

Carla Giordani Testa

**Avaliação comparativa do perfil de dissolução *in vitro* de microgrânulos
gastroresistentes de omeprazol de diferentes fabricantes para
desenvolvimento de medicamento similar**

Rio de Janeiro

2013

Carla Giordani Testa

**Avaliação comparativa do perfil de dissolução *in vitro* de microgrânulos
gastroresistentes de omeprazol de diferentes fabricantes para
desenvolvimento de medicamento similar**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Msc. Alex Moura da Silva

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

T335a

Testa, Carla Giordani

Avaliação comparativa do perfil de dissolução *in vitro* de microgrânulos gastrorresistentes de omeprazol de diferentes fabricantes para desenvolvimento de medicamento similar / Carla Giordani Testa. – Rio de Janeiro, 2013.

XI, 44f. : il. 30 cm.

Orientador: Msc. Alex Moura da Silva

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 51-55

1. Omeprazol. 2. Perfil de dissolução. 3. Microgrânulos gastrorresistentes I. Título.

CDD 615.1

Carla Giordani Testa

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Banca Examinadora:

Msc. Alex Moura da Silva
Marinha do Brasil

Prof^a. Dr^a Halliny Siqueira Ruela
Marinha do Brasil

Prof^a. Dr^a Ana Paula Felix Trindade
Marinha do Brasil

Rio de Janeiro

2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por todo amor, carinho e apoio incondicionais em todos os momentos, sempre demonstrando que não é preciso estar perto para estar junto.

Ao CC (S) Alex pela orientação, paciência e apoio, não apenas no desenvolvimento deste trabalho, mas durante todo o tempo neste Departamento.

As minhas queridas amigas Letícia, Ana, Viviane e Fernanda, pela amizade, apoio, risadas e companheirismo todos os dias. Aprendi com vocês o que significa o verdadeiro espírito de corpo da Marinha.

Aos Funcionários do Departamento de Desenvolvimento por toda a ajuda na realização das análises.

A todos os oficiais do LFM pelo incentivo e conhecimentos durante todo este ano.

A Direção e Vice-Direção do LFM pela oportunidade para realização deste curso e acolhimento nesta OM.

RESUMO

TESTA, Carla Giordani. Avaliação comparativa do perfil de dissolução *in vitro* de microgrânulos gastrorresistentes de omeprazol de diferentes fabricantes para desenvolvimento de medicamento similar. Rio de Janeiro, 2013. Monografia (Pós-graduação *Lato Sensu*) – Instituto de Tecnologia de Fármacos, Farmanguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2013.

O omeprazol é um inibidor da bomba de próton amplamente utilizado no tratamento da doença do refluxo gastresofágico, da síndrome de Zollinger-Ellison e úlcera péptica. Uma vez que é instável em pH ácido, a matéria-prima omeprazol é comumente comercializada sob a forma de microgrânulos gastrorresistentes de fabricantes de diferentes nacionalidades. Diferenças na qualidade dos grânulos revestidos podem ser fonte de variabilidade na cedência *in vitro* do fármaco com consequente alteração da biodisponibilidade do medicamento. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade, através de ensaios de perfil de dissolução *in vitro*, de diferentes lotes de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes disponíveis no mercado brasileiro. Os produtos foram testados de acordo com o Teste 2 da monografia de omeprazol cápsula de liberação retardada, disponível na Farmacopéia Americana 36ª edição, em meios com pH 6,8 e 7,5. Os resultados foram analisados pelo método do modelo independente simples. Nenhum dos fabricantes apresentou resultados satisfatórios de perfil de dissolução em tampão 6,8 e, destes, apenas três apresentaram valor de F2 adequado para perfil de dissolução em pH 7,5, quando comparados ao medicamento referência Peprazol[®]. Dados obtidos para os perfis de dissolução indicam que os lotes avaliados podem ter sua biodisponibilidade afetada pelos baixos valores de cedência de omeprazol encontrados nas condições testadas.

Palavras-chave: Omeprazol. Perfil de dissolução. Microgrânulos gastrorresistentes.

ABSTRACT

TESTA, Carla Giordani. Comparative evaluation of *in vitro* dissolution profile of omeprazole pellets from different manufacturers to similar product development. Rio de Janeiro, 2013. Monografia (Pós-graduação *Lato Sensu*) – Instituto de Tecnologia de Fármacos, Farmanguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2013.

The omeprazole is a proton pump inhibitor drug widely used in the treatment of gastroesophageal reflux disease, Zollinger-Ellis syndrome and peptic ulcer. Since it's unstable in acid pH, the raw material omeprazole is usually marketed as enteric-coated pellets, from manufacturers of different nationalities. Differences in the quality of the coated granules can be source of *in vitro* variability in the drug dissolution with consequent changes in the product's bioavailability. The aim of this study was to assess the quality, through *in vitro* dissolution profile assays, of different batches of omeprazole enteric-coated pellets, available in the Brazilian market. The products were tested according to Test 2 of omeprazole delayed-release capsule monograph, available in the U.S. Pharmacopeia 36 th edition, in media with pH 6,8 and 7,5. The results were analyzed by the Simple Model Independent Approach. None of the manufacturers presented satisfactory dissolution profiles results in pH 6,8 buffer and, of these, only three showed similarity factor (F2) suitable at pH 7,5 medium, when compared to the reference product Peprazol[®]. Data obtained from dissolution profiles indicate that the batches may have their bioavailability affected by the poor dissolution of omeprazole in the tested conditions.

Key-words: Omeprazole. Dissolution profile. Enteric-coated pellets.

.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

| | |
|------------------|--|
| ABIQUIFI | Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ASC | Área sob a curva |
| C _{máx} | Concentração plasmática máxima |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| F1 | Fator de diferença |
| F2 | Fator de similaridade |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| IVIV | <i>In vivo-in vitro</i> |
| LFM | Laboratório Farmacêutico da Marinha |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| pH | Potencial hidrogeniônico |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| RE | Resolução Específica |
| SECEX | Secretaria de Comércio Exterior |
| SisDiMe | Sistema de Distribuição de Medicamentos |
| U.R. | Umidade relativa |
| USP | <i>United States Pharmacopeia</i> |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Razões cumulativas de cura para úlcera gástrica, úlcera duodenal e erosão em 4 e 8 semanas durante o tratamento com omeprazol 20 mg, 40 mg e Ranitidina 150 mg. | 15 |
| Figura 2 | Imagem de <i>pellets</i> com revestimento entérico de cápsulas de omeprazol 20 mg e 40 mg. | 16 |
| Figura 3 | Forma dos microgrânulos revestidos | 16 |
| Figura 4 | Estrutura química do omeprazol | 19 |
| Figura 5 | Conversão do omeprazol em sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal | 21 |
| Figura 6 | Grânulos de omeprazol MUPS® | 25 |
| Figura 7 | Estabilidade do omeprazol em meios de dissolução com diferentes pH | 30 |
| Figura 8 | Imagens do medicamento Peprazol® (LIBBS) e cápsula do lote Teste..... | 37 |
| Figura 9 | Comparação entre os perfis de dissolução dos lotes de Peprazol® | 44 |
| Figura 10 | Comparação entre os perfis de dissolução dos lotes de omeprazol e Peprazol®, em tampão fosfato pH 6,8 | 46 |
| Figura 11 | Comparação entre os perfis de dissolução dos lotes de omeprazol e do Peprazol®, em tampão fosfato pH 7,5 | 47 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | Expectativas de correlação <i>in vivo-in vitro</i> baseadas no Sistema de Classificação Biofarmacêutica | 28 |
| Tabela 2 | Variação de pH no intestino em humanos | 31 |
| Tabela 3 | Correlação entre os parâmetros fisiológicos e <i>in vitro</i> da dissolução de fármacos. | 31 |
| Tabela 4 | Curva padrão de calibração | 39 |
| Tabela 5 | Condições para perfil de dissolução de omeprazol cápsula 20 mg | 40 |
| Tabela 6 | Consolidação dos valores médios de dissolução dos lotes de Peprazol e fabricantes testados, em tampão fosfato pH 6,8 | 42 |
| Tabela 7 | Resultados comparativos das médias de dissolução do lote A1 com e sem a realização da etapa ácida | 43 |
| Tabela 8 | Valores de F1 e F2 resultantes da comparação entre os lotes teste de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes e Peprazol [®] , em tampão pH 6,8 | 45 |
| Tabela 9 | Resultados comparativos das médias de dissolução dos lotes de Peprazol [®] e fabricantes testados em tampão fosfato pH 7,5 | 47 |
| Tabela 10 | Valores de F1 e F2 resultantes da comparação entre os lotes teste e Peprazol [®] , em tampão pH 7,5 | 48 |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | HISTÓRICO | 12 |
| 1.2 | JUSTIFICATIVA | 15 |
| 1.3 | OBJETIVOS..... | 18 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 19 |
| 2.1 | OMEPRAZOL | 19 |
| 2.1.1 | Propriedades físico-químicos | 19 |
| 2.1.2 | Mecanismo de ação | 20 |
| 2.1.3 | Farmacocinética | 21 |
| 2.1.4 | Indicação terapêutica | 22 |
| 2.1.5 | Qualidade e estabilidade dos microgrânulos gastrorresistentes | 22 |
| 2.2 | SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA | 25 |
| 2.3 | COMPARAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO | 32 |
| 2.3.1 | Dissolução para formas farmacêuticas de liberação modificada | 34 |
| 3 | MATERIAIS E MÉTODOS | 35 |
| 3.1 | MATERIAS | 35 |
| 3.2 | EQUIPAMENTOS | 36 |
| 3.3 | MÉTODOS | 36 |
| 3.3.1 | Manipulação de lotes galênicos | 36 |
| 3.3.2 | Preparo dos meios de dissolução | 37 |
| 3.3.2.1 | Preparo de Ácido clorídrico 0,1 N SR | 37 |
| 3.3.2.2 | Preparo da solução tampão fosfato pH 6,8 | 38 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 3.3.2.3 | Preparo da solução tampão fosfato pH 7,5 | 38 |
| 3.3.3 | Preparo da solução padrão | 38 |
| 3.3.4 | Curva de calibração | 39 |
| 3.3.5 | Perfil de dissolução | 39 |
| 3.3.6 | Cálculo do Modelo Independente Simples | 41 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 42 |
| 4.1 | AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO pH 6,8 | 42 |
| 4.2 | AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO pH 7,5 | 46 |
| 5 | CONCLUSÃO | 49 |
| 6 | PERSPECTIVAS | 50 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 51 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Sucesso considerável no tratamento de doenças como a gastrite, azia e úlcera duodenal foi alcançado com a introdução, no mercado mundial, em meados da década de 70, dos antagonistas de receptores- H_2 como a cimetidina e, posteriormente, a ranitidina. Estes fármacos trouxeram contribuições significativas para a terapia, uma vez que possibilitaram melhor regulação da secreção ácida no estômago. No entanto, devido à necessidade de várias doses diárias associadas a flutuações indesejadas nos níveis de ácidos gástricos e falha no tratamento de doenças mais graves, como no refluxo gastroesofágico e Síndrome de Zollinger-Ellisson, novas alternativas passaram a ser consideradas (KATZUNG, 2006).

