



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**  
**ESCOLA DE FARMÁCIA**



**A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para  
comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol**

**Dâmaris Laignier de Lacerda**

Ouro Preto

2018

**Dâmaris Laignier Rodrigues de Lacerda**

A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para  
comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para a obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia ao curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Profa. Dra. Jacqueline de  
Souza

Coorientadora: MSc Tamires Guedes  
Caldeira

Ouro Preto

2018

L131i Lacerda, Dâmaris Laignier Rodrigues de.  
A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para  
comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol [manuscrito] /  
Dâmaris Laignier Rodrigues de Lacerda. - 2018.

61f.: il.: color; graf; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Jacqueline de Souza.  
Coorientador: MSc. Tamires Guedes Caldeira.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de  
Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Medicamentos- Análise. 2. Propranolol. I. Souza, Jacqueline de . II.  
Caldeira, Tamires Guedes. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 615.2

Catálogo: [ficha@sisbin.ufop.br](mailto:ficha@sisbin.ufop.br)



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP  
Escola de Farmácia

## TERMO DE APROVAÇÃO

### **A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol**

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **DÂMARIS LAIGNIER RODRIGUES DE LACERDA**, matrícula 12.2.2124 em 05 de julho de 2018, e aprovado pela comissão examinadora:

Profa. Dra. Jacqueline de Souza  
Orientador, DEFAR-EF-UFOP

MSc Tamires Guedes Caldeira  
Coorientadora

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos  
DEFAR-EF-UFOP

MSc Débora Priscila Campos  
CIPHARMA-UFOP

“Quando tudo nos parece dar errado, acontecem coisas boas que não teriam acontecido, se tudo tivesse dado certo” (Renato Russo).

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por toda força, ânimo, coragem proporcionados diariamente, foram essenciais para que eu almejasse e chegasse onde estou.

Aos meus pais, Cleunice e Elmir, por todo amor, carinho, ensinamento, paciência e por não medirem esforços para que eu realizasse os meus sonhos.

A minha família, especialmente a tia Clarice, Cristina, Thamara, Vó Nelzira e Vó Zé, mesmo distantes, vocês foram essenciais, não me desampararam e me deram forças nos momentos de dificuldade.

Ao Daniel, obrigada pelo companheirismo, paciência, conselhos. Você foi peça fundamental durante a minha trajetória.

Ao Laboratório de Controle de Qualidade Físico – Químico (LCQ), muito obrigada a todas as meninas que de forma direta e indireta contribuíram para que eu chegasse até aqui. Agradeço pela oportunidade, pelo crescimento que eu obtive nesses anos, pelos ensinamentos.

A minha orientadora, Jacqueline, obrigada pelo tempo dedicado a mim nesses anos, pelo aprendizado e lições. Foram essenciais para o meu crescimento.

A minha coorientadora, Tamires, muito obrigada pela amizade e companheirismo. Cresci e aprendi muito com você. Obrigada pelo tempo dedicado, pela paciência e persistência, pelas lições, e ensinamentos passados a mim.

Aos professores eu agradeço a orientação, o empenho e a confiança que ajudaram a tornar possível este sonho tão especial.

## RESUMO

Dissolução pode ser definida como o processo pelo qual uma substância sólida entra em solução. Por caracterizar o perfil de liberação de fármacos, este teste *in vitro* além de constituir uma ferramenta de controle de qualidade, pode prever o desempenho *in vivo* por avaliar a quantidade de fármaco dissolvido, a partir de uma forma farmacêutica sólida, num meio tamponado em tempo determinado utilizando modelos matemáticos. Diante disso, este trabalho objetiva verificar a similaridade de comprimidos contendo cloridrato de propranolol por meio da comparação de perfis de dissolução em 3 meios tamponados: fluido gástrico simulado sem enzimas (FGSSE pH 1,2); tampão acetato (TA pH 4,5) e suco entérico simulado sem enzimas (SESSE pH 6,8). As condições para realizar o teste consistiram em quantificar a cedência de fármaco contido em 12 unidades de cada produto, utilizando o aparato pá, 900 mL de meio, agitação de 50 rpm e temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C. Os tempos de coleta para a amostragem foram: 2, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, sendo este último com agitação de 150 rpm. A cada ponto coletado efetuou-se reposição de meio. As amostras foram filtradas e quantificadas por método cromatográfico previamente validado. Para o cloridrato de propranolol, foram encontrados 13 produtos sob a forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata (FFSOLI), sendo 1 medicamento referência, 5 similares e 7 genéricos. Destes, apenas dois produtos, 1 genérico e 1 similar apresentaram o manitol que é um excipiente crítico que impacta na biodisponibilidade do fármaco. Em relação aos perfis de dissolução, os medicamentos referência, genérico e similar apresentaram perfis equiparáveis, apresentando uma dissolução muito rápida, ou seja, 85% do fármaco foi liberado em até 15 minutos. A comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos genérico e similar com o referência foi realizada por meio dos cálculos dos fatores de diferença (F1) e semelhança (F2) e da eficiência de dissolução (%ED). Devido a dissolução muito rápida do fármaco, os valores de F1 e F2 perdem seu poder preditivo, sendo a %ED o modelo matemático mais adequado para a comparação dos perfis de dissolução, podendo ser utilizado para fármacos que apresentem o mesmo perfil de liberação.

**Palavras-chave:** Perfis de dissolução, Cloridrato de propranolol, Fator de diferença (F1), Fator de semelhança (F2), Eficiência de dissolução (%ED).

## ABSTRACT

Dissolution can be defined as the process by which a solid substance enters solution. By characterizing the drug release profile, this in vitro test, in addition to being a quality control tool, can predict in vivo performance by evaluating the amount of drug dissolved from a solid dosage form in a time buffered medium determined using mathematical models. The aim of this study was to verify the similarity of propranolol hydrochloride tablets by comparing dissolution profiles in 3 buffered media: simulated gastric fluid without enzymes (FGSSE pH 1.2); acetate buffer (TA pH 4.5) and simulated enteric juice without enzymes (SESSE pH 6.8). The conditions for performing the test consisted of quantifying the yield of drug contained in 12 units of each product using the paddle apparatus, 900 mL of medium, shaking at 50 rpm and a temperature of  $37 \pm 0.5$  ° C. Sampling times were: 2, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 50 and 60 minutes, the latter being shaken at 150 rpm. At each point collected, the medium was replaced. The samples were filtered and quantified by a previously validated chromatographic method. For propranolol hydrochloride, 13 products were found in the solid oral pharmaceutical form of immediate release (FFSOLI), with 1 reference drug, 5 similar and 7 generics. Of these, only two products, 1 generic and 1 similar presented mannitol, which is a critical excipient that impacts the bioavailability of the drug. In relation to the dissolution profiles, reference, generic and similar drugs presented similar profiles, presenting a very fast dissolution, that is, 85% of the drug was released within 15 minutes. The comparison of the dissolution profiles of the generic and similar drugs with the reference was made by means of calculations of difference factors (F1) and similarity (F2) and dissolution efficiency (% ED). Due to the very rapid dissolution of the drug, the values of F1 and F2 lose their predictive power, %ED being the most suitable mathematical model for the comparison of the dissolution profiles, and it can be used for drugs with the same release profile.

**Keywords:** Dissolution profiles, Propranolol hydrochloride, Difference factor (F1), Similarity factor (F2), Dissolution efficiency (% ED).



## LISTA DE EQUAÇÕES

<b>Equação 1:</b> Equação matemática para o fator de diferença F1.....	28
<b>Equação 2:</b> Equação matemática para o fator de semelhança F2.....	29
<b>Equação 3:</b> Equação matemática para o cálculo da eficiência de dissolução %ED.....	31
<b>Equação 4:</b> Equação matemática de Henderson-Hasselbalch.....	47

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Representação esquemática da %ED.....	31
<b>Figura 2:</b> Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol.....	32
<b>Figura 3:</b> Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no FGSSE - pH 1,2 (n=12).....	44
<b>Figura 4:</b> Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no TA - pH 4,5 (n=12).....	45
<b>Figura 5:</b> Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no SESSE - pH 6,8 (n=12).....	45
<b>Figura 6:</b> Pares ácido-base conjugados do cloridrato de propranolol (b1 e a1) em meio aquoso.....	46
<b>Figura 7:</b> Valores obtidos para o cálculo do fator F1. Comparação entre o medicamento referência e genérico no FGSSE pH 1,2.....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Condições cromatográficas utilizadas para a quantificação do cloridrato de propranolol nos meios tamponados.....	38
<b>Tabela 2:</b> Condições analíticas utilizadas na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de propranolol, medicamentos referência, genérico e similar nos meios tamponados: FGSSE, TA, SESSE.....	38
<b>Tabela 3:</b> Excipientes presentes em medicamentos sob a FFSOLI contendo propranolol (80 mg) comercializados no Brasil.....	41
<b>Tabela 4:</b> Cálculo dos fatores F1 e F2 resultante da comparação dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol contido no medicamento referência comparativamente ao genérico ou similar (n=12).....	49
<b>Tabela 5:</b> Eficiência de dissolução média resultante dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol medicamento referência, genérico e similar (n=12).....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	Análise de Variância
°C	Graus Celsius
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
%ED	Eficiência de Dissolução
F1	Fator de Diferença
F2	Fator de Semelhança
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FF	Forma Farmacêutica
FFSO	Forma Farmacêutica Sólida Oral
FFSOLI	Forma Farmacêutica Sólida Oral de Liberação Imediata
FGSSE	Fluido Gástrico Simulado sem Enzimas
FLU	Fluorescência
k	Constante de Velocidade de Dissolução
mL	Mililitro
Q	Quantidade Rotulada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RPM	Rotações por Minuto
SESSE	Suco Entérico Simulado sem Enzimas
$t_{50\%}$	Meia Vida de Dissolução
TA	Tampão Acetato
TGI	Trato Gastrointestinal

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1. Objetivo Geral.....	18
2.2. Objetivos Específicos .....	18
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>19</b>
3.1. Estudos de dissolução .....	19
3.1.1. Evolução dos estudos de dissolução .....	19
3.1.2. Conceitos e aplicações relativos aos estudos de dissolução ...	20
3.1.3. Diferença entre testes e perfis de dissolução.....	21
3.1.4. Fatores que influenciam os estudos de dissolução .....	22
3.2. Modelos matemáticos para avaliar os perfis de dissolução .....	27
3.2.1. Métodos modelo independente .....	28
3.3. Cloridrato de propranolol .....	32
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
4.1. Material.....	34
4.1.1. Substância Química de Referência (SQR).....	34
4.1.2. Medicamentos.....	34
4.2. Equipamentos.....	35
4.3. Solventes e Reagentes.....	35
4.4. Métodos .....	36
4.4.1. Coleta e avaliação dos dados sobre os excipientes utilizados em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.....	36
4.4.2. Perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol, medicamento referência, genérico e similar.....	36
4.4.3. Comparação dos perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol contido em medicamentos referência, genérico e similar, utilizando modelos matemáticos .....	39
4.4.4. Discussão sobre o modelo matemático mais adequado para avaliar a similaridade entre os perfis obtidos para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.....	39

<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
5.1. Coleta e avaliação dos dados sobre os excipientes utilizados em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.....	40
5.2. Determinação e comparação, por meio de modelos matemáticos, dos perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol, medicamento referência, genérico e similar.....	44
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>54</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas sólidas de administração oral (FFSO), a exemplo dos comprimidos, depende da capacidade desses de se libertarem da formulação e solubilizar em condições fisiológicas, bem como da sua permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal (TGI). A capacidade de um fármaco estar disponível para ser absorvido é avaliada por meio de estudos de dissolução (RODRIGUES et al., 2006).

