



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM 5 MG
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

CASCAVEL

2019

DAIANE CRISTINE ELSENBACH

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM 5 MG
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

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

Prof. Orientador: Giovane Douglas Zanin

CASCAVEL

2019

DAIANE CRISTINE ELSENBACH

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM 5 MG
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR**

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 Giovane Douglas Zanin.

BANCA EXAMINADORA

Nome do Professor Orientador
Titulação do Orientador

Nome do Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Nome do 2º Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Cascavel, 11 de Novembro de 2019.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que me deram apoio e ensinaram que não
devemos desistir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me ajudado a chegar até aqui.

Aos meus pais, Edemar e Malgarida, pois certamente sem o poio deles jamais teria conseguido, a minha princesa Emily que por mais ausente que eu estivesse sempre demonstrou seu amor e carinho, ao meu marido Rodrigo pela paciência e companheirismo.

Agradeço as minhas amigas que conheci na faculdade, onde compartilhamos momentos felizes e tristes. Vocês deixaram a caminhada mais leve. Em especial a Mariane Grunevald, a Andressa Paseti e a Mariana Andrade.

Aos meus professores do curso que contribuíram com todo o conhecimento adquirido ao longo dessa jornada acadêmica, em especial ao meu professor orientador Giovane Douglas Zanin.

Sumário

1. REVISÃO DA LITERATURA	7
1.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
2. ARTIGO	20
3. NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	28

1. REVISÃO DE LITERATURA

1. DIAZAPAM

O Diazepam possui as apresentações de 5 e 10 mg em comprimidos, no mercado brasileiro. O controle de qualidade de diazepam, matéria-prima e comprimidos, pode ser realizado segundo métodos oficiais disponíveis na Farmacopéia Brasileira 6ª edição (FARMACOPÉIA, 2019).

1.1. Propriedades físico-químicas

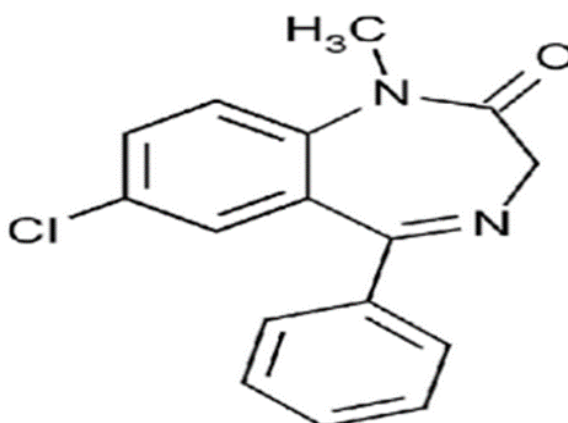


Figura 1. Estrutura química do diazepam (USP 35, 2012b).

Quimicamente o diazepam é conhecido como 7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona ($C_{16}H_{13}ClN_2O$). A classe dos benzodiazepínicos, se refere à compostos cuja estrutura possui um anel benzênico acoplado a um anel diazepínico e um conjunto substituinte arilo na 5ª posição, constituindo um terceiro anel, com a estrutura 5-aril-1,4 benzodiazepínico. Conforme Portaria 344 de 1998, atualizada pelos RDC 178 de 2002 e 18 de 2003 do Ministério da Saúde este fármaco necessita de uma notificação de receituário B, (OGA et al., 2008).

A matéria-prima demonstra-se sob a forma de pó cristalino branco e inodoro. Apresenta pKa igual a 3,4, representativo de uma base fraca. Pouca solubilidade em água, muito em clorofórmio e solúvel em etanol 96%. A faixa de fusão especificada está entre 131-135°C (BRASIL, 1996).

1.2. Propriedades farmacológicas e mecanismo de ação

O Diazepam pertencente à classe dos benzodiazepínicos, uma das mais prescritas e usadas em todo o mundo. Podem ser utilizados como ansiolíticos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e hipnóticos (OGA et al.,2008). Esses agentes podem de forma limitada gerar depressão profunda e potencialmente fatal do sistema nervoso central (SNC), ocasionar coma em doses elevadas e são incapazes de produzir um estado de anestesia cirúrgica através de si mesmos e praticamente incapacitados de causar depressão respiratória fatal, a não ser que outros depressores do SNC também estejam presentes. Além disso são empregados antes ou no decorrer de procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos para produzir sedação e amnésia (CHARNEY et al, 2005).

Considera-se que os benzodiazepínicos exercem seus efeitos ao interagir com receptores de neurotransmissores inibitórios diretamente ativados pelo ácido γ -aminobutírico (GABA). Os receptores GABA são proteínas ligadas à membrana; onde são divididos em receptores GABAA e GABAB, os receptores GABA do subtipo GABAA dão-se em forma de canais de cloreto de subunidades múltiplas, os quais são controlados por ligantes. Esta classe de fármacos intensifica correntes iônicas induzidas pelo GABA através destes canais. O subtipo GABAA ionotrópico é o encarregado pela maior parcela da neurotransmissão inibitória no SNC, os benzodiazepínicos necessitam do GABA para expressar seus resultados, pois não ativam diretamente os receptores GABAA, isto é, modulam os efeitos do GABA aumentando a porção de correntes de cloreto gerada pela ativação dos receptores GABAA, resultando principalmente em um acréscimo na frequência de surtos das aberturas dos canais de cloreto (CHARNEY et al, 2005).

1.3. Propriedades farmacocinéticas

As características físico-químicas e farmacocinéticas dos benzodiazepínicos afetam diretamente seu uso clínico, por apresentarem altos coeficientes de distribuição em lipídio. Com tempo de meia-vida superior a 24horas, o diazepam é considerado um fármaco de ação longa, sofre absorção completa, liga-se amplamente à proteínas plasmáticas, juntamente com seus metabólitos ativos, (a extensão da ligação está relacionada com a sua lipossolubilidade) alcança no líquido cefalorraquidiano (LCR) uma concentração aproximadamente igual à concentração do fármaco livre no plasma. Observa-se uma rápida captação no cérebro e órgãos altamente perfundidos, seguida de uma fase de redistribuição para os tecidos menos perfundidos (CHARNEY et al, 2005). Depois que sua distribuição acontece completamente, a eliminação é lenta, em decorrência de uma meia-vida que pode atingir 50 horas (GENNARO, 2004).

Por via hepática o diazepam sofre metabolização pelas enzimas do citocromo P450, seus metabólitos ativos (nordazepam e oxazepam), respectivamente, sofrem biotransformação com uma demora mais acentuada do que o composto original, por isso, a duração da ação deste fármaco mostra-se pouca relação com a meia-vida de eliminação do agente ingerido, após a etapa de metabolização, os metabólitos gerados são eliminados como conjugados de glicuronídeo na urina. O responsável pela tendência do diazepam de produzir efeitos cumulativos quando administrados repetidamente é do nordazepam que possui meia-vida de cerca de 60 horas (RANG, 2007).

2. COMPRIMIDOS

Com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico o medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado. Entre as formas farmacêuticas de uso oral, as sólidas como os comprimidos, têm se destacado pela possibilidade de manifestar problemas de biodisponibilidade (CARPENTIERI; SAYURI; GOMES, 2008). Tais formas farmacêuticas, apesar de apresentarem a vantagem de administração cômoda ao paciente, precisam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo razoável, em seu sítio de absorção no trato gastrointestinal. Por isso, a necessidade que seja verificado e controlado diversos fatores tecnológicos envolvidos na sua produção (SHEKUNOV e YORK, 2000).