Um pesquisador americano, Dr. George Sachs, descreveu a teoria de que o controle da secreção ácida estomacal poderia ocorrer por uma série de rotas que convergiam para um alvo em comum: a bomba de prótons (H^+/K^+ ATPase). Ele descreveu que o controle farmacológico desta bomba seria possível através da ação de um novo fármaco alvo. No entanto, devido ao sucesso nas vendas de cimetidina, a empresa fabricante reduziu os gastos em pesquisa deste novo fármaco que agiria diretamente no controle da secreção da bomba de prótons. Ainda assim, Sachs continuou sua pesquisa, em colaboração com cientistas de uma indústria farmacêutica na Suécia (KATZUNG, 2006).

Em seu trabalho, foi demonstrado que a bomba de prótons transporta ácido através das membranas das células parietais gástricas. Os cientistas na Suécia pesquisavam o uso de benzimidazóis, baseados no fato de que a cimetidina é um imidazol. A adição de uma molécula de benzimidazol à piridina-2-tioacetamida (um já conhecido agente anti-secretor), gerou uma nova classe de benzimidazóis substituídos (que posteriormente dariam origem aos Inibidores da bomba de prótons) (KATZUNG, 2006).

Após inúmeros testes, a molécula de omeprazol foi sintetizada em 1978. Os estudos em humanos iniciaram em 1983 e 1984 e a aprovação do medicamento pela agência reguladora norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA), ocorreu em

1989. O omeprazol foi lançado no mercado europeu como Losec® e nos Estados Unidos, em 1990, como Prilosec® (MURAKAMI *et al.*, 2009).

Em 2001, as vendas mundiais de omeprazol chegaram a aproximadamente U\$ 6 bilhões. Neste mesmo ano, a patente de omeprazol expirou, possibilitando a produção de medicamentos similares e genéricos (HASAN *et al.*, 2009).

No Brasil, de acordo com dados da Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI), as importações de matérias-primas por parte da indústria farmacêutica atingiram U\$ 2,612 bilhões em 2012, contra U\$ 2,561 bilhões em 2011, um crescimento de 1,9%. Somente no ano de 2012, foram importadas, pela indústria nacional, cerca de 200 toneladas da matéria-prima omeprazol, o que corresponde a quase U\$ 9 milhões (SECEX, 2013). Segundo o Ministério da Saúde, as importações representam 80% da demanda nacional por insumos farmoquímicos (ALMEIDA, 2009). Desta forma, com o aporte, no mercado nacional, de matérias-primas de diferentes fabricantes com distintos padrões de qualidade, torna-se imprescindível, para o adequado desenvolvimento e produção de medicamentos eficazes e seguros, o estabelecimento de especificações técnicas bem definidas para aquisição e monitoramento da qualidade destes insumos.

O omeprazol é um inibidor da bomba de próton amplamente utilizado no tratamento da doença do refluxo gastresofágico, da síndrome de Zollinger-Ellison e úlcera péptica. Uma vez que é instável em pH ácido, a matéria-prima omeprazol é comumente comercializada no mercado nacional na forma de microgrânulos gastrorresistentes (*pellets*), de fabricantes de diferentes nacionalidades. O fármaco também é sensível aos efeitos da luz, temperatura e umidade, podendo sofrer alterações durante seu armazenamento (PALUMMO *et al.*, 2000; TÜRKÖGLÜ; VAROL; ÇELİKÖK, 2004).

A eficácia clínica de um medicamento não é atribuída apenas à sua atividade farmacológica intrínseca. Fatores relacionados aos processos envolvidos na sua fabricação, bem como características físico-químicas do fármaco e excipientes que o compõem podem modificar a absorção de um determinado princípio ativo, alterando, conseqüentemente, sua biodisponibilidade. A influência destes fatores é crítica, principalmente, nas formas farmacêuticas sólidas, considerando-se que, nestes casos, é necessária a liberação do fármaco da formulação, para a sua posterior absorção

(AMIDON *et al.*, 1995). Especificamente para o omeprazol, diferenças na qualidade dos grânulos revestidos podem ser fonte de variabilidade *in vitro* na cedência do fármaco, com conseqüente alteração da biodisponibilidade do medicamento (EL-SAYED *et al.*, 2007).

Os testes de dissolução *in vitro* proporcionam informações úteis durante todo o processo de desenvolvimento de medicamentos. Os resultados do perfil de cedência de formulações são utilizados para avaliar as propriedades de liberação do fármaco a partir de uma determinada forma farmacêutica e, assim, selecionar matérias-primas e adjuvantes apropriados à formulação. Adicionalmente, perfis de dissolução *in vitro* são ferramentas importantes para comparação entre diferentes formulações de um mesmo medicamento, com o objetivo de selecionar a composição que apresenta perfil de liberação mais apropriado e reprodutível (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Desta forma, o estudo do perfil de dissolução de cápsulas contendo omeprazol de diferentes fabricantes é o primeiro passo que permite discriminar a qualidade biofarmacotécnica das matérias-primas disponíveis no mercado nacional para desenvolvimento de medicamentos.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os Inibidores da bomba de próton e, em especial, o omeprazol têm sido amplamente utilizados na prática clínica. Inúmeros estudos comprovam a superioridade desta classe de medicamentos frente aos antagonistas de receptores H₂, como a ranitidina. Os inibidores da bomba de prótons são mais potentes, seguros, bem tolerados, com maior duração do efeito e, conseqüente, melhor esquema posológico (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2005; MURAKAMI *et al.*, 2009).

Estudos comparativos demonstram uma eficácia, em termos de cicatrização de úlceras pépticas, em torno de 60 a 85%, em 4 semanas de tratamento com bloqueadores H₂. Este índice eleva-se para 92 a 100% na terapia com Bloqueadores da Bomba de prótons, durante o mesmo período. No caso de úlceras pépticas relacionadas ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais, o índice de cura é de 50 a 73% para tratamento com Ranitidina 150 mg duas vezes ao dia, comparado a 67 a 90% para omeprazol 20 mg, uma vez ao dia, durante 4 semanas (Figura 1) (YEOMANS *et al.*, 2004).