Com os avanços tecnológicos e de pesquisas envolvendo os processos de liberação de fármacos a partir das formulações, vem sendo necessária a modernização dos testes que visam a previsibilidade dos efeitos terapêuticos por meio dos procedimentos *in vitro*. Nesse contexto os estudos de dissolução têm ganhado cada vez mais importância. Apesar de terem sido introduzidos inicialmente como uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, nos últimos anos a aplicação destes têm atingido uma grande variedade de formas farmacêuticas (FF), como suspensões e adesivos transdérmicos (CHORILLI et al., 2010; MARCOLONGO, 2003).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010), o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de condições e aparelhagem específicas. Por meio desse teste é possível determinar em porcentagem se a quantidade de fármaco declarada na monografia será cedida para o meio de dissolução no tempo estabelecido (BRASIL, 2010b).

Existem três categorias de ensaio de dissolução para forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata (FFSOLI) que permitem avaliar e comparar a cinética e a eficiência do processo de dissolução do fármaco a partir de um determinado medicamento: ensaio de dissolução de um único ponto, ensaio de dissolução de dois pontos e perfis de dissolução. Os perfis de dissolução são obtidos a partir da porcentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitindo uma análise mais detalhada da liberação do fármaco (BRASIL, 2010a).

Os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, pois implicam em uma série de processos farmacêuticos que se não forem adequados podem afetar a desintegração

e dissolução do fármaco, comprometendo assim a liberação e absorção da substância ativa. Dessa forma, a atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas fundamentalmente da formulação e da FF. Nesse sentido torna-se importante avaliar o impacto de fatores que interferem na dissolução do fármaco a partir da FF, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (STORPIRTIS et al., 2004; PEREIRA et al., 2005).

Alguns métodos têm sido propostos na literatura para avaliar e comparar os perfis de dissolução que podem ser classificados em: método baseado na análise de variância (ANOVA), método modelo independente e método modelo dependente. Dentre os métodos descritos anteriormente, destacam-se os designados de modelo independente, tais como os testes combinados como os fatores de diferença (F1) e semelhança (F2) que são os mais utilizados devido a facilidade de aplicação e interpretação, fato que leva vários órgãos reguladores, como *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) a adotá-los, especialmente F2, como indicativo da semelhança entre perfis de dissolução, além da porcentagem da eficiência de dissolução (%ED) que pode ser incluída como um importante parâmetro de cinética de dissolução (YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000; COSTA; LOBO, 2001).

Dentro desse contexto, o fármaco empregado nesse estudo foi o cloridrato de propranolol sob a FF comprimido. Esse fármaco é classificado como um antagonista beta-adrenérgico não-seletivo, visto que interage com os receptores beta-1 e beta-2 com igual afinidade. O cloridrato de propranolol é um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associado às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias (GOODMAN; GILMAN, 2011).

É um medicamento de fácil acesso à população por apresentar baixo custo e ser amplamente prescrito por médicos. A diversidade de fabricantes, associada à relevância da indicação desse medicamento requer maior atenção do controle de qualidade a fim de evitar diferenças nas formulações entre fabricantes ou entre lotes que possam resultar em alterações do efeito terapêutico (CARDOSO et al., 2007).



O presente trabalho objetivou comparar os perfis de dissolução dos medicamentos referência, genérico e similar, contendo cloridrato de propranolol distribuídos no mercado nacional. Para isso foram utilizados modelos matemáticos, a fim de identificar aquele mais adequado em avaliar a similaridade entre os perfis, bem como padronizar seu uso para os demais fármacos que porventura apresentam comportamento semelhante ao perfil de dissolução do cloridrato de propranolol.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Verificar a similaridade de comprimidos contendo cloridrato de propranolol por meio da comparação de perfis de dissolução em meios tamponados.

### **2.2. Objetivos Específicos**

I - Coletar e avaliar dados sobre os excipientes utilizados em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.

II - Realizar estudos dos perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol em medicamentos referência, genérico e similar.

III - Comparar os perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol contido em medicamentos referência, genérico e similar, utilizando modelos matemáticos.

IV - Promover discussão sobre os modelos matemáticos adequados para a avaliação de perfis de dissolução de FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Estudos de dissolução

##### 3.1.1. Evolução dos estudos de dissolução

Por volta da década de 40, as análises físico-químicas realizadas na área do controle de qualidade restringiam-se a poucos ensaios, tais como os testes de teor da substância ativa e sua uniformidade na formulação, não se preocupando com a capacidade da unidade farmacêutica em liberar o fármaco (ABDOU, 1989 *apud* BAPTISTA, 2005).

Havia, entretanto, uma preocupação com a capacidade de desintegração da FF omitindo-se, todavia, a verificação da dissolução do fármaco a partir do medicamento. O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo estabelecido na monografia farmacopeica do produto quando submetidos à ação de aparelhagem específicas sob condições experimentais descritas. Este foi o primeiro teste *in vitro* utilizado pelas indústrias farmacêuticas, uma vez que era de baixo custo, rápido e de fácil execução (KHAN, 1996; BRASIL, 2010b). No entanto, com o passar dos anos este teste tornou-se obsoleto por se revelar incapaz de quantificar a liberação do fármaco a partir da formulação, pois um comprimido pode ser rapidamente fragmentado em partículas menores, mas não liberar o fármaco em quantidade e/ou velocidade adequada para estar disponível e exercer seu efeito terapêutico (POOLE, 1969 *apud* MARCOLONGO, 2003).

O teste de dissolução, então, mostrou ser um indicador mais importante da efetividade clínica da formulação quando comparado com o teste de desintegração (POTTER, 1972 *apud* MARCOLONGO, 2003), embora se acreditasse inicialmente que o tempo de desintegração estivesse diretamente relacionado com a disponibilidade biológica do fármaco (WOOD, 1967).

Com o avanço das ciências farmacêuticas, foi observado que as características de absorção e biodisponibilidade de um fármaco a partir de determinada especialidade farmacêutica poderia influenciar diretamente no efeito terapêutico esperado. Nesse contexto, na década de 60, a biofarmácia ou biofarmacotécnica consolidou-se como

uma ciência que estuda o impacto *in vitro* dos fatores físicos e físico-químicos inerentes ao fármaco contidos em sua FF, bem como a influência que a formulação exerce sobre a liberação do mesmo no organismo, sob condições normais ou patológicas (WAGNER, 1961 *apud* SILVEIRA, 2009; RITSCHER, 1973).

Por fim, a partir das décadas de 70 e 80, o teste de dissolução consolidou-se como importante ferramenta na área de pesquisa e desenvolvimento, bem como no controle da qualidade de medicamentos, compondo farmacopeias e fazendo parte das monografias de quase todas as FFSO (KHAN, 1996). Em 1970, a Farmacopeia dos Estados Unidos (UNITED STATES, 1995) oficializou o primeiro teste de dissolução. Já no Brasil a oficialização deu-se somente em 1988, pela Farmacopeia Brasileira 4ª edição (BRASIL, 1988).

### **3.1.2. Conceitos e aplicações relativos aos estudos de dissolução**

Dissolução pode ser definida como o processo pelo qual uma substância sólida ao entrar em solução, se dissolve. Logo, para que um fármaco possa atuar, quando administrado por via oral terá, antes, que se dissolver nos líquidos biológicos. Sendo assim, após administração por via oral de uma FF sólida ocorre o processo de desintegração, onde o fármaco é liberado, passando a se apresentar em partículas menores, seguido por uma etapa de desagregação, onde ocorre a redução das partículas e, por fim, a dissolução que é a solubilização do fármaco no meio (ROSA, 2005; SILVA, 2013).

Os testes de dissolução *in vitro* têm desempenhado um importante papel no setor de controle de qualidade em diferentes estágios do ciclo de vida de um medicamento. Nos primeiros estágios do desenvolvimento farmacotécnico, os estudos de dissolução são úteis para identificar variáveis críticas na produção, escolher entre diferentes formulações, otimizá-las e fazer avaliações de risco, como no caso de FF de liberação controlada. Durante a fase de produção são importantes para aprovação quanto aos critérios de qualidade dos lotes e teste de estabilidade, uma vez que dentro de certo período as características de dissolução de um produto devem manter-se constantes. Além disso, são úteis para avaliar o impacto que certas

mudanças, como o equipamento ou local de fabricação, podem ter sobre o produto (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; BRASIL, 2003a; MARCOLONGO, 2003).

Os testes de dissolução também podem ser empregados no delineamento e fabricação de FF pois, por meio da realização de ensaios desse tipo é possível identificar potenciais riscos que possam afetar a biodisponibilidade de um fármaco administrado a partir de uma FFSO. Além disso, possibilitam a avaliação da liberação do princípio ativo em uma área específica do organismo, prevendo o seu comportamento *in vivo* e estabelecendo a semelhança entre diferentes produtos que contenham o mesmo insumo farmacêutico ativo (CASCONE, 2017; SANTOS-JÚNIOR et al., 2017).

### 3.1.3. Diferença entre testes e perfis de dissolução

Existem três categorias de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação imediata: ensaio de dissolução de um único ponto; ensaio de dissolução de dois pontos e perfis de dissolução (BRASIL, 2002).

•**Ensaio de dissolução de um ponto:** utilizado para a avaliação de um único ponto de coleta da amostra seguido da quantificação do mesmo. Este teste é utilizado na rotina de controle de qualidade (BRASIL, 2010b).

•**Ensaio de dissolução de dois pontos:** utilizado na avaliação de dois pontos de coleta durante o procedimento de dissolução. A coleta pode ser feita em dois tempos ou em dois meios de dissolução diferentes, sendo empregado na caracterização de um produto farmacêutico ou como teste de rotina de controle de qualidade de alguns medicamentos contendo fármacos que são liberados em porções específicas do TGI, ou, geralmente, para produtos que se dissolvem lentamente (85% em mais de 30 minutos) ou fármacos de baixa solubilidade aquosa (BRASIL, 2010b; FDA, 1997).

•**Perfis de dissolução:** o perfil de dissolução pode ser definido como um teste *in vitro* que permite avaliar e comparar a cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto por meio da construção da curva de cedência do fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se geralmente as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na monografia do produto na

Farmacopeia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios autorizados pela legislação vigente (BRASIL, 2010b). Os perfis de dissolução permitem uma análise mais detalhada do processo de liberação do fármaco quando comparado com os testes de dissolução de um ou dois pontos (MARCOLONGO, 2003).

Além disso, o perfil de dissolução permite a determinação da eficiência do processo de liberação do fármaco, sendo considerada uma técnica rápida e barata quando comparada à avaliação de formas sólidas em testes clínicos (ALVES et al., 2012). Permite também, a obtenção de parâmetros cinéticos que são importantes para avaliar a eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinada porcentagem do fármaco se dissolva, possibilitando dessa forma, conclusões a respeito das características físico-químicas *in vitro* (AGUIAR et al., 2005; STORPIRTIS et al., 1999).

#### **3.1.4. Fatores que influenciam os estudos de dissolução**

Alguns parâmetros podem modificar o perfil de liberação do fármaco a partir da FF e devem ser rigorosamente monitorados para obtenção de resultados confiáveis (AULTON, 2005). Estes podem estar relacionados às características do fármaco, aos constituintes da formulação ou a fisiologia da porção do TGI onde ocorre a dissolução.

##### **3.1.4.1. Fatores relacionados ao fármaco**

•**Polimorfismo**: Atualmente, o polimorfismo é um dos principais problemas na produção e desenvolvimento de medicamentos. Segundo Lu e Rohani (2009), polimorfismo pode ser definido como a habilidade que certas substâncias sólidas apresentam de se cristalizar em duas ou mais formas cristalinas, com composição química definida, mas com propriedades físicas e físico-químicas diferentes (LU; ROHANI, 2009).

