

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Euclides Quintino da Silva Filho

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA GLIBENCLAMIDA QUE
INFLUEM SOBRE RESULTADOS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA
MEDICAMENTO SIMILAR E GENÉRICO**

Rio de janeiro

2011

Euclides Quintino da Silva Filho

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA GLIBENCLAMIDA QUE
INFLUEM SOBRE RESULTADOS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA
MEDICAMENTO SIMILAR E GENÉRICO**

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras Instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Orientadores: Dr.º Armi Wanderley Nóbrega
Dr.º André Luís Mazzei Albert.

Rio de Janeiro
2011

Euclides Quintino da Silva Filho

**ESTUDO DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA GLIBENCLAMIDA QUE
INFLUEM SOBRE RESULTADOS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO PARA
MEDICAMENTO SIMILAR E GENÉRICO**

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras Instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado: em / /

BANCA EXAMINADORA

Leonardo Lucchetti Caetano da Silva (Doutor).

Instituto de Tecnologia em Fármacos / Fiocruz

Maria Helena Wohlers M. Cardoso (Doutora).

Instituto Nacional de controle de Qualidade em saúde / Fiocruz

Glaucia Barbosa Candido Alves Slana (Doutora).

Universidade Federal de Estado do Rio de Janeiro

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de controle de qualidade em saúde

Biblioteca

Silva Filho, Euclides Quintino

Estudo de propriedades físico-químicas da glibenclamida que influem sobre resultados do ensaio de dissolução para medicamento similar e genérico / Euclides Quintino da Silva Filho. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2011.

xvi, 91p., il., tab.

Orientadores: Armi Wanderley Nóbrega, André Luís Mazzei Albert

Dissertação (Mestrado Profissional) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2011.

Glibenclamida. Dissolução de medicamento. Polimorfismo. Ineficácia terapêutica. Medicamento similar. Vigilância sanitária.

Study of physicochemical properties of glibenclamide that influences about results of dissolution test for drugs similar and generic

*Dedico este trabalho a minha filha
Débora (abelhinha) que sempre adoçou
minha vida com seu carinho e amor.*

Se, a princípio, a ideia não é absurda,
então não há esperança para ela.

Albert Einstein

O maior erro que um homem pode
cometer é sacrificar a sua saúde a
qualquer outra vantagem.

Arthur Schopenhauer

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me guiado e auxiliado em todos os momentos da minha vida.

À Direção do INCQS.

Ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fiocruz.

Aos meus pais Euclides Quintino da Silva (in memoriam) por sua fibra, coragem e trabalho e Francisca Lucena da Silva por sua dedicação, carinho e amor.

À minha namorada Ana Cristina, por ser tão companheira, amiga e por sua infinita paciência.

Aos meus orientadores

Aos chefes do Departamento, do Laboratório e do setor de medicamentos agradeço a compreensão e o apoio.

Aos amigos do grupo de Dissolução, Solange Brandão, Lílian Venâncio, Ana Lúcia Barros e André Colonese pelo apoio, compreensão e ajuda nos momentos de dificuldade.

A Dr^a. Regina Helena pelo apoio e auxílio para obtenção das matérias-primas e medicamentos objeto de estudo deste trabalho.

A Farmanguinhos / Fiocruz em especial ao pesquisador Altivo Pitaluga Junior, Janine Boniatti e Rafael Cardoso, pela realização das análises de calorimetria diferencial de varredura e tamanho de partículas.

Aos laboratórios farmacêuticos pela doação dos medicamentos, a das matérias-primas, sem os quais não seria possível a realização desse trabalho.

Ao servidor Vicente de Paula pela confecção dos equipamentos necessários.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

As variações das propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo (IFA) podem influenciar os resultados do ensaio de dissolução dos produtos. Estas podem gerar alterações polimórficas e pseudo-polimórficas, que são significativamente diferentes com respeito à solubilidade e propriedades de fusão. No levantamento realizado no SGA do INCQS no período de 2000/08, 40% dos medicamentos suspeitos de ineficácia terapêutica, tinham polimorfos. A glibenclamida analisada apresenta esta característica. Entre os medicamentos contendo glibenclamida pesquisados, 96% são produtos similares e algumas obtiveram resultado insatisfatório no ensaio de dissolução. Estudos relacionados aos processos de liberação, dissolução, biofarmacotécnica e influência dos excipientes podem ser de vital importância sobre a biodisponibilidade / bioequivalência dos medicamentos. O ensaio de dissolução é uma importante ferramenta utilizada para esta avaliação e pode ser indicativa de falta de biodisponibilidade do medicamento. Foi pesquisado dentre as possíveis causas de ineficácia terapêutica as relacionadas com as propriedades físico químicas do IFA, assim como as relacionadas as diferentes formulações dos produtos. Caracterizou-se cinco produtos e seus IFAs, o de referência e um par de similares e genéricos. A colorimetria exploratória diferencial, termogravimetria e a análise de difração de raios-X de pó não evidenciaram presença de polimorfos nas amostras de IFAs. As velocidades de dissolução intrínseca dos IFAs igualmente foram muito semelhantes e homogêneas entre si, entretanto os perfis de dissolução dos produtos, principalmente entre os produtos similares analisados, foram muito diferentes e heterogêneos, possibilitando traçar um paralelo entre os resultados e a presença de diferentes e distintos excipientes, como o manitol. A mudança nos excipientes dos medicamentos similares pode levar o seu enquadramento como medicamento “novo”, pois a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínseca do IFA.

Palavras-chave: Glibenclamida. Dissolução de medicamento. Polimorfismo. Ineficácia terapêutica. Medicamento similar. Vigilância sanitária

ABSTRAT

Variations of the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient (API) can influence the results of the dissolution test of products. These can produce polymorphic and pseudo-polimorphic modifications which are significantly different with regard to solubility and melting properties. In the survey conducted in the SGA INCQS in the period 2000–2008, 40% of drugs suspected of ineffective therapy were polymorphic. Glibenclamide has analysed this feature. Among the products containing glibenclamide surveyed 96 % are similar products and some had unsatisfactory results in the dissolution test. Studies related to the processes of release, dissolution, biopharmaceutical and influence of excipient may be of vital importance on the bioavailability / bioequivalence of drugs. The dissolution test is an important tool for this the evaluation and may be indicative of lack of bioavailability of the drug. A search among the possible causes of the therapeutic ineffectiveness related to physicochemical properties of the API, as well as those related to the different formulations of the products. It had been characterized five products and their APIs, the reference and a pair of similar and generic. The differential scanning calorimetry, thermogravimetry analysis and X-ray diffraction powder showed no presence of polymorphs in the samples of APIs. The intrinsic dissolution rates of APIs were also very similar and homogeneous between them however the dissolution profiles of products especially among similar products analysed were very different and heterogeneous, allowing to establish a parallel between the results and the presence of different and distinct excipients such as mannitol. The change in excipients of similar drugs can classify them as a “new” medicine because the safety, efficacy and quality of drugs can not be attributes solely to the intrinsic pharmacological properties of the API.

Keywords: Glibenclamide. Dissolution of drug. Polymorphism. Therapeutic inefficiency. similar products.

SUMÁRIO

| | pág |
|--|-----|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 GLIBENCLAMIDA | 15 |
| 1.1.1 Propriedades físico-químicas | 15 |
| 1.1.2 Propriedades farmacodinâmicas e mecanismo de ação | 16 |
| 1.1.3 Propriedades farmacocinéticas | 17 |
| 1.1.4 Polimorfos da glibenclamida..... | 18 |
| 1.2 DIABETES MELLITUS..... | 18 |
| 1.3 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A POLÍTICA DE MEDICAMENTOS | 20 |
| 1.4 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA | 21 |
| 1.4.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde | 22 |
| 1.4.1.1 <i>Modalidades de análises</i> | 22 |
| 1.5 CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS..... | 23 |
| 1.6 MEDICAMENTO GENÉRICO <i>VERSUS</i> MEDICAMENTO SIMILAR..... | 25 |
| 1.7 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA FB..... | 27 |
| 1.8 CRITÉRIOS FARMACOPEICOS..... | 28 |
| 1.9 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO | 29 |
| 1.9.1 Condições importantes do ensaio de dissolução que devem ser controladas, relacionados com a técnica e inerentes ao solvente. | 30 |
| 1.9.2 Fatores que podem influenciar quanto à solubilidade do fármaco. | 34 |
| 1.10 POLIMORFISMO..... | 35 |
| 1.10.1 Métodos e ensaios utilizados neste trabalho para identificação de polimorfismo | 36 |
| 1.11 POLIMORFISMO E EFICÁCIA TERAPÊUTICA | 40 |
| 1.12 REGULAMENTAÇÃO QUANTO AO POLIMORFISMO | 41 |
| 1.12.1 Regulamentação internacional | 41 |
| 1.12.2 Legislação brasileira..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 2 OBJETIVOS | 44 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL..... | 44 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS | 45 |
| 3.1 MATERIAIS | 45 |
| 3.1.1 Equipamentos e acessórios | 45 |
| 3.1.2 Reagentes | 45 |
| 3.1.3 Produtos e insumos farmacêuticos ativos e substância química de referência | 46 |
| 3.1.3.1 <i>Produtos / comprimidos de GLIB de 5 mg</i> | 46 |
| 3.1.3.2 <i>Insumos farmacêuticos ativos</i> | 46 |
| 3.1.3.3 <i>Substância química de referência</i> | 47 |
| 3.2 MÉTODOS | 47 |
| 3.2.1 Análise das matérias-primas de GLIB | 47 |
| 3.2.2 Análise dos produtos de GLIB..... | 51 |
| 3.2.3 Ensaio de dissolução dos produtos..... | 52 |
| 3.2.4 Perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida | 53 |
| 3.2.5 Tratamento dos resultados dos perfis de dissolução | 54 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 56 |
| 4.1 ANÁLISE DA MATERIA PRIMA GLIB | 56 |
| 4.1.1 Microscopia ótica..... | 56 |
| 4.1.2 Distribuição de tamanho de partículas por difração a laser:..... | 58 |
| 4.1.3 Ponto de fusão | 59 |
| 4.1.4 Calorimetria exploratória diferencial | 60 |
| 4.1.5 Termogravimetria | 61 |
| 4.1.6 Dissolução intrínseca | 63 |
| 4.1.7 Difração de raios X de pó | 67 |
| 4.2 ANÁLISES DOS PRODUTOS DE GLIB..... | 68 |
| 4.2.1 Teor..... | 68 |
| 4.2.2 Perfil da dissolução | 69 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA DOS EXCIPIENTES DOS PRODUTOS | 73 |
| 4.3.1 Excipientes | 74 |
| 5 CONCLUSÕES | 75 |
| REFERÊNCIAS..... | 77 |
| ANEXO A: CONTESTADOS POR MÉDICOS, FABRICANTES DE SIMILARES DEFENDEM O PRODUTO | 86 |
| ANEXO B: LÍDERES DE MERCADO, REMÉDIOS SIMILARES ENFRENTAM RESISTÊNCIA DE MÉDICOS | 88 |

LISTA DE FIGURAS

| | pág |
|--|-----|
| Figura 1: Estrutura química da glibenclamida. | 16 |
| Figura 2: Aplicações do estudo de dissolução <i>in vitro</i> | 30 |
| Figura 3: Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH. | 32 |
| Figura 4: Malvern Mastersizer Hydro 2000S | 48 |
| Figura 5: Aparelho de calorimetria exploratória de varredura. | 49 |
| Figura 6: Pastilhador conectado à haste do dissolutor | 50 |
| Figura 7: Aparelho de dissolução Hanson SR8. | 52 |
| Figura 8: Microfotografias de Glibenclamida (500x) | 57 |
| Figura 9: Curvas de DSC 5K/min. | 60 |
| Figura 10: Curvas de TG 10K/min. | 62 |
| Figura 11: Difratogramas de raios X de pó de glibenclamida | 67 |
| Figura 12: Composição qualitativa dos produtos. | 73 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | pág |
|--|-----|
| Gráfico 1: Percentagem de possíveis polimorfos em amostras com denúncia de ineficácia | 40 |
| Gráfico 2: Resultado da avaliação de denúncia ineficácia terapêutica | 40 |
| Gráfico 3: % de medicamento similar nas amostras de GLIB | 41 |
| Gráfico 4: Distribuição do tamanho de partículas..... | 59 |
| Gráfico 5: Variação de energia (Entalpia) | 61 |
| Gráfico 6: Temperatura inicial de fusão | 61 |
| Gráfico 7: Curva padrão de GLIB para dissolução intrínseca($\text{mg.cm}^2.\text{min}^{-1}$). | 64 |
| Gráfico 8: Curvas de dissolução intrínseca dos fármacos | 65 |
| Gráfico 9: Percentual de variação de teor dos produtos | 68 |
| Gráfico 10: Curva-padrão de GLIB..... | 69 |
| Gráfico 11: Perfil de dissolução dos produtos..... | 70 |
| Gráfico 12: Valores do fator de similaridade f_2 do perfil de dissolução dos produtos | 70 |
| Gráfico 13: valores do fator de diferença f_1 do perfil de dissolução dos produtos ... | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | pág |
|---|-----|
| Tabela 1: Distribuição do tamanho das partículas nos IFAs | 58 |
| Tabela 2: Ponto de fusão das IFAs..... | 59 |
| Tabela 3: Percentagem de perda de massa dos IFAs..... | 62 |
| Tabela 4: Análise estatística da regressão linear da curva-padrão para os fármacos. | 64 |
| Tabela 5: Valores de inclinação e interceptos das retas de VDI fármacos de GLIB. | 65 |
| Tabela 6: Análise estatística da regressão linear da curva-padrão para os produtos. | 69 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------|---|
| Anvisa | Agencia Nacional de Vigilância Sanitária |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| BV | Balão Volumétrico |
| CFB | Comissão da Farmacopeia Brasileira |
| CLAE | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| °C | Graus Celsius |
| DCB | Denominação Comum Brasileira |
| DCI | Denominação Comum Internacional |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DRX | Difração de Raios-X |
| DSC | Calorimetria Exploratória Diferencial |
| DTA | Análise Térmica Diferencial |
| FAR | Farmanguinhos |
| FB | Farmacopeia Brasileira |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| FIP | International Pharmaceutical Federation |
| GEN | Genérico |
| GLIB | Glibenclamida |
| ICH | Conferência Internacional sobre Harmonização |
| IFAs | Insumos Farmacêuticos Ativos |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| LCCDMA | Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos |
| LEES | Laboratório de Estudos do Estado Sólido |
| K | Graus Kelvin |
| mm | milímetro |
| ODS | Octadecilsilano |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PNM | Política Nacional de Medicamentos |
| Proveme | Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RE | Resolução |

| | |
|--------|--|
| Refer | Referência |
| Rename | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais |
| SGA | Sistema de Gerenciamento de Amostras |
| SIM | Similar |
| SNVS | Sistema Nacional de Vigilância Sanitária |
| SQRFB | Substâncias Químicas de Referência da Farmacopeia Brasileira |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TA | Análise Térmica |
| TG | Análise Termogravimétrica |
| VDI | Velocidade de Dissolução Intrínseca |

INTRODUÇÃO

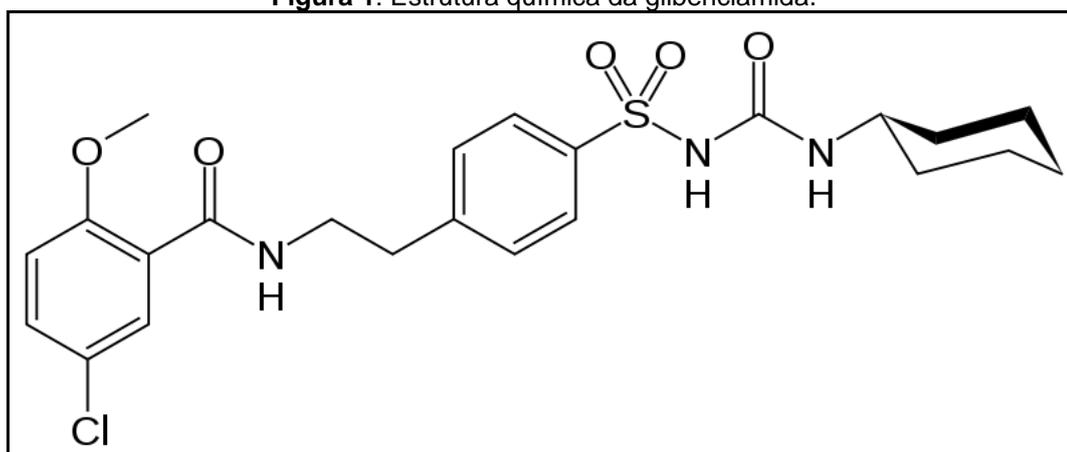
1 INTRODUÇÃO

1.1 GLIBENCLAMIDA

1.1.1 Propriedades físico-químicas

Apresenta a estrutura química representada na figura 1;

- Sua matéria-prima é em forma de pó cristalino branco, ou quase branco. É praticamente insolúvel em água e éter etílico, solúvel em dimetilformamida, pouco solúvel em etanol, metanol e clorofórmio, dissolvendo-se em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (MERCK INDEX, 2001);
- Possui peso molecular 494,01 g/mol, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S (CLARKE`S, 2004);
- nome químico 5-Cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metoxibenzamida, (CLARKE`S, 2004);
- Seu coeficiente de partição octanol / água (log P) é igual a 4,8; (CLARKE`S, 2004);
- seu pKa é de 5,3; (CLARKE`S, 2004);
- As faixas de fusão descritas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 2001; MERCK INDEX, 2001; CLARKE, 2004) são: 172-174°C; 169- 170°C e 169-174°C.

Figura 1: Estrutura química da glibenclamida.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Glibenclamide.svg>

A DL₅₀ em ratos e camundongos é superior a 20 g/kg por via oral, 12,5 g/kg por via intra peritonal e 20 g/kg por via subcutânea (MERCK INDEX, 2001).

1.1.2 Propriedades farmacodinâmicas e mecanismo de ação

As sulfoniluréias estimulam a liberação de insulina através do bloqueio dos canais do potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina nas células β pancreáticas. Portanto, estes fármacos são ineficazes em pacientes que retiraram o pâncreas ou que não possuem insulina endógena. As sulfoniluréias também estimulam a liberação de somatostatina e podem suprimir a secreção de glucagon. Em geral, são bem toleradas, apresentando como efeitos indesejáveis o aumento de peso (no caso de obesos), distúrbios gastrintestinais (relatado em cerca de 3% dos pacientes), podendo ocorrer erupções cutâneas alérgicas e a lesão da medula óssea, caso raro, porém grave. Esta classe de fármacos pode ser dividida em duas gerações de acordo com a estrutura química; sendo a glibenclamida (GLIB), pertencente à segunda geração, considerada mais potente (FUCHS et al., 2004; GOODMAN; GILMAN; BRUNTON, 2006; RANG; DALE; RITTER, 2001).

Encontrada na forma farmacêutica comprimidos, a GLIB é usualmente administrada em dose única diária, sendo que, a recomendação inicial da dose para adultos é de 2,5 a 5 mg para a forma não micronizada, sendo relatadas indicações

de até 20 mg diários. Para a forma farmacêutica micronizada, a dose é de 1,5 a 3 mg diários com um máximo de 12 mg diários. As diferentes doses ocorrem pelo fato de alguns países comercializarem comprimidos com o fármaco micronizado, o que aumenta a sua biodisponibilidade (MARTINDALE, 2007).

1.1.3 Propriedades farmacocinéticas

Apresenta extensas variações interindividuais na sua farmacocinética e farmacodinâmica, essas diferenças interindividuais podem ser atribuídas a fatores como peso corporal, proteínas carreadoras do plasma, sexo, idade e polimorfismos genéticos na enzima citocromo P450 (CYP2C9) (KIRCHHEINER et al., 2002; NIEMI et al., 2002). As diferenças atribuídas ao genótipo CYP2C9 podem ser refletidas na concentração plasmática de insulina (KIRCHHEINER et al., 2002).

As sulfoniluréias atravessam a placenta e estimulam as células β fetais a liberar insulina; como resultado sua administração está contra indicada na gravidez, e o diabetes gestacional é controlado com dieta, suplementada (quando necessário) com insulina (RANG; DALE; RITTER, 2001).

- 1.1.3.1 Absorção

É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal após sua administração oral, já que praticamente 100% da dose oral é biodisponível (NIOPAS & DAFTSIOS, 2002).

Os picos de concentração plasmática ocorrem dentro de 2 a 5 horas, dependendo da forma administrada; (MARTINDALE, 1999).

