desenvolvimento de novos fármacos. Quimicamente, refere-se de um anti-inflamatório ácido, com um pH entre 6,4 e 6,8, e seu ponto de ebulição varia entre 147-148 °C. A sua forma molecular é $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ e apresenta um peso molecular de 308.30978 g/mol. Devido a insolubilidade em sistemas aquosos e por apresentar baixa solubilidade de 0,01 mg/ml, dificulta as formulações farmacêuticas orais e injetáveis conduzindo a uma biodisponibilidade mudável (MANGAS, 2011).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a nimesulida é um pó amarelo pálido, inodoro, cristalino, levemente untuoso ao tato e não higroscópico. Facilmente solúvel em etanol e metanol, praticamente insolúvel em água, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida. É solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e insolúvel em soluções ácidas. Apresenta faixa de fusão de 143,3 °C a 144,5 °C.

Em 1975 surgiu o primeiro relatório a respeito das propriedades farmacodinâmicas deste AINE. O qual relatava uma elevada atividade inflamatória, analgésica e antipirética, representando uma baixa toxicidade, um elevado índice terapêutico com uma incidência moderada de efeitos gástricos. Devido à potência anti-inflamatória e ao perfil de segurança terapêutico, este fármaco é uma alquilssulfonamida, classificada como protótipo da classe das

metassulfonamidas (TEIXEIRA, 2009). A estrutura química da nimesulida está mostrada na figura 1.

Figura 1 – Estrutura química da Nimesulida.



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010).

Além de possuir uma ação rápida é bem absorvida quando administrada por via oral. Depois uma única dose de 100 mg, é alcançado o pico de concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) no plasma de 3 a 4 ml/L em cerca de duas horas. A ação farmacológica aparece de 30 a 60 minutos após a administração do fármaco. Em outro estudo realizou-se a administração de 200 mg de nimesulida sob a forma de comprimido constatou-se que 50-70 % da dose administrada foi absorvida pelo trato gastrointestinal e entrou na circulação sistêmica antes de ser excretada na urina. A absorção ocorre 40 % no estômago e na porção proximal do intestino delgado e cerca de 50 % da dose é absorvida na porção distal do intestino delgado. A absorção no cólon é mínima. Porém a absorção por via oral pode vir a ser limitada pela dissolução, pois a nimesulida pertence à categoria II, que dispõe de baixa solubilidade e alta permeabilidade (MANGAS, 2011).

A distribuição da nimesulida no organismo é um processo rápido. Esse fármaco liga-se até 97,5 % às proteínas plasmáticas. A nimesulida é biotransformada no fígado por meio das isoenzimas do citocromo P450 e tem como principal metabolito a 4-hidroxi-nimesulida. O tempo de semivida ($t_{1/2}$) da nimesulida é em torno de 3,2 e 6 horas. O tempo que corre até o surgimento do metabolito principal na circulação é curto, cerca de 48 minutos. A sua constante de formação é abaixo à constante de absorção da nimesulida (TEIXEIRA, 2009).

A nimesulida é principalmente eliminada via transformação metabólica. Este princípio ativo é excretado cerca de 50,5-62,5 % da dose administrada, pelo via urinária, havendo também excreção fecal, cerca de 17,9-36,2 % da dose. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas vista sob a forma de glucoronato (INFARMED, 2010).

A inibição da COX-2 constitui o mecanismo de ação da nimesulida, o qual resulta de uma interação do grupamento sulfonamida da molécula do fármaco com um resíduo de arginina em uma cavidade hidrofílica da enzima. O conjunto de ações que podem ser vantajosas no controle da dor, da febre e do processo inflamatório, é através da inibição do metabolismo do ácido araquidônico, especialmente a formação de prostaglandinas pela COX-2 e leucotrienos, da inibição da produção e da atividade das citocinas pró-inflamatórias, da inibição da ativação do sistema complemento, da inibição do recrutamento e ativação de leucócitos nos locais da inflamação, da inibição da liberação de histamina e de outros mediadores, como o fator de ativação plaquetária, por parte das células basófilas e mastócitos (MANGAS, 2011).

A nimesulida deve ser ministrada durante o menor período de tempo possível e é aconselhável administrar após as refeições. Se tratando da posologia para um adulto, a nimesulida deve ser usada de 12 em 12 horas, por via oral na dose de 100 mg, após as principais refeições. A posologia mantém-se em relação aos idosos e adolescentes (de 12 a 18 anos), sem necessidade de alteração da dose normal. Quanto às crianças com menos de 12 anos não devem tomar medicamentos contendo nimesulida, pois está contra indicado devido ao risco da síndrome de Reye. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico (depuração da creatinina de 30-80 ml/min), em relação aos casos de insuficiência renal grave o uso de nimesulida está contra indicado (depuração da creatinina <30 ml/min). O uso é contra indicado em doentes que sofrem de insuficiência hepática (TEIXEIRA, 2009).

Doentes tratados com nimesulida e varfarina ou anticoagulantes similares, ou ácido acetilsalicílico, têm um aumento do risco de complicações hemorrágicas. Devido a isto, esta associação não é recomendada e está contraindicada em doentes com modificações graves da coagulação. Se a associação não puder ser evitada, deve ser feita uma monitorização rigorosa da atividade anticoagulante (INFARMED, 2010).

Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio e reduz a resposta ao diurético. A administração concomitante de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição da AUC, cerca de 20 %, e da excreção cumulativa da furosemida, sem afetar a sua depuração renal (MANGAS, 2011).

