



# Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde: estudo *in vitro* das condições do ensaio de dissolução

Diego Ferraz Andrade<sup>1</sup>; Jennifer Soares Carvalho<sup>1</sup>; Maria Betânia de Freitas<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculdade Pitágoras de Ensino Superior de Belo Horizonte; Rua Timbiras, nº 1.375, Funcionários, 30.160-041, Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil.

## RESUMO

A fluoxetina é um antidepressivo amplamente prescrito, assim torna-se importante verificar a qualidade das cápsulas, principalmente, por ser um medicamento disponibilizado à saúde pública através do Sistema Único de Saúde. A qualidade das cápsulas de fluoxetina fornecidas pelo SUS foi avaliada conforme a Farmacopeia Brasileira, quanto à determinação do tempo de desintegração, peso, teor e uniformidade de conteúdo. Devido a ausência de harmonização entre os compêndios oficiais de análise mais utilizados no Brasil, quanto às condições do ensaio de dissolução, avaliou-se a influência do meio de dissolução (HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> e água destilada) e do sistema de agitação (pá e cesta) no desempenho das cápsulas através do perfil de dissolução. Para o doseamento aplicou-se o método espectrofotométrico co-validado em nosso laboratório. As cápsulas apresentaram peso  $\pm 2,2\%$  (limite de variação  $\pm 10\%$ ) e 1,49 % CV, desintegração 5'45" (máx. 45'), uniformidade de conteúdo 3,47 (< L1 = 15) e teor 102,13 % (90 % - 110 %). As variações nas condições do teste de dissolução não influenciaram o comportamento da fluoxetina nas cápsulas nesse teste ( $p > 0,05$ ). Os demais ensaios indicam qualidade adequada do medicamento disponibilizado pelo SUS.

*Palavras-chave:* Cápsulas de fluoxetina. Perfil de dissolução. Qualidade de medicamentos em saúde pública.

## INTRODUÇÃO

O medicamento no contexto da saúde pública é um bem essencial à saúde e uma importante ferramenta terapêutica nas mãos dos prescritores, sendo considerado responsável por parte significativa da melhoria da qualidade e expectativa de vida da população (Arrais et al., 2005).

A fluoxetina é um dos psicotrópicos disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de uso mais difundido, porém com indícios de abuso e desvio de utilização para finalidades que não seja sua principal indicação, ou seja, tratamento da depressão (UN, 2012).

Medicamentos produzidos inadequadamente, em desacordo com as normas e os procedimentos adotados pelos órgãos controladores, geram danos incalculáveis. O grande benefício da adequada produção de medicamentos é a garantia de que a saúde da população terá acesso a produtos seguros e eficazes.

Há alguns anos, a preocupação do controle de qualidade de medicamentos restringia-se às análises físico-químicas a fim de determinar o teor da substância ativa e sua uniformidade na formulação, não se questionando a capacidade desta em liberar o fármaco para que fosse absorvido em quantidade e velocidade adequadas para o alcance do efeito terapêutico desejado (Abdou, 1995; Storpirtis & Consigliari, 1995).

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual as partículas de um fármaco dissolvem-se. Inicialmente no estado sólido, o ativo libera-se de sua forma farmacêutica de administração, sendo as moléculas da superfície as primeiras a entrarem em solução. Na interface fármaco - solução, forma-se uma camada dita estagnante a partir da qual as moléculas do fármaco difundem através do líquido solvente e entram em contato com as membranas biológicas, ocorrendo à absorção (Ansel et al., 2000).

O teste de dissolução é uma ferramenta que auxilia no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, na avaliação da estabilidade das formulações, possibilita a correlação *in vivo* - *in vitro*, na produção e controle de qualidade como indicativo de desvios de fabricação lote a lote em função do tempo. Os resultados da dissolução são utilizados para registro do produto e determinação de bioequivalência farmacêutica (Manadas et al., 2002; Marques, 2006).

