



Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina

Paulo Renato de Oliveira¹; Larissa Sakis Bernardi²; Isabella Regina da Silva²; Carolina Gonçalves Plácido²; Simone Gonçalves Cardoso²; Marcos Antônio Segatto Silva²; Fabio Seigi Murakami^{3*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro Oeste/UNICENTRO, Guarapuava-PR, Brasil.

²Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Santa Catarina - - Campus Universitário Trindade, Florianópolis-SC, Brasil.

³Departamento de Farmácia - Universidade Federal do Paraná, Av. Prof. Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba-PR, Brasil.

RESUMO

A sinvastatina, pertencente à classe das estatinas, é um importante fármaco redutor do colesterol e é encontrada comercialmente como medicamentos referência, genéricos e similares em diferentes dosagens, sendo a de 10 mg a mais comum. Este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade e a equivalência entre comprimidos de sinvastatina 10 mg comercializados no mercado brasileiro. Foram selecionados dois medicamentos similares, um genérico e referência. Os ensaios de controle de qualidade aplicados foram: determinação do peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo e dissolução *in vitro*. Para tanto, foi necessário desenvolvimento e validação de metodologia por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV). As formulações apresentaram-se dentro dos limites preconizados para todas as análises. No entanto, quando analisou-se estatisticamente os perfis de dissolução, verificou-se a não equivalência entre os medicamentos similares e o de referência. Porém, através dos resultados obtidos, podemos evidenciar a equivalência entre o genérico e o de referência, sugerindo sua intercambialidade.

Palavras-Chave: Sinvastatina. Controle de Qualidade. Dissolução. Intercambialidade de Medicamentos. Comprimidos. Equivalência Terapêutica.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares ocupam o primeiro lugar como causa mortis em todo o mundo, sendo prevenidas ou tratadas por uma classe ampla de fármacos, na qual se incluem os hipolipêmicos. A classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, também conhecida por estatinas, é considerada a mais efetiva dentre os fármacos redutores de colesterol (Tobert, 2003; Campo & Carvalho, 2007; Rang et al., 2012). A inibição desta enzima resulta na diminuição do colesterol plasmático através da inibição da síntese endógena do colesterol, e principalmente, aumentando o número de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no tecido hepático e extra-hepático. A sinvastatina (figura 1), um representante da classe das estatinas, é eficaz na diminuição dos níveis séricos do colesterol total e do LDL em pacientes com hipercolesterolemia, bem como, tende a diminuir os triglicerídeos e aumentar a lipoproteína de alta densidade (HDL) (Mckenney, 2001; Tobert, 2003; Chapman, 2005; Brunton et al., 2012).

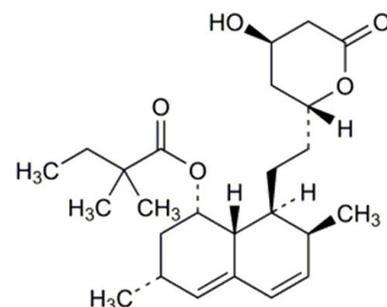


Figura 1 - Estrutura química da sinvastatina (Número CAS: 79902-63-9) (USP 34, 2010).

indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2003a). Já os medicamentos similares, não necessitavam comprovar sua equivalência. No entanto, com a publicação da RDC n° 133/ 2003, revogada pela RDC n° 17/2007, os similares registrados ou que requerem renovação de seus registros após o ano de 2003 devem garantir a sua qualidade através de estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa (Brasil, 2003b; Brasil, 2003c; Brasil, 2007). Os equivalentes farmacêuticos estão definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como aqueles produtos que contêm a mesma quantidade de princípio ativo, na mesma forma farmacêutica e são administrados pela mesma via, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (WHO, 2006). Portanto, a equivalência farmacêutica pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo garanti-la (Manadas et al., 2002; Storpirtis et al., 2004).

As características físico-químicas inerentes ao próprio fármaco, bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregada na produção da forma farmacêutica, afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência. Isto ressalta a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo (Manadas et al., 2002; Porta et al., 2002; Ansel et al., 2012;). Sendo a sinvastatina pertencente à classe biofarmacêutica II (Benet et al., 2011), ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, a formulação tem papel fundamental na performance *in vivo* do medicamento. Estratégias para melhorar a solubilidade aquosa da sinvastatina foram revisadas por Vargas e colaboradores (2012).