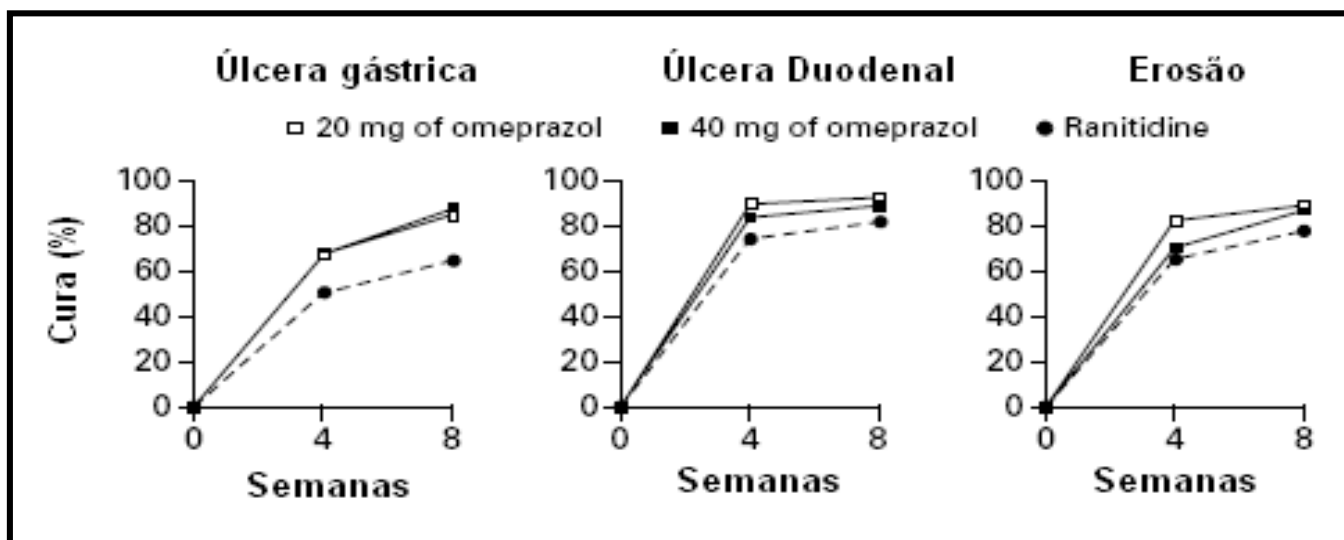


Figura 1. Razões cumulativas de cura para úlcera gástrica, úlcera duodenal e erosão em 4 e 8 semanas durante o tratamento com omeprazol 20 mg, 40 mg e Ranitidina 150 mg (YEOMANS *et al.*, 2004).

O Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) tem como missão contribuir para a eficácia do Sistema de Saúde da Marinha no tocante a produção de especialidades

farmacêuticas. Dentre os diversos segmentos atendidos pelo LFM, destacam-se o Sistema de Distribuição de Medicamentos (SisDiMe) da Marinha do Brasil e o Programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde. O produto omeprazol 20 mg cápsula faz parte da lista de medicamentos padronizados para ambos os programas. Juntos, estes programas somam uma demanda de, aproximadamente, 205 milhões de unidades de omeprazol cápsula ao ano, totalizando gastos de mais R\$ 4 milhões com sua aquisição.

Tecnicamente, o omeprazol é comercializado na forma de microgrânulos com revestimento entérico (Figuras 2 e 3). Este fato limita a produção deste medicamento à etapa de encapsulamento, o que torna a qualidade dos *pellets*, adquiridos pelo Laboratório, crítica para um bom desempenho do processo produtivo e qualidade do medicamento produzido.

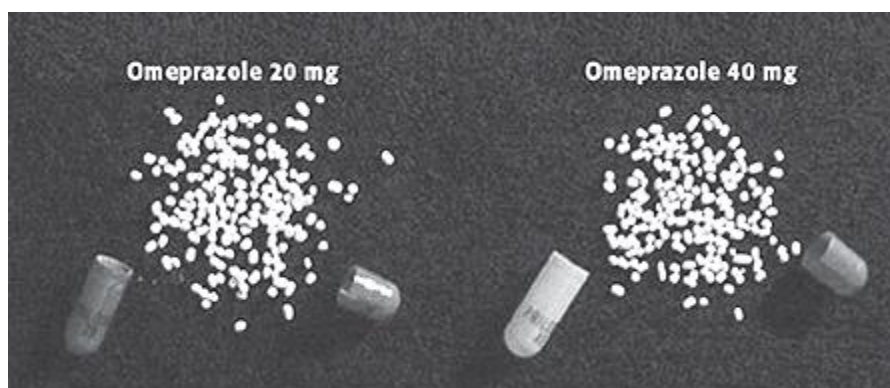


Figura 2. Imagem de pellets com revestimento entérico de cápsulas de omeprazol 20 e 40 mg (WHITE *et al.*, 2002).

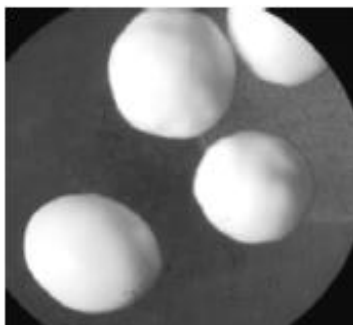


Figura 3. Formas dos microgrânulos revestidos (HOUSHEH *et al.*, 2011).

Desta forma, considerando a relevância clínica do omeprazol e as particularidades técnicas para sua produção, somando-se aos custos deste medicamento para o Sistema de Saúde, faz-se necessário avaliar as propriedades das matérias-primas recebidas pelo Laboratório Farmacêutico da Marinha para desenvolvimento de um novo medicamento similar, a fim de assegurar o fornecimento de produtos farmacêuticos mais eficazes e seguros.

1.3 OBJETIVOS

Avaliar a qualidade, através da análise de perfil de dissolução *in vitro*, de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes de diferentes fabricantes comercializados no mercado nacional, com a finalidade de desenvolver um medicamento similar.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OMEPRAZOL

O omeprazol (Figura 4) é um agente inibidor específico da bomba de prótons, quimicamente denominado como 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-H-benzimidazol. Sua fórmula molecular é $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ e seu peso molecular igual a 345,42 (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

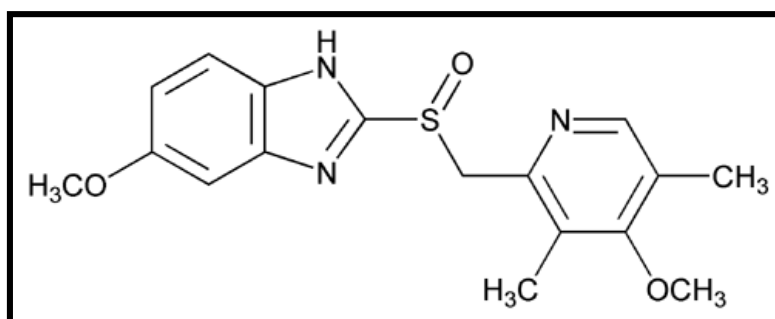


Figura 4. Estrutura química do omeprazol (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2013).

2.1.1 Propriedades físico-químicas

O omeprazol apresenta-se como um pó branco a quase branco. É muito pouco solúvel em água, solúvel em cloreto de metileno, moderadamente solúvel em etanol e metanol. Dissolve em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

Devido a presença, em sua estrutura, de um anel piridina, omeprazol é uma base fraca com pKa de 3,97, enquanto o próton N-H no anel benzimidazol é responsável pela característica ácida da molécula (pKa de 8,70) (AGATONOVIC-KUSTRIN *et al.*, 2008).

O omeprazol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros (R e S). Ambos S- e R-omeprazol são pró-fármacos, que são convertidos nas células parietais à molécula ativa, que não é quiral. Enquanto os dois isômeros apresentam o mesmo efeito no sítio ativo, doses menores de S-omeprazol podem ser utilizadas para promover efeito

equivalente na supressão ácida quando comparado à mistura racêmica (MARKOVIC *et al.*, 2006). Ainda, estudos demonstraram que S-omeprazol (posteriormente denominado esomeprazol e comercializado pela Astra Zeneca) apresentou melhor farmacocinética e biodisponibilidade e menor variação no metabolismo entre indivíduos quando comparado ao racemato (AGATONOVIC-KUSTRIN *et al.*, 2008). O omeprazol exibe polimorfismo (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

A molécula de omeprazol é sensível à temperatura, umidade, luz e solventes orgânicos. Degrada rapidamente em soluções aquosas ácidas (pH inferior a 6,5) e em contato com íons metálicos (FARINHA *et al.*, 1999; FIGUEIRAS *et al.*, 2007; HE *et al.*, 2009). Alterações de cor variando do bege claro ao roxo escuro ocorrem imediatamente quando o omeprazol é exposto a condições desfavoráveis (TÜRKOGLU; VAROL; ÇELIKOK, 2004).