Alguns modelos de dissolução *in vitro* são descritos na literatura como ferramenta para se prever a fração biodisponível do fármaco e juntamente com outros parâmetros determinar-se sua cinética. Em trabalho de revisão, Souza et al. (2007), demonstram alguns dados referentes à previsão da relação entre a dissolução de

fármacos e sua absorção empregando sistemas *in vitro* que utilizam modelos como tecidos e segmentos intestinais, vesículas extraídas de membranas e cultura de células para o ensaio de permeação.

É necessário o conhecimento de solubilidade e permeabilidade para definição dos parâmetros de dissolução de um fármaco. A solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em 250 mL de uma solução tampão de pH entre 1,0 e 8,0. É considerado altamente solúvel o fármaco que, em volume, tenha resultado da relação dose/solubilidade menor ou igual a 250 mL. É considerado um fármaco altamente permeável quando a biodisponibilidade absoluta é maior que 90% (Brasil, 2003a).

A partir das informações de solubilidade e permeabilidade é possível enquadrar o fármaco em um sistema de classificação biofarmacêutica que, para cada caso, irá orientar as melhores condições de ensaio.

Além das características do fármaco, algumas variáveis relacionadas à execução do teste de dissolução são relevantes como, nivelamento do aparelho em relação à superfície plana, alinhamento do sistema de agitação e centralização em relação ao recipiente, vibração, velocidade de agitação, temperatura e o posicionamento da haste. Os fatores relacionados com a técnica são características relacionadas ao meio de dissolução, como pH do meio, gases dissolvidos, volume do meio nas cubas de dissolução e temperatura (Hanson & Gray, 2004; ICH, 2011).

Amidon et al. (1995) propuseram um sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) que assume que a solubilidade e a permeabilidade são os parâmetros principais que controlam a absorção dos fármacos. Baseado nestes critérios, os fármacos são divididos em quatro grupos: Classe I: fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II: fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III: fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade; e Classe IV: fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Os compostos que pertencem à Classe I, como a fluoxetina, com elevada solubilidade e permeabilidade, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser rapidamente transportados através da parede do trato gastrointestinal. Portanto, espera-se que estes fármacos sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do trato gastrointestinal, ou sofram metabolismo de primeira passagem. Portanto, os ensaios de dissolução para as formulações de liberação imediata de fármacos pertencentes à Classe I necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica em um meio aquoso (Dressman et al., 1998).

A fluoxetina (**Figura 1**), N-metil- $\gamma$ -[4-(trifluorometil)fenoxi]-benzenopropanamina, apresenta ação antidepressiva relacionada com a inibição da captação neuronal da serotonina pelo sistema nervoso central, exercendo também, efeito anoréxico. Encontrada na forma de cloridrato, está disponível no mercado na forma de cápsulas, cápsulas de liberação retardada, comprimidos, comprimidos revestidos e solução de uso oral (Korolkovas, 2005).

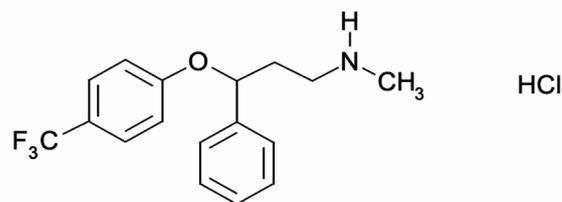


Figura 1 - Estrutura química do Cloridrato de Fluoxetina.

Fonte: The Merck Index (2006)

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), 5ª ed., o cloridrato de fluoxetina é um pó cristalino, branco ou quase branco. Apresenta-se ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, praticamente insolúvel em éter etílico. Apresenta faixa de fusão entre 158,4 °C a 158,9 °C e, pH entre 4,5 a 6,5 em solução a 1%.