Os comprimidos são as formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000). A forma farmacêutica comprimido apresenta uma série de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmico, comparado a outras formas e por isso é mais indicado. Apresentam menor custo em relação às outras formas farmacêuticas, possuem conservação mais garantida e a maior estabilidade (BANKER; ANDERSON, 2001).

Os comprimidos podem variar entre si fatores como à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do modo de fabricação e da finalidade de sua utilização. Durante a produção de comprimidos, essas condições devem ser controladas, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Para confirmar a eficácia clínica do tratamento e a segurança do paciente, é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na velocidade e quantidade adequada, já que a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito da sua dissolução. Avaliações quantitativas e qualitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

3. EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (SHARGEL e YU, 1999; OMS, 2002). Deve também cumprir com as mesmas especificações atualizadas na Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução quando for o caso (BRASIL, 2003).

Para o Food Drug Administration (FDA), equivalentes farmacêuticos são aqueles produtos que têm a mesma substância ativa, na mesma quantidade, com forma farmacêutica, via de administração e rotulagem similares. Eles também devem atender aos mesmos padrões de qualidade, como aqueles existentes na United States Pharmacopeia(USP), e serem produzidos segundo as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação - BPF (FDA, 1997).

A legislação brasileira vigente dispõe que para que um medicamento seja registrado como similar ou genérico é necessário que se comprove a Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência em relação ao medicamento de referência, que é indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Resolução nº 310, de 1º de setembro de 2004, que estabelece o “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução” (BRASIL, 2004; MONTEIRO et al 2005).

A Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007, que dispõe sobre o registro de medicamento similar e estabelece que este grupo de medicamentos precisa ter estudos de equivalência farmacêutica e Biodisponibilidade relativa e no caso de fármacos que apresentam polimorfismo, informações, metodologias analítica adotada e resultados dos testes de determinação dos prováveis polimorfismo do fármaco serão exigidos (BRASIL, 2007).

A ocorrência de polimorfismo num fármaco pode levar a diferenças na solubilidade dos polimorfos, o que pode ser um determinante para as diferenças na biodisponibilidade, e,

consequentemente, comprometer a bioequivalência do medicamento genérico e a biodisponibilidade relativa do medicamento similar (CAPUCHO, MASTROIANI, CUFFINI, 2008).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativo entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde – REBLAS/ANVISA (STORPISTIRS, 2004; MARCOLONGO, 2004).

4. EQUIVALÊNCIA NO BRASIL

Um estudo realizado por Linsbink; et al (2008) no qual avaliou-se a equivalência farmacêutica entre comprimidos de captopril 25mg distribuídos na rede básica do Sistema Único de Saúde (SUS) em Cuiabá, Mato Grosso, com o medicamento genérico e de referência. Ao final do teste verificou-se que os medicamentos, similar e genérico testados, não podem ser considerados equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência.

Em estudo realizado por Bicalho et. al (2017), utilizando a dipirona em forma de matéria-prima, comprimido de referência, dois genéricos e dois similares, pelo método de espectrofotometria, obteve a aprovação de todas as amostras segundo os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Já o trabalho de LAMOLHA, et al (2011) teve por objetivo realizar estudo da equivalência farmacêutica em comprimidos de furosemida 40mg, onde foram analisados peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, uniformidade de conteúdo, teor e perfil de dissolução. Os resultados obtidos demonstram que os produtos avaliados foram considerados equivalentes farmacêuticos, nas condições experimentais empregadas.

Em estudos realizados por Wong (2009), onde foram avaliados a Equivalência Farmacêutica da Carbamazepina e do Diazepam comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil, demonstraram que as amostras dos lotes estudados não foram equivalentes farmacêuticos em relação ao medicamento referência.

A pesquisa de Bortoluzi e Laporta (2008) comparou por meio do estudo de equivalência farmacêutica e do perfil de dissolução in vitro, quatro medicamentos similares contendo cimetidina com o medicamento referência. Três dos medicamentos são equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, pois foram aprovados em todos os testes a que foram submetidos. O que não foi aprovado não apresentou dissolução nos limites da Farmacopeia.

O estudo realizado por Oliveira et al (2014) no qual foram avaliados a qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina, verificou-se a não equivalência entre os medicamentos similares e o de referência. Porém, através dos resultados obtidos, pode-se evidenciar a equivalência entre o genérico e o de referência, sugerindo sua intercambialidade.

5. TESTES REALIZADOS

Alguns testes físico-químicos são aplicados para as formas farmacêuticas sólidas, que devem cumprir as especificações da Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação, dentre eles: à identificação, pureza, peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração, uniformidade de dose unitária, perfil de dissolução e doseamento. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

5.1. Peso médio

A determinação do peso médio em formas farmacêuticas é efetuada em balanças com sensibilidade adequada, tanto para produtos de dose única quanto para produtos de dose múltiplos. Para ambos os casos, a determinação do peso médio é dada pelo quociente da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas. No entanto, quanto maior for o desvio-padrão, menor será a uniformidade do envase. No caso de comprimidos, o produto será rejeitado se mais de duas unidades estiverem fora do percentual de desvio permitido ou se uma estiver acima dos percentuais máximos permitidos (GIL, 2010).

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que geram menor ou maior dosagem, assim o teste de peso é importante para verificar estas diferenças. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MOISÉS, 2006).

5.2. Friabilidade

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste. Na prática, o teste de friabilidade se aplica apenas a comprimidos não resvestidos, sendo este parâmetro fundamental para o controle de processo de núcleos intermediários de drágeas. Para realizar-se este procedimento, utiliza-se vinte unidades de comprimidos ou núcleos (GIL, 2010).

De acordo com Oliveira e Campos (2011), a grande importância do teste de friabilidade é a resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes

de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. Os comprimidos submetidos a alta friabilidade pode ocasionar na perda do fármaco, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a rejeição do paciente ao comprimido e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras.

5.3. Dureza

A determinação do teste de dureza avalia a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Essa resistência está relacionada à estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão (ROCHA, 2013).

Este teste é um parâmetro essencial e imprescindível no caso de comprimidos que serão submetidos a processos de revestimentos. Para a realização deste teste são utilizadas dez unidades de comprimidos (GIL, 2010).

5.4. Tempo de desintegração

A determinação do teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado pela monografia, onde as unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais. No entanto, este teste se aplica aos comprimidos não revestidos, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. O teste de desintegração não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada ou prolongada. É definida, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (FARAMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010).

Este ensaio é aplicado tanto a formas farmacêuticas sólidas em comprimidos como também em cápsulas, drágeas e plásticas (supositórios e óvulos), e relaciona-se com a biodisponibilidade da forma farmacêutica (GIL, 2010).

A desintegração de comprimidos influencia diretamente a absorção, a biodisponibilidade, assim como a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo esteja disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica é necessário que ocorra a desintegração completa do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio

de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (LINSBINSKI et al, 2008).

5.5. Uniformidade de doses unitárias

De modo a assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (FARAMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010).

5.6. Dissolução e Perfil de dissolução

A dissolução determina a porcentagem da quantidade do princípio ativo que está presente no rotulo do produto, que é liberada no meio de dissolução dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto. O teste possui como objetivo verificar se a preparação farmacêutica avaliada atende às exigências constantes na monografia (FERREIRA; BRANDÃO, 2011). O teste de perfil dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo do produto. O perfil de dissolução se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (FARAMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010).