2.1.2 Mecanismo de ação

O omeprazol é administrado como pró-fármaco inativo. Para proteger o fármaco, que é sensível ao pH ácido do estômago, este é administrado na forma de microgrânulos gastrorresistentes. Após passar através do estômago até o intestino, o revestimento entérico se dissolve e o pró-fármaco é absorvido. Uma vez que o omeprazol possui características básicas fracas, este se difunde prontamente através das membranas lipídicas de compartimentos acidificados (como os canalículos secretores ácidos das células parietais). Dentro dos canalículos, o pró-fármaco é ativado por um processo catalisado por prótons, rapidamente sofrendo conversão à molécula ativa: uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativa reage com a enzima H^+/K^+ ATPase, inativando-a irreversivelmente (Figura 5). O omeprazol também inibe seletivamente a anidrase carbônica da mucosa gástrica, o que pode contribuir para as suas propriedades de supressão ácida (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2005).

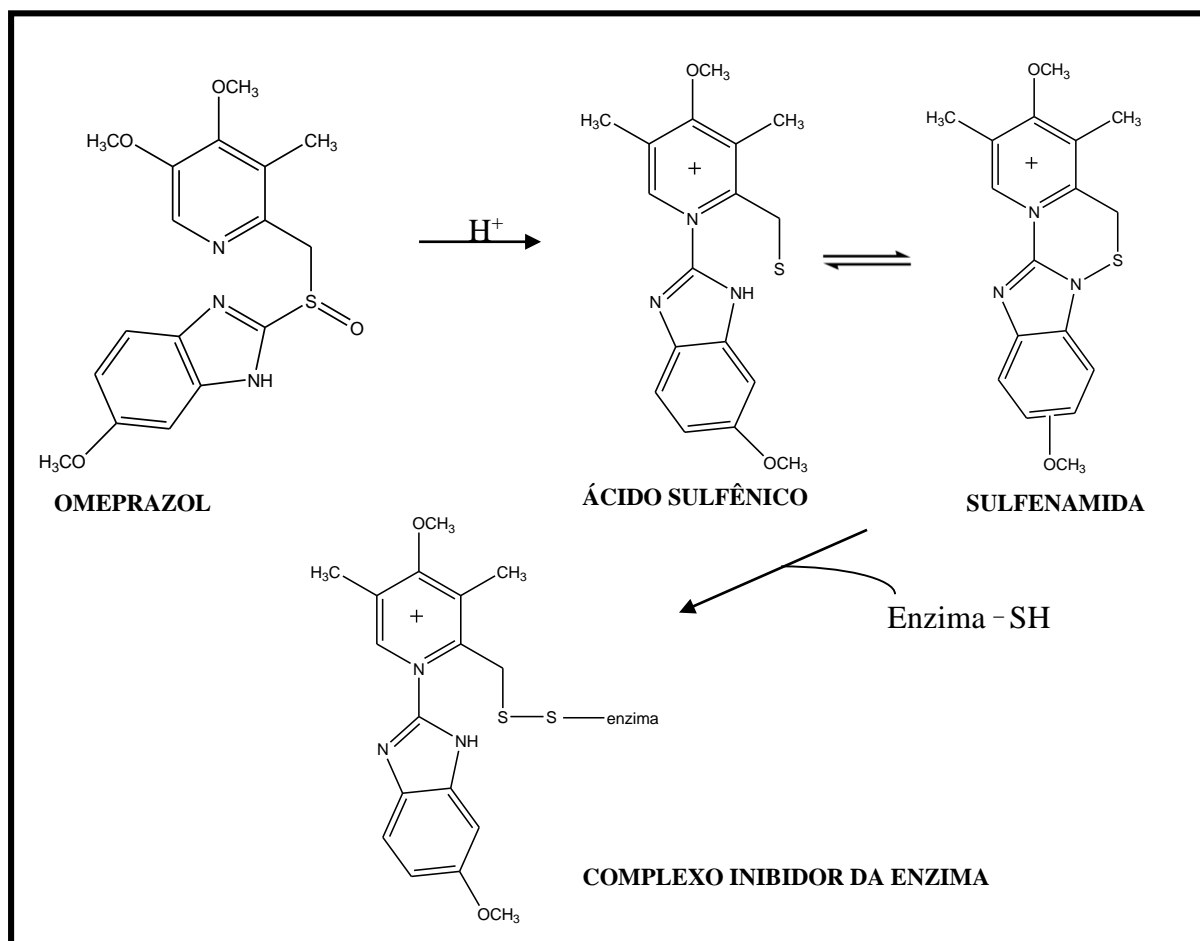


Figura 5. Conversão do omeprazol em sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2005).

2.1.3 Farmacocinética

O omeprazol é rapidamente absorvido, com pico das concentrações plasmáticas ocorrendo entre 0,5 a 3,5 horas. A biodisponibilidade oral absoluta é de 30 a 40%. Após a administração de doses repetidas, no entanto, a biodisponibilidade aumenta para aproximadamente 65%. Este aumento seria justificado pelo incremento na própria absorção e área sob a curva (ASC) do omeprazol, através da inibição da secreção ácida gástrica e, conseqüente, redução de sua degradação (CHING *et al.*, 1991; PANDEY *et al.*, 2002). O baixo grau de biodisponibilidade do fármaco é atribuído ao seu elevado metabolismo pré-sistêmico. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 95% (RHIM *et al.*, 2009; SCHALTENBRAND *et al.*, 2001).

A excreção do fármaco é predominantemente renal (77%), na forma de metabólitos. O restante da dose é eliminada nas fezes. Em indivíduos saudáveis, a meia-

vida plasmática é de 0,5 a 1 hora. Em pacientes com doenças hepáticas crônicas, este tempo aumenta para quase 3 horas (RHIM *et al.*, 2009). Apesar do curto tempo de meia-vida, o omeprazol possui longa duração de ação (24 a 72 horas após a administração de uma dose única), devido à inativação irreversível da bomba de prótons (ANDERSSON *et al.*, 1990). São necessárias, no mínimo, 18 horas para a síntese de novas moléculas de enzimas (KATZUNG, 2006).

Estudos recentes demonstraram que CYP2C19, uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo de omeprazol, possui três genótipos hereditários: homozigoto para metabolizadores extensivos (com alta atividade enzimática), heterozigoto para metabolizadores extensivos (com moderada atividade enzimática) e pobres metabolizadores (com baixa atividade enzimática). Desta forma, estes fatores genéticos, associados a propriedades como extenso metabolismo, baixa biodisponibilidade, farmacocinética linear após dose única e não-linear após múltiplas doses e alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, tornam o efeito do omeprazol sensível a diferenças étnicas e levam a alta variabilidade entre indivíduos (RHIM *et al.*, 2009).

2.1.4 Indicação terapêutica

O omeprazol é largamente utilizado, em dosagens de 20 a 40 mg, no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, de úlceras gástricas e duodenais, na erradicação do *Helicobacter pylori*, da Síndrome de Zollinger-Ellisson e em outras condições de hiperacidez gástrica (RHIM, S.Y. *et al.*, 2009).

2.1.5 Qualidade e estabilidade dos microgrânulos gastrorresistentes

Uma estratégia para controle da liberação de fármacos em função do tempo ou local de absorção ou para proteção da substância ativa contra ações deletérias do meio ambiente e biológico foi o desenvolvimento, a partir dos anos 50, de sistemas multiparticulados revestidos, tais como grânulos (*pellets*). Estes sistemas têm como principais vantagens a melhoria da biodisponibilidade e segurança da liberação do

fármaco, permitindo a divisão da dose sem alterar as características programadas para a forma farmacêutica. O omeprazol na forma de microgrânulos gastrorresistentes é um exemplo de sistema multiparticulados. É normalmente comercializado nas concentrações de 8,5 e 10%, o que permite o controle da dose administrada, alterando-se apenas a quantidade de microgrânulos na forma farmacêutica cápsula sem perda das finalidades de revestimento (KRATZ, MAYORGA, PETROVICK, 2001).

Inúmeros trabalhos na literatura descrevem problemas relacionados à qualidade de omeprazol na forma de *pellets* gastrorresistentes. El-Sayed e colaboradores (2007) avaliaram a qualidade farmacêutica de sete marcas de omeprazol comercializadas no Egito, através da determinação do teor, uniformidade de conteúdo e liberação da substância ativa. As amostras também foram submetidas a estudo de estabilidade acelerada por três meses.

Dentre os sete produtos testados, apenas um não apresentou resultados satisfatórios para teor e uniformidade de conteúdo. No entanto, diferenças significativas foram observadas nos perfis de dissolução entre o medicamento referência e seis marcas testadas. O escurecimento progressivo dos *pellets* durante a estabilidade foi relacionado à degradação química do omeprazol. Após três meses de armazenamento, três dos sete lotes mantiveram seus valores iniciais de teor e apenas dois lotes mantiveram dissolução dentro das especificações. A queda nos valores de cedência do fármaco durante a estabilidade foi relacionada não somente a degradação da substância ativa, mas também a alterações nas propriedades do polímero do revestimento gastrorresistente. A influência do material de embalagem primária durante a estabilidade foi avaliada: frascos de vidro âmbar forneceram maior proteção quando comparados a blísteres, *strips* e frascos plásticos (EL-SAYED *et al.*, 2007).