Os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e controle de qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para sugerir a intercambialidade entre o medicamento teste e a referência (Storpirtis et al., 2004; Rumel et al., 2006). Dentro deste contexto, o presente trabalho objetivou avaliar a qualidade de comprimidos contendo 10 mg de sinvastatina e verificar equivalência entre as formulações através do estudo dos perfis de dissolução, aplicando diferentes modelos de análise.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção das Amostras

Para este estudo foram selecionadas 4 amostras comerciais de comprimidos contendo 10 mg de sinvastatina, o medicamento de referência (R) Zocor® (Merck, Sharp & Dome®), um genérico (G) e dois medicamentos similares (S1 e S2). Para a seleção dos similares, foi realizada uma pesquisa em relação à data de registro dos medicamentos, sendo S1 com registro anterior e S2 com registro posterior ao ano de 2003.

Substâncias Químicas e Reagentes

Foi utilizado como substância química de referência a sinvastatina com teor declarado de 99,39 % (lote de fabricação: 808/1/9913). Os reagentes utilizados foram: fosfato de potássio monobásico da Nuclear® (São Paulo – Brasil), lauril sulfato de sódio da Vetec® (Rio de Janeiro – Brasil) e água destilada.

Equipamentos

Os equipamentos utilizados foram: Balança analítica modelo AW 220 (Shimadzu), Durômetro manual Off Tec Galileo®, friabilômetro e aparelho desintegrador da Nova Ética®, aparelho de dissolução modelo VK 7000 e espectrofotômetro UV/Vis modelo Cary-50 BIO, ambos da empresa Varian®.

Determinação do peso médio

A determinação do peso médio dos comprimidos de sinvastatina foi realizada de acordo com metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira V (2010). Para tanto, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada amostra. O critério de aceitação para comprimidos revestidos contendo peso médio de 25,0 a 150,0 mg é de $\pm 10,0\%$, e, para comprimidos revestidos com peso médio de 150,0 a 300,0 mg é $\pm 7,5\%$.

Determinação da dureza

A dureza foi determinada através da resistência ao esmagamento radial, utilizando-se durômetro mola espiral Off Tec Galileo®. O teste foi realizado utilizando-se 10 comprimidos aleatoriamente de cada amostra (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Determinação da friabilidade

A friabilidade foi determinada através do cálculo do percentual de perda de massa por queda e erosão, utilizando-se equipamento específico. Para tanto, 20 comprimidos foram pesados inicialmente e submetidos a uma velocidade de vinte rotações por minuto durante 5 minutos. Ao término do teste, os comprimidos foram pesados novamente e a friabilidade foi expressa em porcentagem de perda de massa (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Desintegração

O teste de desintegração foi realizado conforme o preconizado pela Farmacopeia Brasileira V (2010) para comprimidos não-revestidos. Seis comprimidos foram colocados em cada cesta do aparelho de desintegração e imersos em cuba contendo 700 mL de água a $37 \pm 0,5$ oC. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não-revestidos é de no máximo 30 minutos.

Determinação do teor de princípio ativo

Para o doseamento das formulações, foram triturados 10 comprimidos a pó fino. A massa equivalente ao peso médio dos comprimidos foi transferida quantitativamente

para balão volumétrico de 100 mL. A solução permaneceu no ultra-som e, posteriormente, completou-se o volume utilizando tampão fosfato (pH 7,0) com 0,5 % de lauril sulfato de sódio. Uma alíquota de 3 mL desta solução foi transferida para um balão volumétrico de 25 mL, o qual teve seu volume completado com o mesmo tampão. Obteve-se assim, uma solução com concentração de 12 µg/mL, a qual foi lida em espectrofotômetro no comprimento de onda de 239 nm. As preparações referentes a cada amostra foram analisadas em triplicata. A metodologia analítica empregada foi previamente validada (Brasil, 2003d; ICH, 2005).

Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de doses unitárias foi realizada utilizando 10 comprimidos, examinados individualmente. Para tanto, a massa de um comprimido foi preparada e analisada de acordo com o procedimento para determinação de teor de substância ativa, descrito no item anterior.