Como a absorção depende da quantidade de fármaco solúvel, características de dissolução adequada são consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados. Se a velocidade de dissolução for inferior à de absorção, a liberação passa a ser um fator limitante da absorção modificando a cinética de biodisponibilidade do fármaco (KÖHLER et al, 2009).

Para avaliar a equivalência farmacêutica de um medicamento em relação ao medicamento de referência é preciso verificar alguns parâmetros da qualidade destes medicamentos através dos ensaios físico-químicos os quais já foram realizados. Além disso, para formas farmacêuticas sólidas, tais como, comprimidos e drágeas é essencial avaliar o perfil de dissolução do mesmo in vitro (LINSBINSKI et al, 2009).

5.7. Doseamento

O doseamento é um teste que visa quantificar o teor de substância ativa nos medicamentos. Para este teste são utilizadas análises quantitativas que visam estabelecer a concentração dos componentes essenciais presentes em uma determinada amostra (GIL, 2010).

1.1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M.C., H.C. POLONINI, U.P. VAZ, A.O. FERREIRA & M.A.F. BRANDÃO. "Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução". Matias Barbosa. (2012).

BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.509-597, 2001.

BICALHO, A.B. Análise de qualidade por doseamento espectrofotométrico ultravioleta/visível (UV/VIS) e titulação por oxirredução de dipirona sódica comprimidos 500 mg. Revista Científica da Faminas (RCFaminas), Muriaé, v. 12, n. 2, maio/ago. 2017, p. 15-26.

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, v. 9, n. 1, p. 21-38, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de Junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br>.

BRASIL. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II. Monografias do Fascículo 1. Diazepam. Págs 23-23-2

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5ª edição: Volume I. Brasília, 2010.

CAPUCHO, H. C., MASTROIANI, P. C., CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança de medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas. v. 29, n.3, p. 277-283, 2008.

CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M. A.; NUNAN, E. A.; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. Rev. Bras. Farm., 86(1): 45-50, 2005.

CHARNEY, D. S.; MIHIC, S. J.; HARRIS, R. A. Hipnóticos e Sedativos. In: GILMAN, A. G. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. cap 17.

Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária -ANVISA; 2010.

FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Dissolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Agosto, 1997.

FERREIRA, A. de O.; BRANDÃO, M. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011. V. 2.

GENNARO, A. R. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20ª Edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2004. Págs. 674-684, 1025

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. Ribeirão Preto, 2009

LACHMAN, L.; HANNA, S.A.; LIN, K. Controle e garantia da qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na Indústria Farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.1357-1439, 2001

LAMOLHA, M. A.; RODRIGUES, A. C. P.; SILVA, B. C. da; GRANATA, F. C.;PODAVIN, G. S.; LIMA, J. C. O. de. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. Revista brasileira de farmácia. 2011.

LINSBINSK L.M., MUSIS C.R., MACHADOS.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm.89(3): 214-219, 2008.

MALESUIK, M.D.; CARDOSO, S.G.; LANZANOVA, F.A.; BAJERSKI, L.; DORIGONI, E. Desenvolvimento de teste de dissolução e estudo comparativo de comprimidos e cápsulas magistrais contendo anlodipino. Ver. Ciên. Farm. Básica Apl., n.1, p.37-49, 2006.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo, 2003. 117f. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MOISÉS, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. Fármacos & Medicamentos.São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, jan. /fev. 2006.

MONTEIRO, W.M. CARDOSO DE MELO, G. KIYOSHI M. G. VENDRAMETTO H. D. SOARES, R. T. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. Brazilian Journal of Pharmaceutical Science, v.41, n.3, p.333-343, 2005.

MOREIRA, P., M. DE FREITAS, S., A. J. ALVES, S, C. A. CAETITÉ, E. J. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana – BA. Infarma. v.16, n.13-14, p.69 – 73, 2005.

OGA, S., CAMARGO, M. M.A., BATISTUZZO. J. A. O.: Fundamentos de toxicologia. 3ª Edição. São Paulo: Atheneu Editora, 2008. Pág 381.

OLIVEIRA, P. R.; et al. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(3):393-400ISSN 1808-4532.

RANG, H. P.; DALE, M. M. RITTER, J.M.; FLOWER, R. J. Farmacologia. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. pag 540.

ROCHA A. C. Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia. Rio de Janeiro, 2013.

SANTOS, B.W. "Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais". (2014) Brasília.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4a. ed. Stamford: Appleton e Lange., 1999. 768p.

STORPIRTIS, S. MARCOLONGO, R. GASPAROTTO, F. VILANOVA, C. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Infarma. v.16, n.9-10, p.51-56, 2004.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 35. Ed. Rockville: U.S.P. Convention, 2012b. Diazepam, pág. 2868

WONG, D. V. T. W. Avaliação da equivalência farmacêutica da carbamazepina do diazepam comercializados no programa de farmácia popular do brasil. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2009

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM 5 MG COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL-PR

ELSENBACH, Daiane Cristine¹, ZANIN, Giovane Douglas²

¹ Acadêmica do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Grugacz

² Professor do Centro Universitário da Fundação Assis Grugacz

RESUMO

O Diazepam pertencente à classe dos benzodiazepínicos, uma das mais prescritas e usadas em todo o mundo. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes in vitro, tendo como objetivo proteger o paciente e assegurar a qualidade do fármaco. O objetivo desse estudo foi verificar a equivalência farmacêutica de comprimido de diazepam 5 mg. Foram avaliados peso médio, desintegração, teor de princípio ativo, dureza, friabilidade, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução conforme metodologia da farmacopeia brasileira 6ª edição. De acordo com os resultados obtidos no presente trabalho é possível afirmar que o medicamento similar e genérico testados, podem ser considerados equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência.

Palavras-chave: Equivalência, Qualidade, Diazepam

ABSTRACT

Diazepam belongs to the benzodiazepine class, one of the most prescribed and used in the world. The pharmaceutical equivalence between two drugs is related to the evidence that both contain the same drug, in the same dosage and pharmaceutical form, which can be evaluated by in vitro tests, aiming to protect the patient and ensure the quality of the drug. The aim of this study was to verify the pharmaceutical equivalence of diazepam 5 mg tablet. Average weight, disintegration, active ingredient content, hardness, friability, unit dose uniformity and dissolution profile were evaluated according to the methodology of the Brazilian pharmacopoeia, 6th edition. According to the results obtained in the present work it is possible to state that the drugs, similar and tested, may be considered as pharmaceutical equivalents of the reference medicine.

Keywords: Equivalence, Quality, Diazepam.

Autor Correspondente:

¹ Daiane Cristine Elsenbach. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. Rua Caiçaras, 138. Fone: (45) 99995-3039. E-mail: daiane.elsenbach@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

Fatores econômicos induzem a grande maioria da população à utilização de genéricos e similares como uma alternativa ao medicamento referência. Existe uma grande preocupação com relação aos medicamentos genéricos e similares por parte de profissionais da área da saúde, para verificar se realmente apresentam a mesma eficácia terapêutica daquele de referência (MALESUIK et al., 2006; GUIMARÃES et al., 2002).