Da mesma forma, Storpirtis & Rodrigues (1998) descreveram os resultados de um estudo de estabilidade comparando o medicamento referência de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes a três produtos similares no mercado brasileiro. As amostras foram avaliadas quanto a teor e dissolução de omeprazol e quantificação de produto de degradação antes e após serem submetidas a condições específicas de temperatura e umidade (40 °C/ 75% U.R.) por 120 dias. O medicamento referência não apresentou alterações significativas no conteúdo de omeprazol, valor percentual do fármaco dissolvido e porcentagem do produto de degradação após submetido ao estudo.

No entanto, apesar de manter os valores de teor após 120 dias de estudo, dois dos produtos testados apresentaram queda significativa dos valores de dissolução. O terceiro lote apresentou redução marcante tanto no teor quanto dissolução de omeprazol. Mudança na coloração dos grânulos foi observada e relacionada ao revestimento entérico, com alteração das propriedades de dissolução dos produtos.

Estudos de estabilidade de sete produtos comercializados na Argentina também encontraram correlação entre o escurecimento progressivo de *pellets* de omeprazol e redução no conteúdo do fármaco. Os testes foram conduzidos em condições aceleradas (40 °C/75% U.R), por seis meses, com e sem exposição à luz. O teor de omeprazol, quantificação de impurezas e porcentagem de liberação do fármaco *in vitro* foram avaliados. Após seis meses, quatro produtos mantiveram teor e dissolução dentro dos limites preconizados, nas amostras com e sem exposição à luz. Também foi estabelecida correlação entre a redução no conteúdo de princípio ativo e o aumento dos produtos de degradação (PALUMMO *et al.*, 2000).

Materiais de revestimentos poliméricos utilizados para fornecer gastrorresistência a grânulos, como copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e acetofalato de celulose, possuem grupos carboxilas residuais que criam um ambiente ácido com a adição de umidade à cápsula, resultando em alteração de cor e degradação do omeprazol. Para evitar esse processo, a companhia sueca Astra Zeneca desenvolveu o produto Antra MUPS[®] (*Multiple Unit Pellet System*). Este sistema é formulado com uma ou mais camadas de polímeros inertes, como a hipromelose, separando o grânulo de omeprazol dos grupos carboxila livres do revestimento entérico, mais especificamente o Eudragit[®] LD 30. Este produto é comercializado com o nome comercial Losec[®] (Figura 6) (KRATZ, MAYORGA, PETROVICK, 2001). Substâncias reativas alcalinas, como sais de cálcio e magnésio, podem ser adicionadas à mistura para granulação, como agentes estabilizantes (CHRZANOWSKI, 2008).

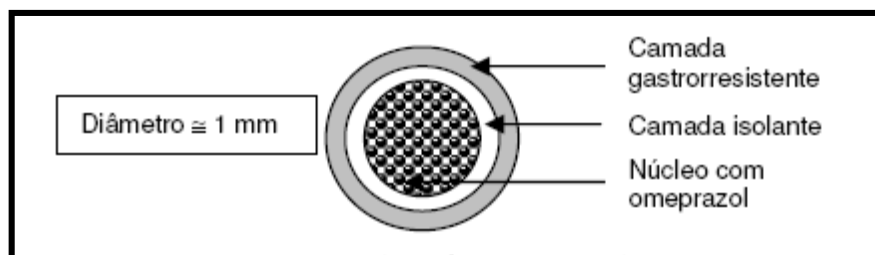


Figura 6. Grânulos de omeprazol MUPS® (KRATZ, MAYORGA, PETROVICK, 2001).

Baseados em queixas a respeito da falta de efeito terapêutico de cápsulas de liberação retardada de omeprazol comercializadas nos Estados Unidos, o FDA realizou, em 2009, um estudo para investigar a qualidade de cinco produtos genéricos. Os perfis de dissolução foram determinados de acordo com a Farmacopéia Americana. Os dados experimentais demonstraram que todos os produtos genéricos apresentaram perfis de dissolução semelhantes ao medicamento referência. Uma possibilidade considerada para justificar possíveis falhas terapêuticas dos produtos genéricos seria que estes poderiam apresentar maior dissolução do fármaco quando expostos a pH 4 a 5,5, na etapa ácida. Neste caso, o fármaco, instável nesta faixa de pH, apresentaria degradação maior nos produtos genéricos do que no medicamento referência. No entanto, não se observou nenhuma evidência científica que justificasse os questionamentos quanto ao desempenho dos produtos genéricos *in vitro* (MOORE *et al.*, 2009).

2.2 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

A razão e extensão de absorção de um fármaco no trato gastrointestinal é dependente de inúmeros fatores e pode ser afetada por propriedades físico-químicas da substância ativa (pKa, solubilidade, estabilidade, coeficiente de partição, formas do cristal, tamanho de partícula), por fatores fisiológicos (pH do meio, velocidade de esvaziamento gástrico, mecanismos de absorção) e por fatores relacionados à própria forma farmacêutica de administração (composição, processos de fabricação, revestimento) (DAHAN; MILLER; AMIDON, 2009).

Apesar desta complexidade, um Sistema de Classificação Biofarmacêutica foi proposto por Amidon *et al.* (1995), baseando-se em dois eventos fundamentais para o processo de absorção oral de fármacos: solubilidade/dissolução e permeabilidade

gastrointestinal das substâncias ativas. De acordo com estes dois parâmetros, os fármacos são divididos em quatro classes.

Esta classificação é uma das ferramentas mais significantes criadas para o estabelecimento de possíveis correlações *in vivo-in vitro* (IVIV). Passou a ser muito utilizada no desenvolvimento de produtos pela indústria farmacêutica e extensivamente adotada por seus órgãos reguladores: FDA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e Organização Mundial de Saúde (OMS) (DAHAN; MILLER; AMIDON, 2009).

Os dados de solubilidade utilizados são baseados na maior dose terapêutica de um medicamento de liberação imediata. O fármaco é considerado altamente solúvel quando sua maior dose é solúvel em 250 mL ou menos de um meio aquoso, a 37 ± 1 °C, na faixa de pH de fisiológico (valores de 1,0 a 7,5). O volume de 250 mL foi considerado baseando-se em protocolos de estudos de bioequivalência, que administram a medicação a voluntários, com um copo de água (FDA, 2000).

A permeabilidade é baseada indiretamente na extensão de absorção (fração de dose absorvida, não sistemicamente biodisponível) de um fármaco em humanos e medida diretamente pela velocidade de transferência de massa através da membrana intestinal humana. Quando uma possível instabilidade da substância ativa no trato gastrointestinal é descartada, esta é considerada altamente permeável quando a extensão de absorção em humanos é de 90% ou mais da dose administrada, baseada na determinação de balanço de massa ou em comparação a dose intravenosa como referência (FDA, 2000).

As classes biofarmacêuticas são definidas como:

Classe I: Fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade;

Fármacos pertencentes a esta classe são, em geral, bem absorvidos e o fator limitante para a absorção é a velocidade de dissolução ou o esvaziamento gástrico, no caso de a dissolução ser muito rápida. A biodisponibilidade sistêmica pode ser limitada por extenso metabolismo de primeira passagem. Espera-se, desta forma, que uma especificação de dissolução de, no mínimo, 85% dissolvidos em até 15 minutos possa garantir a bioequivalência (AMIDON *et al.*, 1995).

Classe II: Fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade;

Para fármacos desta classe, é fundamental que o perfil de dissolução (com pelo menos 4 a 6 pontos de avaliação, em diferentes pH e meios biorrelevantes) deva ser claramente definido e reprodutível, uma vez que a dissolução *in vivo* é o passo limitante para a sua absorção. Substâncias ativas desta classe podem apresentar absorção variável, uma vez que fatores relacionados a variáveis fisiológicas e de formulação podem afetar consideravelmente a cedência dos mesmos (AMIDON *et al.*, 1995).

Classe III: Fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade;

Nestes casos, a permeabilidade é o fator limitante na absorção do fármaco. Tanto a velocidade como a extensão de absorção podem apresentar grandes variações, mas considera-se que, se a dissolução é rápida o suficiente (85% dissolvidos em até 15 minutos, em meios com pH 1,2, 4,5 e 6,8) e não há uso de excipientes críticos, esta variação estará mais relacionada ao trânsito, conteúdo e permeabilidade da membrana gastrointestinal do que a fatores relacionados à formulação (AMIDON *et al.*, 1995). A dissolução rápida é particularmente desejável para fármacos classe III de forma a maximizar o tempo de contato entre a substância dissolvida e a mucosa (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Por excipientes críticos, entendem-se os adjuvantes que tenham efeito relevante no trânsito gastrointestinal (açúcares como manitol e sorbitol, que aceleram o esvaziamento gástrico) e na permeação de membranas (surfactantes como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80) (BLUME & SCHUG, 1999; FDA, 2000).