Dissolução in vitro

O ensaio de dissolução para os comprimidos de sinvastatina foi realizado em dissolutor Varian Vankel 7000, conforme metodologia preconizada pela USP 34 (2010). Utilizou-se aparato II (pá) sob velocidade de agitação de 50 rpm e 900 mL de meio tampão fosfato pH 7,0 com 0,5 % de lauril sulfato de sódio em temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Alíquotas de 10 mL foram coletadas nos intervalos de tempo de 8, 10, 15, 20, 25, 30 e 60 minutos, com auxílio de seringa acoplada a um filtro de 0,22 µm (Millipore, U.S.A.). Após a retirada de cada alíquota, efetuou-se a reposição do meio. A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro no comprimento de onda de 239 nm.

Os perfis de dissolução foram comparados através de modelos independentes de análise como o cálculo de eficiência de dissolução (ED %; equação 1), estabelecido por Khan & Rhodes (1975) e de modelos de comparação específicos, como os fatores de diferença (f1) e similaridade (f2) propostos por Moore & Flanner (1996), nas equações 2 e 3, respectivamente. Para avaliação estatística da equivalência entre os perfis de liberação, a ED foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida versus tempo, após obter-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico (Costa & Lobo, 2001). Os resultados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico empregando-se os testes ANOVA e Tukey com um nível de significância de 0,05.

$$ED (\%) = \frac{\int_0^T Y \times dt}{Y_{100} \times T} \times 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde Y é a porcentagem de fármaco liberado em função do tempo, T o tempo total de ensaio e Y100 a quantidade total de fármaco na formulação.

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100 \quad (\text{Eq. 2})$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \right\} \times 100 \quad (\text{Eq. 3})$$

Onde, n é o número de tempos considerados, Rt e Tt representam os valores médios das porcentagens dissolvidas no tempo t para as formulações referência e teste, respectivamente.

VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA

Para a realização do estudo, validou-se metodologia analítica por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) para quantificação de sinvastatina em tampão fosfato pH 7,0, contendo 0,5 % de lauril sulfato de sódio. As leituras foram realizadas utilizando cubeta de quartzo 1 cm no comprimento de onda de 239 nm. Os parâmetros avaliados foram: especificidade, linearidade, precisão, exatidão, robustez e limites de quantificação e detecção. Os critérios foram estabelecidos de acordo com ICH Q2(R1) (2005) e com o Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos (Brasil, 2003d).

Linearidade

Foi avaliada a partir de soluções padrão de sinvastatina, no intervalo de 2 – 20 µg/mL. Preparou-se uma solução estoque de 100 µg/mL, pesando 10 mg do padrão e dissolvendo para 100 mL de diluente tampão fosfato pH 7,0 contendo 0,5% de lauril sulfato de sódio. A partir desta solução, realizaram-se diluições para obter concentrações finais de 2, 4, 8, 10, 12, 16 e 20 µg/mL.

Especificidade

Preparou-se solução padrão de sinvastatina (12 µg/mL), soluções da amostra (R, G, S1 e S2) na concentração de 12 µg/mL e uma solução placebo contendo excipientes da formulação. Foram realizados espectros de varredura de cada solução no comprimento de onda entre 400 – 200 nm. Também se avaliou a influência do meio de dissolução (tampão de fosfato pH 7,0 com 0,5 % lauril sulfato de sódio).

Precisão

A precisão do método foi determinado pela repetibilidade (intra-dia) e precisão intermediária (inter-dia). A repetibilidade foi avaliada a partir de seis determinações de igual concentração teórica 12 µg/mL efetuadas no mesmo dia, sob as mesmas condições experimentais. A precisão intermediária foi obtida pela comparação de seis determinações de igual concentração (12 mg/mL) realizadas em dias distintos.

Exatidão

A exatidão do método foi avaliada pelo ensaio de

recuperação utilizando soluções de baixa, média, e alta concentração. Foram preparadas soluções amostra de 4 µg/mL e contaminante (padrão) de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 12 µg/mL. Assim foram obtidas concentrações finais de 8, 12 e 16 µg/mL.