Os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensivos. A coadministração de um IECA e agentes inibidores da ciclooxigenase, em doentes com função renal diminuída, podem ter como consequência à

progressão da deterioração da função renal, acarretando a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Há necessidade de observar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente durante o tratamento (INFARMED, 2010)

Se a nimesulida for prescrita em doentes que fazem tratamento com lítio, os níveis de lítio deverão ser controlados. A nimesulida inibe o CYP2C9 e, por conseguinte as concentrações plasmáticas dos medicamentos que são substratos desta enzima podem elevar quando a nimesulida é usada simultaneamente. Diminui a eliminação do lítio, com a consequente elevação dos níveis plasmáticos e aumenta a toxicidade do lítio. Recomenda-se precaução se a nimesulida for administrada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem elevar e ocasionar um aumento da sua toxicidade. Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, a nimesulida pode aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas. E também a administração concomitante de nimesulida e corticosteróides aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (INFARMED, 2010).

5. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Existem, hoje, em comercialização no Brasil, mais de dezoito mil apresentações de medicamentos, deste total 70 % são similares. No entanto, as formas sólidas são as que mais demonstram problemas de biodisponibilidade, visto que implicam em uma série de processos farmacêuticos, que, se não forem apropriados, podem afetar a desintegração e dissolução do fármaco, bloqueando, assim, a liberação e absorção da substância ativa. A ação terapêutica não depende apenas da ação intrínseca do fármaco, mas, basicamente, da formulação e forma farmacêutica. A equivalência farmacêutica de dois medicamentos se associa à confirmação de que os dois possuem o mesmo princípio ativo (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser qualificado por meio de testes *in vitro* (BORTOLUZZI, 2016).

Todos os testes de Equivalência Farmacêutica (RDC 31/10) devem ser realizados em laboratórios da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) certificados pela ANVISA. O estudo de equivalência farmacêutica é utilizado em casos de pré-registro, no qual são analisados os mesmos lotes que serão avaliados pela bioequivalência (ALVES, 2012).

A validação da eficácia e segurança do medicamento genérico se dá pela comparação de equivalência terapêutica com o medicamento de referência, por meio de testes de

equivalência farmacêutica (teste “*in vitro*”) e estudo de bioequivalência (teste “*in vivo*”) validados. O medicamento de referência e o medicamento teste vão ser farmaceuticamente equivalentes apenas se apresentarem substância ativa igual e na mesma forma farmacêutica, se os critérios forem idênticos ou comparáveis e se foram administrados pela mesma via. Contudo, equivalência farmacêutica não necessariamente gera equivalência terapêutica, tendo em vista que as diferenças nos excipientes e/ou no processo de fabricação podem guiar a diferenças no desempenho do fármaco. Serão bioequivalentes, se farmaceuticamente equivalentes e se suas biodisponibilidades depois da administração, na mesma dose molar, forem similares em tal grau que seus efeitos sejam sobretudo os mesmos quando estudados sob um mesmo experimento (MASTROIANNI, 2011).

6. REFERÊNCIAS

- ALVES, M. C. Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 487-492, 2012.
- AUTERI, A.; BLARDI, P.; BRUNI, F.; DI RENZO, M.; PASQUI, A. L.; SALETTI, M.; VERZURI, M. S.; SCARICABORIZZI, I.; VARGIU, G.; DI PERRI, T. Clinical study on pharmacological interaction between nimesulide and warfarine. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.** v. 11, p. 267 - 270, 1991.
- BERMUDEZ, J.A. Indústria farmacêutica, estado e sociedade. **Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos**, São Paulo: Hucitec. 1995.
- BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Revista Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 8, n. 1, p. 21 - 38, 2016.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Registro de medicamentos genéricos, novos e similares: tecnologia farmacêutica**. 6. ed. Brasília: ANVISA; 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/418522>
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5 ed. 2010.
- BRASIL. Leis decretos, etc. **Resolução nº 10, de 2 de Janeiro de 2001**. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de Janeiro. 2001. Seção 1. **A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos**. 2001.
- BERNAREGGI, A. **Clinical pharmacokinetic of nimesulide**. Clin. 1998, Pharmacokinetic. 35:247-274.
- BRITO, A.C.F., PONTES, D.L. **A Indústria Farmacêutica**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2009.
- DELUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO, R.M, **Farmacologia Integrada. Analgésicos, Antipiréticos e Antiinflamatórios**. Revinter, 2ª edição. 2004.
- ESTEVES, A.; MOTA, A., MATIAS, A., SEBASTIÃO, A., TEIXEIRA, A., GOUVEIA, A. **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas – Fármacos Anti-inflamatórios e analgésicos**. Junho, 2001. Porto Editora.
- FERNANDES, T.R.P. **Desenvolvimento farmacotécnico e validação de metodologia analítica para comprimidos revestidos á base de diclofenaco de potássio**. Dissertação de Mestrado - Universidade federal de Pernambuco, 2003.
- FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, v.6, n.1, p.14-24, 2009.
- FERST, G. C. **Análise da Indústria Farmacêutica no Brasil: Surgimento e Desenvolvimento da Indústria Nacional**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2013.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GRAHAME SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. **Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia**. 3.ed., 83 p. Rio de Janeiro: Nova Guanabara , 2004.

GRETZER, B.; EHRLICH, K.; MARICIC, N.; LAMBRECHT, N.; RESPONDEK, M.; PESKAR, B.; **Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach**. Br. J. Pharmacol. 123:927-935. 1998.

ISSE, K.F. **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento**. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2011.

KLAUMANN, P.R.; SILLAS, T. **Pathophysiology of pain**. Arch. Vet. Sci. 2008, 13, 1–12.