- Distribuição

Todas as sulfoniluréias ligam-se fortemente à albumina plasmática e a duração do efeito varia, podendo estar compreendido entre 18-24 horas (RANG; DALE; RITTER, 2001).

- Metabolismo e excreção

Sua metabolização ocorre, quase por completa, no fígado (NIEMI et al. 2002). Seus metabólitos primários são produtos de hidroxilação (4-trans-hidroxi e 3-cis-hidroxi), os quais são fracamente ativos e excretados 50% na urina e 50% nas fezes, via bile (KIRCHHEINER et al., 2002; MARTINDALE, 1999). E é devido a essa

atividade moderada dos metabólitos que deve ser evitada em indivíduos idosos, assim como em pacientes com leve comprometimento renal, devido ao risco de hipoglicemia (RANG; DALE; RITTER, 2001).

1.1.4 Polimorfos da glibenclamida

Dependendo do solvente utilizado, a cristalização da GLIB pode dar origem a formas polimórficas e pseudo-polimórficas, as quais são significativamente diferentes com respeito à solubilidade e propriedades de fusão (SULEIMAN & NAJIB, 1989; HASSAN et al., 1997). Um polimorfo, obtido a partir da tentativa de elucidação da transição vítrea pelo aquecimento, resfriamento e reaquecimento, foram atribuídos baixos valores de dissolução e biodisponibilidade em comprimidos (PANAGOPOULOU-KAPLANI & MALAMATARIS, 2000). O estudo das propriedades termodinâmicas, de sistemas enantiotrópicos obtidos a partir da cristalização da forma I e IV em diferentes solventes sugerem a existência de outras formas polimórficas além dos descritos na literatura (RODRÍGUEZ et al., 2004). Entretanto, após recente estudo para caracterização de IFAs encontradas no mercado nacional, conclui-se que as mesmas não apresentam polimorfismo, apesar de relatos na literatura (CHRISTIANE et al., 2008).

1.2 DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM-2) tem sido considerado uma das grandes epidemias mundiais do século XXI e problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento. As crescentes incidência e prevalência são atribuídas ao envelhecimento populacional, aos avanços terapêuticos no tratamento da doença, mas, especialmente, ao estilo de vida atual, caracterizado por inatividade física e hábitos alimentares que predispõem ao acúmulo de gordura corporal.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), vem progressivamente atendendo desde 1994 um número crescente de pessoas com DM.

Em termos mundiais, cerca de 30 milhões de indivíduos apresentavam DM em 1985, passando para 135 milhões em 1995 e 240 milhões em 2005, com projeção de atingir 366 milhões em 2030, dos quais dois terços habitarão países em desenvolvimento. No Brasil, dados sobre prevalência de DM, representativos da população residente em nove capitais, datam do final da década de 80. Nesta época, estimou-se que, em média, 7,6% dos brasileiros entre 30 e 69 anos de idade apresentavam DM, que incidia igualmente nos dois sexos, mas que aumentava com a idade e a adiposidade corporal. As maiores taxas foram observadas em cidades como São Paulo e Porto Alegre, sugerindo o papel da urbanização e industrialização na patogênese do DM-2 (FERREIRA, 2009).

O DM é distúrbio metabólico crônico caracterizado pela alta concentração de glicose no sangue (hiperglicemia) devido a insuficiência de insulina e/ou resistência à insulina. A hiperglicemia ocorre porque o fígado e o músculo esquelético não conseguem armazenar o glicogênio e os tecidos tornam-se incapazes de captar e utilizar a glicose. Quando o limiar renal para reabsorção da glicose é ultrapassado, a glicose transborda para dentro da urina (*glicosúria*) e acarreta uma diurese osmótica (*poliúria*), que, por sua vez, resulta em desidratação e maior ingestão de líquidos (*polidipsia*). Ocorrem alterações no metabolismo das proteínas e dos carboidratos. Como consequência destes distúrbios metabólicos, surgem várias complicações, que pode evoluir a sérias lesões em vários tecidos, em especial os vasos sanguíneos (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Pode ser classificada de duas formas:

- Diabete tipo 1 (um) (*diabetes mellitus* insulino-dependente – DMID – ou diabete de início juvenil) quando há ausência da produção ou esta é insuficiente levando a quadros de poliúria, polidipsia, perda de peso, fadiga, alterações visuais e apetite constante;
- Diabete tipo 2 (dois) (*diabetes mellitus* não-insulino-dependente – DMNID – ou diabete de início na maturidade), quando o organismo não utiliza a insulina de maneira eficaz, sendo que grande parte dos portadores da doença são sedentários e apresentam sobrepeso corporal.

Quando não controlada, esta doença representa um elevado índice de morte e complicações à saúde, além de ter alto custo social e financeiro para a sociedade e os sistemas de saúde (WHO, 2006).

As consequências do DM em longo prazo, se não houver um controle adequado da doença incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, principalmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Com frequência os sintomas clássicos (perda inexplicada de peso, polidipsia e poliúria) estão ausentes, porém poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido. Antes do surgimento de hiperglicemia mantida, acompanhada do quadro clínico clássico do DM, a síndrome diabética passa por um estágio de distúrbio do metabolismo da glicose, caracterizada por valores glicêmicos situados entre a normalidade e a faixa diabética (WHO, 1999).

1.3 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A POLÍTICA DE MEDICAMENTOS

Em 1988, a Assembleia Nacional Constituinte aprovou a atual Constituição Brasileira incluindo, pela primeira vez, uma seção sobre a saúde. Criou o SUS reconhecendo a saúde como um direito assegurado pelo Estado e pautado pelos princípios da universalidade, equidade, integralidade, organizado de maneira descentralizada e com participação da população.

A Lei nº 8080 de 19 de setembro de 1990 estabelece, em seu artigo sexto, como campo de atuação do SUS, a formulação de uma política de medicamentos de interesse para a saúde conhecida como Lei Orgânica da Saúde. Esta Lei definiu um novo conceito para a Vigilância Sanitária:

Um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo o controle de bens de consumo que direta ou indiretamente se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos da produção ao consumo e o controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde.

Em sintonia com a formulação de uma política de medicamentos no país a Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, estabeleceu a Política Nacional

de Medicamentos (PNM), cujo principal objetivo é garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos, bem como promover seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais.

A operacionalização da PNM ocorreu devido a uma concentração de esforços e a um conjunto de ações direcionadas pelas três esferas de governo: federal, estadual e municipal. Diretrizes foram estabelecidas, com atenção especial para a adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), bem como pela promoção do uso de medicamentos genéricos, cabendo ao governo federal a implementação dos instrumentos legais requeridos (PIANETTI; CESAR; NOGUEIRA, 2009).

1.4 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

A Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999 definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em substituição à antiga Secretária Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

A Anvisa foi criada no modelo de autarquia especial, com autonomia em relação à Administração direta, caracterizando-se pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. Segundo a Lei que a criou, a finalidade institucional da Anvisa é:

(...) promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à Vigilância Sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras.

É relevante notar que nenhum documento jurídico precedente mostrou tão claramente que a proteção da saúde é a finalidade última da tarefa institucional, deixando espaço para a compreensão da noção de Vigilância Sanitária para além da concepção repressiva e penalizadora (COSTA & ROSENFELD, 2000).

1.4.1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) foi incorporado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) em 1978 em substituição ao Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA) e teve sua nova instalação oficialmente inaugurada em 1981, como parte do processo de desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

A inserção administrativa do INCQS no âmbito da Fiocruz fornece-lhe a necessária isenção científica e tecnológica para o pleno desenvolvimento das suas funções de referência aos órgãos públicos e privados. Entre seus parceiros estão a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os Laboratórios Centrais e Centros de Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

O INCQS, como membro integrante do sistema de vigilância sanitária brasileira, tem como sua responsabilidade as ações tecnológicas e normativas correspondentes ao controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde verificando o cumprimento da legislação. Estão no escopo de sua competência as análises laboratoriais previstas na legislação sanitária ou por demanda de órgãos; emissão de documentos ou normas; participação em inspeção de indústrias quando convidado; avaliação de processo de registro de produtos; a capacitação de recursos humanos e a participação de comissões, comitês e grupos técnicos vinculados ao setor saúde como a Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB), (INCQS, 2009).

1.4.1.1 *Modalidades de análises*

São três as modalidades de análise previstas em lei: análise prévia, controle, e fiscal. A primeira avalia a eficácia e a segurança do produto, e se dá no momento da avaliação da concessão do registro; a segunda se refere à avaliação da capacidade de produzir, de acordo com os termos concedidos no registro; a terceira avaliará a capacidade de se seguir produzindo, conforme o estabelecido nos termos do registro, durante toda a vida útil do produto, no caso de resultado insatisfatório

para a modalidade fiscal e quando ocorrer discordância do resultado condenatório poderá haver o desdobramento desta com a realização de perícia de contraprova e, se necessário, a réplica com a amostra testemunho (SILVA, 2000).

Os medicamentos chegam para a análise no INCQS: através de apreensões fiscais por programas de análise com a Anvisa, Vigilâncias Estaduais ou Municipais e também devido a processos judiciais ou apreensões por denúncias de possíveis irregularidades, consistindo na realização de um grande número de procedimentos analíticos (RIO, 2009).

1.5 CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

A preocupação do controle de qualidade restringia-se às análises físico-químicas a fim de atestar o teor da substância ativa e sua uniformidade na formulação, não questionando a capacidade em liberar o fármaco para que fosse absorvido em quantidade e velocidade adequadas para o alcance do efeito terapêutico desejado (ABDOU, 1995). Um comprimido tecnicamente perfeito não garante sua eficácia, já que antes das fases farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e farmacodinâmica (interação fármaco-receptor), existe a fase biofarmacotécnica cujo objetivo é a liberação do fármaco a partir do medicamento, tornando-o disponível para ser absorvido e é avaliado através do teste de dissolução (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

O desenvolvimento farmacotécnico constitui um dos fatores primordiais na área de medicamentos, uma vez que pode determinar sua qualidade, eficácia e segurança. Portanto, desenvolver uma nova formulação requer amplo conhecimento sobre as propriedades físico-químicas do fármaco e dos excipientes empregados no processo de fabricação (AULTON, 2005).

A Farmacotécnica pode ser compreendida como a técnica de incluir ou veicular o fármaco em uma formulação estável, dando origem a uma forma farmacêutica adequada à via de administração proposta e ao objetivo terapêutico do medicamento.

Nesta definição, considera-se indispensável a realização de estudos de pré-formulação e de aumento de escala para obtenção de uma formulação estável, a ser

administrada por meio de uma forma farmacêutica e uma via adequadas ao objetivo terapêutico. Assim, o profissional envolvido no desenvolvimento farmacotécnico deve conhecer amplamente as características físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, selecionando também os adjuvantes farmacotécnicos mais adequados, além das melhores possibilidades para as operações unitárias envolvidas na fabricação (STORPIRTIS & GAI, 2009).

A RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que regula as BPF de medicamentos e faz parte da garantia da qualidade que assegura que os produtos sejam fabricados em conformidade e controlados em relação aos padrões de qualidade solicitados pelo registro sanitário do produto. Com sua aplicação temos a diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser prevenidos completamente mediante o controle do produto acabado (BRASIL, 2010).

O reconhecimento da vulnerabilidade do consumidor no mercado farmacêutico, potencializada pela assimetria de informação, justifica e sustenta a obrigatoriedade de sua regulação no interesse da saúde humana e ambiental. A vigilância sanitária, como mediadora das relações entre produtores e consumidores, permite às duas partes a realização de transações comerciais com um mínimo de segurança quanto à qualidade do produto que se vende e a saúde de quem o compra. Suas ações constituem simultaneamente uma ação de saúde e um instrumento de organização econômica da sociedade. Trata-se de garantir o tripé qualidade, eficácia e segurança do produto farmacêutico durante sua utilização. O setor de medicamentos se caracteriza pela “demanda inelástica” o que significa que, dada a essencialidade da mercadoria, o consumo mudará muito pouco mesmo que o preço se eleve substancialmente. É isso que distingue a falta de resposta à lei da oferta e procura da economia clássica (VICECONTI & NEVES, 1999).

1.6 MEDICAMENTO GENÉRICO *VERSUS* MEDICAMENTO SIMILAR

A Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999, estabeleceu-se o medicamento genérico e determinou-se sua preferência sobre os demais em condições de igualdade de preço, sob qualquer modalidade de aquisição de medicamentos no âmbito do SUS. Para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa. Tal fato, juntamente com o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), permite a intercambialidade entre o genérico e o seu medicamento de referência. Nessas condições, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos. O medicamento genérico é definido como:

O “medicamento similar” a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.

As exigências para o medicamento similar antes das publicações da Anvisa que determina sua adequação eram: conter o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresentar a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, sem a exigência de comprovação de sua equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa, podendo diferir em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

A RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, estabeleceu as bases legais para a adequação dos medicamentos similares já registrados. Esta resolução determina que, na primeira renovação de registro dos medicamentos similares após 1º de dezembro de 2004, a empresa fabricante deve apresentar os testes de equivalência farmacêutica (BRASIL, 2003).

Por ocasião da segunda renovação de registro de medicamento similar de venda sob prescrição médica e não isento da prova de biodisponibilidade relativa, a empresa fabricante deverá apresentá-la. Considerando-se que a validade do registro

de medicamentos na agência reguladora é de cinco anos, até dezembro de 2009 todos os medicamentos similares disponíveis no mercado já devem ter sido submetidos aos testes de equivalência farmacêutica e, até dezembro de 2014, todos apresentarão bioequivalência comprovada em relação ao medicamento referência indicado pela Anvisa. Apesar de tais medicamentos serem submetidos a testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, a intercambialidade com o medicamento de referência não é permitida.

A RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, definiu equivalentes farmacêuticos como medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração. Os métodos analíticos empregados para avaliação da qualidade apresentam importância considerável no estudo de equivalência farmacêutica. Devem ser utilizados, preferencialmente, os descritos na monografia individual do produto presente na FB, sendo que, na ausência desta, permite-se a utilização de métodos inclusos em outras farmacopeias autorizadas pela legislação vigente. Quando não houver monografias para o produto em farmacopeias oficiais, o estudo deve ser realizado utilizando-se a metodologia analítica fornecida pela empresa solicitante. Os testes de equivalência farmacêutica devem ser realizados simultaneamente no medicamento candidato a genérico e no medicamento de referência e se baseiam na comparação dos resultados obtidos com ambos, principalmente, em relação ao teor e perfil de dissolução (BRASIL, 2010).

Quando o medicamento é submetido tanto ao teste de equivalência farmacêutica quanto ao de bioequivalência, deve ser empregado, obrigatoriamente, o mesmo lote do medicamento em ambos os estudos. Outra exigência de fundamental importância refere-se à diferença de teor entre os medicamentos em teste e de referência, que não deve ser superior a 5%. Estas exigências permitem que possíveis diferenças no ensaio de perfil de dissolução dos produtos sejam inerentes ao teste e são necessárias para garantir a confiabilidade do resultado obtido no estudo de bioequivalência (BRASIL, 2010).

1.7 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA FB

Substâncias químicas de referência (SQR), segundo a Anvisa são materiais de referência certificados utilizadas na avaliação da conformidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e de medicamentos, requeridos nas diferentes farmacopeias e códigos farmacêuticos. Sua função é servir como referência no controle de qualidade dos produtos farmacêuticos no controle de qualidade nacional.

Tanto o sistema oficial de vigilância sanitária como o sistema produtor público ou privado precisam utilizar SQRs para que as análises de controle sejam realizadas conforme as exigências legais. A sua não utilização pode invalidar as ações da Vigilância Sanitária e de controle de qualidade de produtos farmacêutico (Anvisa, 2009).

No setor farmacêutico nacional, a única opção para aquisição de SQR certificadas era no mercado internacional a um alto custo e demora no recebimento. Diante deste cenário, a partir setembro de 2001, o Brasil começou a trilhar o caminho da auto-suficiência em SQR certificadas, disponibilizando algumas ao mercado nacional. Atualmente existe um grande número de SQRs disponíveis para atender a demanda nacional são distribuídas pelo INCQS, que é o único órgão oficial responsável pelo seu fornecimento, a um custo acessível, mais agilidade na aquisição e com padrão de qualidade similar às SQR importadas (Anvisa, 2009).

A utilização das SQRFB está respaldada oficialmente por Resoluções publicadas pela Anvisa, obrigatórias em ensaios de controle de qualidade de medicamentos. (FB, 2005).

Tratando-se de material de referência estratégico para o Brasil, é de vital importância que a estabilidade dos lotes disponibilizados seja monitorada periodicamente para detecção de possíveis alterações nas suas propriedades que possam comprometer a integridade do lote que, além de prevenir problemas que possam resultar num dispêndio maior de recursos financeiros, garante o reconhecimento e a confiança dos usuários do serviço (Anvisa, 2009).

1.8 CRITÉRIOS FARMACOPEICOS

Os métodos e limites farmacopeicos não são estabelecidos com o intuito de garantir a qualidade total de um determinado insumo ou produto. Sua finalidade é, simplesmente, a de criar exigências que estes insumos ou produtos devem cumprir para adequar-se à qualidade farmacopeica. Esta última, por outro lado, também não constitui necessariamente um requisito nacional de qualidade.

A qualidade farmacopeica implica que um determinado insumo ou produto encontra-se integralmente dentro dos limites de todos os ensaios recomendados, tanto para procedimentos laboratoriais gerais quanto para técnicas específicas de controle do produto. Do ponto de vista da segurança do consumidor, entretanto, o cumprimento integral dos requisitos nem sempre é suficiente, visto que as especificações farmacopeicas não dizem respeito: a boas práticas de fabricação, aos ensaios pré-clínicos e clínicos e aos ensaios de estabilidades químicos e físico-químicos.

O emprego de requisitos farmacopeicos pelo produtor não é obrigatório e sim indicação de requisitos de qualidade cujo cumprimento poderá ser avaliado oficialmente no ato do registro ou quando for submetido a controles laboratoriais pelos órgãos governamentais em qualquer momento do prazo de validade do produto (ROSENBERG & SILVA, 1997).

As normas são revisadas constantemente com o intuito de acompanhar o conhecimento científico e o desenvolvimento tecnológico contudo, é importante lembrar que existe uma discrepância muito grande entre as descobertas científicas e a elaboração de normas que, por ser objeto de negociações políticas, só absorvem o conhecimento científico após muito tempo. Logo, caberia definir na legislação sanitária que, na ausência de um teste específico para elucidação de agravos à saúde, prevaleceriam os últimos conhecimentos científicos sobre o assunto (SILVA, 2000).

1.9 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

O ensaio de dissolução *in vitro* determina o percentual de fármaco liberado de sua forma farmacêutica no meio de dissolução, em período de tempo definido na monografia de cada produto, quando é submetido à ação de aparelhagem específica em determinadas condições experimentais (FARMACOPEIA BRASILEIRA IV, 1988). Constituem um dos instrumentos mais sensíveis para avaliação das propriedades biofarmacêuticas das preparações sólidas orais (ARANCIBIA, 1991).