Limites de quantificação (LQ) e detecção (LD)

Os LQ e LD do método foram baseados na inclinação e no intercepto da curva de calibração obtida em triplicata. Os limites foram calculados através das equações:

$$LD = \left(\frac{3.3\sigma}{S} \right) \text{ e } LQ = \left(\frac{10\sigma}{S} \right)$$

onde σ é o desvio padrão do intercepto e é inclinação da curva de calibração (Brasil, 2003d; ICH, 2005).

Robustez

Avaliou-se a robustez do método através da quantificação de amostras na concentração de 12 µg/mL sob pequenas variações de pH do tampão fosfato (7,0 ± 0,5) e variações no comprimento de onda (234 nm; 239 nm ; 244 nm).

RESULTADOS

Validação da Metodologia Analítica

De acordo com a tabela 1, pode ser verificado que as soluções apresentaram leituras de absorbância diretamente proporcionais à concentração do analito (coeficiente de correlação r = 0.9999), no intervalo especificado entre 2 – 20 µg/mL, confirmando a linearidade do método. Na análise da especificidade, os espectros de varredura da solução placebo e do meio de dissolução não mostraram picos sobrepostos aos espectros das soluções amostras (figura 2). Os limites de quantificação e detecção calculados a partir da linearidade foram confirmados experimentalmente e estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Resultados da linearidade, limites de quantificação e detecção na análise de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg

Linearidade (µg/mL)	Abs (média ± DPR)*
2	0,126 + 4,76
4	0,245 + 2,45
8	0,493 + 2,43
12	0,727 + 2,34
16	0,966 + 4,55
20	1,191 + 3,44
Equação	y = 0,0594 x + 0,0112
R	0,9999
Limite de quantificação (LQ)	0,95 µg/mL
Limite de detecção (LD)	0,28 µg/mL

*DPR = desvio padrão relativo em percentual

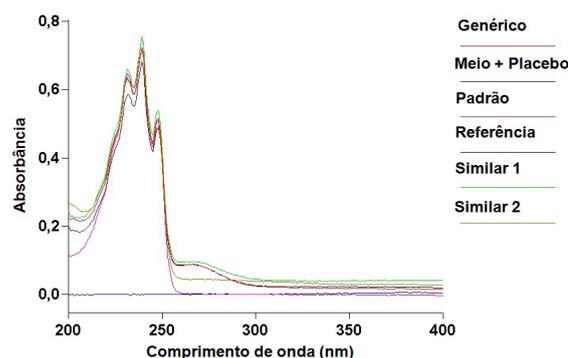


Figura 2 – Resultado da especificidade na análise de sinvastatina comprimidos (Referência, Meio + Placebo, Genérico, Similar 1 e Similar 2).

Tabela 2 – Resultados do ensaio de precisão da análise de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg

Amostra	Precisão		Abs média*	DPR**
Referência	Repetibilidade	Dia 1	0,716	0,19
		Dia 2	0,696	0,29
	Precisão Intermediária	Interdias	0,706	1,42
Genérico	Repetibilidade	Dia 1	0,724	0,54
		Dia 2	0,736	0,20
	Precisão Intermediária	Interdias	0,730	0,97
Similar 1	Repetibilidade	Dia 1	0,755	0,27
		Dia 2	0,733	0,47
	Precisão Intermediária	Interdias	0,744	1,62
Similar 2	Repetibilidade	Dia 1	0,693	0,52
		Dia 2	0,697	0,15
	Precisão Intermediária	Interdias	0,695	0,46

* n = média de seis determinações; ** DPR = desvio padrão relativo em percentual.

Tabela 3 – Resultados obtidos para o ensaio de recuperação da análise de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg

Amostra	Solução Amostra Contaminada	Recuperação média (%)*	DPR (%)**
Referência	8 µg/mL	98,91	0,23
	12 µg/mL	101,21	1,87
	16 µg/mL	98,11	0,87
Genérico	8 µg/mL	103,93	1,03
	12 µg/mL	95,67	0,10
	16 µg/mL	98,71	0,59
Similar 1	8 µg/mL	104,09	0,87
	12 µg/mL	97,75	1,31
	16 µg/mL	100,28	1,22
Similar 2	8 µg/mL	99,13	1,16
	12 µg/mL	97,08	0,68
	16 µg/mL	97,65	0,69

* n = média de triplicatas; ** DPR = desvio padrão relativo em percentual.