Com função essencial no desenvolvimento de um fármaco, a equivalência farmacêutica, se associa à comprovação de que o medicamento teste e o medicamento referência demonstram ter o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser observado por meio de testes *in vitro* e ser avaliado como indicativo a bioequivalência entre dois medicamentos (Brasil, 2003).

Para garantir a eficácia clínica do tratamento e a segurança do paciente, é fundamental que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na velocidade e quantidade apropriada, já que a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito da sua dissolução. Avaliações quantitativas e qualitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para monitorar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

As substâncias farmacêuticas são classificadas em quatro grupos (classe I, II, III e IV) de acordo com suas propriedades de solubilidade e permeabilidade, esta classificação pretende correlacionar a dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo* (ROSA, 2005).

O diazepam, devido suas características físico-químicas está inserido na classe II pois apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo a dissolução *in vivo* o fator limitante para a absorção de fármacos dessa classe (SILVA, 2013),

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se necessário avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam uma adequada avaliação do processo de dissolução. Estes testes são conhecidos como teste de dissolução e perfil de dissolução e têm sido utilizados como ferramentas no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada (DEL COMUNE et al., 1996; YUGUE et al., 1996; STORPIRTIS et al., 1998; ARANCÍBIA; PEZOA, 1992)

O diazepam, benzodiazepínicos, classe de fármacos mais prescritas e utilizadas em todo o mundo. É usado como ansiolítico, anticonvulsivante, relaxante muscular e hipnótico. Apesar de sua

baixa solubilidade em água, suas características físico-químicas lhe garantem uma boa absorção quando administrados por via oral (OGA et al., 2008).

O objetivo desse estudo foi determinar a equivalência farmacêutica de comprimidos de diazepam de 5mg produzidos por três fabricantes diferentes classificadas como medicamento similar, genérico e de referência.

2. METODOLOGIA

Foram adquiridas três amostras, de Diazepam 5 mg, em farmácias de dispensação do município de Cascavel-PR, em quantidades suficientes para realização dos testes em triplicata, todos dentro do prazo de validade e com mesmo lote de fabricação para cada amostra: Referência (REF), Genérico (GEN) e Similar (SIM).

Foi utilizado como substância química de referência diazepam com teor declarado de 100,72% (lote de fabricação: 16GS0319- 2016), do fabricante Pharmanostra obtida em uma farmácia de manipulação na cidade de Cascavel.

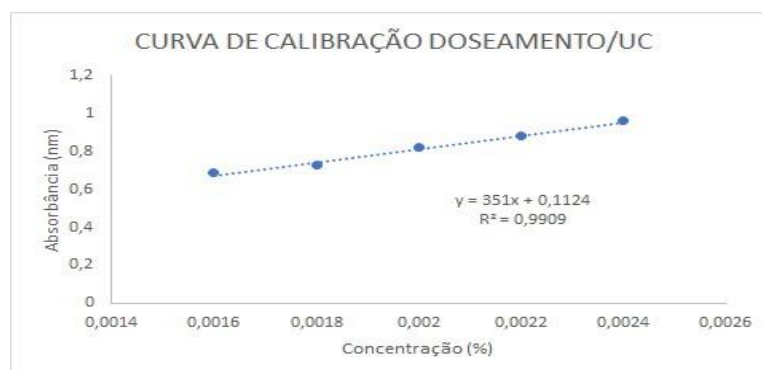
As análises físico-químicas das amostras foram realizadas no laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário Assis Gurgacz- FAG.

Os testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de doses unitárias, perfil de dissolução e doseamento foram realizados de acordo com as especificações contidas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

Para o teste de desintegração foi utilizado o desintegrador da marca Eletrolab modelo ED-2L, e para friabilidade o equipamento friabilometro da marca Eletrolab modelo EF-1UU.

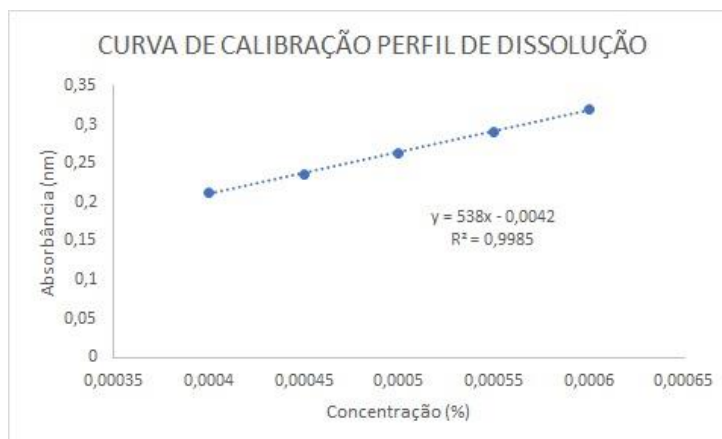
Para o doseamento utilizou-se o espectrofotômetro no comprimento de onda 284nm. Com curva de calibração nas concentrações de 0,0016%, 0,0018%, 0,002%, 0,0022% e 0,0024%. Como branco e líquido dissolutor foi utilizado o ácido clorídrico 0,1M, Figura 1.

FIGURA 1: Curva de calibração do Diazepam



O perfil de dissolução foi realizado no aparelho dissolutor da marca Nova Ética modelo MAA 299, em que foram analisadas seis unidades de cada amostra a 100 RPM utilizando o método 1 com cestas, como meio de dissolução utilizou-se ácido clorídrico 0,1 M. Coletou-se alíquotas em tempos de 5, 15, 25, 35 e 45 minutos para que fosse possível traçar perfil de dissolução. As alíquotas então foram analisadas por espectrofotometria em comprimentos de onda de 284 nm.

FIGURA 2: Curva de calibração do Diazepam



3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019) a variação de peso aceitável para cada comprimido, com peso médio entre 80 e 250 mg é de $\pm 7,5\%$, não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação. Todas as amostras analisadas cumpriram com o teste, indicando homogeneidade nos comprimidos testados, conforme demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1: Peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação de 20 unidades por amostra.

AMOSTRAS	PESO MÉDIO (g)	DESVIO PADRÃO	C V (%)
REF	0,1714	0,0019	1,13
GEN	0,0921	0,0012	1,33
SIM	0,1678	0,0079	4,30

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

A determinação de peso médio indica a homogeneidade por unidade do lote e preconiza uma ferramenta fundamental para o controle de qualidade, este teste pode demonstrar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos.

Bianchin et al, (2012), no estudo sobre a avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril, para o teste de peso médio verificou-se que apenas uma amostra de propranolol foi reprovada, apresentando três comprimidos fora do limite de variação especificado.

Stulzer e Silva (2006) realizaram desenvolvimento e avaliação de 3 formulações de comprimidos de captopril de liberação prolongada. No teste de peso médio todas as formulações se apresentam dentro da especificação. Eles encontraram como valores de coeficiente de variação 2,06%, 2,47% e 4,25%, o que indica homogeneidade das formulações.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a dureza apenas um teste informativo, no qual é ideal que as amostras apresentem dureza superior a 30N ou 3 Kgf. Observando os dados na tabela 2, pode ser verificar que todas as amostras foram aprovadas.

TABELA 2. Dureza das amostras.

AMOSTRAS	DUREZA MÉDIA (kgf)	DESVIO PADRÃO	C V (%)
REF	3,8	0,37	9,84
GEN	4,6	1,03	22,44
SIM	3,7	0,75	19,79

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

O ensaio de dureza tem por intuito avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sob pressão radial. Segundo Gil (2010), a resistência está relacionada a estabilidade física de formas sólidas por compressão.