Destas estruturas, algumas podem apresentar-se termodinamicamente estáveis a uma determinada temperatura e pressão, e as demais podem se converter na forma estável no decorrer do tempo (formas metaestáveis), proporcionando, portanto, uma instabilidade tanto à substância farmacêutica como ao produto

acabado, além de influenciar em suas propriedades de dissolução e absorção *in vivo* (ANSEL; ALLEN; POPOVICH, 2013; SINGHAL; CURATOLO, 2004).

O impacto do polimorfismo na velocidade de dissolução está principalmente ligado a solubilidade entre as diferentes formas. *In vivo*, isso pode resultar em velocidades de absorção diferentes, refletindo em uma concentração máxima diferente. *In vitro*, as diferenças físico-químicas aparecem nos perfis de dissolução (SINGHAL; CURATOLO, 2004; SNIDER, ADDICKS, OWENS, 2004).

•**Solubilidade:** A solubilidade representa a concentração de fármaco em solução, obtida por meio do equilíbrio do soluto (adicionado em excesso no meio) com o solvente. Dessa forma, as FFSO devem liberar o insumo farmacêutico ativo, para ser solubilizado e posteriormente absorvido. A solubilidade é uma característica que impacta diretamente a biodisponibilidade, uma vez que a liberação do fármaco é dependente deste parâmetro (SIKARRA et al., 2012).

Fármacos com baixa solubilidade geralmente requerem altas doses para alcançar a concentração plasmática efetiva após a administração oral. Baixa solubilidade aquosa é o maior problema encontrado no desenvolvimento de formulação com novos fármacos. Dessa forma, o uso de excipientes e técnicas de fabricação dos medicamentos, são úteis para melhorar e controlar esta característica do fármaco (FDA, 1997).

•**Tamanho de partícula:** Fármacos são encontrados comercialmente com grande variedade de granulometria de partículas. Sabe-se que, em geral, quando as partículas de um fármaco são reduzidas, a velocidade de dissolução será aumentada, esse fato ocorre devido ao aumento na área da superfície de contato das partículas com o líquido do TGI, melhorando sua molhabilidade. Assim, a redução do tamanho das partículas resultará em aumento da velocidade de dissolução e de absorção, o que alterará o perfil de biodisponibilidade do fármaco. Entretanto, para fármacos hidrofóbicos, a redução do tamanho das partículas pode resultar na diminuição da área de superfície de contato, em função da agregação das mesmas nos líquidos do TGI, levando à redução da dissolução e biodisponibilidade (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

No caso de fármacos altamente solúveis, o tamanho das partículas não é tão importante, diante da capacidade de solubilização desses. Nesses casos, a redução do tamanho de partícula pode gerar a potencialização dos efeitos, atingindo níveis tóxicos (BAPTISTA, 2005).

#### **3.1.4.2. Fatores relacionados a formulação**

•**FF:** A escolha da FF, do método de fabricação, bem como dos adjuvantes empregados para a sua composição tem grande influência na velocidade de absorção dos fármacos e conseqüentemente, na biodisponibilidade. A biodisponibilidade de um fármaco tende a diminuir segundo a seguinte ordem de classificação da FF: solução aquosa > suspensão aquosa > formas farmacêuticas sólidas (pós, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos) (ASHFORD, 2005).

Os comprimidos correspondem às FF que apresentam maiores problemas com relação à biodisponibilidade, em função de fatores relacionados à tecnologia de fabricação e aos adjuvantes empregados. Para que o fármaco seja liberado desta FF são necessárias as etapas de desagregação, desintegração e dissolução (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

•**Tecnologia de Fabricação:** Os processos envolvidos na fabricação dos medicamentos também podem influenciar a dissolução e a biodisponibilidade. Comprimidos obtidos por compressão direta, granulação via seca ou via úmida podem apresentar comportamentos *in vitro* e *in vivo* distintos. De modo geral, processos de granulação úmida favorecem a dissolução de fármacos pouco solúveis, pelo fato de dar a formulação características mais hidrofílicas (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003).

Durante o processo de granulação úmida, quando o tempo de mistura da massa é exagerado durante a fase de incorporação do aglutinante, por exemplo, a temperatura e o tempo de secagem do granulado podem provocar alterações nos fármacos e nas características dos medicamentos produzidos. Por isso, é importante a avaliação adequada do processo a ser aplicado, pois, no processo de compressão direta estes problemas são minimizados obtendo-se comprimidos com tempo de desintegração e velocidade de dissolução bastante rápidos (VIÇOSA, 2003).



Aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão também podem alterar significativamente o desempenho da FF no organismo, e uma das possíveis causas para esta interferência é o fato de que as partículas tendem a se ligar durante o processo de compressão, diminuindo a velocidade de dissolução. Por outro lado, quando as partículas não se ligam, a velocidade de dissolução pode aumentar. Isso significa que a velocidade de dissolução depende das mudanças no tamanho de partícula ou na área superficial de contato durante o processo de compressão (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003).

•**Excipientes:** Excipientes são substâncias inertes, adicionadas a composição do medicamento juntamente ao fármaco, capazes de fornecer determinadas propriedades funcionais a formulação, como: fluxo, estabilidade e controle da velocidade de liberação do princípio ativo, mas para isso, o fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável. Assim, o sucesso de um medicamento não depende somente das características do fármaco e do processo de produção, mas também da qualidade dos excipientes (SANTOS, 2013).

Os excipientes ao serem incorporados com o ativo, podem resultar tanto em uma forma mais solúvel quanto em uma menos solúvel. Por exemplo, algumas substâncias podem modificar o pH do meio onde o insumo farmacologicamente ativo será dissolvido resultando no aumento ou diminuição da solubilidade desse, ao passo que alguns excipientes podem prolongar o tempo de retenção do fármaco no TGI e com isso elevar a quantidade total absorvida. Outros podem agir como carreadores através da parede intestinal. Assim, quando imprópriamente utilizados na formulação, podem afetar a velocidade e extensão de absorção de um fármaco (SHARGEL; YU, 1999 *apud* BAPTISTA, 2005).

#### **3.1.4.3. Fatores relacionados ao sistema e ao meio de dissolução**

•**Velocidade de agitação:** Velocidades de agitação baixa e alta podem ser utilizadas para avaliar diferenças nas formulações durante os estudos de dissolução. Quanto à agitação, que *in vivo* pode ser definida como os movimentos peristálticos do TGI, no sistema *in vitro*, deve ser mantida constante. Durante a dissolução ocorre

formação de uma camada saturada de sólido em torno da partícula que está se dissolvendo (denominada camada h). O aumento da velocidade de agitação poderá ocasionar diminuição da espessura da camada h refletindo em um maior percentual dissolvido (SHARGEL; YU, 1999 *apud* BAPTISTA, 2005).

•**Volume:** O volume do meio de dissolução depende principalmente da solubilidade do fármaco, isto é, quando a solubilidade é baixa e a concentração do fármaco na FF é alta, o uso de maiores volumes de meio se torna necessário de modo a não alcançar a saturação do sistema (VIÇOSA, 2003).

De forma a minimizar os efeitos de concentração e manter as condições *sink* (condições de não saturação do sistema), a concentração do fármaco no meio de dissolução não deve exceder 10-15% da sua solubilidade máxima. Para a maioria dos fármacos, com exceção daqueles poucos solúveis, cerca de um litro de meio é suficiente para manter tal condição (MARCOLONGO, 2003).

•**Presença de ar/gases:** A presença de bolhas de ar no meio de dissolução pode gerar influências físicas no experimento, uma vez que as bolhas presentes podem aderir, por exemplo, ao aparato cesta, formando bolhas em torno do aparato ou da FF prejudicando o processo de dissolução. Além disso, podem provocar mudanças no movimento das partículas diminuindo a área de superfície que entra em contato com o solvente. Dessa forma é desejável a desaeração do meio de dissolução, que pode ser obtida por aquecimento a 45,0 °C seguido por filtração à vácuo ou por sonicação, por exemplo (MARCOLONGO, 2003).

•**pH:** O pH no trato gastrointestinal (TGI) varia entre 1,0 a 7,8. Dessa forma, a escolha do pH do meio deve considerar, principalmente, o tipo de liberação do fármaco a partir da FF (imediate ou não) e o sítio de absorção do mesmo (MARCOLONGO, 2003).

O pH é um parâmetro de grande importância na absorção de fármacos, uma vez que estes são absorvidos na forma não ionizada e a fração de cada forma depende do pH do meio de solubilização e do pKa do ativo. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2013). Por exemplo, o ajuste de pH do meio de dissolução proporciona um aumento na solubilidade do fármaco, se o composto for ionizável. Assim, fármacos com propriedades ácidas, à medida que o pH do meio de dissolução aumenta, o

equilíbrio químico se desloca no sentido da formação do sal ionizado e, em consequência disto, a solubilidade total do composto é aumentada. Do mesmo modo, fármacos com propriedade básica, têm a solubilidade total do composto aumentada à medida que o pH do meio de dissolução diminui (AULTON, 2005)

•**Temperatura:** A temperatura empregada nos ensaios de dissolução normalmente é padronizada em  $37,0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  de forma a mimetizar as condições fisiológicas. Dessa forma, recomenda-se que a temperatura do teste seja monitorada para não permitir variações, pois pequenas variações na temperatura durante a realização do experimento podem alterar de forma significativa a dissolução e a velocidade do processo por influenciar a solubilidade do fármaco, por exemplo um aumento de temperatura, aumenta a energia cinética das moléculas favorecendo sua dissolução (MARCOLONGO, 2003).

### 3.2. Modelos matemáticos para avaliar os perfis de dissolução

A determinação da cinética de dissolução por meios de modelos matemáticos permite conclusões a respeito do processo de dissolução de uma determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer a velocidade do processo, a quantidade máxima dissolvida, e pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução. Vários parâmetros cinéticos podem ser descritos a partir do modelo matemático, tais como: constante de velocidade de dissolução (k) e meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) (SERRA, 2007; MAHELE, 2007).

A importância destes estudos fundamenta-se na sua utilidade durante o desenvolvimento de uma nova formulação e na verificação experimental do mecanismo de liberação, cujo objetivo principal é atribuído à necessidade de estabelecer a correlação *in vitro* - *in vivo*, empregando formas de comparação entre os resultados farmacocinéticos e o perfil de dissolução. Em função disso, vários modelos matemáticos têm sido propostos para descrever os perfis de dissolução (KHAN, 1996).

São descritos na literatura três métodos utilizados para comparar perfis de dissolução: baseado na análise de variância (ANOVA), modelo dependente e o modelo independente, objeto de estudo deste trabalho.

- *Método baseado na análise de variância (ANOVA)*: determina por meio de repetidos ensaios, as fontes de variação (tempo, produto e interação entre tempo versus produto) (YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000).

- *Método modelo dependente* - são baseados em funções matemáticas distintas que, após seleção de uma função adequada, permitem a avaliação dos perfis em relação aos parâmetros derivados dos modelos aplicados. Os exemplos mais comuns encontrados na literatura são: ordem zero, primeira ordem, Hixon-Crowell, Higuchi (POLLI; REKHI; SHAH, 1998; O'HARA *et al.*, 1998).

### 3.2.1. Métodos modelo independente

Os métodos modelo independente, para a comparação de perfis de dissolução, utilizam os seguintes cálculos: F1, F2 e %ED.

Vários métodos para a comparação de perfis de dissolução foram propostos na literatura. Moore e Flanner (1996) propuseram um modelo independente simples, acessível, de fácil aplicação e interpretação, o que levou vários órgãos regulatórios, como FDA, EMA e ANVISA a adotá-lo como padrão para comparação de perfis de dissolução dos medicamentos usando índices matemáticos para comparar os perfis de dissolução por meio dos fatores F1 e F2 (SHAH *et al.*, 1998).

Esses métodos são descritos em forma de equações em que se avalia as diferenças de porcentagem de dissolução do fármaco por tempo determinado, comparando o grupo de dados obtidos com o medicamento referência, um genérico ou produto em teste. O F1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais e corresponde a uma medida de erro relativo entre os mesmos, enquanto o F2, é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000; COSTA; LOBO, 2001).