Para a análise do cloridrato de fluoxetina na forma farmacêutica cápsulas, no ensaio de dissolução, a Farmacopeia Brasileira (2002), 4ª ed., preconiza para a determinação da porcentagem dissolvida ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup> como meio de dissolução, em 45 minutos e, a Farmacopeia Americana (United States Pharmacopeia – USP, 2011), 34ª ed., preconiza como meio de dissolução água em 45 minutos.

A fluoxetina apresenta alta solubilidade em meio aquoso e alta permeabilidade intestinal, o que a caracteriza como um fármaco pertencente à classe I SCB. Com base nesta consideração e na ausência de harmonização das condições do ensaio de dissolução apresentado pelos compêndios oficiais FB e USP para a forma farmacêutica cápsulas contendo fluoxetina, torna-se necessário o estudo das condições de dissolução desse medicamento, além dos demais ensaios de qualidade.

Através do delineamento do perfil de dissolução de cápsulas contendo fluoxetina os autores desse trabalho propõem a otimização das condições para o ensaio de dissolução, bem como a determinação da qualidade das cápsulas disponibilizadas à saúde pública através do SUS.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Material e Reagentes

Fluoxetina, substância química de trabalho (SQT), caracterizada de acordo com a sua descrição, pureza e teor. Ácido clorídrico (HCl) 0,1 mol L<sup>-1</sup> e água destilada.

Medicamento genérico do mercado nacional, sob a forma de cápsulas, contendo teor declarado de fluoxetina 20 mg, equivalente a 22,4 mg de cloridrato de fluoxetina, disponibilizado à saúde pública pelo SUS.

### Equipamentos

Desintegrador (Nova Ética®, modelo 301/01). Dissolutor (Nova Ética®, modelo 299/3). Espectrofotômetro UV-Vis (FEMTO®, modelo Cirrus 80ST). Banho de Ultrassom (QUIMIS, modelo Q335D).

## Linearidade

Os parâmetros de co-validação do método foram avaliados segundo as recomendações preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Resolução nº 899 de 2003, categoria I (Brasil, 2003b) e pelo guia International Conference on Harmonization (ICH) Guideline for Industry Q2B Validation of analytical procedures: methodology (ICH, 1996).

A curva analítica foi construída a partir da diluição da solução padrão estoque a 500 µg mL<sup>-1</sup> de fluoxetina SQT, utilizando-se bureta de 10 mL, e balões volumétricos de 50 mL obtendo-se de 63,6% a 136,3% da concentração de trabalho (11 µg mL<sup>-1</sup>). As soluções obtidas, 7 µg mL<sup>-1</sup>, 9 µg mL<sup>-1</sup>, 11 µg mL<sup>-1</sup>, 13 µg mL<sup>-1</sup> e 15 µg mL<sup>-1</sup>, foram preparadas em triplicata em solução de ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>. A leitura foi realizada no espectrofotômetro a 227 nm, utilizando-se o mesmo solvente para ajuste do zero.

A regressão linear simples foi calculada por meio das absorvâncias de fluoxetina pelo método dos mínimos quadrados. Avaliaram-se os parâmetros de normalidade, homocedasticidade dos resíduos, coeficiente de correlação, intercepto da curva e ajuste dos dados ao modelo de regressão linear com o auxílio do *software* Microsoft® Excel 2007.

## Teste de desintegração

O tempo de desintegração das cápsulas foi realizado segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010).

Para a realização do teste foram utilizadas 6 cápsulas. Foi colocada uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta, adicionado uma tela com abertura de 1,8 mm a 2,2 mm, de arame de aço inoxidável adaptada à tampa da cesta para evitar que as cápsulas escapem dos tubos durante o teste e o aparelho foi acionado, utilizou-se água destilada mantida a 37 °C ± 1°C como líquido de imersão. Foi registrado o tempo de desintegração da última cápsula.

## Determinação de peso

A determinação de peso foi realizada segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010). Vinte cápsulas foram pesadas individualmente e, após a remoção do conteúdo de cada uma e a limpeza adequada, foram novamente pesadas. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo e os desvios individuais em relação ao peso médio.