KESIC, D. **Strategic analysis of the world pharmaceutical industry**. Management 2009; 14:59-76.

LAGES, A. S.; ROMEIRO, N. C.; FRAGA, C. A. M; BARREIRO, E. J.; **Química Nova**. 1998, 21, 761.

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos. Fármacos analgésicos e antiinflamatórios**. Artmed. 2007.

LIMA, J. S.; REZA, D. L.; TEIXEIRA, S.; COSTA, C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, v.16, n.4, p.225-233, 2003.

LIRA, L.M. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta**. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

MANGAS, Jónatas Miguel Borralho. **Análise de medicamentos perigosos vendidos em Portugal: a controvérsia da nimesulida**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior. 2011.

MASSUD FILHO, J. **Medicina farmacêutica: conceitos e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MASTROIANNI, P. C.; LUCCHETTA, R. C. Regulamentação sanitária de medicamentos. **Revista De Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011.

NOGUEIRA, B. S. **Estudo do setor da indústria farmacêutica**. São Paulo: Lafis Consultoria, 2010.

OLIVEIRA, M. **O impacto das importações no setor produtivo químico-farmacêutico do Brasil**. Rio de Janeiro: Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades, 2003.

PEIXOTO, M. M.; JÚNIOR, F. S. A.; SANTOS, C. A. A.; JÚNIOR, E. C. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril dispensados em Feira De Santana – Ba. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69 – 73, 2005.

PIEL, G.; PIROTTE, I.; DELNEUVILLE, I.; NEVEN, P.; LLABRES, G.; DELARGE, J.; DELATTRE, L. Study of the influence of both cyclodextrina and L-lysina on the aqueous solubility of nimesulida: isolation and characterization of nimesulide – L-lysine – cyclodextrin complexes. **J. Pharm. Sci.** v. 86, p. 475 - 480.

PIMENTEL, L. C. F.; CHAVES, C. R.; FREIRE, L. A. A.; AFONSO, J. C. O inacreditável emprego de produtos naturais químicos perigosos no passado. **Revista Química Nova**. Rio de Janeiro, v. 29, n. 5, p. 1138 - 1149, 2006.

RABASSEDA, X. Safety profile of nimesulide: Tem years of clinical experience. **Drugs of today**, Barcelona, v. 33, n. 1, p. 41-50, 1997.

RCM Nimed 100 mg, APROVADO EM 02-12-2010 **INFARMED**.

REIS, D. B. **Estudo de Equivalência Farmacêutica**. Faculdade Anhanguera de Campinas, 2013.

QUEIROZ, M. F.; BARBOSA, M. H.; LEMOS, R. C. A.; RIBEIRO, B. F., RIBEIRO, J. B.; ANDRADE, E. V.; SILVA, Q. C. G.; SILVA, K. F. N. Qualidade de vida de vida de portadores de dor crônica atendidos em clinica multiprofissional. **Revista de enfermagem e atenção à Saúde**. 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores**. Churchill Livingstone, 6ª edição, 2008.

ROLIM, C. M.B. **Bioequivalência de comprimidos de nimesulida do mercado nacional**. 2001. p. 144. Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

RUELA, A.L.M.; ARAÚJO, M.B.; PEREIRA, G.R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Quim. Nova**, v. 32, n. 1, p. 165 - 168, 2009.

RUMEL, D.; CHINCHILLA, I. N.; NEVES, E.R.Z. Aspectos Legislativos da Regulamentação de Medicamentos. **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo v. 7 n.1/2/3 p. 183 - 194, 2006.

SANTOS, B. W. L. **Estudo da qualidade fisico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. Dissertação de Mestrado - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

SCHMASSMANN, A.; PESKAR, B. M., STETTLER, C.; NETZER, P.; STROFF, T.; FLOGERZI, B.; HALTER, F. Effects of inhibition of prostaglandin endoperodixe synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcers in rats. **Br. J. Pharmacol.** v.123 p. 795 - 804. 1998

SEVALHO, G. Farmacovigilância: Bases históricas, conceituais e operacionais. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1.ed. São Paulo: Atheneu, p.109. 2001.

SIMCH, F. H. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica**. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2013.

SIMÕES, Igor. A guerra das patentes farmacêuticas. **Revista Jus Navigandi**, ISSN 1518-4862, Teresina, ano 20, n. 4332, 12 maio 2015. Disponível em: <<https://jus.com.br/artigos/32880>>. Acesso em: 17 abr. 2018

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**. V. 16, p. 9 – 10. 1999.

TEIXEIRA, R. S. **Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da Farmácia Comunitária**. 2009. 66f. Monografia de bacharel em Ciências Farmacêuticas. Porto, Universidade de Fernando Pessoa, Portugal. 2009.

VALDUGA, C. J. A indústria farmacêutica: uma breve história. **Revista Pesquisa Inovação Farmacêutica**, São Paulo, v. 1, n.1, p. 40 - 52, 2009.

VALENTE, B. R. et al. Estudo comparativo dos perfis de dissolução de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 3, p. 01 - 10, 2013.

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE NIMESULIDA
COMERCIALIZADOS NO BRASIL**

BERTUZZI, Adielly^{1*}, RUTKAUSKIS, João Ricardo².

¹ Acadêmica do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Curso de Farmácia.

² Docente do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Curso de Farmácia.