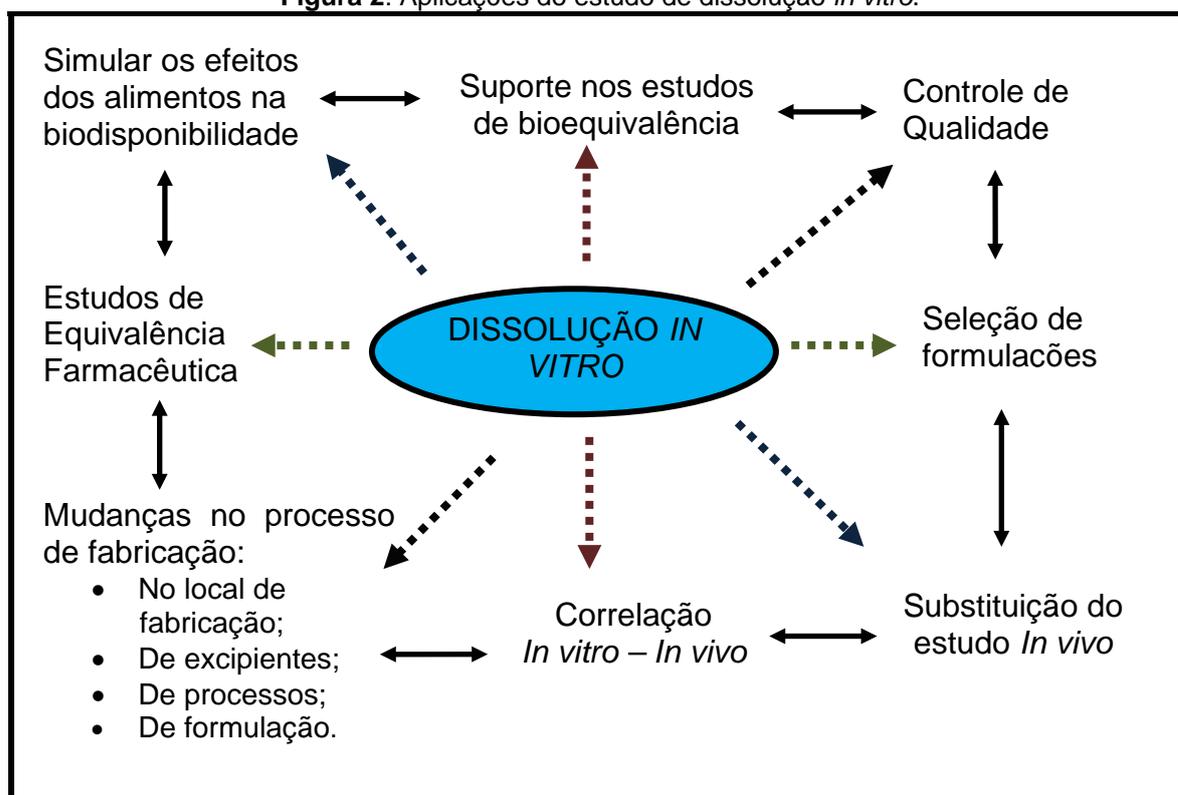
Pode ser definida, num sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. No entanto, no sentido amplo da palavra, é mais do que a simples medida da taxa de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Esta definição é mais adequada com a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre o fármaco sólido e o solvente e pelo modo como sua forma farmacêutica o libera (COSTA & LOBO, 1999; HANSON–RESEARCH-CORPORATION, 1996).

As metodologias descritas nos compêndios oficiais indicam especificações de dissolução em um único ponto de coleta, a partir de um tempo estabelecido na monografia, por exemplo 30 minutos, faz-se uma amostragem e quantifica-se o quanto foi dissolvido. Para uma análise mais detalhada, de desempenho do produto, utiliza-se um perfil de liberação do ativo em função do tempo, com uma possível correlação *in vivo* / *in vitro*, sendo necessária a realização de várias tomadas de amostras do meio de dissolução em alguns intervalos de tempo.

A dissolução de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata envolve pelo menos duas etapas principais consecutivas, a desintegração, na qual são as características da formulação, excipientes e processos tecnológicos que podem influir na liberação do IFA a partir da forma farmacêutica, seguida pela solubilização do IFA, na qual estão envolvidas suas propriedades físico-químicas como solubilidade, forma cristalina, tamanho de partícula, estrutura molecular e as características de difusão no meio de dissolução (BROWN et al., 2004).

As condições do ensaio de dissolução, tipo de aparato, composição e volume de meio devem ser estabelecidas de tal maneira que o ensaio seja discriminativo. O ideal é que o ensaio seja capaz de detectar as mudanças que possam afetar o comportamento *in vivo* do produto (FORTUNATO, 2005; JAMZAD & FASSIHI, 2006). As possíveis aplicações do estudo de dissolução encontram-se na figura 2.

Figura 2: Aplicações do estudo de dissolução *in vitro*.



Fonte: Elaborado pelo autor a partir de JAMZAD & FASSIHI, 2006.

1.9.1 Condições importantes do ensaio de dissolução que devem ser controladas, relacionados com a técnica e inerentes ao solvente.

- Presença de gases dissolvidos

Gases dissolvidos no meio podem produzir bolhas que impedem o contato na interface sólido líquido e são fatores de turbulência. A importância desse efeito foi constatada para formas sólidas de pequena área superficial.

Há vários métodos para expulsar os gases dissolvidos no meio de dissolução: fervura prévia, sonicação a um tempo pré-estabelecido; borbulhamento de gases mais leves (hélio, nitrogênio). A eficiência relativa de cada um destes métodos foi avaliada em estudo colaborativo (QURESHI & MCGILVERAY, 1995).

O método utilizado neste trabalho foi o recomendado pela FB 5ª. O meio de dissolução foi aquecido a 41 °C em banho-maria, filtrou-se sob vácuo com membrana milipore® 0,45µm sobre placa de vidro poroso, expulsando o líquido em aerosol, a dispersão em gotículas aumenta enormemente a área superficial exposta ao ar em baixa pressão, o meio e foi mantido sob agitação vigorosa utilizando placa de agitação magnética por cerca de 5 minutos após o término da filtração no sistema e ainda sob vácuo. Tomamos gentilmente o volume do meio de dissolução através de sistema de vasos comunicantes ou tubo em “U” medidos em balão volumétrico calibrado de 900 mL.

- Volume / escolha do solvente

A escolha do meio de dissolução depende da solubilidade do fármaco, assim como de aspectos econômicos e práticos (ABDOU, 1995).

O volume do meio de dissolução depende, em grande parte da solubilidade do fármaco no meio selecionado para o ensaio. Fármacos pouco solúveis e em alta concentração na forma farmacêutica estudada requerem um volume maior de meio, de modo a assegurar que o teste seja executado em condições de esgotamento (CÁRCAMO, 1981; SHARGEL & YU, 1999).

O volume empregado em cada cuba foi medido por meio balão volumétrico de 900 mL calibrado. De modo a evitar qualquer efeito de evaporação, atentou-se para não deixar o aparelho ligado por muito tempo com as cubas já cheias. O meio de dissolução utilizado neste trabalho foi tampão fosfato pH 7,3.

- Temperatura

A solubilidade de um fármaco varia linearmente com a temperatura. Os efeitos das variações de temperatura estão relacionados com as curvas de solubilidade *versus* temperatura do fármaco e de seus excipientes (HANSON, 1991; ABDOU, 1995). Assim, um cuidadoso controle da temperatura durante o processo de dissolução é muito importante e deve ser mantido dentro de limites de variação muito estreitos ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) (CÁRCAMO, 1981).

- pH

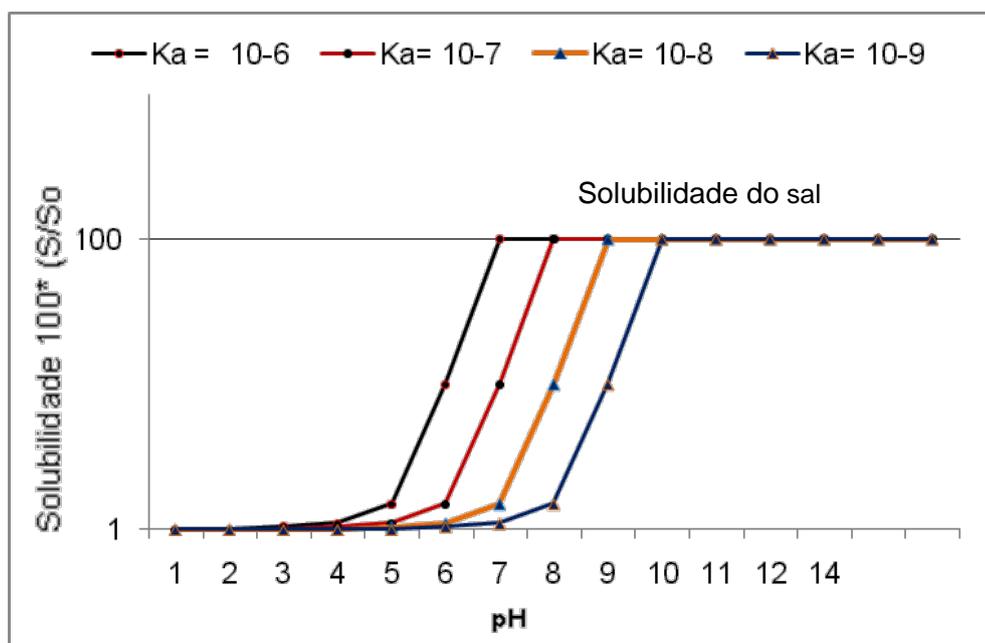
A solubilidade da Glibenclamida em meio aquoso é baixa mas altamente dependente da faixa de pH fisiológico. Apresenta pKa de 5,4 e, sendo ácido fraco, sofre ionização em meio aquoso básico onde tem grande solubilidade, como demonstrado na figura 3.

Estudos anteriores têm demonstrado que absorção oral da Glibenclamida é dependente da sua formulação (NEUGEBAUER et al., 1985). Blume e colaboradores, 1993 mostraram que o comportamento de diferentes formulações podem apresentar importantes diferenças no desempenho oral e, conseqüentemente, na biodisponibilidade deste medicamento.

É possível definir um fármaco como “fracamente solúvel” quando sua velocidade de dissolução for mais lenta que o tempo de transito intestinal desse fármaco, resultando em biodisponibilidade incompleta (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

A solubilidade aquosa de um fármaco consiste em parâmetro importante para a determinação de sua velocidade de dissolução e, no caso de fármacos “fracamente solúveis” a solubilidade normalmente é menor que $100\mu\text{g} / \text{mL}$.

Figura 3: Solubilidade dos ácidos fracos em função do pH



Fonte: Elaborado pelo autor baseado em AMIDON & BERMEJO, 2003

Outro parâmetro importante é o coeficiente entre dose e solubilidade, que pode ser definido como o volume de fluidos gastrintestinais necessário para dissolver determinada dose. Quando esse volume excede o volume de fluidos disponível é possível prever biodisponibilidade incompleta para formas farmacêuticas sólidas (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

Os métodos mais empregados para a determinação da solubilidade são:

- Métodos potenciométricos;
- Dissolução intrínseca;
- Método do equilíbrio (mais recomendado pela FDA).

O método do equilíbrio consiste em adicionar um excesso do fármaco ao solvente, saturá-lo, promover agitação por tempo prolongado até atingir o equilíbrio e, em seguida, quantificar o fármaco.

A grande importância ao processo da cinética de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais deve-se, principalmente, à relação deste fenômeno com a biodisponibilidade do IFA no organismo (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995; SIEWERT et al., 2003; BROWN et al., 2004), principalmente para aqueles pertencentes à classe II (por exemplo, glibenclamida) do sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, os que possuem baixa solubilidade em água e alta permeabilidade, de modo que a absorção é limitada pela velocidade de dissolução (AMIDON et al., 1995). A liberação dessa classe de IFAs, a partir do produto, pode apresentar potenciais problemas formulativos e tecnológicos resultando em relevante alteração da biodisponibilidade. Dessa forma, sua dissolução torna-se um grande desafio, necessitando do desenvolvimento e validação de metodologias que sejam discriminativas e que possuam potencial correlação *in vivo-in vitro* (BROWN et al., 2004; JAMZAD & FASSIHI, 2006).

A International Pharmaceutical Federation (FIP) tem colaborado com diversas autoridades para a tomada de decisões a respeito de bioisenções, estando disponível em seu website (www.fip.org) diversas monografias de fármacos que pertencem à lista da Renome da Organização Mundial da Saúde (OMS), sugerindo sua bioisenções. Quanto ao fármaco GLIB sua monografia encontra-se em processo de elaboração solicitando sua bioisenção (FIP, 2009).

1.9.2 Fatores que podem influenciar quanto à solubilidade do fármaco.

- Composição da formulação e função de cada componente.

O conceito de excipientes passou por uma evolução de um simples veículo química e farmacologicamente inerte para um adjuvante essencial, garantindo e otimizando o desempenho de um medicamento, a qualidade dos excipientes empregados na indústria farmacêutica são de importância similar a do fármaco, nos quesitos pureza e inocuidade. Do ponto de vista funcional, a imagem de excipiente sem papel farmacotécnico já não vigora há tempos (PIFFERI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

As reações dos excipientes com o IFA podem resultar tanto em uma forma farmacêutica sólida oral mais solúvel quanto em uma menos solúvel. Para fármacos de baixa solubilidade, a adição de um desintegrante à formulação pode facilitar a desintegração da forma farmacêutica promovendo a liberação das partículas. No caso dos surfactantes, quando em baixa concentração, eles podem diminuir a tensão superficial e, conseqüentemente, aumentar a dissolução, porém, em altas concentrações, eles podem interagir com o fármaco formando micelas. Grandes moléculas apresentam a área superficial diminuída, logo dissolvem menos (SHARGEL & YU, 1999).

- Tamanho de partícula e área de superfície

A redução do tamanho de partícula conduz a um aumento da superfície específica do pó, ou seja, da relação área de superfície por unidade de peso. Tanto as velocidades de dissolução e de absorção do IFA como a uniformidade de conteúdo e estabilidade da forma farmacêutica são dependentes do grau de variação do tamanho de partícula, da distribuição de tamanho e das interações entre as superfícies sólidas. Em muitos casos, é necessário reduzir o tamanho das partículas, tanto do IFA como de adjuvantes, procurando obter as características físico químicas desejadas. Os IFAs pouco solúveis em água que apresentam a velocidade de dissolução como uma etapa limitante para o processo de absorção e, podem ter sua biodisponibilidade melhorada se forem administrados na forma de partículas finamente subdivididas, as quais têm uma superfície de contato maior que as partículas mais grosseiras.

Contudo, a velocidade de dissolução pode ser afetada de forma negativa caso a escolha dos adjuvantes de formulação seja inadequada, mesmo quando forem utilizados sólidos com tamanho de partícula apropriado. Os lubrificantes sólidos para comprimidos, por exemplo, podem tornar a formulação hidrofóbica, impedindo a dissolução do IFA. Da mesma maneira, sólidos na forma de pó fino podem aumentar a adsorção de ar ou a formação de cargas estáticas, o que traz problemas de molhabilidade ou de aglomeração. Os IFAs na forma micronizada podem, também, provocar alterações polimórficas e de energia de superfície, comprometendo a sua estabilidade química (YORK, 2005).

- Polimorfismo

Muitas substâncias podem existir na forma amorfa (ou seja, sem um arranjo reticular regular das moléculas), cristalina, anidra, com vários graus de hidratação ou solvatada com moléculas de outros solventes. Com variedade na dureza, na forma e no tamanho do cristal, a forma cristalina pode existir em diferentes arranjos de empacotamento molecular no retículo cristalino.

Sob condições de temperatura e pressão definidas, apenas uma das possíveis formas polimórficas de uma substância pura é estável. Porém, podem ocorrer transformações, principalmente durante os processos de fabricação devido à presença de formas metaestáveis, acarretando em formas com diferentes velocidades de dissolução. Em geral, a forma mais estável é a que apresenta menor energia livre, logo velocidade de dissolução mais lenta. Normalmente, a forma amorfa é a mais solúvel (SHARGEL & YU, 1999; AULTON, 2005).

1.10 POLIMORFISMO

Polimorfismo pode ser definido como a habilidade de um composto cristalizar em duas ou mais fases cristalinas com arranjos e/ou conformações moleculares diferentes, nas unidades dos cristais, são diferentes formas cristalinas de um mesmo composto químico puro, portanto as análises químicas de rotina não detectam qualquer alteração (HILFIKER; BLATTER; VON RAUMER, 2006).

Surpreendentemente, um grande número de fármacos exhibe o fenômeno do polimorfismo. Por exemplo, 70% dos barbituratos, 60% dos sulfonamidas e 23% dos esteróides apresentam polimorfismos (BYRN et al., 1999).

Devido a diferenças nas propriedades termodinâmicas, os polimorfos classificam-se em, enantiotrópico e monotrópico. Para o sistema enantiotrópico as mudanças de uma forma cristalina para outra é de caráter reversível e podem acontecer em ambos os sentidos do mais estável para menos estável ou vice-versa, tudo depende da substância em questão e dos tratamentos térmicos aos que esteja exposta. Por outro lado, no sistema monotrópico, a mudança acontece em uma única direção, da forma metaestável para a estável, sendo irreversível.

Termodinamicamente, o cristal passa sempre de uma forma menos estável a uma mais estável. Para as substâncias de uso farmacêutico, a forma mais estável não é sempre a mais desejada, pois quanto maior a estabilidade termodinâmica, menor sua solubilidade e, conseqüentemente terá menor biodisponibilidade (LACHMAN; LIEBEMAN; KANIG, 2001).

Sendo a solubilidade diretamente proporcional à energia livre de uma forma cristalina, a determinação das curvas de solubilidade pode ser um método utilizado para verificação das energias livres dos polimorfos. A diferença de solubilidade de dois polimorfos é uma medida diretamente proporcional a variação da energia livre de Gibbs (ΔG) entre eles. Embora a solubilidade absoluta de um polimorfo (e, portanto sua velocidade de dissolução) dependa do solvente utilizado, a solubilidade relativa entre as formas cristalinas independe deste, ou seja, a razão entre as solubilidades de dois é constante para uma dada temperatura, sendo esta uma constante termodinâmica que permite avaliar a estabilidade termodinâmica entre eles (BERNSTEIN; DAVEY; HENCK, 1999).

1.10.1 Métodos e ensaios utilizados neste trabalho para identificação de polimorfismo

Qualquer propriedade física ou química pode variar entre os polimorfos, visto que, estes possuem diferentes estruturas cristalinas. Assim, qualquer técnica que possa medir as propriedades de um sólido pode, em princípio, ser utilizada para

detectar o fenômeno do polimorfismo e caracterizar as diferenças entre as estruturas polimórficas. (PROHENS & PUIGJANER, 2007).

- Difração de raios-X por pó.

Uma das técnicas mais apropriadas para diferenciar formas polimórficas é a técnica de DRX por pó e monocristal. A análise dos difratogramas obtidos nos experimentos de DRX permite distinguir, com exatidão, os diferentes arranjos dos átomos nos sólidos. Por meio da DRX de monocristal é possível determinar a estrutura de pequenas moléculas em um cristal, fornecendo uma informação essencial sobre o sólido polimórfico, uma vez que o critério que define a existência do polimorfismo é a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas. Um fator limitante desta técnica é a necessidade de amostra em forma monocristalina adequada. A DRX por pó é outra poderosa técnica apropriada para distinguir fases cristalinas com diferentes propriedades estruturais. Diferente da DRX por monocristal, a amostra se apresenta na forma de pó, o qual não passa de monocristais pulverizados. Em alguns casos é possível determinar parâmetros da cela unitária e grupo espacial bem como a estrutura molecular (STEPHENSON, 2000). A DRX por pó também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos, determinação da forma e tamanho de cristalito e, com base nos resultados, estimar a cinética das reações no estado sólido (YU et al., 2003, PAIVA-SANTOS et al., 1999).

- Calorimetria exploratória diferencial

Esta técnica determina o fluxo de calor envolvido em interações físico-químicas entre as substâncias e como os diferentes polimorfos absorvem e liberam energia de forma diferenciada, o DSC é a técnica mais utilizada no estudo de polimorfismo (CUFFINI; PITALUGA; TOMBARI, 2009).

Estão entre suas principais aplicações estão o controle de qualidade de medicamentos e insumos farmacêuticos (caracterização de matérias-primas e produtos acabados), caracterização de polimorfos, determinação do grau de pureza, o acompanhamento da formação de complexos de inclusão.

Para determinação da pureza de fármacos por métodos farmacopeicos utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) há demanda de quantidades significativas dos materiais de referência, tanto dos IFAs quanto de suas impurezas por ser um método indireto é imprescindível o uso de SQR o que torna o procedimento dispendioso e demorado. Convém ainda lembrar que padrões

de impurezas nem sempre se encontram disponíveis. Desta forma, o emprego de uma técnica que permita a determinação direta da pureza de fármacos consiste em uma alternativa interessante para o controle de qualidade de medicamentos. Para tanto, dentre os métodos analíticos disponíveis, a DSC apresenta-se bastante atraente, por ser um método absoluto de pureza, não envolve a utilização de SQR e apresenta outras vantagens, tais como menor tempo de análise e de preparo da amostra (MATHKAR, 2009).

A análise da pureza por DSC é uma técnica bem consolidada, sendo que a metodologia empregada está descrita na Norma ASTM E 928-03 (“*Standard test method for purity by differential scanning calorimetry*”). O método avalia a pureza do composto por meio de uma análise do pico de fusão obtido, aplicando a lei da depreciação do ponto de fusão de *Van't Hoff* (que prevê a depreciação do ponto de fusão do composto puro devido à presença de impurezas). A lei assume algumas considerações, e dessa forma, esta somente é válida quando: o material fundido é uma solução ideal na qual as impurezas são solúveis; o conteúdo das impurezas é inferior a 2,5% mol; o processo de fusão ocorre em condições de quase-equilíbrio termodinâmico; a capacidade térmica do sólido é igual à do líquido; as impurezas são insolúveis no estado sólido; o composto não se decompõe ou não reage com atmosfera e/ou com as impurezas; não existem transições próximas da temperatura de fusão; a entalpia de fusão é independente da temperatura; o sólido é totalmente cristalino, sendo a velocidade de varredura calorimétrica recomendada de 0,5 K/min na região próxima a faixa de fusão (A VAN DOOREN, 1984).