Na pesquisa de Rocha et al (2013), sobre qualidade de comprimidos de propranolol, na análise de dureza o comprimido apresentou uma média de resistência de 74 N.

Já no estudo de Pugens et al (2008)¹⁵, que avaliou a qualidade total equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril, no ensaio de dureza todas as amostras testadas apresentaram-se em conformidade com as especificações.

Assim como no estudo realizado por Bortoluzi (2008), em que comparou quatro medicamentos similares contendo cimetidina com o medicamento referência, todos os medicamentos analisados cumpriram os requisitos do teste de dureza.

TABELA 3. Friabilidade das amostras.

AMOSTRAS	REF	GEN	SIM
FRIABILIDADE	3,3750	1,8043	3,3212
CV (%)	1,99	2,14	2,43

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

Considera-se aceitável para o teste de friabilidade perda inferior a 1,5% do peso dos comprimidos, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019). Os comprimidos analisados cumpriram com as especificações do teste, sendo que o valor máximo de perda obtidas nas amostras foram de 0,0167%, 0,0026% e 0,0081% para referência, genérico e similar respectivamente.

Linsbinski (2008) analisou medicamento contendo captopril distribuídos na rede básica do Sistema Único de Saúde (SUS) em Cuiabá-MG, dentre as amostras analisadas, somente o medicamento genérico apresentou-se muito friável, pois teve uma perda de massa acima da permitida em relação ao critério de aceitação $< 1,5\%$ (FB 2019). Quando apresenta-se uma alta friabilidade pode ocasionar rachaduras e quebras durante o transporte e também no armazenamento, levando não só perda do princípio ativo, mas também comprometendo assim eficácia terapêutica.

No ensaio de desintegração, obteve-se a média das análises realizadas em triplicata, os comprimidos testados apresentaram tempo de desintegração adequada. Segundo a Farmacopeia Brasileira 2019, o limite de tempo máximo para que ocorra a desintegração total de todos os comprimidos submetidos ao teste, é de 30 min.

TABELA 3. Ensaio de desintegração realizado em triplicata.

AMOSTRAS	DESINTEGRAÇÃO (SEGUNDOS)	DESVIO PADRÃO	CV (%)
REF	21	2,35	10,87
GEN	189	1,24	0,65
SIM	44	8,73	19,54

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo esteja disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO& etal.16).

Entretanto, pôde-se verificar que as amostras do medicamento genérico apresentaram tempo muito superior quando comparados ao medicamento de referência e similar, as diferenças observadas no tempo de desintegração podem ser justificadas pelos tipos de desintegrantes presentes na composição de cada especialidade e devido as diferenças quantitativas entre os componentes. O medicamento similar apresenta croscarmelose sódica e celulose micro cristalina na sua formulação, podendo assim ser explicada a sua desintegração muito mais rápida que a do genérico.

Devido a croscarmelose sódica, ser um derivado sódico da celulose, apresenta intumescimento quando em contato com água, podendo aumentar seu volume inicial de quatro a oito vezes, gerando um grande poder de desintegração. Possui efeitos positivos na lipodisponibilidade de alguns fármacos, além de exercer pouca influência nas características tecnológicas dos comprimidos, como dureza e friabilidade. (LIMA, NETO, 1996). O uso da croscarmelose sódica pode também influir no poder de intumescimento de outros adjuvantes, como a celulose microcristalina.

Um comprimido que se desintegra lentamente pode resultar em uma absorção incompleta prejudicando a ação do fármaco e conseqüentemente sua biodisponibilidade. A seleção do desintegrante e a sua adição na quantidade certa têm grande influência na dissolução e na biodisponibilidade de um medicamento (AULTON, 2005).

No estudo de Oliveira et al (2014), em que se avaliou a qualidade e equivalência de comprimidos de sinvastatina 10mg, todas as amostras analisadas incluindo o medicamento de referência, apresentaram desintegração em um tempo inferior a 10 minutos.

Já na análise de Linsbinski et al (2008), que avaliou a equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril, no teste de desintegração todas as amostras avaliadas desintegraram-se em menos de 2 minutos de teste.

Em estudo realizado por Fernandes et al. (2003), foram analisados comprimidos de lamivudina de quatro laboratórios diferentes, todos os lotes submetidos ao teste de desintegração estavam adequados, ou seja, estavam completamente desintegrados ao final de 60 minutos

Kohler et al. (2009) também encontraram resultados satisfatórios para os comprimidos de dipirona sódica de 500 mg nos ensaios de peso médio, friabilidade e desintegração. Esta comprovação da qualidade possibilita assegurar que o produto farmacêutico produzido pode ser utilizado com segurança pela população.

No teste de doseamento, foi determinada a concentração do fármaco nos comprimidos. Os resultados encontrados no teste de teor estão representados na tabela 4.

TABELA 4. Ensaio de doseamento realizado em triplicata.

AMOSTRAS	TEOR (%)	CV (%)
REF	103	13,61
GEN	102,2	1,6
SIM	98,2	8,28

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

Como podem ser observados na Tabela 4, os valores encontrados para as três apresentações estão de acordo com as especificações da FB 6ª edição, que determina um teor de diazepam entre 92,5% e 107,5% da quantidade declarada.

Os teores encontrados foram muito semelhantes nas três apresentações, como pode ser visto na Figura 4. A diferença entre o teor do medicamento referência e o de cada amostra, em suas concentrações, foi muito pequena, com máximo de 4,8%.

Na pesquisa de Theves (2015) as quatro amostras de sildenafil analisadas apresentaram teores muito próximos entre si, variando entre 97,22 e 98,79% de ativo, e o medicamento de referência apresentou teor de 99,55%. Para ambas as amostras houve uma variação baixa, indicando boa homogeneidade entre as unidades testadas e a proximidade entre os valores quantificados.

No entanto, foi observado por Lanna et al. (2013) na comparação entre comprimidos de dipirona, que os medicamentos genérico e similar apresentaram teor de princípio ativo superior ao limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, que se mostraram não serem equivalentes ao medicamento de referência.

A determinação de uniformidade de doses unitárias é fundamental no controle de qualidade de medicamentos, pois isso demonstra que qualquer unidade do lote fabricado tenha a mesma quantidade de princípio ativo. Todos os medicamentos analisados foram aprovados conforme demonstrado na Tabela 5.

TABELA 5. Ensaio de uniformidade de conteúdo.

AMOSTRAS	REF	GEN	SIM
1	96,80	107,77	108,20
2	103,93	108,91	106,35
3	107,20	107,35	108,06
4	107,35	108,91	108,20
5	92,39	107,49	94,245
6	94,81	108,49	106,63
7	104,35	104,78	106,21
8	105,64	107,92	107,49
9	107,06	108,20	108,34
10	107,63	99,80	107,77
MÉDIA	102,72	106,96	106,15
DESVIO PADRÃO	5,489878	2,637483	4,042272
CV	5,344466	2,465725	3,807938
VA	14,39632	11,79577	14,3553

FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

Nota-se que todas as amostras de diazepam cumpriram com a especificação (Brasil, 2019), pois apresentaram VA menores que 15, sendo este o valor máximo permitido para o valor de aceitação. O medicamento referência e o genérico apresentaram variações de concentração de fármaco dentro do limite aceitável. Porém, o similar mostrou ter uma quantidade de fármaco acima da dose permitida em três comprimidos. De acordo com a farmacopeia brasileira, o limite aceitável para uniformidade de dose é 92,5-107,5% e, os comprimidos em questão, apresentaram um teor acima 108%.