Classe IV: Fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Fármacos desta classe apresentam problemas significativos para efetiva administração por via oral devido à baixa e variável absorção e, portanto, nenhuma correlação é esperada (AMIDON *et al.*, 1995). No entanto, estima-se que, como no caso de fármacos classe II, baixos valores de dissolução a partir de formulações propostas podem ter influência negativa adicional na razão e extensão da crítica absorção destes medicamentos (DRESSMAN *et al.*, 1998).

De acordo com a classificação do fármaco, espera-se um comportamento quanto à correlação *in vivo/in vitro*. Segundo a Resolução Específica (RE) nº 482, 19 de

março de 2002, “a correlação *in vivo-in vitro* refere-se ao estabelecimento de uma relação racional entre as propriedades biológicas, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou características físico-químicas”.

Entende-se por propriedades biológicas, os quesitos avaliados em estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, como ASC e concentração plasmática máxima (C_{máx}), e a principal característica físico-química é o perfil de dissolução do fármaco *in vitro* (MARCOLONGO, 2003).

As expectativas de correlação podem resumidas conforme Tabela 1.

Tabela 1. Expectativas de correlação *in vivo-in vitro* baseadas no Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

| Classe | Solubilidade | Permeabilidade | Correlação esperada |
|--------|--------------|----------------|--|
| I | Alta | Alta | Há correlação IVIV se a velocidade de dissolução é menor que a de esvaziamento gástrico. Caso contrário, a correlação é limitada ou inexistente. |
| II | Baixa | Alta | Correlação IVIV esperada se a velocidade de dissolução <i>in vitro</i> é semelhante à <i>in vivo</i> |
| III | Alta | Baixa | Permeabilidade é limitante e a correlação é limitada ou inexistente |
| IV | Baixa | Baixa | A correlação é limitada ou inexistente |

Fonte: AMIDON *et al.*, 1995.

O estabelecimento de uma correlação *in vivo/in vitro* e a capacidade resultante de discriminar entre duas formulações com diferentes biodisponibilidades dependerá de um adequado desenvolvimento dos testes *in vitro*. Para ser satisfatório, é necessário reproduzir da forma mais fiel possível as condições existentes no trato gastrointestinal após a administração oral. Desta forma, para todas as quatro classes biofarmacêuticas, estima-se que testes de dissolução bem definidos e desenvolvidos possam ser uma ferramenta fundamental no prognóstico da absorção e bioequivalência potencial de medicamentos. Para tanto, deve-se levar em consideração os parâmetros

fisiológicos que controlam a dissolução *in vivo* dos fármacos, correlacionado-os com as condições dos ensaios *in vitro*. Dentre os principais fatores que afetam a dissolução de fármacos no trato gastrointestinal estão a composição, volume e hidrodinâmica do conteúdo luminal, após administração oral (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Além de alimentos e bebidas ingeridos com o medicamento, os fluídos do próprio trato gastrointestinal (muco, enzimas, surfactantes, eletrólitos, ácido clorídrico e água) podem alterar parâmetros de pH, capacidade tamponante, volume e concentração de surfactantes dependendo da posição no trato, conseqüentemente, influenciando a solubilidade e dissolução das substâncias ativas (MARCOLONGO, 2003).

Valores de pH gástrico em jejum podem variar na faixa de 1 a 7, mas em indivíduos caucasianos, jovens e sadios, esta faixa permanece abaixo de pH 3 (principalmente 1,4 a 2,1) em 90% do tempo de jejum. Desta forma, meio de dissolução adequado para simular condições de jejum gástrico devem ter pH na faixa entre 1,5 a 2. Com a ingestão de alimentos, o pH gástrico é tamponado a valores menos ácidos, dependendo da composição da refeição ingerida, mas que podem atingir a faixa de 3 a 7 (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Para omeprazol grânulos com revestimento entérico, o pH do meio de dissolução é um fator extremamente relevante a ser considerado durante os estudos de dissolução *in vitro*. Estudos realizados por Moore e colaboradores (2009) indicam que a maioria dos produtos comercialmente disponíveis nos Estados Unidos, incluindo o medicamento referência Losec[®], dissolvem em pH de 5,0 a 5,5. A degradação completa de omeprazol foi observada em menos de uma hora em pH 5,0 e apenas 10% de omeprazol foi quantificado após duas horas em pH 5,5 (Figura 7).

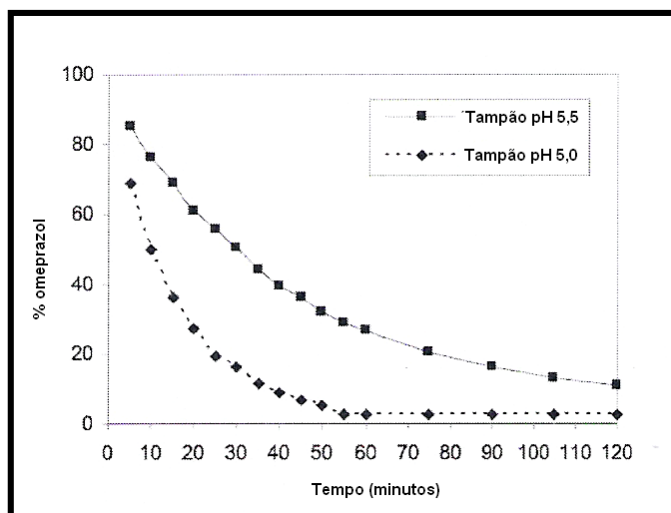


Figura 7. Estabilidade do omeprazol em meios de dissolução com diferentes valores de pH (MOORE *et al.*, 2009).

Este fato justifica a necessidade da ingestão da medicação em jejum. No entanto, valores de pH maiores que 6 podem ser encontrados em indivíduos em jejum, em populações com mais de 65 anos, por exemplo (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Os valores de pH intestinal são consideravelmente maiores que pH gástrico devido à neutralização pelo bicarbonato secretado no pâncreas. Assim, há um gradiente de pH no intestino, com valores aumentando gradualmente do duodeno ao íleo (Tabela 2) (DRESSMAN *et al.*, 1998). Desta forma, a formulação deveria ser testada em toda faixa de pH fisiológico (de 1,2 a 7,8), de forma a simular as condições *in vivo*.

Além do pH, a composição do meio de dissolução também deve ser considerada. Surfactantes, como o laurilsulfato de sódio, podem ser adicionados a fim de reduzir a tensão superficial do meio, principalmente para fármacos pouco solúveis.

Tabela 2. Variação de pH no intestino em humanos (DRESSMAN et al., 1998).

| Localização | pH jejum | pH alimentado |
|--------------------|-----------------|----------------------|
| Duodeno | 4,9 | 5,2 |
| | 6,1 | 5,4 |
| | 6,3 | 5,1 |
| | 6,4 | |
| Jejuno | 4,4 – 6,5 | 5,2 – 6,0 |
| | 6,6 | 6,2 |
| | 6,5 | 6,8 – 7,8 |
| Íleo | 6,8 – 8,0 | 6,8 – 8,0 |
| | 7,4 | 7,5 |

Ainda, enzimas, sais e outras substâncias podem ser adicionados ao meio de dissolução a fim de simular condições de osmolaridade e capacidade tamponante do trato gastrointestinal. O tempo de trânsito gastrointestinal do medicamento, local de absorção do fármaco e volume dos líquidos corporais e administrados para ingestão são simulados *in vitro* controlando-se as condições do teste de dissolução, conforme descrito na Tabela 3 (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Tabela 3. Correlação entre parâmetros fisiológicos e *in vitro* da dissolução de fármacos (baseado em DRESSMAN *et al.*, 1998)

| Parâmetros | Fisiológicos | Condições <i>in vitro</i> |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Composição | pH do trato gastrointestinal | pH do meio de dissolução |
| | Enzimas | Uso de enzimas |
| | Osmolaridade/Capacidade tamponante | Sais fosfato e acetato |
| | Tensão superficial | Lauril sulfato de sódio |
| Tempo | Tempo de trânsito gástrico | Tempo de dissolução |
| Hidrodinâmica | Motilidade do trato gastrointestinal | Aparato Velocidade de rotação |
| Volume dos líquidos | Secreções, Volume de líquido ingerido | Volume do meio |

Outro fator importante é a força iônica, a fim de garantir condições *sink*. Essa condição é difícil de ser alcançada para fármacos pouco solúveis. Condição *sink* caracteriza-se pela utilização de um volume de 5 a 10 vezes o necessário para que se atinja a saturação do fármaco no meio (o que representa menos de 20% da concentração de saturação). A condição *sink* é mantida *in vivo* devido à permeabilidade da parede intestinal. Para fármacos muito permeáveis, a condição *sink* é provavelmente mantida e a razão de dissolução constante e igual ao valor inicial. Para fármacos pouco permeáveis, a velocidade de dissolução tende a diminuir com o tempo, devido ao acúmulo gradual do fármaco em solução no lúmen (DRESSMAN *et al.*, 2008). Uma vez que se verifica a condição *sink in vivo*, estudos para determinar as taxas de dissolução *in vitro* devem ser conduzidos nas mesmas condições, a fim de evitar o acúmulo do fármaco dissolvido, de forma análoga ao que acontece no organismo (MARCOLONGO, 2003).