- Velocidade de dissolução intrínseca

O ensaio de dissolução do medicamento determina a massa dissolvida do IFA em função do tempo, enquanto a dissolução intrínseca determina a velocidade de massa dissolvida do IFA. Teoricamente os diversos polimorfos de um IFA possuem diferentes velocidades de dissolução. Em alguns casos a diferença não é significativa. Mas quando ocorre o oposto, os medicamentos podem tornar-se menos ativos, inativos ou tóxicos, quando existe uma relação direta entre esse parâmetro e a atividade farmacológica. (CUFFINI; PITALUGA; TOMBARI, 2009).

As propriedades do estado sólido (polimorfismo, tamanho de partícula e área superficial) dos insumos farmacêuticos influenciam a velocidade de dissolução de um IFA. Portanto, uma vez que variações na dissolução podem alterar a eficácia terapêutica de um medicamento, é mais adequado estudar a velocidade de

dissolução do que estudar a solubilidade do fármaco (que é uma propriedade de equilíbrio termodinâmico) durante a avaliação da influência do estado sólido no desenvolvimento farmacotécnico e no controle de qualidade (CUFFINI; PITALUGA; TOMBARI, 2009).

A dissolução intrínseca é uma ferramenta que auxilia esta avaliação e já está descrita em vários compêndios oficiais. Por exemplo, na Farmacopéia Americana ela está apresentada no capítulo geral <1087>. O ensaio é realizado em um dissolutor convencional e o aparato pode ser disco rotatório ou estático.

A amostra fica em contato com o meio de dissolução através da face de uma pastilha de área definida (normalmente $0,5\text{cm}^2$) e deve-se interromper o ensaio quando a área superficial da face da pastilha deixa de ser constante. Também se deve avaliar se a pressão de compressão utilizada para produzir a pastilha não modificou a forma sólida da amostra, o que invalidaria o ensaio. Após o ensaio, a velocidade de dissolução intrínseca é determinada a partir da regressão linear dos pontos obtidos, sendo que deve-se utilizar apenas os pontos em que a área da face da pastilha se manteve constante e em que o ensaio estava na condição *sink* (concentração dissolvida muito menor que a concentração de saturação). Os resultados são expressos normalmente em miligramas por minuto por centímetro ao quadrado ($\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$) (CUFFINI; PITALUGA; TOMBARI, 2009).

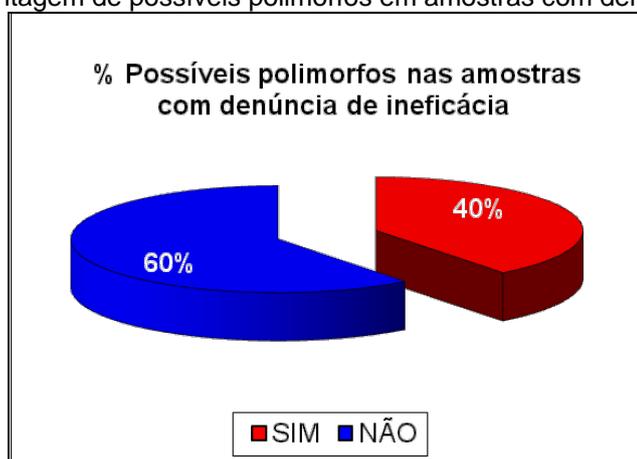
- Ponto de fusão

Geralmente, é fácil selecionar o polimorfo mais estável, este será o que possuir maior ponto de fusão, contudo é possível estabelecer uma correlação entre ponto de fusão e a velocidade de dissolução. Por conseguinte, o polimorfo com ponto de fusão menor cederá mais facilmente uma molécula durante a dissolução, ao contrário da forma mais estável. O impacto do polimorfismo sobre a taxa de dissolução está, principalmente, ligado à solubilidade entre as formas, o que pode afetar diretamente a biodisponibilidade, refletindo em concentrações plasmáticas máximas diferentes (SINGHAL & CURATOLO, 2004; AULTON, 2005).

1.11 POLIMORFISMO E EFICÁCIA TERAPÊUTICA

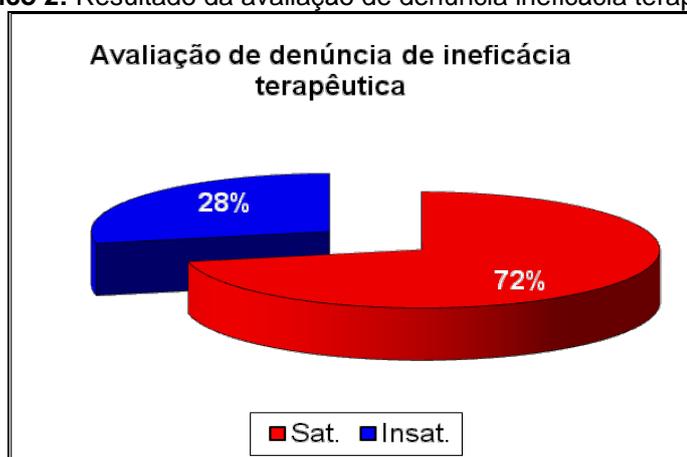
Os dados do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS no período de 2000/08, apontaram que 329 registros das análises foram devido a denúncias de suspeita de ineficácia terapêutica, foi verificado que 40% (130 amostras) são de medicamentos com possíveis polimorfos, como demonstrado no gráfico 1. Dasquelas 236 obtiveram avaliação final satisfatório, correspondendo a aproximadamente 72% das denúncias como demonstrado no gráfico 2 (RIO, 2009).

Gráfico 1: Percentagem de possíveis polimorfos em amostras com denúncia de ineficácia

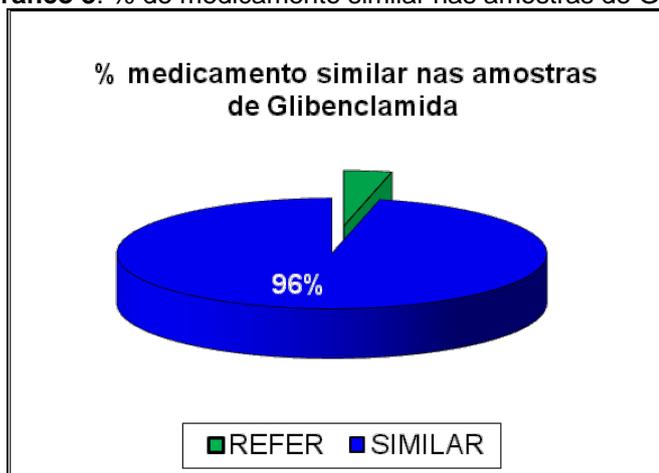


Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 2: Resultado da avaliação de denúncia ineficácia terapêutica



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 3: % de medicamento similar nas amostras de GLIB

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados quanto ao tipo de medicamento para o medicamento estudado glibenclamida (GLIB) foram de 96% (27) de medicamento similar e um (4%) do referência.

Como demonstrado no gráfico 3, as amostras são em sua quase totalidade de medicamento similar, sendo, o menor preço provavelmente o principal motivo, pois são aquisições realizadas por hospitais da rede pública e programas do governo que compram grandes quantidades por meio de processos de licitação. A lei nº 8666, de 21 de junho de 1993, que trata de processos de licitação dos serviços públicos, define que a aquisição de produtos, inclusive os medicamentos, seja feita sob concorrência pública, adquirindo, de modo geral, o produto de menor preço. (BRASIL, 1993).

1.12 REGULAMENTAÇÃO QUANTO AO POLIMORFISMO

1.12.1 Regulamentação internacional

Desde os anos 60 as autoridades regulatórias Norte Americanas, Japonesas e da União Européia exigem de forma criteriosa, no momento do registro do medicamento, a elucidação de diversas características físicas, químicas,

farmacológicas e toxicológicas do fármaco. Quanto às características físico-químicas, exigem a determinação da pureza, solubilidade, propriedades cristalinas, morfologia, tamanho de partícula e área superficial (SHEKUNOV & YORK, 2000).

A partir de 1990, as autoridades regulatórias dos Estados Unidos, Canadá, Japão e União Européia, além de representantes das indústrias farmacêuticas destes países e bloco econômico sob observação da OMS passaram a harmonizar os regulamentos e exigências para o registro de medicamentos (FDA, 2007).

O guia Q6A, definiu as especificações de novos fármacos e medicamentos no capítulo denominado “*Procedimentos de testes e critérios de aceitação para novos fármacos e medicamentos*”, e apresenta os requisitos técnicos de registros de medicamentos para uso humano que apresentem polimorfismo, foi elaborado pela Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH). Este define polimorfismo como sendo a ocorrência de diferentes formas cristalinas de um mesmo fármaco. Nesta definição está incluída a solvatação ou hidratação de fármacos (pseudo-polimorfismo) e as formas amorfas (FDA, 2007). É acompanhado de um algoritmo de decisões, onde são indicados três procedimentos a serem tomados quando do surgimento de formas polimórficas em um fármaco.

- estabelecer as características das possíveis formas cristalinas do fármaco e suas propriedades físico-químicas, conforme o caso, bem como sua forma de detecção pelas metodologias indicadas;
- estabelecer o impacto destas formas polimórficas na segurança e eficácia do fármaco, auxiliando na determinação de critérios de aceitação do fármaco e na avaliação do risco sanitário que representa tal fenômeno em um caso específico;
- estabelecer vias de monitoramento das alterações, caso haja risco. O conjunto dos procedimentos descritos acima, na ótica dos países e bloco econômico membros do ICH, são hoje suficientes para a minimização dos riscos sanitários envolvidos com o polimorfismo (FDA, 2007).

1.12.2 Legislação brasileira

Em 2003 a Anvisa reformulou toda a legislação de registro de medicamentos novos através da RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, exigindo que, além de outras comprovações e informações técnicas, que o relatório de registro especifique, além da rota de síntese simplificada, as seguintes características do fármaco: Polimorfismo, discriminando as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo. No mesmo ano através da Resolução (RE) nº 893, de 29 de maio de 2003, para alteração de fabricante ou rota de síntese de fármacos novos e genéricos já registrados, ou inclusão de fabricante, é exigida, para os fármacos que apresentem polimorfismo, fornecer informações sobre os prováveis polimorfos e, sempre que possível, a metodologia analítica para sua determinação.

As RDC nº 16 e nº 17, de 02 de março de 2007, atuais regulamentos técnicos para o medicamento genérico e similar, respectivamente, determinam que o relatório de controle de qualidade das matérias-primas deve apresentar:

- metodologia analítica adotada;
- resultados dos testes;
- e especificar qual o fabricante do(s) fármaco(s) utilizado na produção do medicamento submetido aos estudos de equivalência farmacêutica, pois para um mesmo medicamento é permitido o credenciamento de três fabricantes do fármaco.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar as propriedades físicas químicas da glibenclamida que possam influenciar sobre resultados do ensaio de dissolução utilizado no controle de qualidade dos medicamentos similar e genérico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a qualidade dos IFAs estudadas e presentes no mercado nacional quanto aos aspectos de distribuição granulométrica do fármaco,
- Identificar possíveis polimorfos por difração de raios-X e Calorimetria exploratória diferencial;
- Demonstrar a possibilidade do controle da qualidade das substâncias química de referencia da FB utilizando a técnica DSC;
- Relacionar a velocidade de dissolução intrínseca dos IFAs com os perfis de dissolução dos produtos;
- Identificar e relacionar possíveis causas de ineficácia terapêutica com as propriedades físico químicas dos IFAs;
- Identificar e relacionar possíveis causas de ineficácia terapêutica com as formulações dos produtos;
- Confrontar o medicamento genérico e o similar e discutir suas definições.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Equipamentos e acessórios

- Balança Analítica Scientech SP1500;
- Balança de Precisão Mettler Toledo AG 285;
- Potenciômetro Micronal B474;
- Cromatografo Líquido para CLAE Dionex;
- Coluna ODS water, 5 μ m, 150x4 mm;
- Prensa Hidráulica Carver modelo 3912;
- Pastilhador de aço inoxidável Perkin-Elmer;
- Dissolutor Hanson SR-8;
- Placa de agitação magnética;
- Bomba de vácuo;
- Banho de ultrassom;
- Calorímetro exploratório diferencial Mettler Toledo 822;
- Analisador termogravimétrico Mettler Toledo modelo 851;
- Microscópio Olympus modelo BX50;
- Analisador de partículas Mastersizer Malvern;
- Equipamento de determinação de ponto de fusão Büchi B-540;
- Difratorômetro de Raios X Bruker D8-Advanced.

3.1.2 Reagentes

- Água reagente tipo II;
- Fosfato monobásico de potássio Vetec p. a.;

- Fosfato monobásico de sódio Vetec p. a.;
- Fosfato bibásico de sódio Vetec p. a.;
- Ácido fosfórico Merck p. a.;
- Hidróxido de sódio Vetec p. a. ;
- Acetonitrila Vetec para CLAE;
- Metanol Vetec para CLAE.

3.1.3 Produtos e insumos farmacêuticos ativos e substância química de referência

3.1.3.1 *Produtos / comprimidos de GLIB de 5 mg*

- Genérico A;
- Genérico B;
- Similar A;
- Similar B;
- Referência.

3.1.3.2 *Insumos farmacêuticos ativos*

- Referência, produzido por *Aventis Pharma Limited*, origem Alemanha;
- Genérico A (micronizada), produzido por *USV Limited*, origem Índia;
- Genérico B, produzido por *Cadila Healthcare Limited*, origem Índia;
- Similar A, produzido por *Cadila Healthcare Limited*, origem Índia;
- Similar B, produzido por *Vansu Laboratorties*, origem Índia.

3.1.3.3 *Substância química de referência*

- Glibenclamida substância química de referência FB, teor 99,96%, lote 1018.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Análise das matérias-primas de GLIB

- Análise da distribuição do tamanho de partículas

A determinação do tamanho das partículas foi feita através da análise distribuição granulométrica por espalhamento de luz laser. A técnica emprega um feixe de radiação laser que ao incidir sobre partículas sólidas, sofrerá uma difração a um ângulo inversamente proporcional ao seu tamanho sendo, portanto, possível determinar distribuições de tamanho de partícula medindo-se a intensidade da luz difratada por uma amostra em função do ângulo de difração. Essa informação angular é comparada a um valor teórico de difração (teoria de Mie) de maneira a calcular a distribuição de tamanho das partículas. Trata-se de uma teoria cujos princípios baseiam em duas suposições: as partículas que espalham a luz são assumidas como esferas e a possibilidade de espalhamento múltiplo é descartada. A segunda suposição considera que os resultados são válidos apenas para regimes de espalhamento simples e não podem realmente descrever o espalhamento em suspensões concentradas. A teoria pode ser ampliada para considerar espalhamento de partículas com diferentes formas e aspectos (SCOTT, 2008).

Antes de realizar a análise, aguardou-se o tempo de 10 minutos após a adição da amostra no equipamento para que a mesma pudesse se dispersar no meio de forma adequada. O meio de dispersão utilizado foi a água e o agente dispersante tween 80, o tempo de leitura das amostras foi de 10 segundos e

intensidade do laser foi de 82,7%. Foram realizadas cinco amostragens da matéria prima e, para cada amostragem, realizou-se tres ensaios.

Figura 4: Malvern Mastersizer Hydro 2000S



Fonte: www.malvern.com

- Microscopia ótica

A microscopia ótica ou de luz, como o próprio nome indica, possibilita o aumento de imagens através da luz que, após incidir sobre determinada amostra, passa por um conjunto de lentes. As microfotografias foram obtidas em um microscópio, utilizando um aumento de 500 vezes.

- Ponto de fusão

A amostra foi introduzida em capilar de vidro e levada ao equipamento BÜCHI B-540 para determinação da faixa de fusão pelo método capilar (FARMACOPEIA BRASILEIRA IV, 1988).

- Análise quantitativa (doseamento) por CLAE

Utilizou-se cromatógrafo líquido Dionex provido de detector ultravioleta a 300 nanômetros e injetor automático. Volume injetado foi 20 μ L. Coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m). O fluxo da fase móvel foi de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de Tampão fosfato pH 3,0 e acetonitrila (47:53).

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

- Análise termogravimétrica

Para obtenção das curvas de análise termogravimétrica (TG), amostras com massa entre 15,500 e 16,500 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio. Os ensaios foram realizados em um analisador termogravimétrico, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 10K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 300K. O equipamento de TG foi previamente calibrado com índio e alumínio metálicos.

- Calorimetria exploratória diferencial

Para obtenção das curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), amostras com massa entre 1,00 e 1,50 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio, os quais foram posteriormente lacrados com tampas de alumínio. Os ensaios foram realizados em um calorímetro exploratório diferencial, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80mL/min e razões de aquecimento de 40 e 5K/min, no intervalo de temperatura de 25 a 300K. O equipamento de DSC, figura 5 foi previamente calibrado com índio e zinco metálicos.

Figura 5: Aparelho de calorimetria exploratória de varredura



Fonte: <http://www.utwente.nl/en>

- Difractometria de raio-X por pó

Os difratogramas de raios X de pó foram obtidos em um difratômetro da Bruker modelo D8-Advanced, operado a 40kV e 40mA, com velocidade de varredura de 0,05°/segundo no intervalo 2θ de 3-50°.

- Velocidade de dissolução intrínseca

O coeficiente de dissolução intrínseca foi determinado de acordo com uma aparelhagem similar à descrita na USP. O material foi compactado sob pressão, por meio de prensa hidráulica, no interior de um pastilhador de aço inoxidável Perkin-Elmer®, constituído de matriz e punção. A parte superior do pastilhador foi rosqueada para permitir sua adaptação a um suporte de aço inoxidável e esse conjunto, contendo o sólido compactado, era então preso a uma haste de aparelho de dissolução do tipo aparato nº 1 (cesta), provido de garras metálicas, (figura 6). Dessa forma o material é colocado em contato com um meio de dissolução apropriado, unicamente pela face inferior, que fica exposta. A haste é posicionada a 2,5 cm do fundo da cuba, observando a não formação de bolhas sobre a superfície do material em contato com o líquido.

Figura 6: Pastilhador conectado à haste do dissolutor



Fonte: Elaborado pelo autor

Para o preparo das pastilhas, aproximadamente 500 mg de cada IFA foi pesado diretamente na matriz do pastilhador, em balança de precisão, recoberta em seguida pelo punção. Ao pastilhador foi então aplicada uma força de compressão de uma tonelada pelo tempo de um minuto. Após a formação do compacto, este foi nivelado à superfície metálica por uma ligeira pressão em sentido contrário. O pastilhador foi, então, conectado à haste do dissolutor e o ensaio pode ser iniciado.

As condições seguidas para o procedimento de dissolução intrínseca foram exatamente as mesmas seguidas para o produto, como especificado na monografia constante na FB 5^a (Glibenclamida comprimidos), exceto pelo aparato nº 1, (cesta). A coleta das amostras foi feita de 20 em 20 minutos pelo tempo de 120 minutos e o volume de amostra coletado foi de 10 mL. Em condições de área superficial constante, os valores de concentração dissolvida devem situar-se sobre uma reta. A inclinação da reta produzida exprime o valor do coeficiente de dissolução intrínseca.

- Preparo de curva-padrão para o ensaio VDI

Transferiu-se, exatamente, 12,68 mg de GLIB SQR / FB para balão volumétrico de 100 mL, adicionou-se 70 mL de metanol e deixou-se em ultrassom por 20 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. Uma alíquota de 5,0 mL desta foi diluída com tampão pH 7,3 para BV de 100,0 mL posteriormente, uma nova alíquota de 5,0 mL da solução anterior foi diluída com o mesmo solvente para BV de 100,0 mL. Foram tomadas alíquotas de 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 e 25,0 mL diluídas para 50 mL com tampão fosfato pH 7,3, correspondendo a concentrações de 0,0317 a 0,1585 µg/mL.

3.2.2 Análise dos produtos de GLIB

- Análise quantitativa (doseamento) por CLAE

Utilizou-se cromatógrafo líquido Dionex provido de detector ultravioleta a 230 nanômetros e Injetor automático. O volume injetado foi 20 µL, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm). Fluxo da fase móvel de 1,5 mL/minuto.