A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada na fórmula, pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Além disso, segundo a ANVISA, para ser submetido ao estudo de bioequivalência, a diferença de teor entre o medicamento teste e o de referência, deve ser de, no máximo, 5,0% (BRASIL, 2019).

No trabalho realizado por Theves (2015), todas as amostras de comprimido de sildenafila analisadas apresentaram-se dentro do valor de aceitação especificado para o teste de uniformidade de doses unitárias, estando, portanto, em conformidade para com o ensaio.

De forma semelhante, na pesquisa de Eserian et al (2016) na qual avaliou-se a qualidade de comprimidos de diclofenaco dispensados pela rede pública de São Paulo, o teste de uniformidade de conteúdo também se mostrou em conformidade para todas as amostras avaliadas.

No ensaio de dissolução, a Farmacopeia Brasileira (2019) determina a monografia de comprimidos de diazepam que a porcentagem de fármaco dissolvida deve ser superior a 75% em 45 minutos.

Na Tabela 6 pode ser observado a média das porcentagens dissolvidas em cada tempo de coleta para cada amostra analisada.

TABELA 6: Ensaio de perfil de dissolução.

TEMPO (MIN)	REF %	CV %	GEN %	CV %	SIM %	CV %
05	101,64	2,09	99,62	4,38	99,18	4,13
15	101,58	1,38	101,77	2,30	101,20	3,62
25	100,44	0,85	101,39	1,77	100,32	4,68
35	100,19	1,04	101,77	2,07	97,35	2,38
45	101,26	1,95	100,13	1,82	101,58	3,58

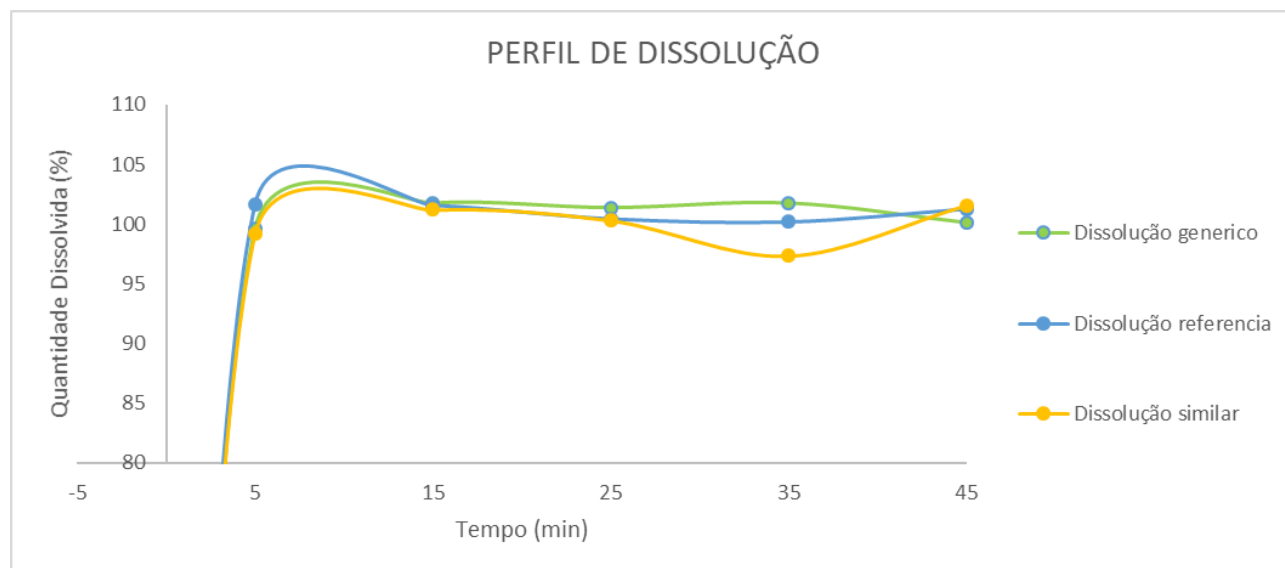
FONTE: Próprio autor.

CV: Coeficiente de Variação.

Observa-se que no tempo de 5 minutos o medicamento referência dissolveu-se mais que 100%, essa característica pode ser notada com o ensaio de desintegração, onde em 20 segundos de

teste já havia se desintegrado todos os comprimidos por completo, onde a farmacopeia pede até 30 minutos. Mesmo se tratando de um medicamento classe II, pode-se explicar essa solubilidade devido o meio utilizado, ácido clorídrico 0,1M, o qual por ser um ácido forte torna o pH mais baixo tornando o ativo mais solúvel. A solução ácida tende a desintegrar os comprimidos levemente mais rápido do que a água e, desse modo, pode melhorar a taxa de dissolução ao aumentar a área efetiva de superfície (GENNARO, 2004).

FIGURA 3: Perfil de Dissolução Comparativo das Amostras Testadas



Em todas as amostras analisadas ocorreu mais de 85% de liberação do fármaco em menos de 15 minutos, conforme preconiza a metodologia.

Os resultados encontrados neste estudo podem ser confirmados pelo resultados encontrados por WONG (2009), no ensaio de perfil de dissolução realizado com as mesmas condições da monografia do princípio ativo, no tempo de coleta de 5 minutos os comprimidos de diazepam testados da farmácia popular e o medicamento referência já encontravam-se dissolvidos 89,66% e 86,84%, respectivamente, aos 10 minutos, todos já estavam dissolvidos acima de 90%. Desta forma pode-se verificar que estes resultados colaboram para confirmação dos valores encontrados neste estudo.

Em seu estudo Alves et al (2012), realizaram perfil de dissolução de várias amostras de carbamazepina 200 mg e verificaram que todas as amostras se dissolveram no tempo de 60 minutos, todos os medicamentos analisados se encontram em conformidade com as especificações.

Souza et al (2006), desenvolveram comprimidos de mebendazol 100 mg e no teste de dissolução os mesmos apresentaram os seguintes valores: 88,82%, 85,88%, 79,05%, 81,25%, 70,23%, 75%. Sendo o especificado pela monografia 80% em 120 minutos, portanto verifica-se que apenas 3 amostras estão em conformidade com a monografia.

A dissolução está ligada com a biodisponibilidade, assim a velocidade pela qual o processo de dissolução ocorre definirá a liberação do fármaco e consequentemente sua absorção. Em atribuição a isso os estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se essenciais para assegurar a qualidade de comprimidos, bem como para permitir seu aprimoramento quando em desenvolvimento (Santos, 2014).

O estudo do perfil de dissolução é primordial para verificar a qualidade da formulação. O controle de qualidade tem de estar sempre atuante de maneira a garantir segurança do produto final. Dessa forma, o mesmo pode fornecer importantes informações relativas à liberação *in vivo* e consequentemente elucidar a maneira como esses fármacos são absorvidos, favorecendo a biodisponibilidade e terapêutica adequada (Alves et al, 2012; Santos, 2014).

No estudo de Brum et al (2012), encontraram valores semelhantes entre o medicamento referência e os genéricos para o teste de perfil de dissolução, liberando mais de 85% do fármaco em 15 minutos, motivo pelo qual não se aplicou o cálculo de f_2 .