## Determinação de teor

O teor de fluoxetina foi realizado segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2002).

Para determinação de teor foram pesadas 20 cápsulas, removido o conteúdo e pesadas novamente. Foi transferida a quantidade de pó equivalente a 15 mg de

fluoxetina para balão volumétrico de 100 mL e adicionado 70 mL de ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>. O balão foi deixado em banho de ultrassom por 5 minutos. Posteriormente, foi submetido à agitação magnética por 15 minutos e o volume foi completado com o mesmo solvente. A solução foi homogeneizada e filtrada em papel de filtro quantitativo. Do filtrado 5 mL foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, obtendo-se assim, a concentração final de 15 µg mL<sup>-1</sup> de fluoxetina em ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>. As absorvâncias foram determinadas em espectrofotômetro a 227 nm, utilizando-se o mesmo solvente para ajuste do zero.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2002), cápsulas de fluoxetina devem possuir o equivalente a, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de fluoxetina.

## Uniformidade de doses unitárias

O ensaio de uniformidade de doses unitárias foi feito conforme critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), ou seja, para cápsulas duras se quantidade de ativo for menor que 25 mg ou proporção inferior a 25 % do peso médio, aplica-se uniformidade de conteúdo.

Foram pesadas, exatamente e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Removido, cuidadosamente, o conteúdo e pesadas novamente. Foi transferida quantidade de pó equivalente a 15 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 100 mL e adicionou-se ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup> correspondente à metade da capacidade do balão. O balão foi deixado em banho de ultrassom por 5 minutos. Posteriormente, o balão foi submetido à agitação magnética por 15 minutos, o volume foi completado com o mesmo solvente, homogeneizado e filtrado em papel de filtro quantitativo. Do filtrado 5 mL foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, obtendo-se assim, a concentração final 15 µg mL<sup>-1</sup>. As absorvâncias foram determinadas em espectrofotômetro a 227 nm contra ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup> como branco. A partir da equação obtida da curva de calibração foi calculado o teor de cada cápsula e o desvio padrão.

As cápsulas duras cumprem o teste se o *Valor de Aceitação* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que  $L1 = 15$ .

## Perfil de dissolução

Foram propostas quatro condições, designadas A, B, C e D para avaliação da influência do meio de dissolução e da aparelhagem utilizada conforme descrito na FB e USP, compêndios oficiais de análise amplamente utilizados no Brasil (Tabela 1).

Tabela 1 – Condições propostas para a determinação dos perfis de dissolução de fluoxetina 20 mg cápsulas

| Parâmetro           | A                           | B                           | C              | D                   |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Sistema de agitação | 2 (pá)                      | 1 (cesta – mesh 40)         | 2 (pá)         | 1 (cesta – mesh 40) |
| Meio de dissolução  | HCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> | HCl 0,1 mol L <sup>-1</sup> | Água Destilada | Água Destilada      |

A: FB 4ª ed., 2002; B: Condição Proposta 1; C: USP 34ª ed., 2011; D: Condição Proposta 2

Para a realização de cada perfil de dissolução do medicamento, foram utilizadas seis cápsulas, 900 mL de meio de dissolução a uma temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C e velocidade de agitação a 50 rpm. Padronizou-se a retirada de 25,0 mL do meio de dissolução, foi feita a filtração em papel de filtro quantitativo e posterior coleta de alíquota de 16,0 mL, nos tempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 90 minutos, e, a cada tomada de ensaio, o meio de dissolução foi repostado. As alíquotas amostradas foram diluídas com o respectivo meio para quantificação da fluoxetina dissolvida através da leitura espectrofotométrica a 227 nm (Farmacopeia Brasileira, 2002).

Para avaliação comparativa entre os perfis de dissolução foi aplicado teste estatístico por análise de variância *One-Way* (ANOVA), estabelecendo-se o nível de confiança de 95 %.