As equações matemáticas utilizadas para o cálculo dos fatores de diferença e semelhança, F1 e F2, respectivamente, estão descritas a seguir:

**Equação 1:** Equação matemática para o fator de diferença F1.

$$F_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

**Equação 2:** Equação matemática para o fator de similaridade F2.

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

Em que:

$n$  = número de tempos de coleta;

$R_t$  = valor de porcentagem dissolvida no tempo  $t$ , obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original;

$T_t$  = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo  $t$ ;

De acordo com o Regulamento Técnico de Medicamentos Genéricos, os critérios para que dois perfis sejam considerados semelhantes são, F1 na faixa de 0 a 15 e F2 de 50 a 100 (BRASIL, 2004). Para F1, o erro é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e aumenta proporcionalmente com a diferença entre eles.

A equação do F2 é uma transformação logarítmica da soma do quadrado do erro. O resultado é 100 quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar a 0, conforme a diferença entre os perfis aumenta (MOORE; FLANNER, 1996). Empiricamente, a experiência com dados de dissolução leva a crer que uma diferença média de não mais que 10% em cada coleta é aceitável. Substituindo-se esse valor na fórmula anterior chega-se a um valor de 49,89 que pode ser arredondado para 50. Dois perfis serão, então, considerados semelhantes caso o valor de F2 obtido não seja inferior a 50. Quando se altera a porcentagem aceita para a diferença entre os perfis, esse valor também se altera. Por exemplo, para uma diferença de 2%, o valor mínimo de F2 é 83, enquanto que para uma diferença de 20%, o mínimo é 36 (SHAH et al., 1998).

Outro aspecto relacionado ao cálculo do fator F2 é a necessidade de limitar o número de amostras a serem consideradas para o cálculo, sendo considerado apenas um ponto de coleta após a dissolução de 85% do fármaco. Isso ocorre porque a utilização de muitos pontos após a dissolução de 85% do fármaco causa um aumento nos valores de F2, o que leva a um viés na determinação da semelhança dos perfis (SHAH et al., 1998). Também é indicado o número de 12 unidades para a realização

do teste, para permitir o uso de médias. Os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%, enquanto para os demais pontos considera-se o máximo de 10% (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2010).

No entanto, segundo a resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 para que seja possível a utilização de F1 e F2 é necessário que as seguintes condições sejam satisfeitas:

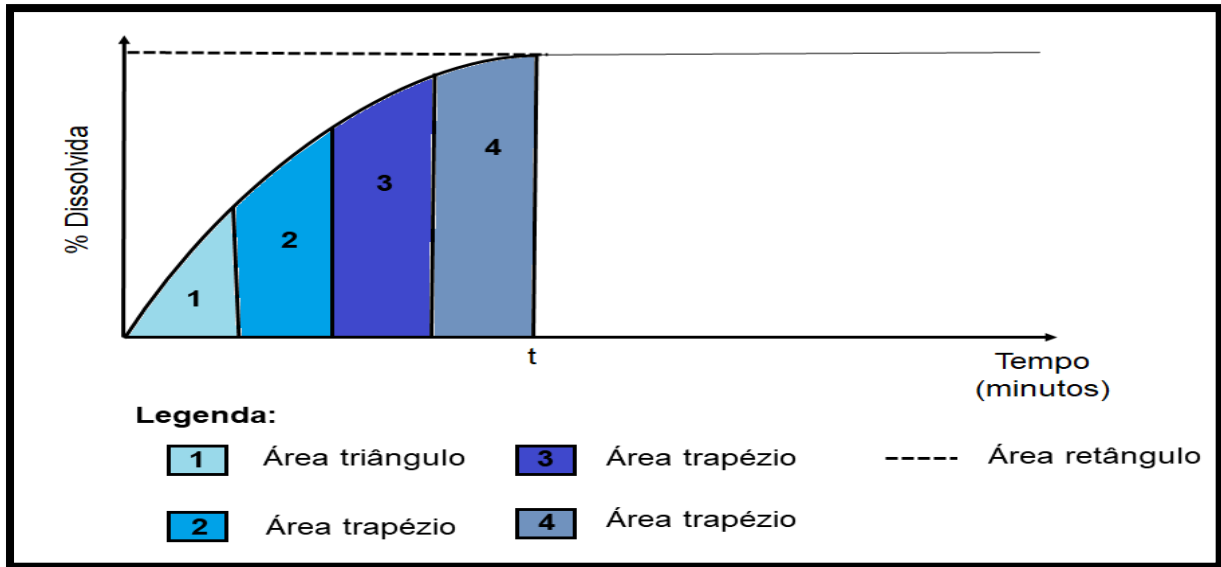
- Os tempos de coleta devem ser os mesmos para os dois produtos testados;
  - No mínimo cinco pontos de coleta devem ser empregados;
  - Utilizar, no mínimo, os três primeiros pontos, excluindo o tempo zero;
  - Incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10% (BRASIL, 2010).

Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores F1 e F2 perdem o seu poder discriminativo, portanto, não é viável calculá-los, utilizando-se assim, o cálculo da %ED (BRASIL, 2004).

A %ED foi sugerida inicialmente por Khan e Rhodes em 1975 e pode ser definida como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo (KHAN; RHODES, 1975). A %ED permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos. Além disso, este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (SKOUG *et al.*, 1997; OFOEFULE; UDEOGARANYA; OKONTA, 2001).

A %ED foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução do fármaco no intervalo de tempo (t), utilizando o método dos trapezoides (KHAN; RHODES, 1975), conforme indicado na Figura 1.

**Figura 1:** Representação esquemática da %ED.



Fonte: Autor

A %ED é expressa em porcentagem e pode ser definida pela Equação 3:

**Equação 3:** Equação matemática para %ED.

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

Em que:

$ASC_{(0-t)}$ : área sob a curva de dissolução, em um determinado t;

$ASC_{TR}$ : área total do retângulo;

A %ED pode apresentar uma gama de valores dependendo dos intervalos de tempo escolhidos. De qualquer forma, para realizar comparações, é necessário estabelecer previamente o intervalo e aplicá-lo a todas as formulações testadas. É necessário garantir que todo o conteúdo de fármaco da formulação esteja disponível para solubilização e não haja qualquer tipo de interação ou adsorção do fármaco por excipientes (KHAN, 1975).

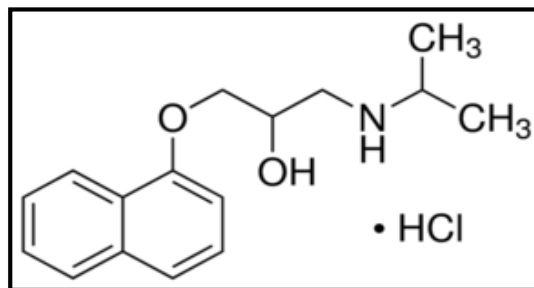
O conceito de eficiência de dissolução apresenta, segundo seu criador, algumas vantagens. A primeira é que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações. A segunda é que esses dados podem estar, teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. A disponibilidade *in vivo* é estimada por meio da área sob a curva de

concentrações plasmáticas, e os dados *in vitro* são expressos da mesma forma (KHAN, 1975). Nesse caso se assume que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI (OFOEFULE; UDEOGARANYA; OKONTA, 2001). Além disso, embora F1 e F2 sejam indicados pela ANVISA como modelos para avaliação/comparação de perfis (BRASIL, 2004), a %ED é capaz de representar diferenças entre formulações que não são detectadas somente por esses fatores (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

### 3.3. Cloridrato de propranolol

Dentre os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão encontra-se o cloridrato de propranolol, um antagonista não seletivo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos que interage com os receptores  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2 com igual afinidade (HOFFMAN; LEFKOWITZ, 1996). Sua estrutura química é mostrada na Figura 2.

**Figura 2:** Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol.



Fonte: BRASIL, 2010c.

O cloridrato de propranolol, é descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (BRASIL, 2010c), bem como nas Farmacopeias Americana (UNITED STATES, 2011), Britânica (BRITISH PHARMACOPEIA, 2012) e Europeia (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2010). Trata-se de um pó branco, inodoro, de sabor amargo e aspecto cristalino ou amorfo. Solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico. A massa molar é 295,80 gramas (BRASIL, 2010c).

Apresenta-se na forma de cloridrato, sendo encontrado no mercado nacional na apresentação de comprimidos (10, 40, 80 mg), cápsulas (80, 160 mg), pó (40 mg) e solução injetável (1 mg/mL). Está contido na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2017 (BRASIL, 2017) na forma de comprimidos nas dosagens de 40 e 80 mg. (CARDOSO et al., 2007).



O cloridrato de propranolol é altamente permeável e sofre absorção quase completa no TGI após administração oral. Todavia, grande parte do fármaco administrado é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação porta. O cloridrato de propranolol, apresenta um  $pK_a$  de 9,45, assumindo um caráter de base fraca, em razão do grupo amino secundário, e apresentando maior grau de ionização e conseqüentemente, maior solubilidade, em meios aquosos ácidos (GONSALVES et al., 2013).

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais afeta a população brasileira. Estima-se que no Brasil existam de 15 a 20 milhões de pessoas com hipertensão arterial (BRASIL, 2006). O cloridrato de propranolol é um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associada às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias (GOODMAN; GILMAN, 2011).

Sendo assim, devido ao fato de medicamentos contendo cloridrato de propranolol ser de fácil acesso à população, amplamente prescrito pelos médicos e possuir baixo custo, torna-se importante realizar estudo comparativo dos produtos comerciais disponíveis no mercado nacional, enfatizando-se a cinética de dissolução dessa substância ativa de forma a assegurar a eficácia e a segurança do mesmo.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Material

#### 4.1.1. Substância Química de Referência (SQR)

Para realização do experimento utilizou-se o cloridrato de propranolol SQR, fornecido pela Anvisa/Farmanguinhos – FIOCRUZ, proveniente da Farmacopeia Brasileira, lote 1005, teor de 100,1%.

#### 4.1.2. Medicamentos

##### 4.1.2.1. Cloridrato de Propranolol

Foram avaliados três medicamentos sob a FFSOLI contendo 80 mg de cloridrato de propranolol: medicamento referência, genérico e similar comercializados no mercado nacional provenientes de diferentes laboratórios.

- *Inderal® (medicamento referência) – R*

Fabricante: AstraZeneca

Apresentação: caixa com 20 comprimidos

Lote: 35963

Data de Fabricação: 12/2014

- *Cloridrato de propranolol (medicamento genérico) – G*

Fabricante: Medley

Apresentação: caixa com 30 comprimidos

Lote: 14110486

Data de Fabricação: 11/2014

- *Propranolol (medicamento similar) – S*

Fabricante: EMS sigma pharma

Apresentação: caixa com 30 comprimidos

Lote: 761677

Data de Fabricação: 05/2015

## 4.2. Equipamentos

Aparelho de ultrassom Unique, modelo USC-1400;  
Balança analítica Shimadzu, modelo AUX 220, com precisão de 0,010 g;  
Balança analítica Shimadzu, modelo AUX 220D, com precisão de 0,001g;  
Bomba de vácuo Marconi, modelo MA057/2;  
Coletor automático Auto Plus – Hanson;  
Coluna cromatográfica C18 (50 x 4,6 mm; 5 µm) - Varian;  
Cromatógrafo Waters Alliance e2695, com forno, injeção automática, detector fluorescência, software Empower versão 2;  
Dissolutor Vision Elite 8 – Hanson;  
Estufa de secagem e esterilização Fanem, modelo 315 SE;  
Membrana filtrante em nylon 0,45 µm de poro – Millipore;  
Micropipetas monocanal P100 (10-100 µL); P200 (20-200 µL); P1000 (100-1000 µL) Pipetman® - Gilson;  
Sistema de purificação de água Millipore, modelo DIRECT-Q 3;  
Unidade filtrante Millex HV com membrana de durapore PVDF com poros de 0,45 µm, Millipore;  
Vials de vidro âmbar Waters de 2 mL com tampa e septos de teflon;  
Vidraria comum de laboratório.