Segundo estudo realizado por Duarte (2015), para o teste de dissolução com 04 amostras de comprimidos de Metformina 500mg, não menos que 75% do princípio ativo contido nos comprimidos testados deve se dissolver no tempo de 45 minutos. Onde apenas duas formulações apresentaram-se de acordo com as especificações farmacopeicas, uma vez que os valores encontrados foram 80,43% e 83,69%. Porém, as outras amostras foram reprovadas para o teste, onde os resultados obtidos foram de 61,89% e 66,28% respectivamente.

Em um estudo realizado por Costa (2015), para os comprimidos de Nimesulida 100 mg, os valores de dissolução devem estar acima de 85% após 25 minutos. Todos os comprimidos submetidos ao teste apresentaram seus valores de teor acima de 50% de princípio ativo dissolvido no tempo de 5 minutos. Sendo os resultados encontrados para os comprimidos de referência, genérico e similar de 99,21%, 94,65% e 93,05% respectivamente, demonstrando que houve homogeneidade no processo de fabricação dos comprimidos e aprovando os mesmos para o teste.

4. CONCLUSÃO

De acordo com resultados obtidos para os testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração uniformidade de doses unitárias, doseamento e dissolução as amostras REF, GEN e SIM se apresentam em conformidade com as especificações de qualidade da Farmacopeia Brasileira.

Diante desses resultados, os comprimidos de citrato de diazepam analisados são equivalentes farmacêuticos do seu medicamento de referência.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Guia nº 14, Versão 1, de 08 de fevereiro de 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3364628/Proposta+de+Guia+de+Dissolu%C3%A7%C3%A3o+-+06.04.2018.pdf/c15476e5-82aa-402f-aa95-24bf246dccc0?version=1.0>> Acesso em nov. 2019.

AMIDON, G. L.; LENNERÑAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research* v. 12, n. 3, 413-420, 1995.

ARANCÍBIA, A.; PEZOA, R. eds. Biodisponibilidade de Medicamentos: Simpósio Internacional I. Santiago: Editorial Universitária. Universidad de Chile, p.125-149, 1992.

AULTON, MICHAEL E. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2ª ed. p.261, 2005.

BIANCHIN, M. D., C.R. BLATT, A.S. SOARES & I. C. K. GUERREIRO "Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil". *Ciência & Saúde Coletiva*, 2012.

BORTOLUZI, P. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 8, n. 1, p.21-38, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação RE n.897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de Junho de 2003.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 6ª edição: Volume I. Brasília, 2019.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 6ª edição: Volume II. Brasília, 2019.

BRUM, T. C; LAPORTA, L. V; JUNIOR, F. R; GONÇALVES, C. A; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2012;33(3):373-378.

COSTA, B. Desenvolvimento e Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Nimesulida 100 mg. 2015.

DEL COMUNE, A. P.; STORPIRTIS, S.; KEDOR, R.M.H. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam-beta-ciclodextrina. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.32, p. 29-32, 1996.

DUARTE, R.R.S. Desenvolvimento e Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Metformina 500 mg. 2015.

ESERIAN, J.K. & LOMBARDO M. "Avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio dispensados pela rede pública municipal de São Paulo, SP, Brasil". Infarma. (2016).

FERNANDES, C; CAMPOS, L.M.M; PIANETTI, G.A. Validação de metodologia para doseamento e estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de lamivudina 150 mg. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 39, n. 4, out./dez., 2003.

GENNARO, A. R. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20^a Edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2004. Págs. 674-684, 1025.

GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 511 p.

KÖHLER, L. F. et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêuticas entre medicamentos de referência, genéricos e similares. Revista Brasileira de Farmácia, v. 90, n. 4, p. 309315, 2009.

LACHMAN, L.; HANNA, S.A.; LIN, K. Controle e garantia da qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na Indústria Farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, p.1357-1439, 2001

LANNA, E.G. et al. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar, Revista Científica da FAMINAS, Belo Horizonte, v. 9, n. 3 (set./dez.), p. 11-22, 2013.

LIMA NETO A. Determinação das características de intumescimento de adjuvantes. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 1996.

LINSBINSK L.M., MUSIS C.R., MACHADOS.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev. Bras. Farm.89(3): 214-219, 2008.

MALESUIK, M.D.; CARDOSO, S.G.; LANZANOVA, F.A.; BAJERSKI, L.; DORIGONI, E. Desenvolvimento de teste de dissolução e estudo comparativo de comprimidos e cápsulas magistrais contendo anlodipino. Ver. Ciên. Farm. Básica Apl., n.1, p.37-49, 2006.

OGA, S., CAMARGO, M. M.A., BATISTUZZO. J. A. O.: Fundamentos de toxicologia. 3^a Edição. São Paulo: Atheneu Editora, 2008. Pág 381.

OLIVEIRA, P. R.; et al. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(3):393-400ISSN 1808-4532. 2014.

PEIXOTO, M.M; DE FREITAS SANTOS, A.Jr; SANTOS, C.A.A & CAETITT., E.Jr.Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA.Infarma,40 (13-14): 69-73, 2005.

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

ROCHA A. C. Análise da qualidade físico-química de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa farmácia popular do Brasil. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia. Rio de Janeiro, 2013.

ROSA, T. C. C. Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometria e sua relação com a dissolução do ativo de comprimidos. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2005.

SANTOS, B.W. "Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais". (2014) Brasília.

SILVA, J. A. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam. Rio de janeiro, 2013.

SOUZA, J. S.; FERRÃO, M. F. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: dosagem por regressão multivariada. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 42, n. 3, p. 437-445, jul/set., 2006.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. Biofarmacotécnica, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2011.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P. Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral. Visão Acadêmica, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2006.

THEVES, J.A. & L.M. MORSCH. "Avaliação da qualidade de citrato de sildenafila em amostras comercializadas de forma ilícita". Universidade de Santa Cruz do Sul, 2015.

YUGUE, R.T; FERRAZ, H.G.; YUGUE, S.C.; FERNANDES, E.; STORPIRTIS, S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação

prolongada comercializadas no Brasil. Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. Paulo, v.32, n.2, p.77-80, 1996.

WONG, D. V. T. Avaliação da Equivalência Farmacêutica da Carbamazepina e Diazepam Comercializados no Programa de Farmácia Popular do Brasil. **Dissertação de Pós-Graduação**. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2009.

3. NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

Orientações Gerais:

O artigo deve ser redigido em português;

Deverá possuir Título, Resumo e Palavras-chave em Português e em Língua Estrangeira;

Com no máximo de cinco autores, já contando o orientador;

1 NORMAS GRÁFICAS PARA ARTIGO

Deve ser escrito no formato Word, digitado em papel A4 (tamanho 21 cm x 29,70 cm), com margens superior de 3 cm, esquerda, direita e inferior de 2 cm, paginados, parágrafo justificado com recuo de 1 cm na primeira linha, fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5 em todo o corpo do artigo (o template já apresenta todas essas configurações);

O resumo, autoria, credenciais dos autores, citações diretas superiores a 3 (três) linhas, ilustrações e tabelas que devem obedecer as normas gráficas para citação da ABNT e serem formatados com espaço entre linhas simples e fonte 10 (o template já apresenta todas essas configurações).