As tabelas 2 e 3 apresentam os resultados encontrados para o ensaio de recuperação da sinvastatina nas diferentes concentrações, evidenciando a concordância entre os valores experimentais e teóricos para as amostras.

A variação de pequenos parâmetros na metodologia analítica não alteraram de forma significativa a quantificação de amostras na concentração de 12 µg/mL. Os resultados encontrados na tabela 4 demonstram a robustez do método.

Tabela 4 – Resultados da variação dos parâmetros de pH da solução e comprimentos de onda na quantificação de sinvastatina na concentração de 12 µg/mL.

Parâmetros	Variações	Concentração (µg/mL) *	DPR (%)*
pH	6,5	12,38	0,10
	7,0	12,29	0,14
	7,5	12,33	0,24
Comprimento de Onda	234 nm	11,88	0,13
	239 nm	12,17	0,22
	244 nm	12,27	0,11

* n = média de triplicatas; ** DPR = desvio padrão relativo.

Tabela 5 - Resultados obtidos na avaliação da qualidade dos comprimidos contendo 10 mg de sinvastatina

	n*	Especificação	Resultado	DPR(%)*
Referência (R)				
Peso médio (mg)	20	± 7,5 %	102,65	0,91
Dureza (kgf)	6	> 3	7,92	7,38
Friabilidade (%)	20	≤ 1,5	0	0
Desintegração (minutos)	6	< 30 min	5 min 39 s	0
Teor de princípio ativo (%)	3	90 - 110	98,32	0,14
Uniformidade de conteúdo (%)	10	< 15	9,81	2,31
Genérico (G)				
Peso médio (mg)	20	± 7,5 %	101,10	1,65
Dureza (kgf)	6	> 3	5,50	5,75
Friabilidade (%)	20	≤ 1,5	0,01	0
Desintegração (minutos)	6	< 30 min	8 min 25 s	0
Teor de princípio ativo (%)	3	90 - 110	104,72	0,28
Uniformidade de conteúdo (%)	10	< 15	10,56	1,69
Similar 1 (S1)				
Peso médio (mg)	20	± 7,5 %	104,75	2,15
Dureza (kgf)	6	> 3	5,58	6,74
Friabilidade (%)	20	≤ 1,5	0,01	0
Desintegração (minutos)	6	< 30 min	6 min 13 s	0
Teor de princípio ativo (%)	3	90 - 110	103,04	0,21
Uniformidade de conteúdo (%)	10	< 15	10,45	1,94
Similar 2 (S2)				
Peso médio (mg)	20	± 7,5 %	199,36	1,08
Dureza (kgf)	6	> 3	8,33	9,03
Friabilidade (%)	20	≤ 1,5	0,02	0
Desintegração (minutos)	6	< 30 min	2 min 28 s	0
Teor de princípio ativo (%)	3	90 - 110	99,07	0,36
Uniformidade de conteúdo (%)	10	< 15	10,05	2,43

*n = número de amostras; **DPR = desvio padrão em porcentagem.

Avaliação da Qualidade dos Comprimidos

Os resultados obtidos na avaliação da qualidade dos comprimidos contendo sinvastatina 10 mg, referentes ao peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor e uniformidade de conteúdo, estão expressos na tabela 5.

Dissolução in vitro

Os perfis de dissolução das diferentes amostras de sinvastatina são demonstrados na figura 3. Os valores calculados de f1 e f2 estão expressos na tabela 6, o percentual de eficiência de dissolução (ED %) está expresso na tabela 7. Os valores obtidos no teste de variância (ANOVA) fator único foram: Fcalculado = 56,29 > Fcrítico = 3,09 para p < 0,05. Para analisar o nível de diferença entre os resultados obtidos, foi aplicado o teste de Tukey, como demonstrado na tabela 8.