## RESULTADOS

### Linearidade

Os valores de concentração de trabalho da fluoxetina e as absorvâncias obtidas foram utilizadas na obtenção da curva analítica,  $y = 0,0355x + 0,0021$ , que apresentou coeficiente de correlação 0,9992, maior que 0,99 conforme

estabelecido por guias nacionais e internacionais (Brasil, 2003b; ICH, 1996) indicando linearidade adequada do método. O intercepto da curva foi não significativo, ou seja, igual a zero estatisticamente. Os resíduos apresentaram-se aleatórios com distribuição normal e foram homocedásticos. A regressão linear mostrou-se não significativa  $p > 0,05$ . O desvio padrão relativo (DPR) da curva foi 1,07%, menor que 1,1%. A faixa linear dinâmica de trabalho foi satisfatória para determinação do analito.

### Teste de desintegração

Todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas ao final de 45 minutos, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole. A desintegração da última cápsula ocorreu em 5 minutos e 45 segundos, indicando adequação ao teste.

### Determinação de peso

Devido ao valor de peso médio encontrado, o limite de variação permitido foi de  $\pm 10\%$ . Nenhuma cápsula apresentou peso fora dos limites especificados demonstrando homogeneidade de peso (Tabela 2). O DPR obtido entre os pesos das 20 unidades foi menor que 2 %.

Tabela 2 – Resultados obtidos na determinação de peso de cápsulas de fluoxetina 20 mg

| Peso médio (g) | DPR (%)<br>(n = 20) | Variação individual $\pm 10\%$<br>(g) | Resultado<br>(g) |
|----------------|---------------------|---------------------------------------|------------------|
| 0,1360         | 1,49                | 0,1224 a 0,1496                       | 0,1333 a 0,1392  |

DPR: Desvio Padrão Relativo

### Uniformidade de doses unitárias

As 10 primeiras cápsulas da amostra analisada apresentaram valor de aceitação menor que  $L1 = 15,0$  (Tabela 3), adequado para a uniformidade de doses unitárias.

Tabela 3 – Resultados obtidos na determinação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de fluoxetina 20 mg

| Cápsula  | 1    | 2    | 3    | 4     | 5    | 6    | 7     | 8    | 9     | 10   | $\bar{X}$ | dp   | VA   |
|----------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|-------|------|-----------|------|------|
| Teor (%) | 96,9 | 97,5 | 96,8 | 100,6 | 98,5 | 98,6 | 100,8 | 99,0 | 97,67 | 97,5 | 98,4      | 1,39 | 3,47 |

$\bar{X}$ : Média; dp: Desvio Padrão; VA: Valor de Aceitação

### Determinação de teor

O teor encontrado para as cápsulas de fluoxetina foi 102,13%, dentro do limite especificado.

### Perfil de dissolução

Os valores médios da quantidade de fluoxetina dissolvida em cada tempo para as quatro condições testadas (Tabela 4) e os gráficos de perfis de dissolução obtidos (Figura 2), não apresentaram diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4 – Porcentagens de fluoxetina 20 mg dissolvida (média ± desvio padrão) em função do tempo (minutos), nas condições A, B, C e D.