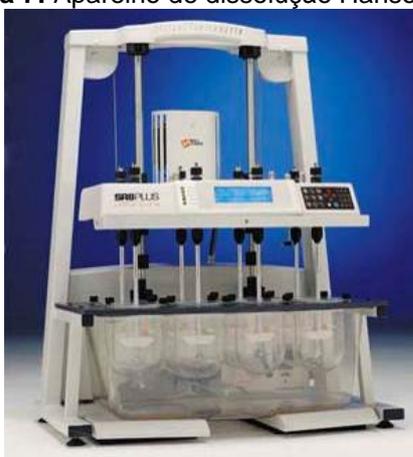
Fase móvel: mistura de Tampão fosfato pH 3,0 e acetonitrila (47:53).

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

3.2.3 Ensaio de dissolução dos produtos

Utilizou-se o aparato nº 2 (pá), que é particularmente sensível a fatores de turbulência no meio de dissolução no curso de sua execução, devido ao grande raio de rotação, correspondente à largura da pá (cerca de 7,5 cm). Para assegurar a reprodutibilidade dos resultados, são fundamentais a precisão e constância da geometria.

Figura 7: Aparelho de dissolução Hanson SR8



Fonte: flowscience.com.br

- Preparo do meio de dissolução

A faixa de tolerância utilizada foi mais estreita que a preconizada para o pH do tampão fosfato utilizado no ensaio de dissolução pois esta é uma variável que pode ser considerada crítica quando comparamos dissoluções, principalmente de produtos com diferentes formulações. Adotou-se variação de $\pm 0,02$ pH, porém a recomendada pela FB 5ª para este tampão é de $\pm 0,1$ pH.

Tampão fosfato pH 7,3 (FB 5ª) – Dissolveu-se 124,8 g de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado e 18,48 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado em de 2,0 litros de água, medidos com balão volumétrico (BV), transferiu-se para erlenmeyer, acrescentou-se a solução 3,0 litros de água, homogeneizou-se, ajustou-se o pH em $(7,3 \pm 0,02)$ com ácido fosfórico SR e diluiu-se para 6 litros com o mesmo solvente.

- Procedimento de dissolução

Os comprimidos foram adicionados individualmente às cubas de dissolução (com intervalos de um minuto entre as adições) que continham 900 mL de tampão fosfato pH (7,30±0,02) como meio de dissolução na temperatura de (37,0±0,5) °C, convenientemente degaseificado. No momento da adição dos comprimidos (tempo zero), inicia-se a agitação do meio mediante pás rotatórias, aparato nº 2, com velocidade pré-fixada de 75 rpm, durante o tempo especificado na monografia que, no caso, corresponde a 60 minutos. Foram coletadas amostras das cubas de dissolução com intervalos regulares de 10 minutos, com a finalidade de traçarmos o perfil de dissolução dos produtos estudados, o meio foi repostado após cada amostragem. Após a filtração da alíquota, a concentração do fármaco foi determinada por CLAE. A quantidade (Q) de fármaco liberado deve ser não menos que 70% em 60 minutos, para estágio um (E1).

3.2.4 Perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida

Neste trabalho foi utilizado o mesmo ensaio de dissolução de acordo com as exigências da farmacopéia, FB 5ª para GLIB comprimidos.

- Preparo de curva-padrão de glibenclamida para estudo dos perfis de dissolução dos produtos

Solução padrão: pesou-se, exatamente, 21,43 mg de GLIB SQR / FB para BV de 100 mL, adicionou-se 70 mL de metanol e deixou-se em banho de ultrassom por 20 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se Diluiu-se alíquota de 5,0 mL para BV de 100,0 mL e completou-se com tampão fosfato pH7,3 após, retirou-se alíquotas de 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 e 25,0 mL para BV de 50,0 mL e completou-se o volume com tampão fosfato pH 7,3, correspondendo a concentrações de 1,0715 a 6,4290 µg/mL.

- Análise quantitativa dos percentuais dissolvidos por CLAE

Utilizou-se cromatógrafo líquido Dionex provido de detector ultravioleta a 230 nanômetros e injetor automático. O volume injetado foi de 100 µL e coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica

quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm). Fluxo da fase móvel de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de Tampão fosfato pH 3,0 e acetonitrila (47:53).

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

3.2.5 Tratamento dos resultados dos perfis de dissolução

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isenção de menores dosagens desses estudos e para alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando o Método Modelo Independente Simples, que emprega um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2). Atualmente, para a Anvisa, os perfis de dissolução comparativos são avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, o valor do fator (f_2) deve estar compreendido entre 50 a 100.

O fator f_1 é a medida do desvio relativo entre as duas curvas calculadas em porcentagem sobre o desvio acumulado, calculado de acordo com a equação 1.

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{i=1}^n R_t} \right] * 100$$

Equação 1

O método f_2 é a medida da similaridade calculada como a recíproca da raiz quadrada dos erros em escala logarítmica, calculado de acordo com a equação 2.

$${}_t f_2 = 50 * \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \right]$$

Equação 2

onde n é o número total de pontos de amostragem, R_t e T_t os valores de percentual dissolvido achados em cada tempo para os produtos referência e teste. A escala logarítmica é empregada para normalizar a distribuição e o fator 50 é um recurso para fazer os resultados convergirem a 1 (100%). Para dois produtos similares, $f_1 < 15$ e $f_2 > 50$. São condições de validade do procedimento que os dois produtos sejam testados nas mesmas condições de ensaio e os tempos de amostragem sejam idênticos (MOORE & FLANNER, 1996).

Quando o resultado do estudo de perfil de dissolução comparativo for não semelhante, a comprovação da equivalência terapêutica entre os medicamentos teste e de referência/comparador pode, a critério da Anvisa, ser baseada no resultado do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BRASIL, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

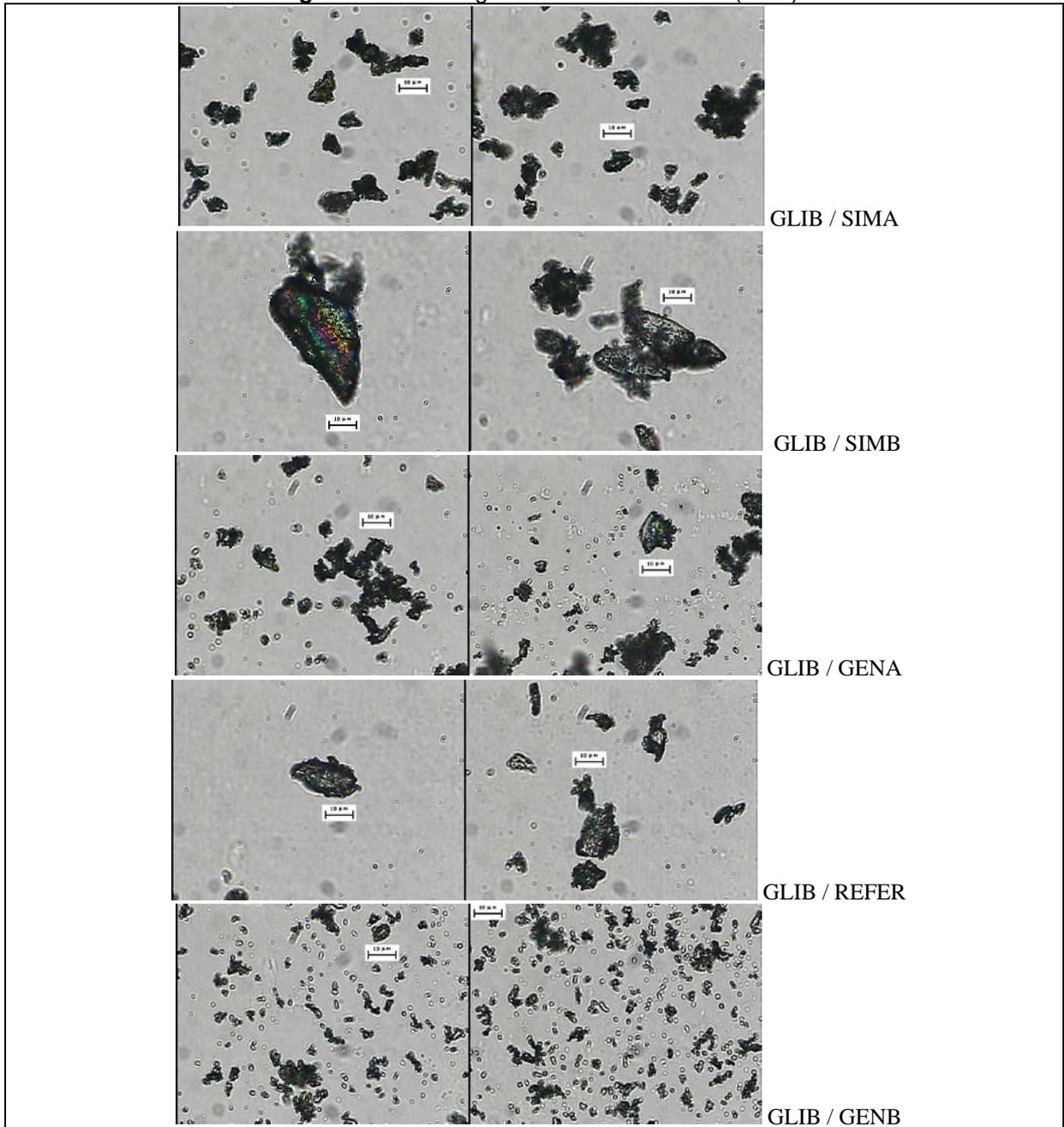
4.1 ANÁLISE DA MATERIA PRIMA GLIB

4.1.1 Microscopia ótica

A figura 8 ilustra as microfotografias obtidas para as cinco amostras de glibenclamida, na qual é possível observar diferenças significativas com relação ao tamanho das partículas.

A observação da estrutura dos cristais de cada uma das matérias-primas confirmou diferenças significativas principalmente para o IFA GEN B: os cristais encontrados na sua matéria-prima apresentaram-se mais particulados, sugerindo terem sido submetidos a um processo de micronização. Em contraste, as demais matérias-primas apresentaram cristais maiores, porém mais íntegros. O processo de micronização é um processo de redução do tamanho de partícula das matérias-primas para aumentar sua velocidade de dissolução por aumentar a superfície de contato com o solvente.

Figura 8: Microfotografias de Glibenclamida (500x)



Fonte: Fiocruz / Far / Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) / Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)

4.1.2 Distribuição de tamanho de partículas por difração a laser:

A distribuição e o tamanho de partículas são propriedades importantes de IFAs e excipientes, pois podem influenciar a velocidade de dissolução e devem ser bem caracterizados. A difração a laser é um método ótico de medição de partículas que mede o tamanho geométrico dessas após sua dispersão em meio adequado na qual o IFA seja insolúvel. Os dados de obscuração (concentração ótica), span que fornece o intervalo onde as partículas estão distribuídas ($D_{90} - D_{10} / D_{50}$) e os valores (D_{10} , D_{50} , D_{90}) de distribuição das partículas são mostrados na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição do tamanho das partículas nos IFAs

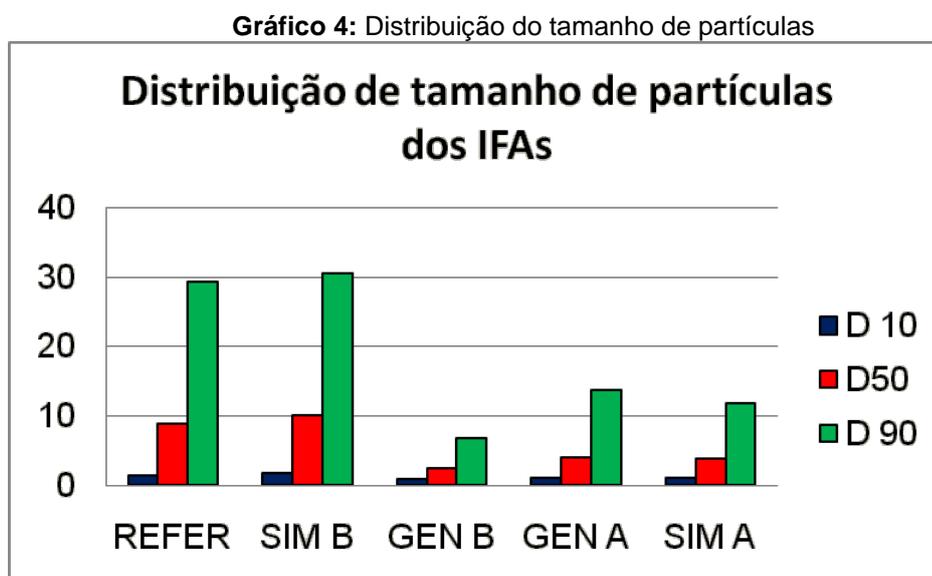
| Matéria-Prima | Média | D 10 | D50 | D 90 | Obscuração | Span |
|---------------|--------|-------|--------|--------|------------|-------|
| REFER | 12,505 | 1,477 | 8,792 | 29,396 | 17,834 | 3,175 |
| SIM B | 13,598 | 1,666 | 10,114 | 30,681 | 4,604 | 2,869 |
| GEN B | 3,297 | 0,912 | 2,496 | 6,780 | 30,630 | 2,352 |
| GEN A | 5,982 | 1,008 | 3,940 | 13,821 | 23,938 | 3,253 |
| SIM A | 5,354 | 1,066 | 3,820 | 11,854 | 23,208 | 2,825 |

Fonte: Fiocruz / Far / Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) / Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)

Na monografia de GLIB matéria-prima da terceira edição da Farmacopeia Brasileira (1977) preconiza que, pelo menos, 90% das partículas devem estar abaixo de 50 μm e, pelo menos, 98% das partículas abaixo de 100 μm . A distribuição de tamanho de partículas pode ser representada pelo valor mais frequente (média) e percentuais 10 (D10), 50 (D50) e 90 (D90) (partículas com tamanho menor que 10%, 50% e 90% do total, respectivamente). Todas as matérias-primas apresentaram suas partículas com tamanho inferior a 50 μm e 100 μm . Os conjuntos (SIM A / GEN A) e (REFER / SIM B) apresentaram valores de tamanho médio, obscuração e span muito próximos entre si. A matéria-prima GEN B distinguiu-se das demais, apresentando distribuição de tamanho de partículas característico devido ao

processo de micronização. Interessante notar é que quanto menor o tamanho da partícula, maior o valor de obscuração devido a sua melhor distribuição no meio dispersor.

Os resultados obtidos na análise da distribuição do tamanho de partículas dos IFAS e demonstrados no gráfico 4 foram concordantes com os resultados das microfotografias



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.3 Ponto de fusão

Tabela 2: Ponto de fusão das IFAs

| | Valor | DP / n=3 | CV% |
|----------------|-----------------|----------|-----|
| Refer. | 169 °C | 1 | 0,5 |
| SIM B | 169 °C | 0,5 | 0,3 |
| SIM A | 167 °C | 0,2 | 0,1 |
| GEN B | 168 °C | 1 | 0,5 |
| GEN A | 166 °C | 2 | 1 |
| Faixa de fusão | 169 °C a 174 °C | | |

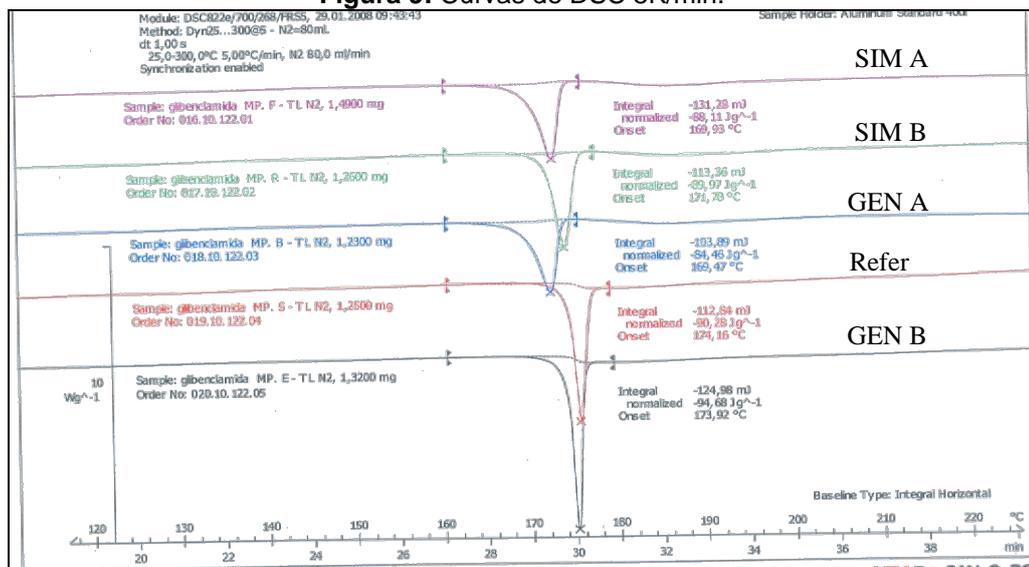
Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados encontrados na tabela 2 para o ensaio do ponto de fusão das IFAS são praticamente iguais, contudo a velocidade de dissolução normalmente é maior para o IFA com ponto de fusão menor pois cederá mais facilmente uma molécula durante a dissolução.

4.1.4 Calorimetria exploratória diferencial

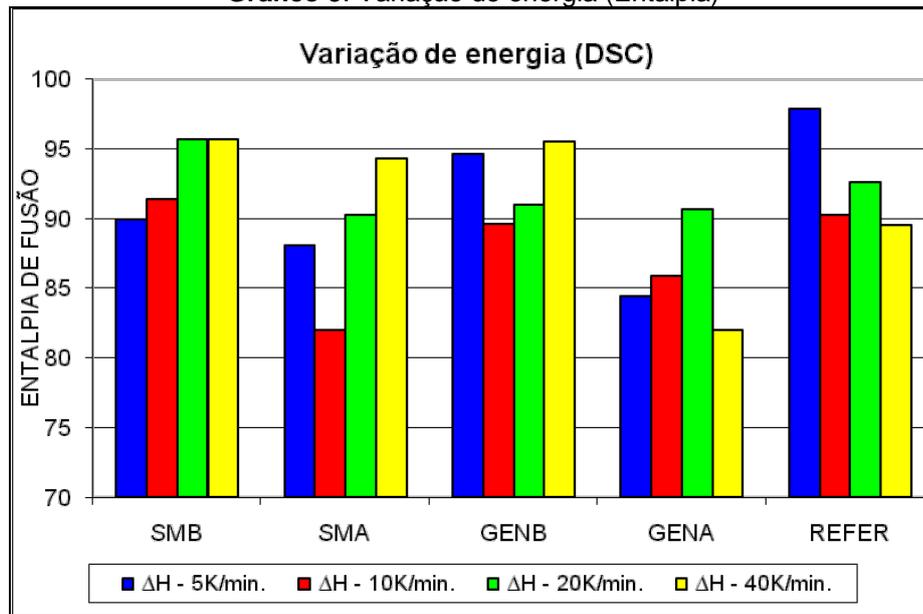
Os perfis energéticos dos cinco fármacos de glibenclamida apresentam diferenças entre si em todas as condições analíticas utilizadas (5K/min. a 40K/min.), de acordo com o demonstrado nos gráficos 5 e pequenas diferenças de ponto de fusão inicial gráfico 6, concordando com os resultados do teste de ponto de fusão onde o IFA GEN A apresentou menor valor provavelmente estas pequenas diferenças observadas podem estar relacionadas com a pureza dos fármacos. Entretanto, não foi possível determinar a pureza por DSC, pois as amostras como demonstrado na figura 9 não satisfazem os requisitos mínimos preconizados pela norma ASTM E 928-03 (*Standard test method for purity by differential scanning calorimetry*).

Figura 9: Curvas de DSC 5K/min.