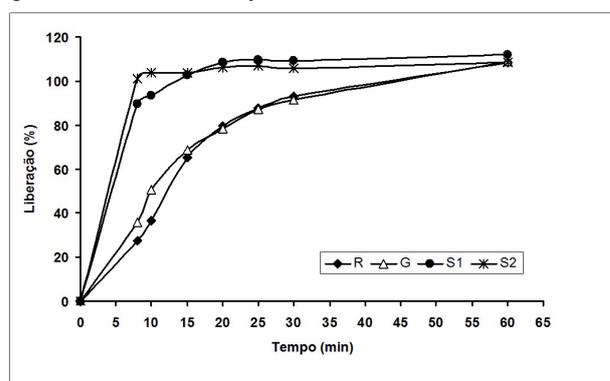


Figura 3 - Perfis de dissolução para as amostras de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg Referência (R), Genérico (G), Similar 1 (S1) e Similar 2 (S2).

Tabela 6 - Resultados da análise dos fatores de diferença (f1) e similaridade (f2) das amostras de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg G, S1 e S2 em relação ao produto de referência

Amostras	f1	f2
R x G	13,05	56,94
R x S1	88,91	21,61
R x S2	99,19	19,87

Tabela 7 - Resultados da análise da eficiência da dissolução para as amostras de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg R, G, S1 e S2

Amostra	Eficiência de dissolução (ED% ± DPR)
R	75,37 ± 3,1
G	76,85 ± 2,6
S1	99,03 ± 1,6
S2	99,33 ± 2,3

Tabela 8 - Resultados obtidos para o teste de Tukey para nível de significância 0,05 aplicada aos valores de ED % da análise de sinvastatina comprimidos contendo 10 mg

Produto	R	G	S1	S2
R	-	1,37*	21,47	21,04
G	1,37*	-	20,10	19,67
S1	21,47	20,10	-	0,43*
S2	21,04	19,67	0,43*	-

DISCUSSÃO

A validação de uma metodologia analítica visa à certificação através de inferências qualitativas e quantitativas de que um método é adequado ao objetivo pretendido. Desta maneira, foi realizada a validação da metodologia de quantificação de sinvastatina em comprimidos de 10 mg por espectrofotometria na região do UV. Para a especificidade do método, foi avaliada tanto a influência dos excipientes da formulação quanto o meio utilizado no ensaio de dissolução (tampão de fosfato pH 7,0 com 0,5 % lauril sulfato de sódio) e os resultados demonstraram que o método é adequado, pois não ocorreu interferência dos excipientes e do meio de dissolução na faixa de absorção do fármaco (239 nm) (figura 2).

O método mostrou-se linear na faixa desejada (2 – 20 µg/mL), com coeficiente de correlação igual a 0,9999. Os limites de quantificação e detecção calculados a partir da linearidade, 0,95 e 0,28 µg/mL, respectivamente, foram também avaliados e confirmados experimentalmente.

A precisão do método foi avaliada através do ensaio de repetibilidade e precisão intermediária. Os resultados na tabela 2 foram expressos como desvio padrão relativo (DPR) e demonstraram que o método é preciso e não sofre influência do período em que é realizado ($DPR \leq 1,62\%$). O método mostrou-se exato (tabela 3), com valores de recuperação entre 95,67 e 104,09 %, para todas as amostras testadas (G, R, S1 e S2).

Os resultados encontrados na tabela 4 demonstram a robustez do método, uma vez que as variações nos parâmetros de pH da solução e quantificação em diferentes comprimentos de onda, não alteraram de forma significativa os valores encontrados de sinvastatina (concentração de 12 µg/mL).

A Farmacopeia Brasileira permite uma variação peso de $\pm 10,0\%$ para comprimidos revestidos contendo peso médio abaixo de 80 mg, $\pm 7,5\%$ para comprimidos revestidos contendo peso médio de 80 a 250 mg e $\pm 5,0\%$ para peso médio acima de 250 mg. Os comprimidos (G, R, S1 e S2) apresentaram peso médio entre 101,10 e 199,36 mg com variação de $\pm 2,15\%$, sendo assim, os resultados encontram-se dentro do limite preconizado de $\pm 7,5\%$ para a faixa de peso médio encontrada. Para a dureza, o valor mínimo aceitável quando se usa equipamento de mola espiral é 3,0 kgf, e todos os valores encontrados foram superiores a 5,50 kgf. O ensaio de friabilidade permite uma perda de peso inferior a 1,5 %, sendo o valor máximo obtido de 0,02%. Os tempos obtidos para desintegração de comprimidos foram abaixo de 9 minutos, cumprindo o critério de no máximo 30 minutos (Farmacopeia Brasileira, 2010). O teor de substância ativa foi determinado através da metodologia validada, resultando em valores entre 98,32 e 104,72%. O critério de aceitação foi baseado na USP 34 (2010), onde o teor aceitável é de no mínimo 90 % e no máximo 110 % do fármaco, dessa maneira, todas as amostras seriam aprovadas. Para uniformidade de doses unitárias, o Valor de Aceitação foi igual ou inferior