## 4.3. Solventes e Reagentes

Acetato de sódio triidratado – Vetec;  
Acetonitrila grau cromatográfico – JTBaker;  
Ácido acético glacial – Impex;  
Ácido clorídrico – Proquímios;  
Água ultrapurificada em sistema Milli-Q;  
Cloreto de sódio – Neon;  
Fosfato de potássio monobásico – Vetec;  
Hidróxido de sódio – Vetec;  
Metanol grau cromatográfico – JTBaker.

## **4.4. Métodos**

### **4.4.1. Coleta e avaliação dos dados sobre os excipientes utilizados em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol**

Foi realizada pesquisa dos medicamentos disponíveis no mercado nacional, medicamento referência, genéricos e similares, que apresentam o cloridrato de propranolol como insumo farmacêutico ativo, na FF de comprimidos na dosagem de 80 mg nos seguintes portais eletrônicos: *BulasMed* e *Bulário eletrônico* da ANVISA, usando como palavra-chave “cloridrato de propranolol”.

A partir das informações obtidas, foram listados os excipientes de cada medicamento e descritos quanto a sua função na formulação, empregando referência bibliográfica adequada a este fim.

### **4.4.2. Perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol, medicamento referência, genérico e similar**

#### **4.4.2.1. Preparo dos meios tamponados utilizados no perfil de dissolução**

Os meios foram preparados partindo da descrição contida na Farmacopeia Americana 37<sup>a</sup> Edição (UNITED STATES, 2014). O ajuste do pH, quando necessário, foi realizado com soluções de HCl 1,0 M ou NaOH 5,0 M.

##### Fluido Gástrico Simulado sem enzimas (FGSSE) pH 1,2

Foram adicionados 4,0 g de cloreto de sódio e 14,0 mL de ácido clorídrico em balão volumétrico de 2,0 L contendo aproximadamente 1,0 L de água ultrapura. A solução foi homogeneizada e o volume completado para 2,0 L com água ultrapurificada.

##### Tampão Acetato (TA) pH 4,5

Foram adicionados 5,98 g de acetato de sódio tri-hidratado e 28,0 mL de ácido acético 2 mol/L em balão volumétrico de 2,0 L. Completou-se o volume com água ultrapurificada e a solução resultante foi homogeneizada.

##### Suco entérico simulado sem enzimas (SESSE) pH 6,8

Foram adicionados 500,0 mL da solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 mol/L e 224,0 mL da solução de hidróxido de sódio 0,2 mol/L em balão volumétrico de 2,0 L. O volume foi completado com água ultrapura.

#### **4.4.2.3. Preparo de soluções estoque (SE) e de trabalho de cloridrato de propranolol**

Foram pesados 25,0 mg de cloridrato de propranolol SQR e transferidos para balão volumétrico de 25,0 mL, completando o volume com metanol. Foi obtida uma SE com concentração de 1000 µg/mL de cloridrato de propranolol. A partir da SE foram preparadas soluções de trabalho na faixa de concentração de 1 µg/mL a 100 µg/mL em cada meio tamponado.

#### **4.4.2.4. Estudo dos perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol**

Avaliou-se o perfil de dissolução do cloridrato de propranolol contido em FFSOLI, medicamento referência, genérico e similar, na dosagem de 80 mg e provenientes de laboratórios farmacêuticos distintos.

O estudo do perfil de dissolução foi construído a partir da avaliação de 12 unidades farmacotécnicas, para cada produto, analisados nos meios tamponados: FGSSE (pH 1,2), TA (pH 4,5) e SESSE (pH 6,8). Utilizou-se o aparato pá, sob uma agitação de 50 rotações por minuto (rpm) e 150 rpm no último ponto de coleta (infinito), volume de 900 mL dos meios tamponados a uma temperatura de  $37,0 \pm 0,5$  °C (BRASIL, 2011).

Durante a realização dos experimentos, alíquotas dos meios de dissolução foram coletadas, com devida reposição, em tempos pré-determinados, sendo esses: 2, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos (infinito). Posteriormente as amostras foram filtradas, com auxílio de seringas e unidades filtrantes de 0,45 µm, alocadas em *vials* e quantificadas por método analítico cromatográfico (CLAE/FLU) previamente desenvolvido e validado por Monteiro (2014), cujas condições analíticas estão indicadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Condições cromatográficas utilizadas para a quantificação do cloridrato de propranolol nos meios tamponados.

<b>Parâmetro</b>	<b>Cloridrato de propranolol</b>
Detector	FLU - Excitação: 290 nm/ Emissão: 358 nm
Coluna	C18 (50 x 4,6 mm; 5µm)
Temperatura	25°C
Fluxo	1,0 mL/minuto
Volume de injeção	8 µL
Fase móvel	Acetonitrila:Tampão fosfato 40 mmol/L (28:72)

As condições experimentais utilizadas estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 2:** Condições analíticas utilizadas na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de propranolol, medicamentos referência, genérico e similar nos meios tamponados: FGSSE, TA, SESSE.

<b>Parâmetro</b>	<b>Condição utilizada no estudo</b>
Aparato	Pá
Unidades farmacotécnicas	12
Volume de meio (mL)	900
Temperatura (°C)	37,0 ± 0,5
Volume da alíquota (mL)	5
Volume de reposição (mL)	5
Velocidade de agitação (rpm)	50 e 150 (infinito)
Tempos de coleta (min)	2, 6, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 60 (infinito)
Método de quantificação	CLAE/FLU

#### **4.4.3. Comparação dos perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol contido em medicamentos referência, genérico e similar, utilizando modelos matemáticos**

Por meio dos perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol medicamentos referência, genérico e similar, foi possível avaliar a similaridade dos perfis nos três meios tamponados utilizando modelos matemáticos.

Os valores obtidos por meio do cálculo das porcentagens dissolvidas em função do tempo foram comparados utilizando-se o método modelo independente, empregando a determinação dos fatores F1, F2 e da %ED.

O cálculo dos fatores F1, F2 e da %ED foram realizados utilizando o programa Excel versão 2016.

#### **4.4.4. Discussão sobre o modelo matemático mais adequado para avaliar a similaridade entre os perfis obtidos para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol**

Por meio dos modelos matemáticos descritos no item anterior (4.4.3), tornou-se possível comparar os perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol contido em medicamentos referência, genérico e similar, nos três meios tamponados. Os valores obtidos possibilitaram promover uma discussão sobre os procedimentos matemáticos mais adequados para a avaliação de perfis de dissolução de FFSOLI contendo cloridrato de propranolol.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1. Coleta e avaliação dos dados sobre os excipientes utilizados em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol**

A pesquisa iniciou-se com um levantamento dos excipientes que compõem as FFSOLI contendo 80 mg de cloridrato de propranolol, medicamentos referência, genéricos e similares disponíveis no mercado nacional. Após coleta de dados observou-se no comércio doze produtos contendo cloridrato de propranolol que apresentaram em comum, com a formulação do medicamento referência (Inderal® produzido pela AstraZeneca), alguns excipientes, tais como lactose monoidratada, gelatina, estearato de magnésio e croscarmelose sódica.

Na Tabela 3, são apresentados os medicamentos contendo cloridrato de propranolol 80 mg presentes no mercado nacional atualmente e seus respectivos excipientes, bem como sua função farmacotécnica na FFSOLI com Autorização de Comercialização (AC) no Brasil.



**Tabela 3:** Excipientes presentes em FFSOLI contendo cloridrato de propranolol (80 mg) comercializadas no Brasil.

<b>Excipientes</b>	<b>Função</b>	<b>Medicamento</b>
Água purificada	Solvente	(11)
Álcool etílico	Agente levigante	(5)
Amido	Diluyente	(5,11,12)
Celulose microcristalina	Diluyente	(1,2,3,4,5,6,7,9,12,13)
Croscarmelose sódica	Desagregante	(1,12)
Dióxido de silício	Agente suspensor	(1,2,3,4,6,7,9,12,13)
Estearato de magnésio	Lubrificante	(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13)
Copolímero do ácido metacrílico	Agente de revestimento	(13)
Glicolato amido sódico	Desagregante	(2,7,9)
Talco	Lubrificante	(5)
Lactose monoidratada	Diluyente	(1,3,4,6,8,10,12,13)
<b>Manitol*</b>	<b>Diluyente</b>	<b>(5,11)</b>
Gelatina	Aglutinante	(10,11)
Povidona	Aglutinante	(5,8)
Crospovidona	Desagregante	(8)
Ácido esteárico	Lubrificante	(3,6,8,13)
Carmelose cálcica	Desagregante	(10)

**\*Excipiente crítico**

Nome fantasia do medicamento (Laboratório):

- (1) Amprax (Vitapan Indústria Farmaceutica Ltda)
- (2) Cloridrato de Propranolol (Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S/A)
- (3) Cloridrato de Propranolol (EMS Sigma Pharma Ltda)
- (4) Cloridrato de Propranolol (Germed Farmacêutica Ltda)
- (5) Cloridrato de Propranolol (Laboratório Teuto Brasileiro S/A)
- (6) Cloridrato de Propranolol (Medley Indústria Farmacêutica Ltda)
- (7) Cloridrato de Propranolol (Pharlab Indústria Farmacêutica S/A)
- (8) Cloridrato de Propranolol (Prati Donaduzzi & Cia Ltda)
- (9) Hipernolol (Brainfarma Indústria Química E Farmacêutica S/A)
- (10) Inderal (AstraZeneca do Brasil Ltda)
- (11) Pranolal (Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda)
- (12) Propromed (Cimed Indústria de Medicamentos Ltda)
- (13) Propranolol (EMS Sigma Pharma Ltda)

Em vista do grande número de especialidades farmacêuticas contendo cloridrato de propranolol comercializadas com a mesma dosagem, espera-se que esses produtos apresentem qualidade, segurança e eficácia, independente da marca ou laboratório produtor. Sabe-se atualmente que o comportamento da FF é dependente de variáveis do processo produtivo, da interação entre os excipientes, e do impacto dos mesmos sobre o princípio ativo e a FF. Excipientes, anteriormente vistos como simples substâncias facilitadoras da administração e estabilizadoras da preparação são considerados, hoje, constituintes essenciais que garantem o desempenho e a segurança do medicamento, além da obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objetos de estudos durante a fase de pré-formulação (PESSANHA et al., 2012).

Essa avaliação dos excipientes para o estudo de dissolução é de suma importância uma vez que, segundo a RDC nº 37 de 3 de agosto de 2011, para FFSOLI que contenham excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade do fármaco e/ou solubilidade como, por exemplo, manitol, sorbitol, maltitol, lauril sulfato de sódio, etoxilato de óleo de rícino, e polissorbatos 80, o medicamento teste deverá conter, qualitativamente, no que diz respeito a esses excipientes, os mesmos do

medicamento referência e em quantidade compatível com a função pretendida na FF (BRASIL, 2011).

Os excipientes exercem influência na biodisponibilidade dos fármacos incorporados em FFSO. O tipo e a natureza dos excipientes utilizados na preparação de sólidos orais são dois dos fatores que determinam a velocidade e a extensão na qual o fármaco vai ser absorvido, uma vez que limitam a liberação e consequentemente a dissolução do princípio ativo (SANTOS, 2013).

O Cloridrato de Propranolol (Laboratório Teuto Brasileiro S/A) e o Pranolol (Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio LTDA) apresentam o manitol, excipiente crítico que compromete a biodisponibilidade e/ou a absorção de fármacos de acordo com a RDC nº 37 de 3 de agosto de 2011 (BRASIL, 2011).