2.3 COMPARAÇÃO ENTRE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

Conforme descrito anteriormente, um dos aspectos importantes no processo de desenvolvimento de um medicamento é estabelecer características da formulação *in vitro* que reflitam seu desempenho *in vivo*. Alguns destes parâmetros são determinados rotineiramente por análises como doseamento e desintegração. No entanto, o perfil de dissolução é o critério *in vitro* mais importante na análise da qualidade biofarmacêutica, principalmente em formas farmacêuticas sólidas orais (FLACH; DALLA COSTA, 1999).

De acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de agosto de 2010, estudo de perfil de dissolução comparativo é o “ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa comparando duas formulações”.

A comparação de perfis de dissolução é importante para conhecer o comportamento de cedência de um produto farmacêutico teste frente ao medicamento referência antes de submetê-lo a testes de Bioequivalência/biodisponibilidade relativa, uma vez que estes são, em geral, estudos onerosos, demorados e que expõem

voluntários sadios aos riscos com a utilização de medicamentos (FLACH & DALLA COSTA, 1999).

Além de serem utilizados como fator preditivo do comportamento *in vivo* de medicamentos, os ensaios de perfil de dissolução comparativos são ferramentas úteis também na isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa para dosagens menores de produtos já estudados, na avaliação do impacto de alterações pós-registro e na orientação do desenvolvimento e otimização de formulações (BRASIL, 2011).

Conforme a legislação brasileira, os perfis de dissolução comparativos devem ser realizados simultaneamente entre o medicamento teste e de referência, com doze unidades de cada um dos produtos e o número de tempos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução ou até que se obtenha um platô, sendo obrigatória a quantificação de, no mínimo, cinco tempos de coleta (BRASIL, 2010).

As curvas de dissolução obtidas são comparadas empregando-se o Método Modelo Independente Simples, que utiliza o cálculo de dois fatores, fator de diferença (F1) e fator de similaridade (F2), para avaliação. A partir da publicação da RDC nº31 de 2010, os perfis comparativos passaram a ser avaliados utilizando-se apenas F2, que corresponde a uma medida da semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis e é compreendido entre 50 e 100, de acordo com a seguinte fórmula:

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

onde: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador e T_t = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t.

O cálculo de F2 somente é pertinente quando as condições do ensaio de dissolução forem as mesmas (método e tempos de coleta) para o medicamento teste e referência (BRASIL, 2010).

Para o cálculo de F2, devem-se utilizar, no mínimo, os três primeiros pontos, desconsiderando o tempo zero e incluir apenas um ponto da curva após ambos os

medicamentos atingirem a média de 85%. Os coeficientes de variação das médias utilizadas para os primeiros pontos de coleta (40% do total) não podem exceder 20%. Para os demais, considera-se o máximo de 10% (BRASIL, 2010).

2.3.1 Dissolução para formas farmacêuticas de liberação modificada

Formas farmacêuticas de liberação modificada incluem produtos de liberação prolongada e os de liberação retardada.

No primeiro caso há redução da frequência de doses quando comparados aos medicamentos de liberação imediata. Estes produtos podem ser desenvolvidos para reduzir as flutuações nas concentrações plasmáticas do fármaco e diminuição da incidência e gravidade dos efeitos adversos, proporcionando melhor esquema posológico e maior conforto ao paciente.

Os sistemas de liberação retardada incluem aqueles em que a liberação do fármaco ocorre após um determinado período do momento da administração, ou seja, apresentam um *lag time* (defasagem temporal) nas concentrações plasmáticas quantificáveis. Comumente, incluem revestimentos (como revestimentos entéricos) que têm o objetivo de retardar a liberação da substância ativa até que o medicamento tenha passado através do meio ácido do estômago (FDA, 2003). Segundo Manadas, Pina & Veiga (2002), nas formas farmacêuticas de liberação retardada, a liberação da substância ativa é retardada por período de tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata.

Assim nos testes *in vitro*, estas formas farmacêuticas, como no caso de cápsulas de omeprazol com grânulos gastrorresistentes, devem ser tratadas como produtos de liberação imediata para a segunda fase (fase tamponada), após a fase ácida inicial:

deve ser realizada dissolução em meio HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguida de dissolução em meio tampão. Após o momento em que se coloca o medicamento no meio tampão, a coleta de amostra deve ser representativa do processo de dissolução em, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos até que ambos os medicamentos apresentem dissolução de 80% da substância ativa ou o platô seja alcançado (BRASIL, 2010).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

- Medicamento Peprazol[®] 20 mg cápsulas do Laboratório LIBBS, lotes:
 - 09F0302 (fabricação: 06/2009; validade: 06/2011), denominado no estudo como R₁;
 - 10G0454 (fabricação: 07/2010; validade: 07/2012), denominado no estudo como R₂;
 - 11A0244 (fabricação: 01/2011; validade: 01/2013), denominado no estudo como R₃;
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 8,5% fabricante A (lote A₁);
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 8,5% fabricante B (lote B₁);
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 10% fabricante B (lote B₂);
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 8,5% fabricante C (lote C₁);
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 8,5% fabricante D (lote D₁);
- Omeprazol microgrânulos gastrorresistentes 8,5% fabricante D (lote D₂);
- Cápsula gelatinosa dura branca/azul tamanho 2;
- Substância química de referência do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) lote 1030 (teor 100,2%);
- Ácido clorídrico P.A.;
- Fosfato de potássio monobásico;
- Hidróxido de sódio;
- Álcool etílico 95% ;
- Filtro de nylon 0,2 µm para seringa;
- Seringas plásticas de 20 mL.;
- Béqueres de plástico;
- Balão de vidro de 12 litros;
- Balões volumétricos (10, 50, 100 e 200 mL);
- Pipetas volumétricas (4 mL e 5 mL);
- Naveta de pyrex; e
- Cânulas coletoras de aço inoxidável.

3.2 EQUIPAMENTOS

- Balança analítica Marte, modelo AW220;
- Balança semi-analítica Shimadzu, modelo AXU220;
- Encapsulador manual com dosador de *pellets*;
- Placa de agitação Thermolyne, modelo Cimarec[®] 2, com agitador magnético;
- Potenciômetro Metrhom, modelo Titrande 907;
- Dissolutor Nova Ética modelo 299/6TS, dotado de seis cubas de vidro; e
- Espectrofotômetro UV/Visível Varian, modelo Cary 50, com cubeta de quartzo de 1 cm.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Manipulação dos lotes galênicos

A matéria-prima omeprazol *pellets* é comercialmente disponível nas concentrações de 8,5 mg de omeprazol/100 mg de *pellets* (8,5%) e 10 mg de omeprazol/100 mg de *pellets* (10%).

Vinte cápsulas do medicamento Peprazol[®] foram pesadas individualmente e estes valores registrados. Após, o conteúdo de cada uma foi removido e estas foram pesadas novamente, para determinação do peso médio do conteúdo, pela diferença entre a cápsula cheia e vazia. Os valores de pesos médios para as cápsulas cheias e vazias foram iguais a 291,2 mg e 60,0 mg, respectivamente. Desta forma, o peso médio do conteúdo encontrado para os microgrânulos gastrorresistentes de Peprazol foi igual a 231,2 mg, indicando que a concentração de *pellets* utilizada pelo Peprazol é igual a 8,5%.

Considerando os dados anteriores, lotes (A₁, B₁, B₂, C₁, D₁ e D₂) de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes na concentração de 8,5%, de quatro diferentes fabricantes (fabricantes A, B, C e D), foram encapsulados, utilizando encapsulador manual acoplado a dosador para *pellets* 8,5%, em cápsulas gelatinosas duras tamanho 2.

Para os lotes A₁, B₁, C₁, D₁ e D₂, o peso médio teórico do conteúdo foi cerca de 235,3 mg de microgrânulos gastrorresistentes na concentração de 8,5%, equivalentes a 20 mg de omeprazol por cápsula.