a 10,56, estando abaixo do limite máximo preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 15. Assim, os valores encontrados demonstram que todas as amostras estão em concordância com o preconizado (tabela 5).

A capacidade do fármaco de se libertar (disponibilidade) é avaliada através de estudos de dissolução, os quais permitem inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica de origem através da análise em tempos pré-determinados. Através dos dados obtidos é possível estimar parâmetros importantes de disponibilidade do princípio ativo, permitindo avaliar qualitativamente e quantitativamente uma determinada formulação. A partir do gráfico da figura 3, pode ser observado que todos os medicamentos foram aprovados no teste de dissolução, respeitando o critério de aprovação da USP 34 (2010), a qual preconiza não menos que 75 % de liberação de fármaco em um tempo de 30 minutos.

Para uma análise criteriosa, os perfis de dissolução foram comparados através dos fatores de diferença (f1) e similaridade (f2) propostos por Moore e Flanner (1996). Neste modelo, os perfis são considerados diferentes quando f1 for superior a 15 e semelhantes quando f2 for maior ou igual a 50.

A partir do perfil comparativo apresentado na figura 3, pode ser observado que o medicamento referência (R) e genérico (G) possuem um perfil semelhante. Fato este confirmado pelos resultados fatores f1 e f2 encontrados.

Quando comparados os perfis do medicamento referência com S1 e S2, é observado que o medicamento similar S1 liberou 89 % do fármaco nos primeiros 8 minutos de teste, enquanto o medicamento similar S2 liberou quase 100 % de fármaco. A liberação inicial do fármaco nas amostras similares ocorreu de forma mais rápida em relação ao R, provavelmente, em função da natureza dos excipientes e/ou processo de produção aos quais foram submetidos esses medicamentos. Os resultados de f1 e f2 comprovam a diferenças entre os perfis.

A partir dos perfis de dissolução de cada especialidade farmacêutica, foi possível calcular o parâmetro de eficiência de dissolução (ED %). Este parâmetro, proposto por Khan & Rhodes (1975), é amplamente utilizado quando se deseja avaliar a equivalência farmacêutica entre formulações.

Através da ED é permitido avaliar não apenas a quantidade de fármaco liberada ao fim de um determinado tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo o período em questão. Esse conceito detém a vantagem de poder ser teoricamente relacionado com os dados in vivo, uma vez que a extensão da absorção de um fármaco in vivo é proporcional à sua concentração dissolvida e ao tempo que permanece em contato com as regiões de absorção do trato gastrointestinal.

Para uma avaliação mais criteriosa, o estudo de ED % foi acompanhado de um tratamento estatístico para inferir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados. Foi realizada a comparação estatística entre as médias, utilizando teste de variância (ANOVA) fator único.

Os valores obtidos foram: $F_{\text{calculado}} = 56,29 > F_{\text{crítico}} = 3,09$ para $p < 0,05$. Através da ANOVA fator único, pode ser considerado que a ED de dissolução dos medicamentos são significativamente diferentes, porém não se pode afirmar quais são as diferenças entre os tratamentos.

Portanto, para analisar o nível de diferença, foi aplicado o teste de Tukey que se baseia na diferença mínima significativa entre as médias. De acordo com os resultados analisados pelo teste de Tukey, pode ser confirmada a equivalência entre as amostras referência (R) e genérico (G) e a inequivalência das amostras S1 e S2 comparadas com a referência.