Autor Correspondente*: Adielly Bertuzzi. E-mail: adiellybertuzzi@hotmail.com. Endereço:
Rua Minas Gerais, 1061, Bairro Centro, Santa Helena/PR. CEP: 85892-000.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo principal comparar, mediante ao estudo de equivalência farmacêutica, cinco medicamentos contendo nimesulida 100 mg. As análises foram realizadas em conformidade com a metodologia da nimesulida comprimidos, descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Os perfis de dissolução dos comprimidos foram comparados estatisticamente com a utilização dos fatores de diferença e semelhança (f_1 e f_2). Todas as amostras apresentaram características físico-químicas de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Todos os medicamentos apresentaram valores de dissolução de mais de 85 % dentro do tempo de 45 minutos. Com exceção de G2 ($f_1 = 19,134$ e $f_2 = 35,739$) e de S ($f_2 = 49,763$) os produtos apresentaram perfis de dissolução similares a R. Portanto, dois de quatro medicamentos analisados foram classificados equivalentes farmacêuticos (G1 e G3), sendo aprovados.

Unitermos: nimesulida; anti-inflamatório; equivalência farmacêutica.

ABSTRACT

The objective of this work was to compare, through the pharmaceutical equivalence study, five drugs containing 100 mg of nimesulide. The analyzes were performed according to the methodology for nimesulide tablets, described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The tablets dissolution profiles were compared statistically with the application of difference and similarity factors (f_1 and f_2). All samples showed physicochemical characteristics recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. All drugs exhibited dissolution values greater than 85% before 45 minutes. Exception samples G2 ($f_1 = 19,134$ and $f_2 = 35,739$) and S ($f_2 = 49,763$), the products presented dissolution profiles similar to R. Therefore, two of four drugs analyzed were considered pharmaceutical equivalents (G1 and G3) and approved.

Keywords: Nimesulide; anti-inflammatory; pharmaceutical equivalence.

INTRODUÇÃO

A nimesulida é classificada como anti-inflamatório não esterooidal inibidor da enzima ciclooxigenase-2, que também apresenta efeito antipirético e analgésico. É indicada para o tratamento de distúrbios inflamatórios de origem osteoarticular e musculoesquelética, sendo muito prescrita por médicos e dentistas (Ruela, 2009). A nimesulida foi primeiramente autorizada e vendida na Itália em 1985 e está acessível hoje em mais de 50 países. É um fármaco de solubilidade aquosa baixa e alta permeabilidade, nesse caso, a dissolução é a fase limitante na sua absorção. No Brasil é amplamente comercializado em diferentes formas farmacêuticas, principalmente formas sólidas de administração oral, como medicamentos similares, genéricos e de referência (Santos, 2014).

Existe uma grande preocupação por parte dos pacientes em conhecer se medicamentos genéricos e similares apresentam a mesma eficácia terapêutica em relação ao medicamento de referência. Considerando essa preocupação, as análises da qualidade para medicamentos são de extrema relevância, uma vez que garantem a qualidade dos medicamentos produzidos no Brasil e dessa forma oferecem produtos com segurança e eficácia apropriadas aos pacientes (Gil, 2010), identificando possíveis desvios de qualidade e evitando riscos à saúde da população (Pugens; Donaduzzi & Melo, 2008).

A regulamentação da Lei dos Genéricos, Lei 9787/1999, por meio da Resolução 391/1999, possibilitou, a introdução de conceitos nunca antes empregados para o registro de um medicamento no Brasil. Tendo como exemplo a equivalência farmacêutica (evidenciada por ensaios *in vitro*) e a bioequivalência (evidenciada por ensaios *in vivo*) (Brasil, 1999).

A regulamentação inicial dos medicamentos genéricos e similares deu-se a partir da emissão da RDC 133/2003, que normatiza o registro dos similares e torna obrigatório o cumprimento das exigências de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa (Novaretti; Quitério & Piscopo, 2014). Desta forma, a equivalência farmacêutica assegura a

intercambialidade entre um medicamento em análise e seu relativo medicamento de referência. Relaciona-se à comprovação *in vitro* de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (Pugens; Donaduzzi & Melo, 2008).

Por ser um anti-inflamatório bastante comercializado, o objetivo do presente estudo foi realizar as análises físico-químicas para as marcas de genéricos mais comercializadas no mercado nacional, fabricantes de comprimidos de nimesulida 100 mg e realizar a equivalência entre medicamentos genéricos, similar e de referência.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas amostras de comprimidos contendo 100 mg de nimesulida de cinco laboratórios farmacêuticos, adquiridos em uma farmácia de dispensação do município de Cascavel/PR, em quantidade suficiente para realização dos testes em triplicata, todas dentro do prazo de validade e com o mesmo lote de fabricação.

A escolha dos fabricantes de genéricos foi baseada no ranking de faturamento no período de janeiro a março de 2015, divulgado pelo website da Revista EXAME. Os dados são de um levantamento feito pela IMS Health sob encomenda da Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (PróGenéricos). O medicamento similar foi selecionado de maneira eletiva e o medicamento de referência está disponível na Lista de Medicamentos de Referência elaborada pela ANVISA.

As análises físico-químicas das amostras foram realizadas no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Bioquímica e Química do Centro Universitário Assis Gurgacz. Seguindo metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) para comprimidos de Nimesulida. Foram realizados os testes de determinação de peso, desintegração, dureza, friabilidade, uniformidade de doses unitárias, doseamento e perfil de dissolução. As amostras foram identificadas como medicamento de referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), genérico 3 (G3) e o similar (S).