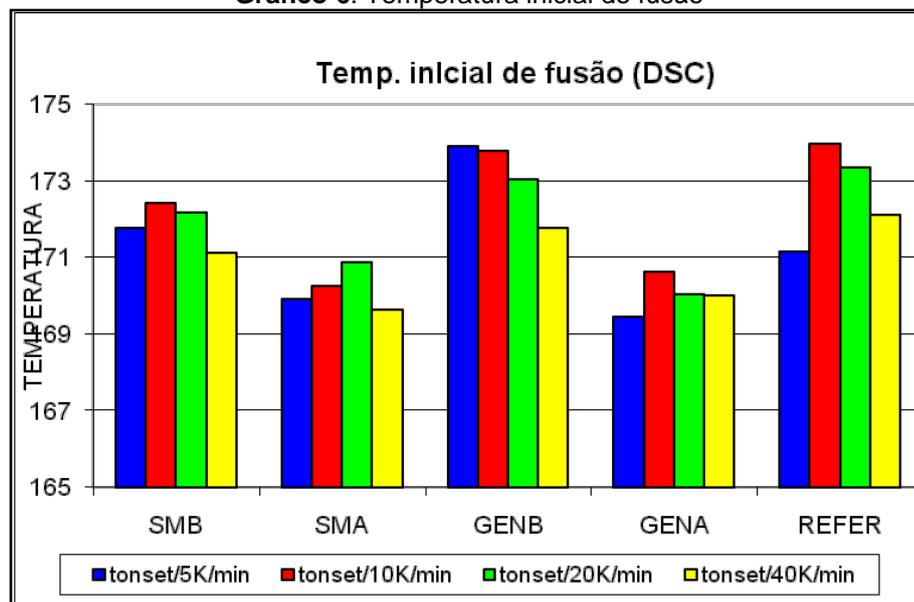
Fonte: Fiocruz / Far / Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) / Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)

Gráfico 5: Variação de energia (Entalpia)



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 6: Temperatura inicial de fusão



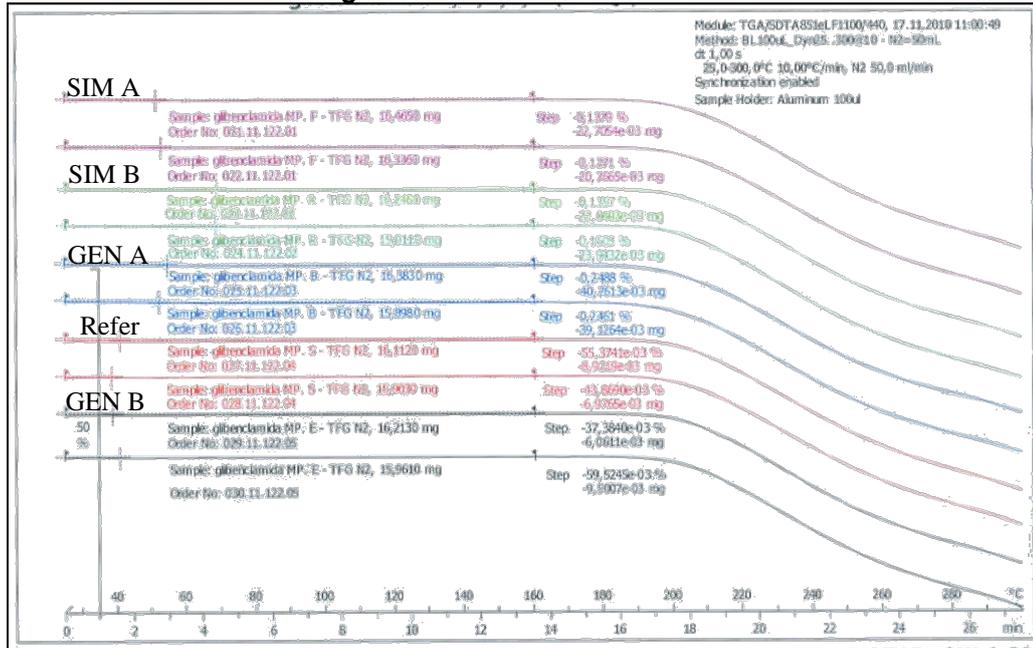
Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.5 Termogravimetria

Os perfis termogravimétricos das cinco amostras de IFAs de glibenclamida analisadas são similares entre si, como demonstrado na figura 10.

A faixa de temperatura utilizada para determinação de perda de massa foi de 25 a 200 °C e os percentuais encontrados, que estão na tabela 3, foram muito semelhantes entre si entretanto, a perda de massa foi maior no IFA GENA devido provavelmente a presença de impurezas.

Figura 10: Curvas de TG 10K/min.



Fonte: Fiocruz / Far / Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) / Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST)

Tabela 3: Percentagem de perda de massa dos IFAs.

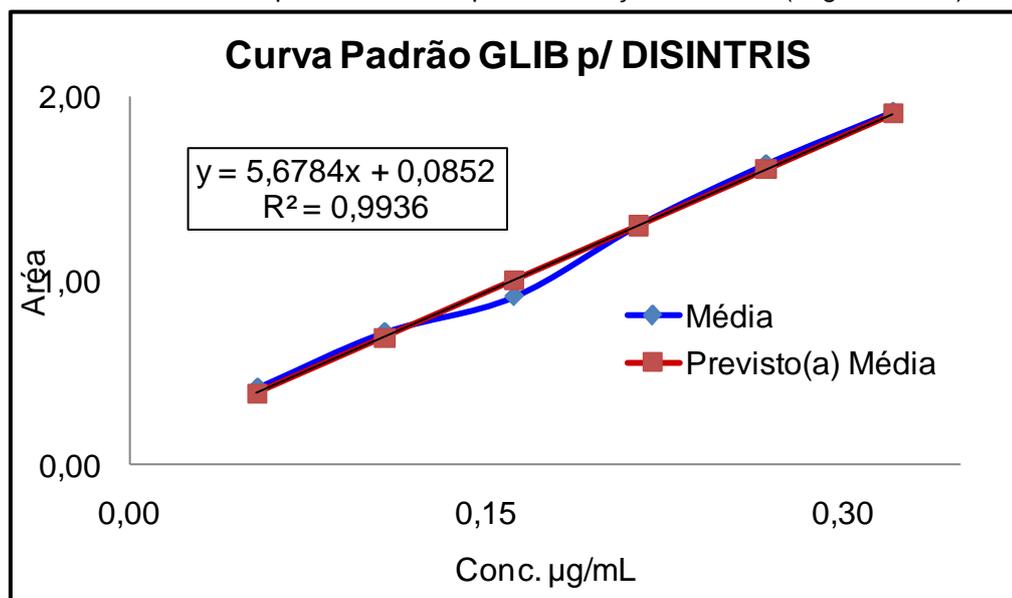
| IFAS | % DE PERDA DE MASSA |
|--------|---------------------|
| GEN A: | < 0,3 |
| GEN B | < 0,1 |
| SIM A | < 0,2 |
| SIM B | < 0,2 |
| Refer | < 0,1 |

Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.6 Dissolução intrínseca

A velocidade de dissolução intrínseca (VDI), definida como velocidade com que substâncias puras se dissolvem numa área superficial constante, é uma técnica que permite caracterizar a solubilidade de uma substância ativa ou excipiente em um determinado meio, o ensaio foi executado tal como especificado na monografia FB 5ª (glibenclamida comprimidos) exceto pela mudança de aparato de (2) pá para (1) cesta.

A dissolução intrínseca de fármacos pouco solúveis é uma ferramenta bastante interessante no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. A sua avaliação está baseada na determinação da VDI quando o fármaco puro é compactado e submetido a um ensaio de dissolução, mantendo-se constante a sua superfície de exposição. Fatores inerentes ao fármaco, como estrutura cristalina, polimorfismo e tamanho de partícula podem influenciar nos resultados, assim como a pressão utilizada para confecção do compactado. Michele e colaboradores, 2007 verificaram que pressões de uma a três toneladas utilizadas para o preparo do compactado não implicaram alterações significativas nas VDIs da glibenclamida, neste trabalho, foi utilizada a pressão de uma tonelada. Por outro lado, variações nas velocidades de rotação utilizadas podem causar alterações nos resultados entretanto as velocidades foram constantes em todos os ensaios.

Gráfico 7: Curva padrão de GLIB para dissolução intrínseca($\text{mg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{min}^{-1}$).

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 4: Análise estatística da regressão linear da curva-padrão para os fármacos.

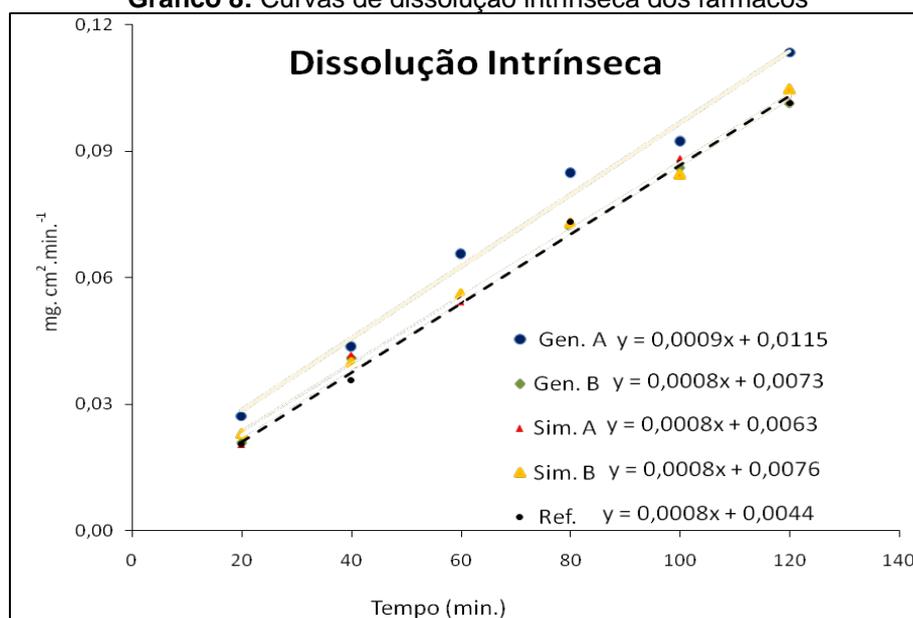
| Parâmetros | Curva |
|----------------------|--------------------|
| Intercepto (a) | 0,085215985 |
| Regressão (b) | 5,678350097 |
| R-Quadrado | 0,993588497 |
| EP Intercepto | 0,047617128 |
| IC Intercepto | -0,04699 / 0,21742 |
| Valor P - Intercepto | 0,148018209 |
| EP Regressão | 0,228070352 |
| IC Regressão | 5,04513 / 6,31157 |
| Valor P - Regressão | 1,54483E-05 |

EP = Erro padrão / IC = Intervalo de confiança de 95%

Fonte: Elaborado pelo autor

A linearidade foi comprovada, pois a análise estatística do intercepto apresentou valor superior a 0,05% da concentração de trabalho. Os valores de inclinação foram significativos e o coeficiente de correlação superior a 0,99 mostrando uma baixa dispersão dos dados (RIBANI et al., 2004).

Os coeficientes de dissolução intrínseca dos cinco fármacos de glibenclamida estão expressos pelos valores de inclinação das retas, gráfico 8.

Gráfico 8: Curvas de dissolução intrínseca dos fármacos

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 5: Valores de inclinação e interceptos das retas de VDI fármacos de GLIB.

| Fármacos | Regressão ($\text{mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}$) | Intercepto | R^2 |
|----------|---|------------|-------|
| Refer | 0,008 | 0,0044 | 0,997 |
| GEN A | 0,009 | 0,0115 | 0,988 |
| GEN B | 0,008 | 0,0073 | 0,997 |
| SIM A | 0,008 | 0,0063 | 0,996 |
| SIM B | 0,008 | 0,0076 | 0,997 |

Fonte: Elaborado pelo autor

Os interceptos correspondem à fração de substância dissolvida instantaneamente em contato com o meio de dissolução, os valores estão homogêneos em sua ordem de grandeza, contudo o IFA GEN A (que apresentou o menor valor durante o ensaio de ponto da fusão) apresentou o valor de intercepto mais elevado. A inclinação corresponde ao gradiente de concentração dissolvida por tempo, que exprime a velocidade de dissolução intrínseca (VDI). Os valores estão praticamente iguais para quatro fármacos, porém o IFA GEN A apresentou-se relativamente mais elevado provavelmente pelo fator acima exposto e estão representados na tabela 5.

A aplicabilidade dos resultados de velocidade de dissolução intrínseca dos fármacos em relação aos dos perfis de dissolução dos produtos, mesmo com o conhecimento que os fármacos não são do mesmo lote que os utilizados no produto acabado, no caso comprimidos de Glibenclamida de 5 mg, pode ser possível pois, atualmente com a aplicação das boas práticas de fabricação que, determinam um controle em todas as etapas do processo de fabricação de um produto, incluindo aquisição do IFA e excipientes além, de várias regulamentações exigidas pela Anvisa, permitem traçar um paralelo entre os resultados dos perfis de dissolução dos produtos acabados, com os perfis de dissolução intrínseca das IFAs, notadamente, devido a grande homogeneidade dos valores de VDI encontrados para os fármacos.

Valores de VDI exprimem antes um fenômeno de velocidade do que de equilíbrio de fase. Portanto, é de se esperar que eles reflitam mais estreitamente a dissolução *in vivo* de uma substância do que sua solubilidade. Foi sugerido que eles refletiriam melhor o conceito de “baixa solubilidade” do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (YU et al, 2004). Um valor crítico de $0,1 \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{min}^{-1}$ foi indicado como diferenciador de substâncias muito e pouco solúveis. Nos cinco casos das matérias-primas estudadas os valores encontrados foram menores que esse, o que confirmaria a sua baixa solubilidade.

A cinética linear na VDI é explicada pela superfície constante do sólido, uma vez que o contato entre solvente e soluto só se dá pela face inferior da pastilha. Segundo os mesmos autores, a relação entre o coeficiente de dissolução intrínseca j e o coeficiente D de difusão é expresso pela equação de Levich, equação 3:

$$j = 0,62 \left(\frac{D^{2/3} \omega^{1/2}}{\nu^{1/6}} \right) c_s \quad \text{Equação 3}$$

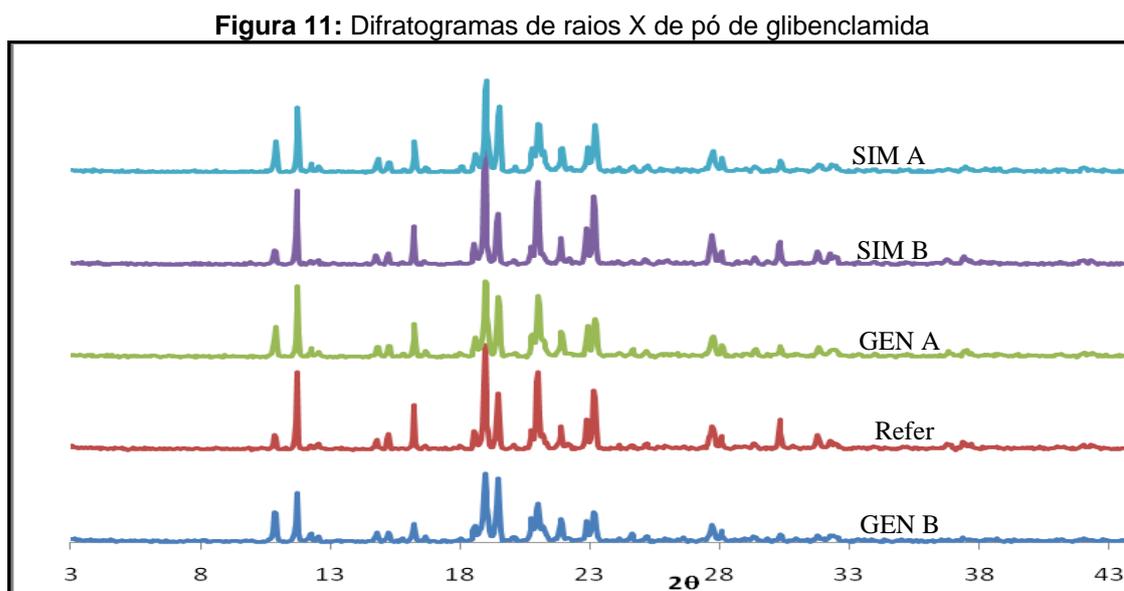
onde ω é a velocidade de rotação e ν a viscosidade cinemática do meio de dissolução, c_s sendo a solubilidade do fármaco a dissolver nesse meio. Nas conclusões dos autores, variáveis como força de compressão utilizada na preparação da pastilha, altura da haste e volume de meio não influíram significativamente nos resultados obtidos. Nesse caso, para uma dada velocidade de

rotação e um meio de viscosidade similar, o coeficiente de dissolução intrínseca é proporcional ao coeficiente de difusão de Fick (expresso em área por tempo, ou cm^2/s no sistema CGS). Esse valor pode ser utilizado para extrapolações a partir da equação de Noyes-Whitney, desde que o valor de área superficial seja conhecido, para valores de gradiente de concentração, massa e tempo pré-definidos.

Não obstante a pouca influência das condições de realização do teste, como mencionado acima, os ensaios foram conduzidos nas mesmas condições para os cinco fármacos e os resultados obtidos foram muito semelhantes aos valores encontrados na literatura (MICHELE, et al. 2007).

4.1.7 Difração de raios X de pó

As análises de difração de raios-X de pó evidenciaram que as cinco amostras de glibenclamida são cristalinas, e, de acordo com a referência *Acta Farm. Bonaerense* **23** (2): 169-75 (2004), correspondem à forma I da glibenclamida, figura 11.

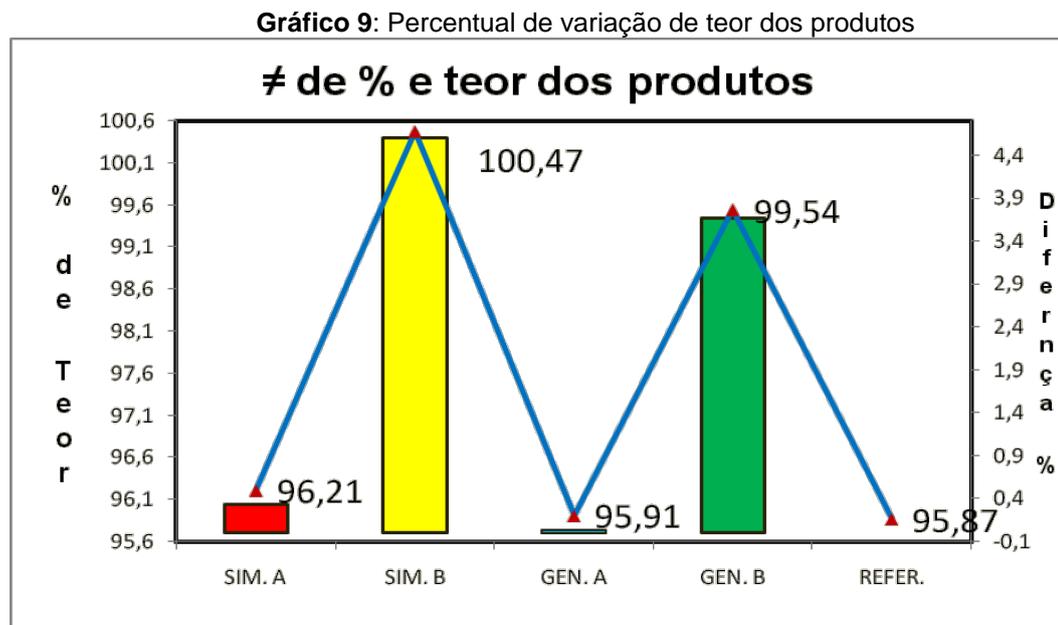


Fonte: Fiocruz / Far / Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES) / Coordenação de Vigilância e Serviços Tecnológicos (CVST).

4.2 ANÁLISES DOS PRODUTOS DE GLIB

4.2.1 Teor

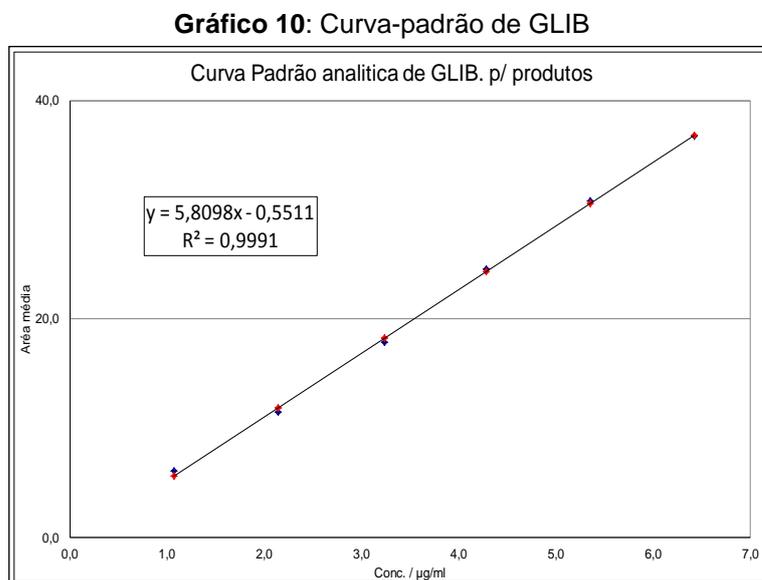
Para as formas farmacêuticas não-isentas do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010 recomenda que a diferença de teor da substância ativa entre os medicamentos teste e de referência não seja superior a 5%.