| Perfil | % Dissolvida (média ± desvio padrão) X Tempo (min) |                    |                    |                    |                    |                    |                    |
|--------|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|        | 5  | 10                 | 15                 | 20                 | 30                 | 45                 | 90                 |
| A      | 37,79<br>(± 7,51)                                  | 69,31<br>(± 6,66)  | 85,39<br>(± 6,57)  | 98,07<br>(± 7,29)  | 104,17<br>(± 6,06) | 106,97<br>(± 4,67) | 107,94<br>(± 4,59) |
| B      | 22,79<br>(± 4,51)                                  | 95,59<br>(± 15,15) | 107,46<br>(± 1,46) | 107,13<br>(± 3,49) | 103,52<br>(± 2,77) | 100,93<br>(± 3,44) | 98,18<br>(± 2,39)  |
| C      | 42,16<br>(± 8,10)                                  | 66,39<br>(± 12,75) | 71,95<br>(± 13,77) | 77,89<br>(± 7,58)  | 83,18<br>(± 8,02)  | 87,17<br>(± 8,32)  | 88,84<br>(± 8,57)  |
| D      | 14,75<br>(± 2,78)                                  | 57,65<br>(± 10,73) | 72,71<br>(± 6,39)  | 77,02<br>(± 4,09)  | 80,48<br>(± 1,66)  | 76,27<br>(± 3,37)  | 74,49<br>(± 2,72)  |

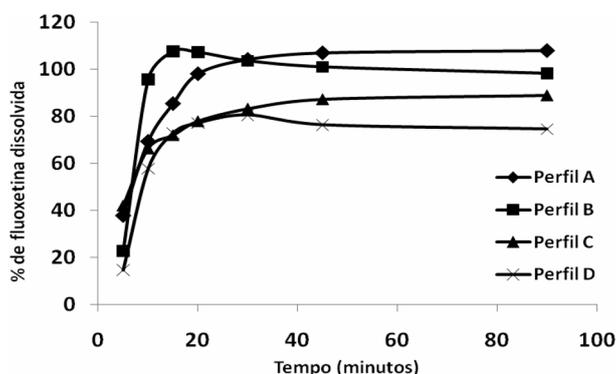


Figura 2 – Perfis de dissolução de cápsulas de fluoxetina 20 mg, designados como, A, B, C e D, com diferentes sistemas de agitação e meios de dissolução. Os valores correspondem à média de seis determinações.

## DISCUSSÃO

O ensaio de determinação de peso permite verificar se existe homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos com altas variações podem possuir teores de ativo também variáveis, podendo comprometer a qualidade do medicamento (Ansel et al., 2000). A amostra de fluoxetina analisada apresentou peso das cápsulas dentro dos limites de variação e, o baixo CV encontrado é um importante indicativo da distribuição homogênea dos pós na etapa de produção.

Os resultados indicam distribuição uniforme da fluoxetina nas cápsulas, o que garantirá doses eficazes a cada administração e consequentemente manutenção de concentração terapêutica. A determinação de teor e uniformidade de conteúdo presumem adequado processo de mistura e distribuição do ativo nas cápsulas durante a produção, indicativo de boas práticas de fabricação.

As características biofarmacotécnicas de formas farmacêuticas sólidas são principalmente delineadas pelo ensaio de dissolução *in vitro*, uma vez que este processo é, geralmente, etapa limitante para a absorção de fármacos. Assim, uma abordagem precisa em relação ao perfil de dissolução permite a obtenção de dados mais conclusivos em relação às formulações em estudo (Dressman et al., 1998; Abdou, 1995; Tingstad, 1978).

A Resolução nº 310 da ANVISA orienta que, para permitir o uso de médias de dissolução das cápsulas no ensaio de dissolução, o coeficiente de variação para os primeiros

pontos (até 15 minutos) não devem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10% (Brasil, 2004). O uso de médias é estatisticamente viável, já que no tratamento estatístico o coeficiente de variação foi menor que 20% nos primeiros 15 minutos e no restante do tempo menor que 10%, considerados adequados.

Os valores encontrados para a construção dos perfis de dissolução demonstram que mesmo para um fármaco que pertença à classe I SCB, ou seja, altamente solúvel e permeável, quando alterado as condições do ensaio, a quantidade dissolvida de fármaco também é alterada em um mesmo tempo.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2002), para o ensaio de dissolução, não menos que 70% (T) da quantidade declarada de fluoxetina se dissolvem em 45 minutos. Os valores de porcentagem ± desvio padrão obtidos para os perfis de dissolução utilizando ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup> como meio de dissolução, aparelhagem 1 (cesta – 40 mesh) ou 2 (pá), em 50 rpm, foram, perfil A (106,97%) e perfil B (100,93%). Ambas as condições propiciaram o cumprimento da especificação.