Para a realização das análises foram utilizados os seguintes equipamentos: Balança analítica (Gehaka - AG200 - Classe I), Dissolutor (Nova Ética, modelo 299), Durômetro (Nova Ética, modelo 298 - AT), Desintegrador (Electrolab, modelo ED - 2L), Espectrofotômetro (Gehaka, modelo UV - 340G) e Friabilômetro (Electrolab, modelo EF - 1W). Foram utilizadas cubetas de quartzo para as leituras em espectrofotômetro e a substância química de referência utilizada foi a Nimesulida (lote fabricante: ALNMS3961216). Utilizou-se também os seguintes reagentes: Fosfato de potássio monobásico anidro, Hidróxido de

sódio e Tween 80. Em relação ao perfil de dissolução, a curva de calibração foi construída empregando padrões de nimesulida nas concentrações de 0,0005 %, 0,0010 %, 0,0015 %, 0,0020 % e 0,0025 % (p/v). O teste de dissolução foi realizado utilizando o dispositivo de pás, a 75 rpm durante 45 minutos, retirando-se alíquotas do meio de dissolução nos tempos 5, 10, 15, 30 e 45 minutos, usando como meio de dissolução Tampão Fosfato de Potássio pH 7,4 com Polissorbato 80 a 2 % (v/v). Em seguida, filtrou-se e diluiu-se as amostras até concentração adequada para leitura das absorvâncias em espectrofotômetro UV a 392 nm.

A partir dos resultados foram calculados desvios padrão e coeficiente de variação para cada uma das análises. Os valores obtidos foram comparados por análise estatística de variância (ANOVA) a 5 % de significância utilizando software Past 3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir encontra-se a Tabela I com os valores de peso médio do medicamento de referência (R), genéricos (G1, G2 e G3) e do similar (S).

TABELA I - Pesos médios das formulações de comprimidos de nimesulida 100 mg.

Amostras	Peso médio (mg)	Desvio Padrão (S)	Coefficiente de Variação (CV) (%)
R	404,13	$\pm 2,374$	0,58
G1	403,35	$\pm 5,265$	1,30
G2	394,78	$\pm 9,248$	2,34
G3	397,05	$\pm 6,536$	1,64
S	406,04	$\pm 5,455$	1,34

Em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (2010), o limite de variação para o teste de peso médio de comprimidos revestidos ou não revestidos com peso maior que 250 mg é de $\pm 5,0 \%$, não sendo permitido tolerar mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Quanto menores os resultados do coeficiente de variação, entre os pesos dos vinte comprimidos testados, melhor o resultado, pois indicam que houve a homogeneidade dos pós na etapa de produção, além de boa fluidez dos pós durante a compressão (Ferreira, 2013). Dessa maneira, os resultados obtidos apontam que todos os produtos estão de acordo especificações farmacopéicas.

Sendo assim, podemos assegurar que a avaliação de peso médio é uma etapa extremamente importante, pois permite verificar se existe conformidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos diferentes podem possuir teores de ativos diferentes também. Dessa forma, os comprimidos que possuem pesos superiores podem resultar em toxicidade e comprimidos com peso inferiores podem prejudicar o efeito terapêutico e a aceitabilidade pelo paciente (Peixoto *et al*, 2005; Köhler, 2009).

A Tabela II apresentada a seguir representa os valores obtidos na análise de dureza do medicamento referência, dos genéricos e similar.

TABELA II - Valores de dureza das amostras de nimesulida 100 mg.

Amostras	Média (KgF)	Desvio Padrão (S) (KgF)	Coefficiente de Variação (CV) (%)
R	5,01	$\pm 0,59339$	11,84
G1	6,57	$\pm 0,83006$	12,63
G2	11,1	$\pm 1,67597$	15,09
G3	6,13	$\pm 1,453$	1,45
S	7,73	$\pm 1,53916$	1,53

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o teste de dureza permite definir a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, por se tratar de um teste indicativo o mesmo se aplica, principalmente a comprimidos não revestidos. A Farmacopeia Brasileira de 1988 cita que os comprimidos devem apresentar dureza mínima de 3 KgF ou 30 N. Em relação aos comprimidos de nimesulida, todas as amostras analisadas apresentaram valores de dureza em conformidade com o estabelecido.

Bueno, Weber & Moreira (2010), avaliaram quatro especialidades farmacêuticas de hidroclorotiazida 25 mg, sendo o medicamento de referência, um genérico e dois similares. O similar comercializado em drogarias da cidade e o medicamento de referência apresentaram dureza inadequada.

Segundo Gil (2010), a resistência dos comprimidos está diretamente relacionada à estabilidade física das formas farmacêuticas sólidas por compressão. O fato dos comprimidos apresentarem dureza inferior ao mínimo exigido pode fazer com que os mesmos se quebrem e soltem lascas facilmente, influenciando na uniformidade de doses unitárias, na friabilidade e consequentemente nos ensaios de desintegração e dissolução, comprometendo sua eficácia (Bueno, Weber & Moreira, 2010).

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de um aparelho específico. No entanto, são considerados

aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5 % (Farmacopeia Brasileira, 2010). Os dados obtidos para friabilidade das amostras R, G1, G2, G3 e S são respectivamente 0,20 %, 0,10 %, 0,18 %, 0,22 % e 0,37 %. Foi possível verificar que o medicamento similar (S) apresentou maior porcentagem de perda de massa, 0,37 %, no entanto teve seu resultado em conformidade com o preconizado, assim como todas as outras amostras testadas.

Segundo Aulton (2005) a triagem de excipientes e de processos para a produção dos comprimidos influencia diretamente nas propriedades como dureza, friabilidade, desintegração e dissolução do fármaco. Martinello (2015) desenvolveu comprimidos de Paracetamol 500 mg através do método de compressão direta, com os resultados obtidos observou que das 18 formulações testadas apenas 2 apresentaram valores de friabilidade em conformidade com a Farmacopeia Brasileira. Os demais resultados variaram de 1,55 % a 24,53 % de perda. Se houver quantidades insuficientes de aglutinantes e quantidades em excesso de lubrificantes em uma formulação, podem resultar em comprimidos menos duros e mais friáveis. Diante disso, os valores altos da friabilidade, podem acarretar em perda do princípio ativo, comprometendo assim a eficácia terapêutica do medicamento (Aulton, 2005).