Através do controle farmacêutico de qualidade, demonstrou-se que todas as amostras cumprem as especificações preconizadas. Na avaliação do perfil de dissolução das amostras pode-se verificar a equivalência farmacêutica entre o medicamento genérico e o de referência, sugerindo sua intercambialidade. Entretanto, quando se comparou os perfis de dissolução dos medicamentos similares com o de referência, ambos demonstraram-se não equivalentes, portanto, mesmo com o registro da amostra S2 após a publicação da RDC nº 17/2007, não sua equivalência farmacêutica não foi constatada.

Os medicamentos similares analisados deveriam ter suas formulações revistas quanto à composição de seus excipientes e seus processos de produção para que sejam farmacêuticamente equivalentes ao seu medicamento de referência.

Em função da grande quantidade de medicamentos similares disponibilizados no mercado atualmente, principalmente por seu custo reduzido em relação aos de referência, os resultados encontrados são bastante preocupantes, uma vez que os pacientes serão prejudicados, pelo fato do medicamento não apresentar eficácia terapêutica e/ou ainda poder levar ao surgimento de outras complicações clínicas. Portanto, se faz necessário um controle de qualidade mais rigoroso com a classe dos medicamentos similares.

O controle de qualidade é a principal ferramenta para assegurar a intercambialidade entre os medicamentos. Desta maneira, o profissional farmacêutico deve ser o principal conhecedor dos medicamentos e manter-se atualizado e instruído para proceder a intercambialidade entre produtos com equivalência terapêutica.

ABSTRACT

Assessment of quality and pharmaceutical equivalence of 10 mg simvastatin tablets

Simvastatin, a well-known medicine of the statin class, is used therapeutically for the reduction of cholesterol and is commercially available in reference, similar and generic forms, in various doses, the tablet of 10 mg being the commonest in prescriptions. The purpose of this study was to test the quality and the pharmaceutical equivalence of tablets containing 10 mg

of simvastatin available on the Brazilian market. One generic, one reference and two similar dosage forms were selected. The quality-control variables used were: weight variation, hardness, friability, disintegration, content of the active principle, content uniformity and dissolution in vitro. A UV-spectrophotometric method was developed and validated. All formulations were approved in the quality analysis. By using mathematical and statistical models, it was observed that the dissolution profiles of the similar dosage forms were not equivalent to that of the reference. On the other hand, when the generic medicine was compared with the reference, their interchangeability was confirmed.

Keywords: Simvastatin. Quality Control. Dissolution. Interchange of Drugs. Tablets. Therapeutic Equivalence.

REFERÊNCIAS

Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 9ª ed. Porto alegre: Ed. Artmed; 2012.

Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS applied to over 900 drugs. AAPS J. 2011;13(4):519-47.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília: ANVISA; 2003a.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2003b.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrado. Brasília: ANVISA; 2003c.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2007.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalítico. Brasília: ANVISA; 2003d.

Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 12ª ed. Porto alegre: MCGraw Hill-Artmed; 2012.

Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. Quim Nova. 2007;30(2):425-30.

Chapman MJ. Beyond the Statins: New Therapeutic Perspectives in Cardiovascular Disease Prevention. Cardiovasc. Drugs Ther. 2005;19(2):135-39.

Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13(2):123-33.

Farmacopéia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5ª ed. Brasília: Ed. Fiocruz, 2010. v. 1.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Methodology, 2005.

Khan KA, Rhodes CT. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol.* 1975;(27):48-9.

Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev Bras Cienc Farm.* 2002;38(4):375-99.

Mckenney JM. Pharmacotherapy of dyslipidemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(5):413-22.

Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm Tech.* 1996;20(6):64-74.

Porta V, Yamamichi E, Storpirtis S. Avaliação biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. *Rev Bras Cienc Farm.* 2002;38(3):333-43.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

Rumel D, Nishioka SA, Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(5):921-7

Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CMA. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Rev Infarma.* 2004;16(9-10):51-6.

The United States Pharmacopoeia: USP 34, The National formulary: NF 29. The United States Pharmacopeial Convention. Rockville: United States; 2010.

Tobert JA. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):517-26.

Vargas MRW, Raffin FN, Moura TFAL. Strategies used for to improve aqueous solubility of simvastatin: a systematic review. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012;33(4):497-507.

World Health Organization (WHO). Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Technical Report Series. 2006;937(b Annex 7):347-90.

Recebido em 13 de maio de 2013

Aceito em 11 de julho de 2013