O manitol é um diluente conhecido por exercer efeitos fisiológicos diretos, os quais diminuem o tempo de trânsito no TGI, resultando em uma passagem mais rápida do medicamento para o intestino. Isso implica que, se o fármaco for de difícil liberação a partir da FF, a inclusão de um agente como o manitol poderá diminuir a biodisponibilidade desse produto, comprometendo assim sua absorção (McCONNELL; FADDA; BASIT, 2008).

Além disso, o manitol é um excipiente cristalino que reconhecidamente apresenta polimorfismo. Segundo Zhang e colaboradores (2004) o armazenamento de comprimidos que contenham manitol em sua formulação, favorece o endurecimento da FF devido a transições cristalinas sofridas pelo excipiente, ocasionando na redução da porcentagem de liberação do fármaco durante o processo de dissolução, podendo comprometer dessa forma o efeito terapêutico desejado (ZHANG et al., 2004).

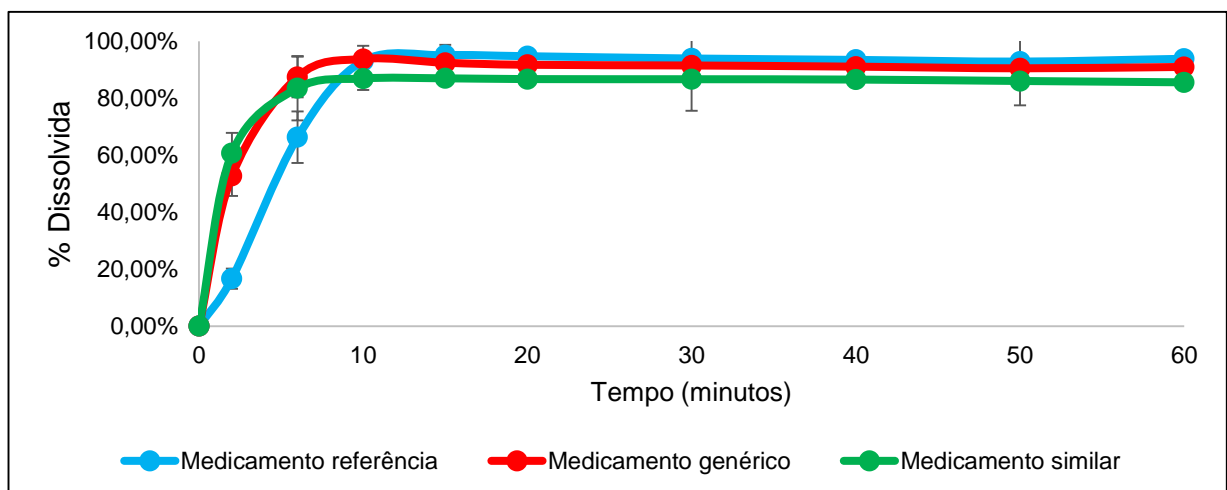
No caso dos produtos avaliados, embora o Cloridrato de Propranolol, medicamento genérico (Laboratório Teuto Brasileiro S/A) e o Pranolol, medicamento similar (Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio LTDA) tenham excipientes que interferem na liberação do fármaco, eles passaram pelos estudos de bioequivalência (no caso do genérico) e de biodisponibilidade relativa (no caso do similar), demonstrando que *in vivo* eles não se comportaram de maneira diferente do medicamento referência.

## 5.2. Determinação e comparação, por meio de modelos matemáticos, dos perfis de dissolução em meios tamponados para FFSOLI contendo cloridrato de propranolol, medicamento referência, genérico e similar

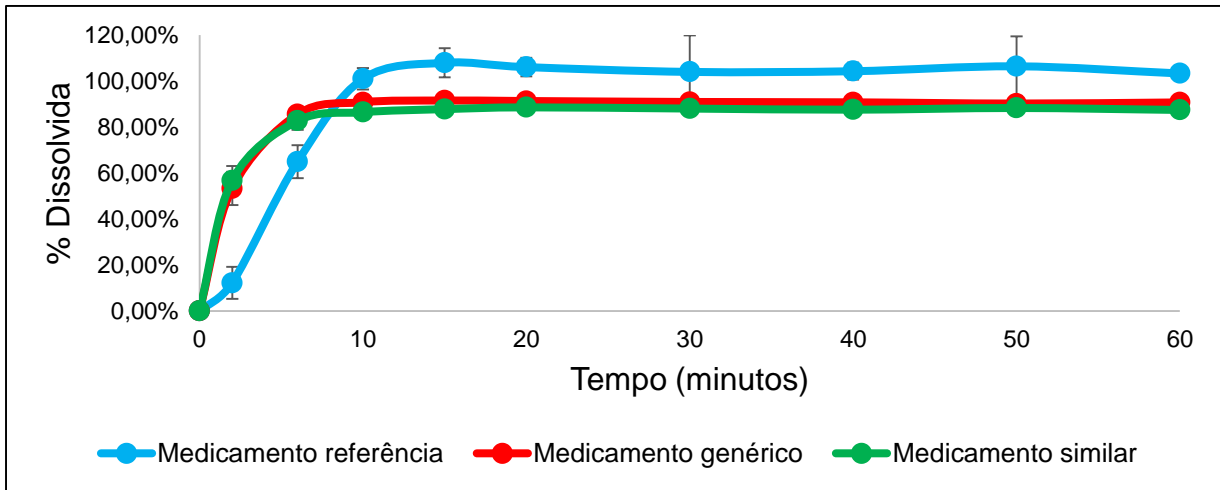
Foram analisadas 12 unidades farmacotécnicas do mesmo lote do medicamento referência (Inderal®/Fabricante: AstraZeneca), genérico (Cloridrato de propranolol/Fabricante: Medley) e similar (Propranolol/Fabricante: EMS Sigma Pharma) em três meios tamponados: FGSSE, TA e SESSE, a fim de mimetizar os líquidos do TGI.

Os perfis de dissolução obtidos a partir da FF dos três produtos foram traçados e estão demonstrados nas Figuras 3, 4 e 5.

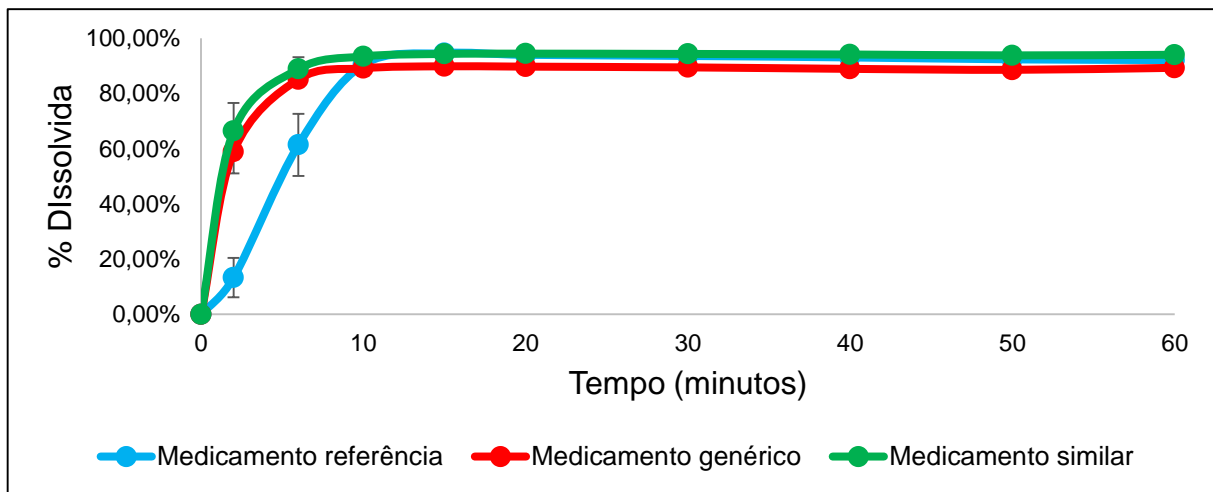
**Figura 3:** Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no FGSSE - pH 1,2 (n=12).



**Figura 4:** Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no TA - pH 4,5 (n=12).



**Figura 5:** Perfis médios de dissolução do cloridrato de propranolol a partir dos medicamentos referência, genérico e similar no SESSE - pH 6,8 (n=12).



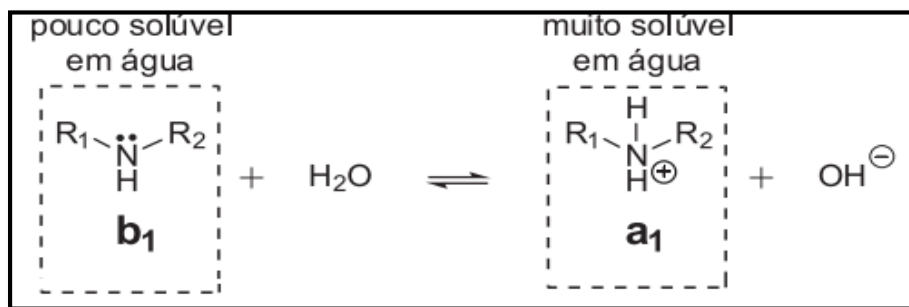
Dentre os testes físico-químicos que se aplicam às FFSO, a dissolução é, sem dúvida, o de maior importância para a avaliação da capacidade da FF em liberar seu princípio ativo. Um fármaco somente pode ser absorvido quando se encontra dissolvido nos líquidos do TGI. Então, a extensão de absorção depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, estabelecendo-se desse modo uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico (ALVES, 2014).

De acordo com os perfis de dissolução obtidos, os medicamentos genérico,

similar e referência apresentaram comportamento semelhantes além de porcentagem de cedência muito próximas para os três produtos nos três meios tamponados. Este fato pode ser explicado pela alta solubilidade apresentada pelo cloridrato de propranolol nos três meios, isto é, a maior dose indicada em bula do cloridrato de propranolol é solúvel em até 250 mL de meio aquoso com pH na faixa de 1,2 a 6,8 (faixa de pH semelhante ao TGI) (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

O cloridrato de propranolol possui uma amina secundária (conforme demonstrado na Figura 2) que atua como uma base fraca de Bronsted-Lowry, e após sua protonação há formação do sal representado na Figura 6.

**Figura 6:** Pares ácido-base conjugados do cloridrato de propranolol (b1 e a1) em meio aquoso.



Fonte: Gonsalves et al., 2013.

O sal formado permite mais uma interação da substância com a água (íon-dipolo), além das já existentes: ligações de hidrogênio entre a água e funções éter e álcool. Todas as interações citadas atuam de forma conjunta e permitem a solubilização do fármaco. Com a alcalinização do meio, a amina ficará desprotonada e as interações íon-dipolo estarão diminuídas ou deixarão de existir, e conseqüentemente haverá redução da solubilidade (GONSALVES et al., 2013).

Tal fato, pode ser confirmado por meio da equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 4), a qual permite compreender melhor em qual pH fisiológico, o cloridrato de propranolol, base fraca, terá sua absorção favorecida em função da porcentagem de ionização.

**Equação 4:** Equação matemática de Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK_a + \log \frac{[fração\ ionizada]}{[fração\ não\ ionizada]}$$

De acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, em pH ácidos (menores que 2,5), o cloridrato de propranolol está quase 100% ionizado, favorecendo a alta solubilidade nesse meio. Em meios com pH alcalino, tais como 6,8 e 7,6, o fármaco se encontra 98,76% ionizado, favorecendo ainda a alta solubilidade do cloridrato de propranolol (TAKKA; RAJBHANDARI; SAKR, 2001).

Dessa forma, apesar do cloridrato de propranolol apresentar uma solubilidade pH-dependente, em pH fisiológico, especialmente nos meios FGSSE pH 1,2, TA pH 4,5 e SESSE pH 6,8, o grau de ionização da molécula é muito semelhante, o que justifica a porcentagem de cedência muito próxima para os três produtos nos três meios tamponados.