Fonte: Elaborado pelo autor

Como demonstrado no gráfico 9, todos os produtos atenderam a este critério (faixa de 96% a 100%), representando valores convergentes para seus percentuais de teor.

4.2.2 Perfil da dissolução



O gráfico 10 representa uma das curvas padrão de GLIB utilizada para análise dos produtos, a linearidade foi comprovada, pois a análise estatística do intercepto da curva padrão apresentou seu valor superior a 0,05% da concentração de trabalho. Os valores de inclinação foram significativos e o coeficiente de correlação superior a 0,999, mostrando uma baixa dispersão dos dados como demonstrado na tabela 6 (RIBANI et al., 2004).

Tabela 6: Análise estatística da regressão linear da curva-padrão para os produtos.

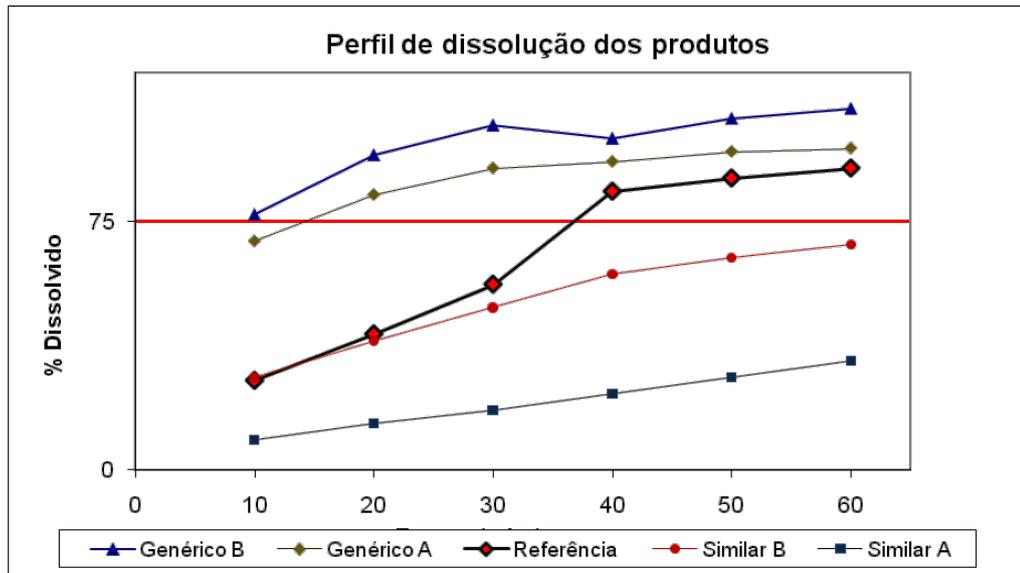
| Coeficientes | Valores |
|----------------------|--------------------|
| Intercepto (a) | -0,551140828 |
| Regressão (b) | 5,809778966 |
| R-Quadrado | 0,999103173 |
| EP Intercepto | 0,363415337 |
| IC Intercepto | -1,56015 / 0,45786 |
| Valor P - Intercepto | 0,203970648 |
| EP Regressão | 0,087031986 |

IC Regressão 5,568139 / 6,05142
 Valor P - Regressão 3,01703E-07

EP = Erro padrão / IC = Intervalo de confiança de 95%

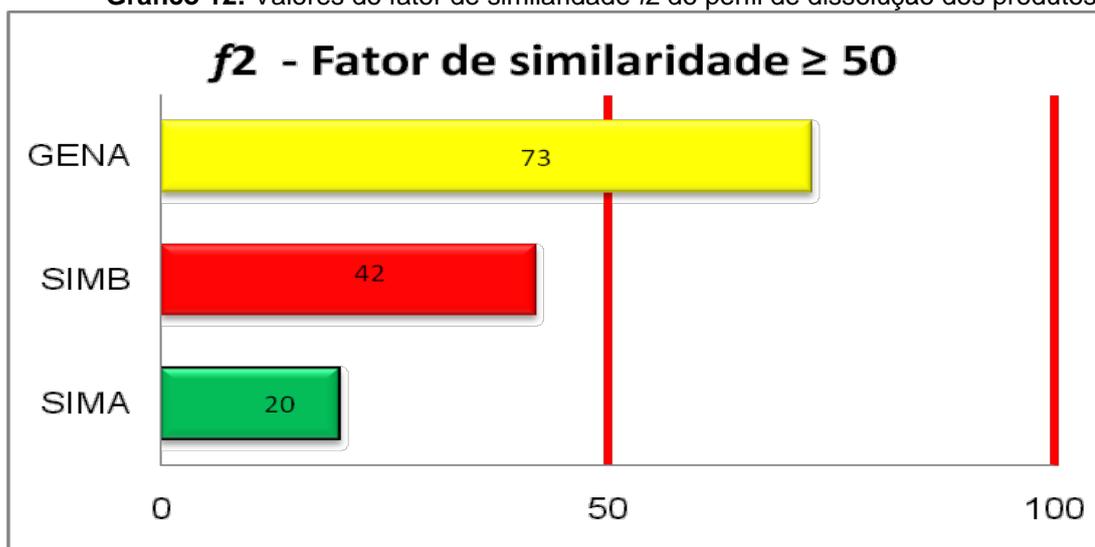
Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 11: Perfil de dissolução dos produtos.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 12: Valores do fator de similaridade f_2 do perfil de dissolução dos produtos



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 13: valores do fator de diferença f_1 do perfil de dissolução dos produtos

Fonte: Elaborado pelo autor

Um importante aspecto no desenvolvimento de produtos farmacêuticos é encontrar características *in vitro* das formulações que, de alguma forma, reflitam uma performance *in vivo*. Embora formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata sejam rotineiramente submetidas à testes como uniformidade de conteúdo, peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração, o teste que melhor representa uma avaliação do desempenho *in vivo* é o de perfil de dissolução (DRESSMANN et al., 1998).

No campo da dissolução a comparação dos perfis de dissolução possui extensa aplicabilidade, durante o processo de desenvolvimento do produto, podendo ser usada para estabelecer a similaridade de formas farmacêuticas de dosagem (O'HARA et al., 1998).

A comparação de perfis através de gráficos é considerado o primeiro passo na tentativa de entendimento dos dados de uma dissolução, no gráfico 11 foi demonstrado que os medicamentos genéricos apresentam um perfil de liberação com taxa superior aos similares.

Para comparação dos perfis de dissolução utiliza-se o fator (f_2) de semelhança, gráfico 12 ou de diferença fator (f_1), gráfico 13 devemos considerar que os medicamentos teste e de referência/comparador devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes. Por exemplo, se o medicamento de referência/comparador apresentar dissolução média de 85% em 30 minutos (dissolução rápida) o medicamento teste deve apresentar também dissolução rápida

porém, singularmente o GEN B apresentou dissolução de característica muito rápida com média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos, não sendo possível sua comparação com o produto referência/comparador, que apresentou característica diferente.

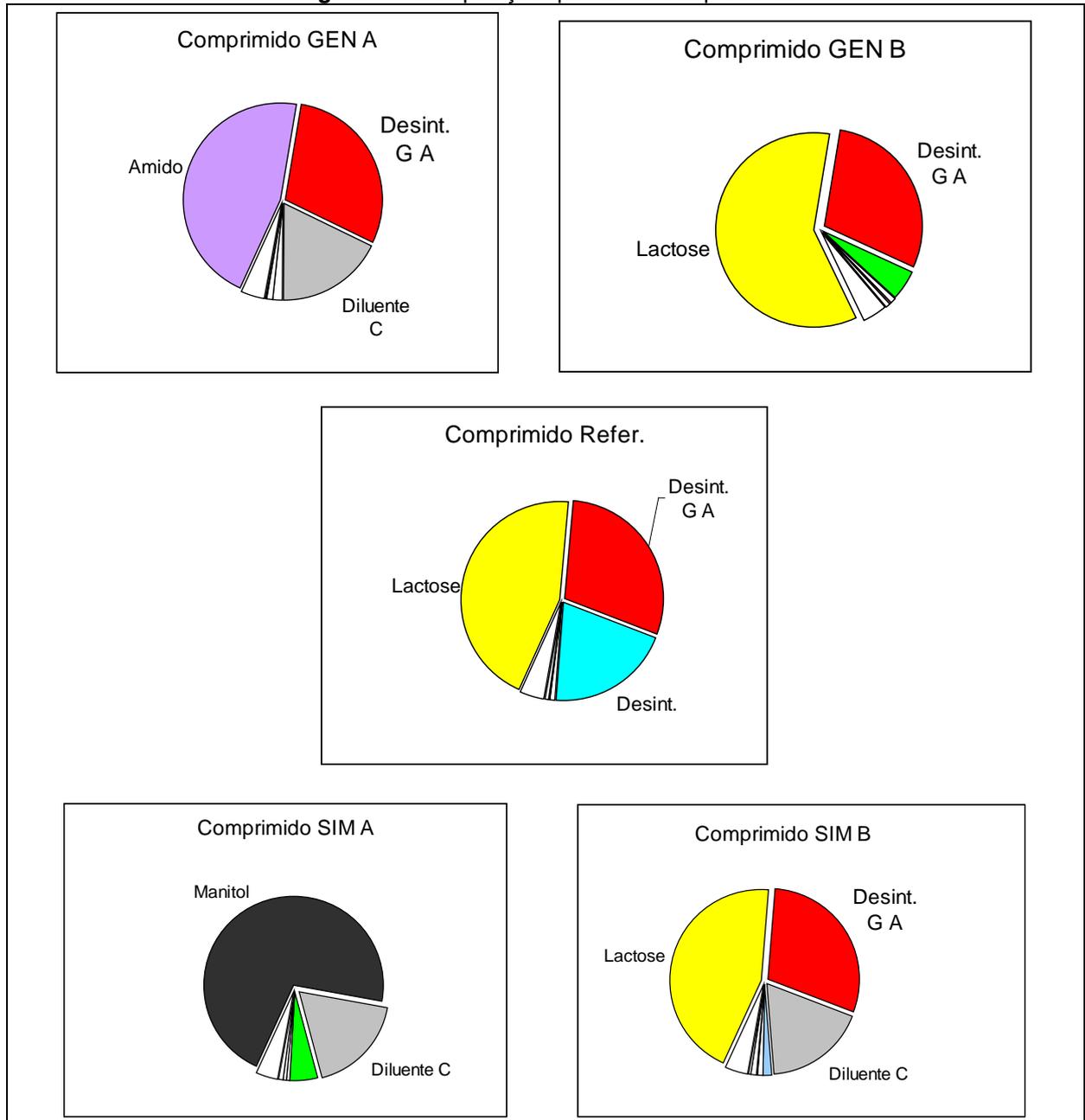
Na comparação entre os perfis de dissolução dos medicamentos estudados através dos fatores de diferença f_1 e de similaridade f_2 foi verificado que, à exceção do produto GEN A, todas as formulações testadas apresentaram valores que não atenderam aos especificados.

Entretanto a comparação de perfis fica comprometida pela necessidade de limitar o número de pontos da curva a serem considerados para o cálculo a apenas um após a dissolução de 85% do fármaco afim de garantir a confiabilidade dos resultados, especialmente de f_2 . Isto ocorre porque a utilização de muitos pontos após a dissolução de 85% do fármaco causa um aumento dos valores de f_2 , o que leva a um viés na determinação da semelhança dos perfis (SHAH, et al., 1998).

O ensaio de dissolução adotado pela FB 5ª tem como critério para o primeiro Estágio (E1) que não menos que 70% da quantidade declarada de GLIB esteja dissolvida em 60 minutos de teste, de acordo com este parâmetro farmacopeico os medicamentos similares testados apresentaram resultado insatisfatório, enquanto que os medicamentos genéricos e o referencia foram satisfatórios.

4.3 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA DOS EXCIPIENTES DOS PRODUTOS

Figura 12: Composição qualitativa dos produtos



Fonte: Elaborado pelo autor

4.3.1 Excipientes

O avanço das pesquisas científicas nas últimas décadas tem evidenciado que a segurança e eficácia dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínseca do fármaco. Fatores ligados às suas propriedades físico químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na sua formulação, além do processo de fabricação, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos (CHEN et al., 2007, PANCHAGNULA; THOMAS, 2000).

A definição atual para o medicamento “similar” permitiu várias diferenças em relação ao medicamento referência, sendo a mais importante a mudança dos excipientes que podem, dependendo do caso acarretar grandes diferenças entre suas formulações como demonstrado na figura 12.

Estudos anteriores têm demonstrado que absorção oral da GLIB é dependente da sua formulação (NEUGEBAUER et al., 1985). Blume e colaboradores, (1993) mostraram que o comportamento de diferentes formulações podem apresentar importantes diferenças no desempenho oral e conseqüentemente na biodisponibilidade deste medicamento.

Analisando as formulações dos produtos, podemos correlacioná-las com os resultados insatisfatórios de dissolução dos produtos principalmente SIMA. Nota-se que foi evitada a utilização de excipientes que poderiam gerar a glicose quando ingeridos como, por exemplo: amido e suas variações ou a lactose, optando-se pela utilização de manitol em substituição a estes excipientes, pois o medicamento como dito acima controla os níveis de glicemia. Porém, confrontando estes três excipientes podemos listar diferenças importantes que podem influenciar na liberação do fármaco a partir do produto acabado.

O amido é usado, primariamente, como diluente para formas farmacêuticas sólidas, incluindo cápsulas e comprimidos ou como agente desintegrante e aglutinante de comprimidos (3 - 15)%. Embora apresente ação desintegrante em comprimidos, esta ação parece não ser significativa em formulações de cápsulas (AULTON, 2005).

Segundo a FB IV, a lactose é classificada como adjuvante farmacotécnico e não possui classe terapêutica, enquanto o manitol é descrito como um excipiente farmacotécnico e farmacologicamente como diurético.

O manitol é um pó branco, inodoro, doce e cristalino. Possui funções farmacotécnicas de agente de revestimento e diluente para comprimidos e cápsulas. É usado na indústria farmacêutica na formulação de produtos utilizados por via oral. Nas formulações de comprimidos, seu principal valor está no fato de não ser higroscópico, podendo assim, ser usado com ingredientes ativos sensíveis a umidade (ARMSTRONG & REIER, 2001).

As transições dos excipientes cristalinos e seu impacto no funcionamento do produto também tem sido considerados, Zhang e colaboradores, 2004, citam o caso de armazenamento de uma formulação contendo manitol que é um excipiente que reconhecidamente apresenta polimorfismo no qual favoreceu o endurecimento dos comprimidos, ocasionando uma redução da porcentagem de liberação durante a dissolução, para tentar diminuir estes efeito são adicionados a formulação superdesintegrantes, outra alternativa seria a seleção de outro excipiente, que não o manitol.

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

A varredura exploratória diferencial apresentou os perfis energéticos dos cinco fármacos de glibenclamida com pequenas diferenças entre si em todas as condições analíticas utilizadas (5K/min. a 40K/min.), os perfis termogravimétricos também foram muito similares entre si e as análises de difração de raios-X de pó evidenciaram que as cinco amostras de glibenclamida são cristalinas, e, de acordo com a referência *Acta Farm. Bonaerense* **23** (2): 169-75 (2004) correspondem à forma I da glibenclamida, logo não foi constatada a presença de polimorfos nas amostras de IFAs estudadas.

O tamanho de partícula foi determinante para uma maior velocidade no perfil de dissolução, demonstrando assim, ser uma das características física muito importante a ser considerada no desenvolvimento de comprimidos de glibenclamida.

A aplicabilidade dos resultados de velocidade de dissolução intrínseca que foram muito semelhantes entre si nos cinco fármacos em comparação aos valores muito diferentes dos perfis dissolução dos produtos, possibilita traçar um paralelo entre os resultados dos perfis de dissolução dos produtos com a presença de diferentes e distintos excipientes como o manitol.

O processo de implementação dos medicamentos genéricos no Brasil, significou um grande avanço no conhecimento técnico - científico para as áreas regulatórias, acadêmica, industrial quanto a importância do controle de todas as etapas de fabricação do medicamento e alavancou o processo de adequação dos medicamentos similares .

O ensaio de dissolução para comprimidos de glibenclamida seguido pela FB 5ª apresentou alto poder discriminatório para as formulações com características diferentes.

Para o estudo de dissolução intrínseca, assim como para comparação dos perfis de dissolução dos produtos, foi adotada uma variação de pH ($\pm 0,02$), idealizando ser este controle fundamental e impactante sobre o desenvolvimento do estudo quando envolvidos fármacos ionizáveis como ácidos ou base fracas, uma vez que os critérios farmacopeicos são preconizados para qualidade mínima.

Na comparação de perfis de dissolução, empregando-se um fator de semelhança (f_2) o medicamento GEN A foi o único equivalente ao medicamento referência quanto ao perfil de dissolução.

A possibilidade de mudanças nos excipientes dos medicamentos similares permite seu enquadramento como medicamento “novo”, pois o avanço nas pesquisas científicas tem demonstrado que a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínseca do fármaco.

É necessária uma nova definição para o medicamento similar, principalmente quanto a possibilidade de mudanças nos excipientes da formulação ou, alternativamente uma nova denominação para este tipo de medicamento que poderia ser denominado medicamento “Singular” que evitaria esta ligeira, porém importante confusão com os medicamentos genéricos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

A VAN DOOREN, A. et al. Purity determinations of drugs with differential scanning calorimetry (DSC) – a critical review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 20, p. 217–233, 1984.

ABDOU, H. M. Dissolution. In: MISCHER, A. (Ed.). Remington: **The Science and Practice of Pharmacy**. 19 ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company. v. 1, n. 34, p. 593-604, 1995.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, DF, 12 de agosto de 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 20 nov. 2010.

_____. Portaria nº782, de 27 de junho de 2008. Instituiu a Comissão da Farmacopéia Brasileira. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 30 jun. 2008. Seção I, p. 83.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõem sobre o registro de medicamento novo, Brasília, DF, 02 de junho de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 10 abril 2009.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 134, de 29 de maio de 2003, Dispõe sobre a adequação dos medicamentos similares, Brasília, DF, 25 de setembro de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 10 abril 2009.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº16, de 02 de março de 2007, Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Brasília, DF, 05 de março de 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 12 abril 2009.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF, 20 de abril de 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 02 jun. 2010.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 março 2007.

_____. Resolução, RE nº893, de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos. Brasília, DF, 07

de novembro de 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 20 abril 2009.

_____. Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF, 10 de novembro de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/3916_98.htm. Acesso em: 10 abril 2009.

_____. ANVISA / Comitês Técnicos Temáticos da Farmacopéia Brasileira: CTT de Material de Referência. PDVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/ctt/conteudo/cont_comite_tecnico_mreferencia.htm. Acesso em: 25 set. 2009.

AMIDON, G. L. et al. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

_____; BERMEJO, M. **Modern biopharmaceutics**. Versão 6.03. Ann. Arbor: TSRL, 2003.

ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacêutica. Estudios *in vitro* e *in vivo*. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 10, n. 2, p. 123-133, 1991.

ARMSTRONG, N. A.; REIER, G.E. **Pharmaceutical Excipients**. Washington DC / Londres: Pharmaceutical Press / McGraw-Hill; 2001.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**: 2 ed. Rio Grande do Sul: Artmed. 2005. p. 677.

BERNSTEIN, J; DAVEY, R. J.; HENCK, J. O. Concomitant polymorphs. **Angewandte Chemie, International edition**, v. 38, n. 23, p. 3440-3461, 1999.

BLUME H.; ALI, S. L.; SIEWERT, M. Pharmaceutical quality of glibenclamide products: Multinational post market comparative study. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 20, p. 2713-41, 1993.

BRASIL. Constituição Federal, de 05 de outubro de 1988. Congresso Nacional. Constituição da República Federativa do Brasil – 1988. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 outubro 1988.

_____. Lei nº6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, DF, 23 de setembro de 1976. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 20 abril 2009.

_____. Lei nº8.080, de 19 de setembro de 1990. Congresso Nacional. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras

providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, n.182, 20 set. 1990, Seção I, p.18.055.