De acordo com a USP (2011), para o ensaio de dissolução, não menos que 80% (T) da quantidade declarada de fluoxetina se dissolvem em 30 minutos. Os valores de porcentagem ± desvio padrão obtidos para os perfis de dissolução utilizando água destilada como meio de dissolução, aparato 1 (cesta – 40 mesh) ou 2 (pá), em 50 rpm, foram, perfil C (83,18%) e perfil D (80,48%). Ambas as condições propiciaram o cumprimento da especificação farmacopeica.

Comparando-se os perfis, nota-se um crescimento não linear nas quatro condições e pequeno decréscimo na porcentagem de fluoxetina dissolvida nas condições B e D a partir de 15 e 30 minutos respectivamente. Todos os perfis tendem a apresentar valores constantes a partir de 45 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, embalagem de acondicionamento inapropriado, condições de armazenamento ou uso de matéria prima de baixa qualidade.

A Resolução nº 901 (Brasil, 2003b), preconiza que a dissolução é considerada muito rápida, quando apresenta valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos. Apenas as condições A e B que utilizaram ácido clorídrico como meio de dissolução proporcionaram valores de fluoxetina dissolvida superiores a 85% em 15 minutos, o que pode ser justificado pela maior solubilidade da molécula em meio ácido.

Tais resultados são coerentes aos encontrados por Gonçalves (2009) que realizou um estudo comparativo entre os perfis de dissolução de cápsulas de fluoxetina 20 mg medicamentos referência e similar, determinados em apenas uma condição proposta, 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup>, 37° C ± 0,5° C, aparelhagem pá, 50 rpm. Essa condição, no atual trabalho designada como "A", proporcionou maior porcentagem de fluoxetina dissolvida, apesar de a análise estatística indicar ausência de diferença significativa (p > 0,05) entre as condições propostas quando comparados os perfis obtidos.

Assim as quatro condições podem ser utilizadas no teste de dissolução de cápsulas de fluoxetina 20 mg sem comprometer o comportamento do fármaco neste ensaio. Entretanto, considerando as porcentagens de liberação desse fármaco em cada condição proposta, observa-se que as condições descritas pela Farmacopeia Brasileira (2002) apresentam-se mais adequadas para cápsulas de fluoxetina distribuídas pelo SUS.

O medicamento utilizado apresentou resultados de qualidade considerados satisfatórios segundo a FB, em relação ao tempo de desintegração, determinação de peso, teor e uniformidade de conteúdo. Desse modo, os resultados confirmam que o SUS vem cumprindo com sua responsabilidade em oferecer um medicamento que atenda aos critérios farmacopéicos de qualidade. Consequentemente a Saúde pública contará com tratamento eficaz e seguro.

Diante da ausência de harmonização entre os compêndios oficiais de análise mais utilizados no Brasil para o ensaio de dissolução de cápsulas de fluoxetina, é fundamental a realização de um estudo comparativo em diferentes condições, confirmando-se nesse trabalho que tais variações não inferem diferenças estatísticas significativas no desempenho desse fármaco.

## ABSTRACT

*Quality of fluoxetine capsules available from the Sistema Único de Saúde: in vitro study of conditions used in dissolution test*