De acordo com Martinez e Amidon (2002), fármacos que são bases fracas tendem a apresentar dissolução lenta em pH alto, pois grande parte do fármaco estará na forma não ionizada. Assim, é possível inferir que alimentos que elevam o pH gástrico podem provocar a diminuição da dissolução de fármacos que são bases fracas (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Considerando isso, avaliar a velocidade de liberação do fármaco a partir da FF e a quantidade de cedência a partir de diferentes produtos em diferentes meios tamponados fornece informações sobre a influência que o pH e a constituição dos meios podem exercer sobre o referido fármaco, bem como os excipientes presentes na formulação e o processo produtivo. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010c), para o ensaio de dissolução, não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de cloridrato de propranolol comprimidos se dissolvem em 30 minutos (BRASIL, 2010c). Todos os medicamentos em estudo apresentaram esse comportamento.

Os resultados obtidos para os perfis de dissolução do cloridrato de propranolol nos medicamentos referência, genérico e similar permitem concluir que estes medicamentos apresentam dissolução muito rápida, liberando no mínimo 85% do

fármaco em até 15 minutos (BRASIL, 2011), e existe uma grande semelhança entre as curvas obtidas, o que sugere se tratar de equivalentes farmacêuticos.

A quantidade dissolvida apresentada para os medicamentos genérico e similar demonstrou velocidade de liberação mais rápida do fármaco frente ao medicamento referência. Tal fato pode ter ocorrido devido o medicamento referência apresentar em sua formulação o excipiente gelatina, um aglutinante por via úmida, que proporciona maior agregação às partículas do insumo farmacêutico ativo e torna mais lento o processo de desagregação e solubilização a partir da FF.

Além disso, comparando-se os perfis, nota-se que todos tendem a apresentar valores constantes a partir de 15 minutos. Esse comportamento deve ser observado na realização do ensaio em diferentes lotes da mesma amostra, pois alterações de dissolução podem alertar para possíveis formulações inadequadas, falhas durante a produção ou manipulação, condições de armazenamento inadequada ou uso de matéria-prima de baixa qualidade (ANDRADE; CARVALHO; FREITAS, 2013).

O perfil de dissolução é um teste que, além de contemplar o estudo da velocidade de dissolução (relacionando a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo), fornece dados cinéticos de liberação do fármaco, permitindo determinar a eficiência do processo e o tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam. Os perfis de dissolução podem ser comparados de três formas distintas, por meio de métodos baseados em ANOVA, métodos modelo dependente e métodos modelo independente (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

A comparação dos perfis de dissolução obtidos para o cloridrato de propranolol contido em medicamentos referência, genérico e similar foram avaliados por meio do método modelo independente, com o cálculo dos fatores F1 e F2. Os dados obtidos estão compilados na Tabela 4.



**Tabela 4:** Cálculo dos fatores F1 e F2 resultante da comparação dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol contido no medicamento referência comparativamente ao genérico ou similar (n=12).

Meios tamponados	Modelo Independente			
	F1		F2	
	<i>Genérico</i>	<i>Similar</i>	<i>Genérico</i>	<i>Similar</i>
<b>FGSSE</b>	32,80	38,24	98,92	99,76
<b>TA</b>	91,31	35,80	99,76	99,79
<b>SESSE</b>	96,76	93,88	99,72	99,68

O F1 é uma medida de erro relativo entre duas curvas, isto é, por meio da determinação do F1 obtém-se a subtração em porcentagem dos resultados entre duas curvas. O cálculo é feito conforme item (3.2.1) descrito na revisão da literatura que pode ser considerada uma perturbação na fórmula de erro relativo. Ela aproxima o erro percentual das duas curvas. O erro é zero quando os perfis do teste e do referência são idênticos e aumenta proporcionalmente com a diferença entre os perfis. Valores de F1 entre 0 a 15 indicam semelhança entre os perfis (BRASIL, 2010a).

De acordo com a resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010a) para que seja possível a utilização de F1 é necessário que algumas condições sejam satisfeitas, dentre elas: incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos. Entretanto, todos os produtos avaliados obtiveram aproximadamente sete pontos, dentre os nove pontos de coleta, acima de 85% de cedência de fármaco, conforme o exemplo demonstrado na Figura 7.

**Figura 7:** Valores obtidos para o cálculo do fator F1. Comparação entre o medicamento referência e genérico no FGSSE pH 1,2.

Propranolol (medicamento referência)												
Cubas	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	# 9	# 10	# 11	# 12
Vol das Cubas (mL)	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900
Tempos (minutos)												
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	15,30%	21,56%	19,00%	15,80%	17,18%	12,62%	16,21%	11,67%	21,55%	13,78%	14,01%	21,75%
6	72,25%	72,82%	57,91%	70,72%	65,40%	60,31%	67,26%	59,61%	79,52%	52,80%	56,93%	80,79%
10	94,16%	91,79%	93,70%	93,02%	94,27%	93,52%	92,79%	91,03%	94,07%	91,38%	93,16%	94,63%
15	94,99%	95,94%	96,63%	95,11%	94,46%	94,53%	94,61%	95,32%	93,49%	94,96%	96,72%	94,63%
20	95,65%	95,00%	94,66%	94,43%	94,99%	95,37%	93,34%	94,11%	95,13%	94,25%	96,22%	94,04%
30	94,60%	93,48%	95,16%	93,37%	93,05%	94,53%	94,44%	94,51%	92,47%	94,21%	95,20%	92,58%
40	93,66%	92,50%	93,95%	94,74%	94,51%	93,85%	92,35%	92,61%	92,71%	93,22%	95,32%	92,36%
50	94,72%	93,27%	92,92%	91,97%	92,43%	94,21%	92,47%	91,87%	92,28%	93,16%	93,74%	91,57%
60	93,63%	95,05%	95,66%	93,88%	93,68%	93,45%	92,86%	94,89%	92,12%	93,39%	95,44%	92,39%
Propranolol (medicamento genérico)												
Cubas	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	# 7	# 8	# 9	# 10	# 11	# 12
Vol das Cubas (mL)	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900
Tempos (minutos)												
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	53,58%	51,33%	61,28%	59,32%	47,39%	56,38%	55,20%	52,84%	47,43%	54,18%	47,05%	46,82%
6	88,99%	87,14%	89,51%	84,17%	85,80%	88,42%	87,17%	84,18%	86,04%	91,05%	89,00%	88,23%
10	92,68%	92,15%	112,57%	90,94%	91,81%	92,54%	91,70%	91,01%	90,66%	93,74%	93,02%	92,50%
15	93,21%	92,27%	93,05%	91,64%	93,04%	92,06%	91,75%	91,86%	91,09%	93,53%	93,03%	92,49%
20	92,12%	92,27%	92,75%	90,96%	92,44%	91,75%	91,43%	90,86%	90,86%	92,77%	92,47%	89,69%
30	92,30%	91,17%	92,47%	91,13%	91,90%	91,00%	92,15%	90,37%	90,44%	92,43%	92,57%	89,56%
40	91,95%	91,04%	91,81%	90,69%	91,98%	90,70%	90,58%	89,98%	90,04%	93,43%	91,86%	88,50%
50	90,67%	90,34%	91,68%	89,66%	91,56%	89,70%	89,95%	90,02%	89,47%	93,08%	91,58%	87,86%
60	91,66%	91,12%	92,14%	90,45%	91,88%	89,88%	90,27%	90,45%	90,81%	93,41%	91,36%	87,94%

$$F_1 = \left( \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - T_i|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right) * 100$$

Média	REF - GEN	SOLUTO (REF-GEN):
0,00	0,00	0
0,17	-0,36	0,36
0,66	-0,21	0,21
0,93	0,93	0,93
<b>F1 =</b>		<b>32,80</b>

Diante disso, para fins do cálculo de F1 foi utilizada a média das porcentagens dissolvidas dos medicamentos teste (genérico e similar) e referência incluindo apenas um ponto acima de 85%. Ao incluir somente um ponto de coleta acima de 85% da porcentagem de fármaco dissolvido, os valores de F1 se apresentaram acima do preconizado (acima de 15), conforme demonstrado na Tabela 4 (BRASIL, 2010).

Segundo a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010a), os perfis de dissolução comparativos são avaliados apenas utilizando o cálculo de F2. O resultado de F2 é 100 quando as curvas são idênticas e diminui, podendo chegar a zero, conforme a diferença entre os perfis aumenta. Dois perfis serão, então, considerados semelhantes caso o valor de F2 obtido não seja inferior a 50 (BRASIL, 2010a).

Assim como para a determinação do F1, o F2 foi avaliado incluindo somente um ponto de coleta acima de 85% de cedência de fármaco. Os valores obtidos (conforme Tabela 4) estão próximos de 100, sendo os perfis considerados semelhantes.

Entretanto, o cloridrato de propranolol por ser um fármaco que apresenta dissolução muito rápida, não cumpre com os requisitos mínimos para o cálculo de F1 e F2, o que inviabiliza a avaliação da similaridade de perfis de dissolução desse fármaco utilizando esses fatores, uma vez que os valores gerados poderiam ocasionar

em resultados falsos. Além disso, o fator F2 perde seu poder discriminativo, e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos, deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos por meio do gráfico da curva, realizando coletas em minutos iniciais dos perfis. O coeficiente de variação no ponto de 15 minutos não deve exceder 10% (BRASIL, 2010a).

Diante disso, a %ED permite a comparação mais fiel entre dois produtos. A %ED apresenta algumas vantagens, tais como a plotagem dos dados em um único gráfico, permitindo que se faça uma rápida comparação entre um grande número de formulações e a correlação dos dados *in vivo* da absorção (KHAN, 1975). Este parâmetro relaciona a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter melhor prognóstico dos resultados *in vivo*. Além disso, embora F2 seja aceito pela ANVISA como critério de aceitação (BRASIL, 2010a), a %ED é capaz de representar diferenças entre formulações que não são detectadas somente por F2 (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

A %ED foi calculada a partir da razão entre a ASC de dissolução do cloridrato de propranolol no intervalo de tempo compreendido entre 0 e 15 minutos (ASC 0 – 15 minutos) e a área total do retângulo (ASCTR) definido pela ordenada (porcentagem de cedência) e pela abcissa (tempo igual a 15 minutos). A %ED é expressa em porcentagem. Considerando o exposto, foi calculado a %ED para o cloridrato de propranolol, os dados encontram-se compilados na Tabela 5.

**Tabela 5:** Eficiência de dissolução média resultante dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol medicamento referência, genérico e similar (n=12).

Meios tamponados	%ED do Cloridrato de Propranolol		
	<i>Referência</i>	<i>Genérico</i>	<i>Similar</i>
<b>FGSSE</b>	68,16	83,76	79,39
<b>TA</b>	63,02	83,00	77,95
<b>SESSE</b>	65,46	84,81	79,37

Os resultados de %ED média obtidos nos três meios para o medicamento genérico foram ligeiramente superiores a 80% confirmando sua rápida liberação. Para o similar foi cerca de 80% enquanto para o medicamento referência foi em torno de

65%, demonstrando, portanto, um perfil de liberação mais lento, o que pode ser observado nos perfis de dissolução obtidos nas Figuras 3, 4 e 5. Além disso, valores de %ED presentes na Tabela 5, demonstram resultados mais homogêneos para o medicamento genérico e similar frente ao referência. Diante disso, é possível sugerir que a liberação do fármaco a partir dos medicamentos genérico e similar ocorre mais rapidamente quando comparado ao medicamento referência, provavelmente devido ao processo de fabricação, ou seja, houve melhor escolha de excipientes, os quais foram mais adequados ao processo produtivo e não interferiram no desempenho da formulação final. Além disso, a velocidade de agitação utilizada no estudos dos perfis, bem como a escolha do aparato podem ter influenciado o perfil de liberação de fármaco.