2 ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS

Título e subtítulo do trabalho: deve constar no topo da página, em letras maiúsculas, centralizado, fonte Times New Roman, tamanho 12 e em negrito. Após o título, deixar uma linha em branco seguido do restante do trabalho;

Nome dos autores: autor principal seguido de co-autores. Autor e co-autores devem obedecer a sequência, Sobrenome (todas maiúsculas) seguido dos pré-nomes (Minúsculo). Exemplo: SILVA, João de Abreu;

Credenciais dos autores: Qualificação do(s) autor(es) e e-mail para contato que deve ser incluído no rodapé da página;

Resumo: deve-se deixar uma linha em branco para iniciar seu conteúdo em único parágrafo. Elemento obrigatório, constituído de uma sequência de frases concisas e objetivas e não de uma simples enumeração de tópicos, contendo, no mínimo 100 e, no máximo, 250 palavras;

Palavras-chave: Após o resumo, escrever o termo Palavras-chave em fonte 8, Times New Roman. Em seguida listar no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave, separadas por ponto. Essas devem identificar a área do artigo e sintetizar sua temática;

Deve-se pular uma linha e fazer o mesmo para Título, Resumo e Palavras-Chave em Língua Estrangeira, todos com fonte Times New Roman 10.

3 TEXTO PRINCIPAL

O trabalho deve conter:

1 INTRODUÇÃO

2 METODOLOGIA

3 REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

REFERÊNCIAS

4 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DA INTRODUÇÃO

A introdução do artigo deve conter elementos essenciais a uma plena compreensão do texto. Sugere-se que os autores iniciem o texto com uma breve CONTEXTUALIZAÇÃO do assunto e após apresentem o PROBLEMA que será investigado, os OBJETIVOS, bem como, a JUSTIFICATIVA. Ao final da introdução recomenda-se que seja realizada uma apresentação sucinta da estrutura geral do artigo de modo a permitir que o leitor compreenda como o assunto será abordado a partir de então. Sendo o artigo um ensaio teórico, na introdução o autor deverá informar que se trata de um ensaio teórico/pesquisa bibliográfica.

5 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DO REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico ou revisão de literatura deveria contemplar: (a) eixos teóricos essenciais para elucidar o problema de pesquisa; (b) base conceitual a compreensão dos processos subjacentes à situação problema; (c) evolução do tema; (d) conceituação; e (e) revisão dos estudos empíricos relacionados ao tema investigado.

6 ORIENTAÇÕES SOBRE AS CITAÇÕES (gerais)

Transcrição literal do texto (citações diretas) de outro(s) autor(es) com até TRÊS (3) linhas deverão ser escritas normalmente dentro do texto, entre aspas, e com indicação da fonte em sistema Autor/Data.

Exemplo:

“O New Deal (Novo Ideal[1]) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão.” (MADUREIRA, 2011, p. 75)

Madureira (2011, p. 75) afirma que: “O New Deal (Novo Ideal) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão.”

Citações diretas longas, com mais de Três (3) linhas deverão ser digitadas em Fonte 8, espaçamento simples, sem aspas, separado do texto por um espaço simples e recuo de 4 cm.

Exemplo:

O contexto em que Keynes apresentou sua Teoria Geral é um período marcado pela descrença no Laissez-faire. Período este, logo após a crise de 29, que deixou arrasada a Economia Americana, e arrastou com ela, boa parte das economias de outros países. O modelo Neoclássico, que por muitos anos teve a sua teoria baseada na intervenção mínima do Estado na economia como dominante, entrou em decadência, por não conseguir explicar os novos acontecimentos da economia mundial, com base na lei de Say. (MADUREIRA, 2011, p. 73).

As citações indiretas (parafraseadas) aparecem em forma normal textual e sem aspas. A fonte de onde foi retirada a informação deverá ser indicada sem o número de página.

7 ILUSTRAÇÕES

De acordo com a ABNT NBR 14724:2011, qualquer que seja o tipo de ilustração, sua identificação aparece na parte superior, precedida da palavra designativa (desenho, esquema, fluxograma, fotografia, gráfico, mapa, organograma, planta, quadro, retrato, figura, imagem, entre outros), seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título. Após a ilustração, na parte inferior, indicar a fonte consultada (elemento obrigatório), mesmo que seja produção do próprio autor, legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão (se houver). A ilustração deve ser citada no texto e inserida o mais próximo do trecho a que se refere.

8 FORMATAÇÃO DE TÍTULOS E SUBTÍTULOS DAS SEÇÕES

Devem ter numeração progressiva, conforme ABNT NBR6024:2012, e alinhamento à margem esquerda, sem utilizar ponto, hífen, travessão ou qualquer outro sinal após o indicativo da seção ou de seu título.

Exemplo de formatação das seções/títulos:

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SUBITEM DO REFERENCIAL TEÓRICO (SE HOUVER)

2.1.1 Tópico do subitem (se houver)

3 METODOLOGIA

3.1 SUBITEM DA METODOLOGIA (SE HOUVER)

3.1.1 Tópico do subitem (se houver)

9 REFERÊNCIAS

Devem observar as regras da ABNT NBR 6023/2002. São apresentadas em ordem alfabética, espaço entrelinhas simples, alinhamento esquerdo e letra tamanho 10, separadas por uma linha em branco entre cada obra. Atenção: Listar somente as obras efetivamente citadas no artigo.

Regras Gerais: Exemplos

Artigos de Revista:

MADUREIRA, E. M. P. Da Depressão ao Welfare State: mudanças no conceito de desenvolvimento económico. Revista *Thêma et Scientia*, vol 1, n. 1, p. 72-80. Jan/Jun, 2011.

Obra (livro):

HIRSCHMAN, A. O. *Estratégias do Desenvolvimento Econômico*. Rio de Janeiro: Fundo de Cultura, 1961.

Capítulos de Livros:

NORTH, D. C. Teoria da Localização e Crescimento Econômico. In SCHWARTZMAN, J. *Economia Regional: textos escolhidos*. Belo Horizonte: CEDEPLAR/CETREDE-MINTER, p. 291-313, 1977a. 480 p.

Legislação e Jurisprudência:

BRASIL. Constituição Federal. Brasília: Senado Federal, 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm>. Acesso em: 9 jun. 2007.

BRASIL. Lei nº 6.938 de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. In: *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 02 set. 1981. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6938.htm>. Acesso em: 09 jun. 2007.

Atenção:

Quando a fonte for de internet é preciso indicar o endereço completo e a data de acesso (observar a pontuação correta, destacada no exemplo abaixo:

Disponível em: <<http://www.nomedosite.com.br/completo/23837u803439.htm>> Acesso em: 15 set.2010.

O mês é abreviado (somente as 03 primeiras letras)

BRASIL. Lei nº 8.078 de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. In: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 set. 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8078.htm> Acesso em: 9 jun. 2007.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Acórdão de decisão que negou provimento ao pedido de dano moral ambiental. Recurso Especial nº 598.281. Ministério Público do Estado de Minas Gerais e Município de Uberlândia. Relator: Ministro Luiz Fux. 02 de maio de 2006. Disponível em: <<http://www.mp.rs.gov.br/areas/ambiente/arquivos/jurcivdmc.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2007.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Súmula nº 37. Disponível em:<http://www.stj.gov.br/SCON/sumulas/toc.jsp?tipo_visualizacao=RESUMO&livre=%40docn&&b=SUMU&p=true&t=&l=10&i=310>. Acesso em: 09 jun. 2007.