**Fluoxetine is a widely prescribed antidepressant, so it is important to check the quality of the capsules, especially since it is a medicine made available to the public throughout Brazil by the free Sistema Único de Saúde (SUS). The quality of fluoxetine capsules provided by the SUS was assessed in conformity with the Brazilian Pharmacopoeia, by determining the disintegration time, weight, assay and uniformity of dosage units. Given the lack of harmonization, among the official compendia of analytical methods commonly used in Brazil, on the conditions to be used in the dissolution test, we tested the influence of the dissolution medium (0.1 mol L<sup>-1</sup> HCl or distilled water) and stirring system (paddle or basket) on the dissolution performance of the capsules. To assay the drug we used the spectrophotometric method co-validated in our laboratory. The capsule weight varied ± 2.2% (limits of variation ± 10%), with RSD 1.49%, and disintegration 5'45" (max. 45'); uniformity of dosage units acceptance value was 3.47 (<L1 = 15.0) and content was 102.13% (90%-110%) of declared value. Varying the conditions of the dissolution test did not influence the dissolution profile of the fluoxetine capsules (p > 0.05). This and the other tests indicated that the quality of the generic product provided by the SUS is adequate.**

**Keywords:** Capsules of fluoxetine. Dissolution profile. Quality of medicines in public health.

## REFERÊNCIAS

- Abdou HM. Dissolution. In: Mischer A. (ed.). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 19<sup>th</sup> ed. Easton: Mack Publishing Company; 1995. p. 593-604.
- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413-20.
- Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. In: Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier; 2000. p. 65-112.
- Arrais PD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HL. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Públ.* 2005;21(6):1737-46.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 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, 02 de junho de 2003a. Seção 1, p. 59.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Diário Oficial da União, 02 de junho de 2003b. Seção 1, p. 47.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização

do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da União, 03 de setembro de 2004. Seção 1, p. 93.

Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm Res. 1998;15(1):11-22.

Farmacopeia Brasileira. 4 ed., parte II, fascículo 6. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 280.1.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed., volume 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010. p. 59-76.

Gonçalves HL. Estudo comparativo entre o perfil de dissolução de medicamentos produzidos magistralmente e industrializados: avaliação do perfil de cápsulas de fluoxetina [Monografia]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

Hanson R, Gray V. Handbook of dissolution testing. 3 ed. Delaware: Dissolution Technologies; 2004. p. 199.

International Conference on Harmonization – ICH. Guideline for Industry Q2B Validation of analytical procedures: methodology [Internet]. Rockville: ICH; 1996. 13 p. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Regulatory%20Information/Guidances/UCM128049.pdf>

International Conference on Harmonization – ICH. Guidance for industry. Q4B Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions. Annex 7 (R2) Dissolution Test General Chapter [Internet]. Silver Spring: ICH; 2011. 8 p. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm085366.pdf>

Korolkovas A, França FFAC. Dicionário Terapêutico Guanabara 2005/2006. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 3.18-3.19.

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 Cien Farm. 2002;38(4):375-99.

Marques M. Workshop: Testes de Dissolução Segundo a U.S. Pharmacopoeia. São Paulo: Febráfarma; 2006.

Souza J, Freitas ZMF, Storpirtis S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. Rev Bras Cien Farm. 2007;43(4):515-27.

Storpirtis S, Consiglieri VO. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Rev Farm Bioquim. 1995;31(2):63-70.

The Merck index: an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals. 14 ed. Rahway: Merck; 2006.

Tingstad JE. Dissolution rate testing for the optimization of formulations. Pharm Ind. 1978;40(7):751-7.

United Nations – UN. International Narcotics Control Board (INCB). Report of the International Narcotics Control Board for 2011 [Internet]. New York: United Nations; International Narcotics Control Board; 2012. Disponível em: [http://www.unodc.org/documents/southerncone//Topics\\_drugs/INCB/INCB%202011/2011\\_INCB\\_ANNUAL\\_REPORT\\_english\\_PDF\\_1.pdf](http://www.unodc.org/documents/southerncone//Topics_drugs/INCB/INCB%202011/2011_INCB_ANNUAL_REPORT_english_PDF_1.pdf)

United States Pharmacopeia - USP. 34<sup>th</sup> ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 2011. p. 2877-2878.

Recebido em 10 de março 2012

Aceito para publicação em 14 de agosto de 2012