_____. Lei nº8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Brasília, DF, em 21 de junho de 1993. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 30 setembro 2009.

_____. Lei nº9.782, de 26 de janeiro de 1999. Congresso Nacional. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 27 janeiro 1999.

_____. Lei nº9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Estabelece o medicamento genérico. Brasília, DF, 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>. Acesso em: 20 abril 2009.

_____. Resolução, RDC Nº8, de 25 de Fevereiro de 2011. Prorroga o prazo de início da vigência da 5ª Edição da Farmacopéia Brasileira. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 28 de fev. 2011. Disponível em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=28/02/2011&jornal=1&pagina=75&totalArquivos=160>. Acesso em: 22 março de 2011.

_____. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar. Brasília, DF, de 02 de junho de 2003. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/> >. Acesso em 20 maio 2009.

BROWN, C. K. et al. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, p. 56-62, 2004.

BYRN, S. et al. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 7, p. 945 – 954, 1995.

CÁRCAMO, E. C. **Cinetica de disolucion de medicamentos**: Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. p. 103.

CHEN, M. L. et al. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study Sorbitol. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 73-80, 2007.

CHRISTIANE, G. C. N. et al. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 1, 2008.

COSTA, E. A.; ROSENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rosenfeld, S.,org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 15-39, 2000.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA, A. Jr.; TOMBARI, D. G.; Polimorfismo em Fármacos *in*: **Biofarmacotécnica / Ciências Farmacêuticas** STORPIRTIS, S. (ed.), et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

DRESSMAN, J. B. et al. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3 ed. São Paulo: Andrei, 1977, p.491-492].

_____. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1. p.V.2.2.]

_____. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2001, pt. 2, p.153-153.1

_____. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. pt. 2. Monografia glibenclamida matéria prima disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/index.htm>.

_____. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. pt. 2. Monografia glibenclamida comprimidos disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/index.htm>

FDA Center for Drug Evaluation and Research. **Guidance for Industry: ANDAS: Pharmaceutical solids Polymorphism: Chemistry, manufacturing, and control Information**. Rockville: FDA, 2007. 13p. disponível em:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance>. Acesso em: 05 abril 2009.

FERREIRA, S. Aspectos epidemiológicos do *diabetes mellitus* e seu impacto no indivíduo e na sociedade, In: LIGA ACADÊMICA DE DIABETES - FAMED – UFC, 2009, Ceará, LADUFC, 2009. Disponível em:
<http://ladufc.blogspot.com/2009/03/aspectos-epidemiologicos-do-diabetes.html>. Acesso em: 16 jan. 2011.

FORTUNATO, D. Dissolution method development for immediate release solid oral dosage forms. **Dissolution Technologies**, p. 12-14, 2005.

FUCHS, F. D. et al. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1074p.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 1821 p.

HANSON-RESEARCH-CORPORATION. **Dissolution: Past, Present & Future**: 2 ed. Chatsworth, California: Hanson Research, p.2-12, 1996.

HANSON, W. A. **Handbook of dissolution testing**: 2. ed. Oregon: Aster Publishing Corporation, 1991. 159p.

HASSAN, M. A. et al. Preparation and characterization of a new polymorphic form and a solvate of glibenclamide. **Acta Pharmaceutica Hungarica**, v. 67, p. 81-88, 1997.

HILFIKER, R.; BLATTER, F.; VON RAUMER M., Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products, *in*: **Polymorphism in the pharmaceutical industry**, HILFIKER, R. (ed.): WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Berlin, 2006.

HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery**, p. 75-87, 2001.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DA QUALIDADE EM SAÚDE, INCQS -. Disponível em: <http://www.incqs.fiocruz.br/>. Acesso em: 20 março 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. **POP 65.3110.035**: qualificação física/técnica de equipamentos de dissolução. Rev. 05. Rio de Janeiro, 2010. 34 p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

JAMZAD, S.; FASSIHI, R. Role of surfactant and pH on dissolution properties of fenofibrate and glipizide – A technical note. **AAPS Pharm.Sci.Tech.**, n. 7, v. 33, p. E1-E6, 2006. Disponível em: <<http://www.pharmascitech.org>>. Acesso em Set. 2009.

KIRCHHEINER, J. et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphism on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, p. 286-296, 2002.

LACHMAN, L.; LIEBEMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**: Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 1, 2001, 505p.

MARTINDALE. **The Complete Drug Reference**. 32. ed. London: Pharmaceutical Press, p. 680-3 1999.

_____. 35. ed. London: **Pharmaceutical Press**, 2007. 2 v.

MATHKAR, S. et al. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, n. 3, p. 627–631, 2009.

MERCK INDEX. 13.ed. New Jersey: Merck & Co, p. 1174, 2001.

_____. 14. ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck, 2006.

MICHELE, G. I. et al. Avaliação da pressão de compressão no desenvolvimento de ensaio de dissolução intrínseca para glibenclamida. In: SIMPÓSIO LATINO AMERICANO DE POLIMORFISMO E CRISTALIZAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS. Fortaleza: LAPOLC, 2007. Disponível em: <http://www2.fisica.ufc.br/images/stories/lapolc07/resumos/RE-125.pdf>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diabetes mellitus*. **Cadernos de Atenção Básica**, Brasília – DF, n. 16, 2006.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 3 ed., v. 2. London/Chicago: Pharmaceutical Press, 2004. p. 1078

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

NEUGEBAUER, G. et al. Absolute bioavailability and bioequivalence of glibenclamida. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology**, v. 23, n. 9, p. 453-460, 1985.

NIEMI, M. et al. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, p. 326-332, 2002.

NIOPAS, I.; DAFTSIOS, A. C. A validated high-performance liquid chromatographic method for the determination of glibenclamida in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. **J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 28, p. 653-657, 2002.

O'HARA, T. et al. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical science & technology today**, New York, v. 1, p. 214-223, 1998.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A.; MALAMATARIS, S. Preparation and characterization of a new insoluble polymorphic form of glibenclamida. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, p. 239-246, 2000.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N. S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, **International Journal of Pharmaceutics**. v. 201, p. 131-150, 2000).

PAIVA-SANTOS, C. O. et al. Gauss-lorentz size-strain broadening and cell parameters analysis of Mn doped SnO₂ prepared by organic route. **Materials Structure**, v. 6, n. 2, 1999, p. 111- 115.

PIANETTI, G. A.; CESAR, I. C.; NOGUEIRA, F. H. A. Equivalência Farmacêutica de medicamentos *in*: **Biofarmacotécnica / Ciências Farmacêuticas** STORPIRTIS, S. (ed.), et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and Funcionality fo Excipients. **II Farmaco**. 54, 1-14. 1999.

POOLE, J. W. Some experiences in the evaluation of formulation variables on a drug availability. **Drug Inform. Bull.** , v. 3, p. 8 – 16, 1969

PROHENS, R.; PUIGJANER, C. Polimorfismo en la Industria Farmacéutica. **EI Farmacéutico**. Unitat de Química Fina. Serveis Cientificotècnics. Universitat de Barcelona, n. 373, 2007.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 8, p. 905-924, 1995.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 323-329.

RIBANI, M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5. p. 771-780, 2004.

RIO, A. S. **Avaliação das denúncias de ineficácia terapêutica de medicamentos com resultados satisfatórios realizados no INCQS no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008**. Rio de Janeiro: INCQS, 2009. 51 p. il. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro.

RODRÍGUEZ, M. S. et al. Relación de Estabilidad Termodinámica Relativa entre Polimorfos de Glibenclamida. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 23, n. 2, p.169-175, 2004.

ROSENBERG, F. J.; SILVA, A. B. M. As Farmacopéias e o Laboratório Oficial de Controle de Qualidade. In: Bonfim, J. R. A.; Mercucci, V. L., org. **A Construção da Política de Medicamentos**. São Paulo: Editora Hucitec, p. 251-255, 1997.

SCOTT, D. M. **Industrial Process Sensors**. Taylor & Francis Group. 2008.

SHAH, V. T. et al. *In vitro* dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, *f*₂. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 6, p. 889-896, 1998.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Biopharmaceutic consideration in drug product design. In: **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, p.129-167, 1999.

SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. Crystallization process in pharmaceutical Technology and drug delivery design. **Journal of crystal growth**, v. 211, p. 122-136, 2000.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form desing: a pratical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 335-347, 2004

SIEWERT, M. et al. FIP/AAPS Guidelines to dissolution / in vitro release testing of novel / special dosage forms. AAPS. **Pharm. Sci. Tech.**, Jan. 2003. Disponível em: <<http://www.pharmascitech.org>>. Acesso em:18/10/2009.

SILVA, A. C. P. O laboratório Oficial na avaliação analítica. In: Rosenfeld, S., org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 271-300, 2000.

STEPHENSON, G. A. Structure determination from conventional powder diffraction data: application to hydrates, hydrochloride salts, and metastable polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, n. 7, jul. 2000. p. 958-966.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim. Univ.**, S. Paulo, v. 31, n. 2, p. 63-70, jul./dez., 1995.

_____; GAI, M. N. Fatores determinantes para o desenvolvimento farmacotécnico relacionados à biodisponibilidade. In: **Biofarmacotécnica / Ciências Farmacêuticas** STORPIRTIS, S. (ed.), et al. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

SULEIMAN, M. S.; NAJIB, N. M. Isolation and Physicochemical characterization of solids forms of glibenclamide. **International Journal of Pharmaceutic**, v. 50, p.103 - 109, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.

_____. **Diabetes mellitus**, Nota descritiva n. 312, Set. 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>>. Acesso em: jun., 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. General Chapters, Intrinsic Dissolution. 33. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2010. Cap. 1087.

VICECONTI, P. E. V.; NEVES, S. **Introdução à Economia**. 3. ed. São Paulo: Frase, 1999.

YORK, P. Delineamento de Formas Farmacêuticas. in: AULTON, M. E. (Ed.) **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Rio Grande do Sul: Artmed. 2005. p.677.

YU, L. X. et al. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism. **Pharmaceutical Research**, v. 20, p. 531– 536, 2003.

_____; et al. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, p. 221-227, 2004.

ZHANG G. et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 371-390, 2004.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO A: CONTESTADOS POR MÉDICOS, FABRICANTES DE SIMILARES DEFENDEM O PRODUTO

Fabricantes de medicamentos similares garantem que seus produtos apresentam a mesma eficácia e segurança que os medicamentos de marca e os genéricos. Segundo a ALANAC (Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais), os similares só não podem substituir completamente os medicamentos de marca, assim como acontece com os genéricos, por uma questão política.

Uma reportagem publicada pelo portal R7, no dia 23 de maio, mostrou que os similares enfrentam resistência entre médicos, já que alguns evitam receitá-los para seus pacientes. Mas, de acordo com Henrique Uchio Tada, gerente técnico regulatório da ALANAC, os testes a que são submetidos os similares são os mesmos dos genéricos. Ele afirmou que é “incoerente questionar a qualidade dos similares, pois isso serve apenas para confundir os leigos”.

Segundo a Anvisa, os similares têm qualidade e são eficazes, mas não são iguais aos genéricos, que possuem a mesma eficácia clínica e a mesma segurança que os medicamentos de referência e, por isso, são considerados seus equivalentes terapêuticos. Para determinar a diferença entre os testes de bioequivalência e o de biodisponibilidade relativa, o R7 consultou laboratórios habilitados pela Anvisa, professores de farmácia, além da própria agência sanitária. No entanto, não houve consenso entre os especialistas com relação à diferença dos testes.

Testes

Segundo Talita Mota Gonçalves, pesquisadora principal do CBIO-NUDFAC, laboratório ligado à UFPE (Universidade Federal de Pernambuco) e habilitado pela Anvisa para realizar as provas de bioequivalência, medicamentos genéricos e similares passam pelos mesmos testes. “A diferença está no termo empregado: para

genéricos são testes de bioequivalência enquanto para similares são testes de biodisponibilidade relativa.”

A posição é reiterada pelo técnico da Alanac. “Técnica e cientificamente, o estudo de bioequivalência e o de biodisponibilidade relativa são sinônimos, pois são regulamentados pela mesma resolução da Anvisa (RE 1.170/06), que dispõe sobre o Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência.”

Para Gilberto de Nucci, professor de farmacologia da Unicamp (Universidade Estadual de Campinas) e da USP (Universidade de São Paulo), na maior parte das vezes (99% dos casos) “os similares passam por testes de bioequivalência”. Ele afirma ainda que os dois testes garantem a mesma eficácia e segurança aos produtos.

Estudos

Segundo Terezinha de Jesus Andreoli Pinto, professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, para um medicamento atingir a bioequivalência é preciso estudar a formulação do produto, o que não se limita ao princípio ativo, mas sim a todos os excipientes farmacêuticos que compõem o produto. Os excipientes são substâncias auxiliares que estão diretamente envolvidas na composição dos medicamentos. São produtos inertes (sem ação) que formam o corpo do produto. Amido, celulose, corantes e agentes agregantes são exemplos desses compostos.

A professora, que também é coordenadora do Confar, laboratório ligado à USP e habilitado pela Anvisa para a realização dos testes de equivalência farmacêutica, disse que o nível de bioequivalência exige estudos da formulação do produto para saber se os excipientes utilizados precisam ser substituídos. No caso de genéricos, diz ela, muitas vezes é preciso alterar a formulação do medicamento para atingir a bioequivalência e alcançar as características idênticas ao do remédio de referência. Isso significa que é preciso trabalhar o desenvolvimento do produto durante o processo fabril pra atingir esse nível.

”Não se exige que os excipientes sejam os mesmos, mas, sim, que eles sejam os ideais e mais adequados para que determinada formulação atinja o grau

de biodisponibilidade, o que eventualmente poderá caracterizar a bioequivalência, que é a condição indispensável para o produto genérico”.

Segundo a coordenadora do Confar, os excipientes podem afetar a eficácia do produto porque pode ocorrer, por exemplo, uma dificuldade na liberação do fármaco. “O efeito do fármaco depende de como você trabalha os excipientes [durante o desenvolvimento do medicamento]. O excipiente pode eventualmente comprometer a ação do fármaco”.

O professor Nucci, no entanto, afirma que a diferença entre os excipientes não é relevante para a composição do produto. E os excipientes não são relevantes para que se determine a equivalência. Nessa mesma linha, o técnico da Alanac afirma que são os estudos do princípio ativo no sangue que garantem que um medicamento tenha a mesma eficácia que outro. “O problema, na verdade, é político. A lei só permite você trocar um medicamento de referência por um genérico. Politicamente, os medicamentos similares não podem ser intercambiáveis [com os remédios de marca], apesar de terem os mesmos critérios de segurança e eficácia que os genéricos”, finaliza.

Estas informações foram disponibilizadas no *Portal R7 em:* http://www.febrifar.com.br/index.php?cat_id=5&pag_id=6752. Acesso em: 05 de março de 2011.

ANEXO B: LÍDERES DE MERCADO, REMÉDIOS SIMILARES ENFRENTAM RESISTÊNCIA DE MÉDICOS

Os medicamentos similares, apesar de dominar as vendas de remédios no Brasil, com 65% do mercado, dividem a opinião dos médicos com relação a sua eficácia. Enquanto alguns especialistas dizem que esses remédios são seguros e confiáveis, outros são mais resistentes e evitam receitá-los para seus pacientes.

Os similares possuem o mesmo princípio ativo, na mesma quantidade e com as mesmas características que o medicamento original, mas somente os genéricos possuem a mesma eficácia clínica e a mesma segurança que os medicamentos de referência e, por isso, são considerados seus equivalentes terapêuticos.

Remédios como o Melhoral Infantil, do laboratório DM, e o AAS, do Sanofi Aventis, por exemplo, são similares da Aspirina, o medicamento de referência feito pelo laboratório Bayer. Já os genéricos são chamados pelo nome do princípio ativo, que, no caso, é o ácido acetilsalicílico, usado como analgésico e anti-inflamatório.

Mas enquanto os genéricos são "idênticos" aos medicamentos de marca, os similares são considerados "semelhantes". E essa diferença se mede pelos testes a que cada um é submetido.

Os similares passam pelos testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa. Enquanto o primeiro certifica que o similar contém o mesmo princípio ativo, na mesma quantidade e com as mesmas características que o medicamento de referência, o segundo se relaciona à quantidade e à velocidade de absorção do princípio ativo na corrente sanguínea.

Já os medicamentos genéricos, além de passarem pela equivalência farmacêutica, passam também pelo teste de bioequivalência, que é mais completo que o de biodisponibilidade. A bioequivalência assegura que o medicamento genérico é o equivalente terapêutico do de referência. Isso quer dizer que o genérico tem a mesma eficácia clínica e a mesma segurança em relação ao remédio de marca.

É por esse motivo que os similares não são considerados "intercambiáveis" com os medicamentos de referência, ou seja, não podem substituir completamente os de marca, como acontece com os genéricos.

Fora da receita

O presidente da SBCM (Sociedade Brasileira de Clínica Médica), Antonio Carlos Lopes, que é também professor titular de Clínica Médica da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo), admite que não prescreve medicamentos similares para seus pacientes.

- O similar não passa por todos os testes, então, tecnicamente, a qualidade dele é questionável. [Por isso] não podemos aceitar o similar.

O cardiologista José Luís Aziz, professor da Faculdade de Medicina do ABC, tem uma opinião semelhante.

- O governo não tem um controle tão grande com os similares. Tem laboratórios [que produzem similares] que você nem conhece. Além disso, muitos farmacêuticos ganham comissão em cima desses remédios. Eles vendem dois e a farmácia ganha um.

Aziz afirma que, nos pacientes que acompanha, os tratamentos à base de similares são menos eficientes do que aqueles que usam os de referência e genéricos.

- Mas existem fábricas idôneas, daí a gente receita. O paciente só não pode ficar à mercê do balcão de farmácia.

Pelo fato de os genéricos gastarem mais com esses testes de aprovação, eles acabam sendo em geral mais caros que os similares. Além disso, não há identificação na embalagem mostrando que um medicamento é similar, diferente do que ocorre com os genéricos, cujas embalagens contêm uma tarja amarela e a letra "G" inscrita.

Segundo o professor José Nassute, do Departamento de Farmácia da Unesp (Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho), o preço mais baixo aliado à falta de identificação dos similares favorece a venda desses medicamentos. Mas ele acredita que os similares estão "com os dias contados, pois as pessoas preferem comprar os genéricos".

No entanto, após 11 anos da lei de genéricos, que pretendia melhorar a qualidade dos medicamentos e facilitar o acesso da população aos tratamentos, o mercado de remédios no Brasil não é favorável aos genéricos. De acordo com informações fornecidas pela Anvisa, os similares representam 65,31% das vendas. Já os genéricos têm 13,23% e os de marca ficam com 20,46%. Esses são os dados mais recentes e se referem ao ano de 2008.

Similares são eficazes

Apesar dessa resistência, a Anvisa e o Conselho Federal de Farmácia garantem que esses medicamentos são seguros e eficazes. Segundo a agência de vigilância sanitária, os testes de biodisponibilidade são suficientes para garantir que

os similares tenham eficiência clínica comparável com a do medicamento de referência.

Segundo o presidente do Conselho Federal de Farmácia, Jaldo de Souza Santos, os testes de qualidade são eficientes e a fiscalização desses medicamentos é rigorosa.

- Quando qualquer desvio é registrado, a Anvisa retira os medicamentos do mercado.

Segundo Santos, os medicamentos similares poderão ser transformados em genéricos desde que façam todos os testes exigidos e sejam registrados pela Anvisa com essa classificação. Mas isso não ocorre, segundo ele, para que o preço dos similares não suba, já que, ao incluir os gastos com todos os testes, os laboratórios terão de transferir o preço a seus produtos.

De acordo com a médica Leila Beltrami Moreira, professora do Departamento de Farmacologia da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e coordenadora da Comissão de Medicamentos do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, os genéricos são mesmo mais testados que os similares, mas isso não representa um risco para o tratamento dos pacientes.

Para Leila, pode haver diferenças como dosagem e absorção, mas o mais importante é conhecer o medicamento que está sendo prescrito e, além disso, dar ao paciente a possibilidade de ele escolher seu remédio.

- Se está aprovado na Anvisa, tem que ter preenchido os requisitos mínimos de qualidade. Então, ruim não pode ser.

Estas informações foram disponibilizadas em:
<http://noticias.r7.com/saude/noticias/lideres-de-mercado-remedios-similares-enfrentam-resistencia-de-medicos-20100523.html>. Acesso em 10 de março de 2011