Abaixo encontra-se a Tabela III com os dados obtidos na análise de desintegração das amostras de comprimidos de Nimesulida.

TABELA III - Resultados do tempo de desintegração dos comprimidos de Nimesulida 100 mg expressos em minutos e segundos ('min ''seg).

Amostras	Tempo de desintegração
R	42''
G1	2'
G2	4' 18''
G3	3' 30''
S	1'

Conforme a Farmacopeia Brasileira (2010), o teste de desintegração permite verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado, esse tempo é

estipulado em 30 minutos. O produto R foi, dentre os comprimidos analisados, o que teve menor tempo de desintegração e o produto G2 apresentou maior tempo de desintegração. Diante dos resultados, verificou-se que todos os comprimidos estão aprovados, pois se desintegraram dentro do tempo especificado pela monografia.

Matsutani & Brazier (2016) realizaram um estudo comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500 mg produzidos na Universidade de Mogi das Cruzes, e o medicamento de referência Aspirina 500 mg. Os comprimidos de AAS teste foram reprovados no teste de desintegração, pois não se desintegraram no tempo preconizado, que é de cinco minutos. Para que ocorra a desintegração do comprimido é necessária a escolha do método ideal para produção assim como a escolha correta dos seus excipientes. Com isso, Aulton (2005) conclui que, a desintegração afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. É uma propriedade influenciada por diversos fatores, tais como as concentrações de aglutinantes, lubrificantes e talcos utilizados na formulação.

Os dados obtidos na análise de doseamento das amostras de comprimidos de Nimesulida encontram-se descritas na Tabela IV.

TABELA IV - Valores de doseamento de Nimesulida 100 mg nos comprimidos.

	Média (%)	Desvio Padrão (S) (%)	Coefficiente de Variação (CV) (%)
R	98,35	1,55	1,58
G1	101,40	2,11	2,08
G2	97,68	2,68	2,74
G3	104,78	1,75	1,67
S	100,72	1,01	1,01

Considerando que o doseamento da nimesulida pode variar entre 95 % a 105 %, verificou que as amostras analisadas estão em conformidade com o estabelecido, sendo aprovadas neste teste. Em seu trabalho, Bianchin *et al*, (2012), avaliaram a qualidade de comprimidos de Enalapril 10 mg e Propanolol 40 mg, cinco lotes estavam irregulares no aspecto visual, peso médio, friabilidade e teor de princípio ativo. No teste de doseamento duas

amostras de Propanolol foram reprovadas por apresentarem teor de princípio ativo abaixo do preconizado.

O doseamento tem como objetivo, avaliar se a quantidade expressa de princípio ativo no medicamento está dentro ou fora das especificações. Quando os teores de princípio ativo não estão em conformidade, podem causar problemas ao paciente que está fazendo uso do medicamento, como a ineficácia terapêutica se a dose for muito baixa ou até possíveis casos de intoxicação por dose exagerada (Alves *et al*, 2012).

A Tabela V descreve os valores obtidos no teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de comprimidos de Nimesulida.

TABELA V - Valores de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de Nimesulida 100 mg.

Amostra	R (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	S (%)
1	98,05	100,53	95,6	102,21	100
2	99,48	103,07	96,76	107,1	102,43
3	98	102,18	98,87	106,84	100,75
4	97,21	101,98	95,48	104,71	101,78
5	97,52	100,71	100,85	100,5	101,78
6	99,02	99,34	97,75	102,47	101,3
7	97,71	101,32	98,87	105,13	100,33
8	99,55	102,08	95,16	106,71	101,35
9	98,03	101,09	98	105,08	99,72
10	98,78	101,45	99,28	106,66	101,18
Média	98,33	101,37	97,66	104,74	101,06
Coefficiente de Variação (%)	0,83	1,02	1,92	0,57	0,84
Valor de Aceitação (VA)	2,13	2,49	5,35	8,73	2,04

De maneira a assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do princípio ativo semelhante da quantidade declarada. Sendo assim, o teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificando se esta quantidade é uniforme nas unidades analisadas (Anvisa, 2010).

O lote mais homogêneo, ou seja, aquele que teve menor Valor de Aceitação (VA) foi o medicamento similar (S) e o lote com menor homogeneidade foi o medicamento genérico (G3). Todos os comprimidos analisados (Tabela VI) cumprem com o teste de uniformidade de doses unitárias, uma vez que o valor de aceitação não ultrapassou o valor de 15,0 (L1), conforme especificações da Farmacopeia Brasileira.

Em um estudo sobre a qualidade de comprimidos similares, genéricos e cápsulas magistrais realizado por Santos (2014), apenas uma amostra de cápsulas contendo nimesulida 100 mg, foi reprovada no teste de uniformidade de doses unitárias. O teste foi repetido com 30 cápsulas e o valor de aceitação foi de 19,7 estando maior que o valor preconizado.

O teste de uniformidade de doses unitárias e determinação de teor são de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, pois, os mesmos asseguram a quantidade de princípio ativo presente na formulação da forma farmacêutica a ser administrada ao paciente (Moisés, 2006).

As porcentagens de dissolução dos comprimidos em função do tempo são mostradas na Tabela VI.

TABELA VI – Valores da quantidade de nimesulida dissolvida em função do tempo.