Sabe-se que as propriedades físico-químicas e mecânicas dos excipientes e do insumo farmacêutico ativo devem ser estudadas no momento da sua pré-formulação, pois diferentes tamanhos de partículas, polimorfismo, higroscopia, entre outros fatores, podem influenciar no processo produtivo acarretando problemas de homogeneidade da mistura e das unidades farmacêuticas produzidas, além de prejudicar o processo de liberação do fármaco a partir da FF, gerando diferenças nos perfis e na eficiência de dissolução e, conseqüentemente, comprometendo a biodisponibilidade do fármaco (SILVA, 2013).

Dessa forma, dentre os modelos matemáticos avaliados, a %ED foi o modelo mais adequado para a comparação dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol e que pode ser utilizado para fármacos que apresentem o mesmo perfil de liberação.

## 6. CONCLUSÃO

Foram encontrados no mercado nacional 13 produtos sob a FFSOLI contendo cloridrato de propranolol, dentre os quais apenas dois medicamentos apresentam o excipiente crítico manitol, responsável por comprometer o processo de absorção e consequentemente a biodisponibilidade oral do fármaco.

Com relação a importância da determinação dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados, os resultados possibilitaram concluir que os medicamentos referência, genérico e similar contendo cloridrato de propranolol apresentaram dissolução muito rápida, liberando no mínimo de 85% da substância ativa em até 15 minutos. Além disso, a quantidade dissolvida apresentada para os medicamentos genérico e similar demonstra a velocidade de liberação mais rápida do fármaco frente ao medicamento referência.

A comparação dos medicamentos referência, genérico e similar contendo cloridrato de propranolol foi conduzida utilizando os fatores F1 e F2 na avaliação da similaridade dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol. No entanto, devido a dissolução muito rápida do fármaco, os valores de F1 e F2 perdem seu poder preditivo, sendo a %ED o modelo matemático mais adequado para avaliar a comparação destes perfis.

Dessa forma, recomenda-se utilizar o cálculo da %ED, modelo matemático mais adequado, para comparar os perfis de dissolução de fármacos que apresentem comportamento semelhante ao cloridrato de propranolol, ou seja, apresentem alta solubilidade e dissolução muito rápida.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, G. L; FARIA, L. G; FERRAZ, H. G; SERRA, C. H. R; PORTA, V. Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 41, n. 4, p. 451 – 458, 2005.

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 e perfil de dissolução. *Rev. Bras. Farm.*, v. 93, n. 4, p. 487 – 492, 2012.

ALVES, A. K. D. *Avaliação da equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de comprimidos de captopril 25 mg distribuídos na rede pública de saúde de Goiânia*. Anápolis, 2014. 145 f. Dissertação de mestrado - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Goiás.

ANDRADE, D. F.; CARVALHO, J. S.; FREITAS, M. B. Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde: estudo *in vitro* das condições do ensaio de dissolução. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 2, n. 34, p. 199 – 205, 2013.

ANSEL, H. C; POPOVICH, N. G; ALLEN, L. V. Farmacotécnica - Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. In\_\_\_\_\_ Delineamento de formas farmacêuticas: considerações farmacêuticas e de formulação. 9ª. ed. São Paulo, *Artmed*, cap.4, p. 93, 2013.

ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos relacionados à forma farmacêutica. In \_\_\_\_\_ Delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. Artmed. p. 245 – 263, 2005.

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. In\_\_\_\_\_ Propriedades do estado sólido. 2.ed. Porto Alegre, *Artmed*, Cap. 9, p.677, 2005.

BAPTISTA, E. B. *Estudo da Correlação in vivo/in vitro empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes*. Rio de Janeiro, 2005. 141 f. Dissertação de mestrado - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Rio de Janeiro.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira 4 ed.* Brasília: Anvisa, 1988. v. 2.

BRASIL. Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de março de 2002.

BRASIL. Resolução RE nº 893, de 29 de maio de 2003. “Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos”. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003a.

BRASIL. Resolução RE nº 901, de 29 de maio de 2003. “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)”. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003b.

BRASIL. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. “Guia para Realização do Estudo e Elaboração de Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução”. Diário Oficial da União, Brasília, 03 de setembro de 2004.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Hipertensão arterial: consumo de medicamentos é alto entre pessoas saudáveis.* São Paulo: 2006.

BRASIL. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. “Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de agosto de 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira 5 ed.* Brasília: Anvisa, 2010b. v. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira 5 ed.* Brasília: Anvisa, 2010c. v. 2.

BRASIL. Resolução RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011. “Dispõe sobre o guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília, 2 de agosto de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME).* Brasília, 2017.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: Her The Stationery Office, 2012.

COSTA, P; LOBO J. M. S. Modeling and comparacion of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.13, p. 123-33, 2001.

CARDOSO, S. G; BAJERSKI, L; DONADEL, M. M; DORFEY, B. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n. 1, p. 108-114, 2007.

CASCONE, S. Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 106, p. 352-361, 2017.

CHORILLI, M; SOUZA, A. A; CORRÊA, F; SALGADO, H. R. N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 1, n. 31, p. 39-63, 2010.

EUROPEAN PHARMACOPEIA. 7th ed. Strasbourg: Concil of Europe, 2010.

FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Intermediate Release Solid oral Dosage Forms. Rockville: FDA, p. 1-11, 1997.

GONSALVES, A. D. A.; ARAÚJO, C. R. M.; FILHO, C. A. L.; MEDEIROS, F. S. Contextualizando reações ácido-base de acordo com a teoria protônica de Brønsted-Lowry usando comprimidos de propranolol e nimesulida. *Quim. Nova*, v. 36, p. 1236-1241, 2013.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. In \_\_\_\_ *Anti-hipertensivos e terapia farmacológica usados na hipertensão*. 10. ed. Rio de Janeiro: *McGraw Hill*, cap 33, p. 657, 2011.

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R. J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In \_\_\_\_ *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. McGraw-Hill. p.146-182, 1996.

KHAN, K. A; RHODES, C. T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm. Acta. Helv.*, v.47, p.594-607, 1975.



KHAN, M. Z. I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with *in vivo* data: challenges and opportunities. *Int. J. Pharm.*, v.140, p.131-43, 1996.

LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Curr Med Chem.*, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. São Paulo, 2003. 127 f. Dissertação de mestrado - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors the affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J. Clin. Pharma.*, v. 42, p. 620 – 643, 2002.

McCONNELL, E. L.; FADDA, H. M.; BASIT, A. W. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and Drug delivery. *Int. J. Pharm.*, v. 364, n. 2, p. 213-226, 2008.

MONTEIRO, P. F. *Solubilidade em equilíbrio pelo método da agitação orbital em frascos: padronização e definição dos fármacos controle*. Ouro Preto, 2014. 138p. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Ouro Preto.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, v.20, n.6, p. 64- 74, 1996.

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O.; OKONTA, J. M. Prediction of *in vivo* bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). *Boll. Chim. Farm.*, v. 140, n. 3, p. 187-191, 2001.

O'HARA, T.; DUNNE, A; BUTLER, J.; DENAVE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Technol. Today*, Cambridge, v.1, n. 5, 214-223, 1998.

POLLI, J. E.; REKHI, G. S.; SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles. *Drug. Inf. J.*, v.30, p. 1113- 20, 1996.

PEREIRA, A. S.; BICALHO. B.; LILLA, S.; NUCCI, G. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. *Quím. Nova*, v. 28, Suplemento, S107-S111, 2005.

PESSANHA, A. F. V; ROLIM, L. A.; PEIXOTO, M. S.; SILVA, R. M. F.; ROLIMNETO, P. J. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. *Rev. Bras. Farm.*, v. 2, n. 93, p. 136-45, 2012.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4.ed. Lisboa, Fundação Caloute Gulbenkian. v. 3, 1995.

RITSCHER, W. A. Bioavailability of perioral dosage forms. *Boll. Chim. Farm.*, v. 112, p. 137-163, 1973.

RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; CRUZ, P. A.; FOPPA, T.; CARDOSO, M.T.; SILVA, M. A. S. Equivalência Farmacêutica entre comprimidos de Propanolol comercializados no Mercado Nacional. *Infarma*, v.18, n.3-4, p.16-21, 2006.

ROSA, T. C. C. *Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos*. Rio de Janeiro, 2005. 81f. Dissertação de mestrado - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

SANTOS, G. *Influência dos excipientes no perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de nimesulida 100mg*. Cascavel, 2013. 60 f. Trabalho de conclusão de curso - Faculdade Assis Gurcacz.

SANTOS-JÚNIOR, A. F.; SÁ, R. R.; SILVA, L. O. B.; MAGALHÃES, H. I. F.; TARANTINO, T. B.; KORN, M. G. A. *In vitro* Monitoring of Macro and Microelements in Multimineral Preparations across Dissolution Profiles by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP OES). *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 28, n. 11, p. 2163-2171, 2017.

SIKARRA, D.; SHUKLA, V.; KHARIA, A. A.; CHATTERJEE D. P. Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. *Int. J. Biol. Pharm. Allied. Sci.*, v.1, p. 18-38, 2012.

SILVA, J. A. *Dissolução de comprimidos: Estudo comparativo de apresentações genéricas contendo Diazepam*. Rio de Janeiro, 2013. 53 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Instituto de Tecnologia de Fármacos-Farmanguinhos/Fiocruz.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (%ED). *Rev Bras Ciênc Farm.*, n. 43, p. 79-88, 2007

SHAH, V. P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J. P. *In vitro* dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f<sub>2</sub>. *Pharm. Res.*, v. 15, p. 889-896, 1998.

SILVEIRA, G. S. *Avaliação biofarmacêutica in vitro de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis*. Ouro Preto, 2009. 127 f. Dissertação de mestrado - Universidade Federal de Ouro Preto.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, v. 56, p. 335-347, 2004.

SNIDER, D. A.; ADDICKS, W.; OWENS W. O. Polymorphism in generic drug product development. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, v. 56, p. 391-395, 2004.

SKOUG, J. W.; HALSTEAD, G. W.; THIES, D. L.; FREEMAN, J. E.; FAGAM, D. T.; ROHRS, B. R. Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharm. Technol.*, n. 1, p. 34-43, 1997.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; DIMAS, M. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev, Bras. Cienc. Farm.*, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

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, n. 9 -10, p. 51-56, 2004.

TAKKA, S.; RAJBHANDARI, S.; SAKR, A. Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets. *Europ. J. of Pharm. and Biopharm.*, v. 52, n. 1, p. 75-82, 2001.

*UNITED STATES PHARMACOPOEIA*. 23 ed., United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 1995.

*UNITED STATES PHARMACOPOEIA*. 36 ed., United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2011.

*UNITED STATES PHARMACOPOEIA*. 37 ed., United States Pharmacopeial Convention: Rockville, 2014.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today*, v. 12, n. 23–24, p. 1068-1075, 2007.

VIÇOSA, A. L. *Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: Enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos*. Rio de Janeiro, 2003. 129f. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

WOOD, J. H. *In vitro* evaluation of physiological availability of compressed tablets. *Pharm. Acta Helv.*, v. 42, n. 3, p. 120-51, 1967.

YUKSEL, N.; KANIK, A. E; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA based, model dependent and independent methods. *Int. J. Pharm.*, v. 209, p. 57-67, 2000.

ZHANG, G.; LAW, D.; SCHMITT, E. A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, v. 56, p. 371-390, 2004.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP  
Escola de Farmácia

---

### ATESTADO DE CORREÇÃO

Atesto que **DÂMARIS LAIGNIER RODRIGUES DE LACERDA**, matrícula 12.2.2124 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol, podendo o mesmo ser liberado para ser publicado na plataforma do SISBIN-UFOP.

Ouro Preto, 05 de julho de 2018.

---

Prof.ª **Dra. Jacqueline de Souza**  
Orientadora - DEFAR-EF-UFOP