Tempo (minutos)	R – CV (%)	G1 – CV (%)	G2 – CV (%)	G3 – CV (%)	S – CV (%)
5 min	79,81 – 4,68	69,19 – 4,89	52,04 – 8,77	70,96 – 7,84	63,53 – 4,35
10 min	81,32 – 5,68	76,45 – 4,61	54,69 – 3,64	72,91 – 6,58	75,38 – 2,23
15 min	88,98 – 6,02	80,16 – 7,47	60,35 – 4,46	79,45 – 5,07	80,87 – 1,76
30 min	95,19 – 5,12	88,83 – 5,11	88,12 – 7,58	88,12 – 2,61	81,75 – 3,02
45 min	98,73 – 3,23	94,31 – 5,58	99,09 – 1,43	99,44 – 1,85	90,95 – 5,46

O teste de dissolução é classificado como uma etapa importante para a avaliação da qualidade do medicamento, pois demonstra as diferenças na dissolução causada por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e as técnicas de fabricação empregadas. Determinando a

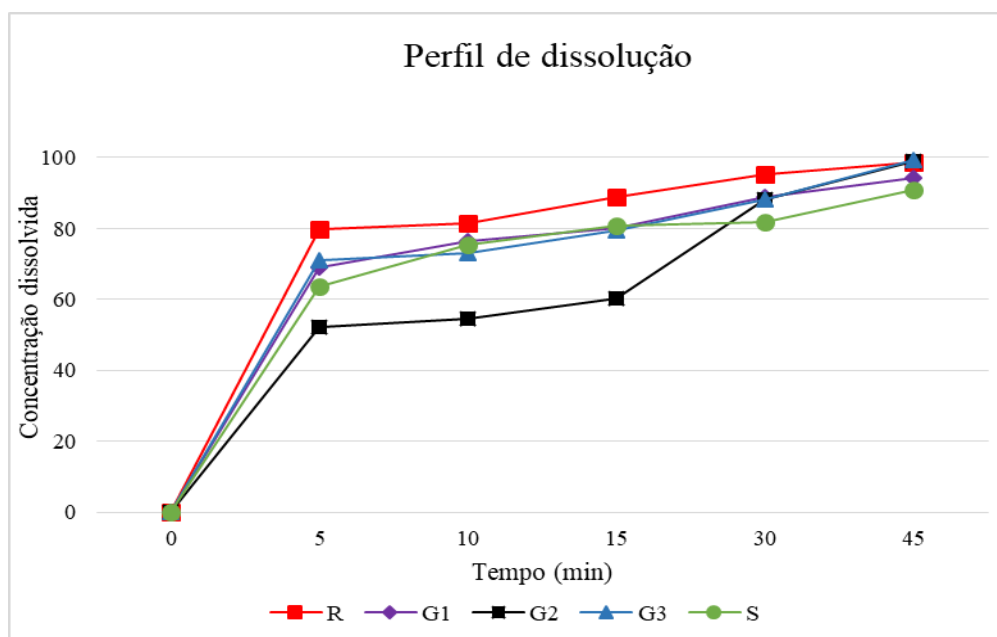
porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução (Alves, 2012). A Farmacopeia Brasileira (2010) estipula que não menos que 85 % da quantidade declarada de nimesulida, se dissolvem no tempo de 45 minutos.

Alves (2012) propõe que, o perfil de dissolução é obtido através da quantificação de fármaco dissolvido em várias amostras do meio de dissolução, coletadas em intervalos de tempo previamente estabelecidos. Com isso é possível determinar a porcentagem de fármaco dissolvido em cada um dos tempos. Segundo Santos (2014) o perfil de dissolução é um parâmetro importante na avaliação da qualidade de uma formulação, o qual permite analisar o comportamento do medicamento ao ser administrado no organismo, analisando como será a liberação do medicamento in vivo, sua absorção e biodisponibilidade para exercer a sua ação farmacológica.

Como a nimesulida é um fármaco de baixa solubilidade aquosa, formulações sólidas orais contendo esse princípio ativo devem escolher excipientes adequados que proporcionem sua dissolução e garantam sua biodisponibilidade e ação terapêutica adequada (Kubbingaa, 2014).

No gráfico I, é apresentado o perfil de dissolução para os comprimidos de Nimesulida.

Gráfico I - Representação do perfil de dissolução dos comprimidos de Nimesulida 100 mg.



Conforme o gráfico anterior, verifica-se que o medicamento de referência apresentou uma dissolução mais rápida, já o medicamento G2 apresentou uma dissolução mais lenta. Entretanto, todos os medicamentos apresentaram valores acima de 85 % no tempo de 45 minutos, estando dentro do especificado pela monografia.

Em um estudo realizado por Souza *et al.* (2006), os quais desenvolveram comprimidos de Mebendazol 100 mg e que foram submetidos ao teste de dissolução, obtiveram os seguintes valores para o teste: 88,82 %, 85,88 %, 79,05 %, 81,25 %, 70,23 % e 75 %. No entanto, a monografia do medicamento especifica que 80 % do princípio ativo deve dissolver-se em 120 minutos, em vista disso, verifica-se que apenas três amostras estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira.

Segundo Brum *et al.* (2012) a dissolução é um fator importantíssimo e que influencia diretamente na biodisponibilidade do fármaco. É sem dúvida, dentre os ensaios físico-químicos que se aplicam às formas sólidas, o de maior importância na avaliação da eficácia da forma farmacêutica de liberar seu princípio ativo. O fármaco apenas pode ser absorvido quando encontra-se dissolvido nos líquidos do trato gastrointestinal. Portanto, o aumento da absorção depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, estabelecendo, desse modo, um vínculo entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico. O estudo do perfil de dissolução é primordial para analisar a qualidade da formulação. O controle de qualidade deve estar sempre atuante de maneira a garantir segurança do produto final.

A comparação dos gráficos foi realizada pelo cálculo de F1, que demonstra a diferença entre os perfis de dissolução, e F2, que demonstra a semelhança destes perfis. A diferença calculada em F1 deve ficar entre 0 e 15, sendo que quanto mais próximo a 0 mais idênticas as dissoluções, e F2 deve ficar entre 50 e 100, sendo que quanto mais próximo de 100, maior a semelhança na dissolução dos comprimidos comparados (Possato *et al.*, 2016).

TABELA VII – Valores dos fatores de semelhança (f2) e diferença (f1).

Produto comparado com R	Fator (F1)	Fator (F2)
G1	7,898	58,274
G2	19,134	35,739
G3	6,869	59,129
S	11,610	49,763

De acordo com Santos (2014), dois perfis de dissolução são considerados similares quando os valores de f1 e f2 estão de acordo com o estabelecido. Na Tabela VII é possível observar que os resultados obtidos das amostras G1 e G3 apresentaram f1 e f2 semelhantes ao de referência, sendo f1 menor que 15 e f2 maior que 50, portanto possuem perfil de dissolução semelhantes. Já a amostra G2 apresentou f1 maior que 15 e f2 menor que 50 enquanto a amostra S apresentou f1 menor que 15, porém o f2 foi de 49,763 sendo menor que 50, essas duas amostras não apresentaram perfil de dissolução semelhantes.

CONCLUSÃO

Concluimos que, a diferença na dissolução dos comprimidos é uma característica ligada diretamente à sua ação, se o comprimido não se dissolver ou se tiver uma dissolução rápida, pode não ocorrer o efeito farmacológico esperado, ou ainda se tornar tóxico ao organismo, respectivamente. De acordo com os resultados obtidos todos os comprimidos analisados se encontram dentro das especificações previstas pelos compêndios oficiais quanto às características físico-químicas. Em relação à comparação dos perfis de dissolução realizada, os resultados obtidos para o fator de diferença e fator de semelhança demonstraram que as amostras G2 e S não apresentam perfil de dissolução semelhante ao de referência. Consequentemente, não são equivalentes ao medicamento de referência.

REFERÊNCIAS

- ALVES, M. C.; POLONINI, H. C.; VAZ U. P.; FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F. Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste perfil de dissolução. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 93, n. 4, p. 487 – 492, 2012.
- AULTON, E. M. **Delineamento de formas farmacêuticas** 2ª ed. 2005.
- BIANCHIN, M. D.; BLATT, C. R.; SOARES, A. S. S.; GUERREIRO, I. C. K. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril ditribuidos no Sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 491 - 498, 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.
- BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; JÚNIOR, F. R. P.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373 - 378, 2012.
- BUENO C. S.; WEBER D.; MOREIRA A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Revista Brasileira Ciências Farmacêutica**, v. 91, n. 3, p. 126 – 32, 2011.
- Farmacopeia Brasileira**. 4ª edição: Volume I. Brasília, 1988
- Farmacopeia Brasileira**. 5ª edição: Volume I. Brasília, 2010.
- Farmacopeia Brasileira**. 5ª edição: Volume II. Brasília, 2010.
- FERREIRA, V. L. O. **Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada**. 2013. 193 f. Dissertação de Mestrado - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2013.
- GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- KOHLER, L. F; NASCIMENTO, H. D; SCHWENGBER, E. L. L; BANDEIRA, Z. M. P; PAZIN, G. V.; MACHADO, S.R.P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 90, n. 4, p. 309 – 315, 2009.
- KUBBINGAA, M.; MOGHANI, L.; LANGGUTH, P. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Bilthoven, v. 61, p. 27-31, 2014.
- MOISÉS, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos & Medicamentos**. São Paulo, v. 7, n. 38 , p. 38-46, jan. /fev. 2006.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg por compressão direta utilizando planejamento estatístico de mistura**. 2005. 134f. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

MATSUTANI, G. C.; BRAZIER, E. S. Estudo comparativo entre comprimidos teste de Ácido Acetilsalicílico 500 mg com o medicamento referência Aspirina® 500 mg. **Revista Científica UMC**, v. 1, n. 1, 2016.

NOVARETTI, M. C. Z.; QUITÉRIO, L. M.; PISCOPO, M. R.. **Desafios na Gestão de Medicamentos Genéricos no Brasil: da Produção ao Mercado Consumidor**. Em: XXXVIII Encontro de Pós-Graduação em Administração - XXXVIII ENANPAD, v. 1, p. 1-16, 2014.

PEIXOTO, M. M; JÚNIOR, F. S. A.; SANTOS, C. A. A.; JÚNIOR, E. C. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril dispensados em Feira De Santana – Ba. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69 – 73, 2005.

POSSATO, J. C. Avaliação da Equivalência Farmacêutica em comprimidos de hidroclorotiazida fabricados por compressão direta e granulação via úmida. **Inova Saúde**, v. 5, n. 2, p. 185 - 197, 2016.

PUGENS A. M.; DONADUZZI C. M.; MELO E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica Farmacêutica**, v. 5, n. 1, p. 32 – 45, 2008.

RUELA, A. L. M.; ARAÚJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Revista Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 165 - 168, 2009.

SANTOS, B. W. L. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS /
BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

1. Estrutura dos originais

1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente

modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

3. Informações adicionais

3.1 Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (em itálico)

3.2 Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

3.3 Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.