Um lote de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes na concentração de 10%, lote B₂, foi testado. O peso médio de conteúdo encapsulado foi igual a 200,0 mg de microgrânulos gastrorresistentes 10%, equivalente a 20 mg de omeprazol por cápsula.



Figura 8. Imagens do medicamento Peprazol[®] (LIBBS) e cápsula do lote Teste.

3.3.2 Preparo dos meios de dissolução

Os meios de dissolução utilizados: ácido clorídrico 0,1 M, tampão fosfato monobásico 0,05 M pH 6,8 e tampão fosfato monobásico 0,05 M pH 7,5, foram preparados conforme descrito na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2013).

3.3.2.1 Preparo de ácido clorídrico 0,1 M

Para preparo da solução de ácido clorídrico 0,1 M, 52 mL de ácido clorídrico P.A. foram adicionados à 3 L de água purificada em balão de vidro de 12 L. O volume foi completado com água purificada para 6 L e mantidos, sob agitação, por 15 minutos.

3.3.2.2 Preparo de solução tampão fosfato pH 6,8

Em balão de vidro de 12 L, 40,83 g de fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) foram dissolvidos em 1,5 L de água purificada, para obter solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 M. Sob agitação, 672 mL de solução de hidróxido de sódio 0,2 M foram adicionados e o volume da solução foi completado para 11 L. O pH da solução tampão foi verificado em potenciômetro e o ajuste de pH foi feito para $6,8 \pm 0,05$, com solução de hidróxido de sódio 0,2 M ou ácido fosfórico, se necessário.

O volume da solução foi ajustado para 6 L e mantida a agitação por 15 minutos.

3.3.2.3 Preparo da solução tampão fosfato pH 7,5

Em balão de vidro de 12 L, 40,83 g de fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) foram dissolvidos em 1,5 L de água purificada, para obter solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 M. Sob agitação, 1,272 L de solução de hidróxido de sódio 0,2 M foram adicionados e o volume da solução foi completado para 11 L. O pH da solução tampão foi verificado em potenciômetro e o ajuste de pH foi feito para $6,8 \pm 0,05$, com solução de hidróxido de sódio 0,2 M ou ácido fosfórico, se necessário.

O volume da solução foi ajustado para 6 L e mantida a agitação por 15 minutos.

3.3.3 Preparo da solução padrão

A solução padrão foi preparada dissolvendo-se cerca de 22,0 mg da substância química de referência omeprazol em álcool etílico 95% (v/v) em balão volumétrico de 10 mL. Uma alíquota de 5 mL desta solução foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e o volume foi completado com tampão fosfato (pH 6,8 ou pH 7,5), obtendo-se solução estoque com concentração final igual a 220 $\mu\text{g/mL}$. Esta

solução foi utilizada como solução padrão estoque, a partir da qual foram realizadas as diluições para preparo da curva de calibração.

3.3.4 Curva de calibração

Alíquotas da solução estoque foram diluídas com tampão fosfato adequado, conforme descrito na Tabela 4. Os valores das absorbâncias foram determinados espectrofotometricamente em comprimento de onda igual a 305 nm, contra o branco (tampão). As médias de duas leituras foram relacionadas às respectivas concentrações para elaboração da reta de calibração. A equação da reta foi obtida por regressão linear.

Tabela 4. Curva padrão de calibração.

| Volume alíquota | Volume final | Concentração | % |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| 5 mL | 200 mL | 0,0055 mg/mL | 25 |
| 5 mL | 100 mL | 0,0110 mg/mL | 50 |
| 4 mL | 50 mL | 0,0165 mg/mL | 75 |
| 5 mL | 50 mL | 0,0220 mg/mL | 100 |

3.3.5 Perfil de dissolução

O perfil de dissolução das formulações avaliadas foi realizado a partir da quantificação de omeprazol em intervalos de tempos pré-determinados. As condições utilizadas para determinação do perfil (aparato, volume, meio de dissolução) foram as preconizadas pelo Teste 2 da Farmacopéia Americana 36^a edição e estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Condições para perfil de dissolução de omeprazol cápsula 20 mg.

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO |
|-------------------------------------|--|
| ESTÁGIO DE RESISTÊNCIA ÁCIDA | |
| Temperatura | 37 °C ± 0,5 °C |
| Sistema de agitação | Aparato 1 (cesto 40 mesh) |
| Velocidade | 100 rpm |
| Meio de dissolução | Ácido clorídrico 0,1 M |
| Volume | 900 mL |
| ESTÁGIO TAMPONADO | |
| Temperatura | 37 °C ± 0,5 °C |
| Sistema de agitação | Aparato 1 (cesto 40 mesh) |
| Velocidade | 100 rpm |
| Meio de dissolução | Tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 ou pH 7,5 |
| Volume | 900 mL |

Para realização dos perfis de dissolução, as cápsulas foram submetidas às condições descritas para o estágio ácido resistente, por 2 horas. Ao final deste tempo, o meio ácido foi removido e substituído por tampão fosfato e o teste continuado por mais 45 minutos. Em princípio, todos os lotes foram testados em tampão fosfato 0,05 M pH 6,8, conforme preconizado na farmacopéia.

Com a finalidade de simular as condições *in vivo* e avaliar o comportamento do medicamento em pH fisiológico, é necessário realizar perfis de dissolução em meios com diferentes valores de pH. Desta forma, os lotes que apresentaram desempenho satisfatório em tampão fosfato pH 6,8 foram submetidos também a ensaio de perfil de dissolução em tampão fosfato 0,05 M pH 7,5.

Padronizou-se a coleta de 15 mL, nos seguintes tempos: 8, 10, 12, 15, 18 e 45 minutos, sem reposição do meio de dissolução. As alíquotas foram retiradas com auxílio de cânulas coletoras e filtradas em filtro de nylon de porosidade de 0,2 µm acoplado às seringas plásticas descartáveis, imediatamente após a coleta. As amostras foram protegidas da luz.

As alíquotas foram analisadas, sem diluição prévia, por espectrofotometria no ultravioleta em comprimento de onda igual a 305 nm, contra o branco (tampão).

Os valores obtidos para cada intervalo de coleta foram corrigidos, considerando-se os volumes das alíquotas retiradas. Comparando-se os resultados das leituras com a curva de calibração, obteve-se a porcentagem de omeprazol dissolvido em função do tempo.

3.3.6 Cálculo do Modelo Independente Simples

Os valores médios dos percentuais dissolvidos de omeprazol em função do tempo, para cada um dos lotes testados foram avaliados através do Modelo Independente Simples, calculando-se Fator de diferença (F1) e Fator de semelhança (F2), em relação ao medicamento Peprazol[®].

Apesar de a legislação brasileira vigente preconizar apenas a utilização do cálculo de F2 para comparação de perfis, os valores de F1 foram mantidos como informativos.

Atendendo a legislação, para fins de cálculo, foram utilizados os quatro primeiros pontos amostrados (8, 10, 12 e 15 minutos) – devem ser, no mínimo, os três primeiros pontos - e foi incluído apenas um ponto da curva após ambos os medicamentos atingirem a média de 85% de dissolução (correspondente a 45 minutos). Os valores referentes à coleta de 18 minutos não foram incluídos no cálculo, uma vez que a dissolução estava acima de 85%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,8

A Tabela 6 apresenta os resultados dos valores médios de cedência dos lotes do medicamento Peprazol (R₁, R₂ e R₃) e dos seis lotes de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes testados (A₁, B₁, B₂, C₁, D₁ e D₂), em meio farmacopeico especificado para a fase tamponada (tampão fosfato pH 6,8).

Tabela 6. Consolidação dos valores médios de dissolução dos lotes de Peprazol e fabricantes testados, em tampão fosfato pH 6,8.

| Dissolução do fármaco (%) | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Tempos (min) | R ₁ | R ₂ | R ₃ | A ₁ | B ₁ | B ₂ | C ₁ | D ₁ | D ₂ |
| 8 | 57,34 | 26,27 | 63,71 | 21,32 | 43,17 | 19,97 | 30,49 | 25,58 | 23,41 |
| 10 | 63,63 | 54,01 | 75,33 | 34,91 | 63,44 | 33,78 | 60,64 | 48,90 | 49,33 |
| 12 | 68,99 | 73,75 | 81,94 | 43,96 | 74,74 | 44,68 | 70,57 | 69,90 | 69,93 |
| 15 | 72,43 | 86,51 | 86,55 | 53,22 | 83,04 | 55,92 | 80,01 | 82,99 | 80,63 |
| 18 | 75,55 | 92,59 | 90,97 | 58,24 | 88,37 | 63,96 | 85,64 | 87,29 | 85,15 |
| 45 | 90,60 | 101,14 | 97,29 | 79,40 | 99,90 | 82,48 | 98,32 | 98,53 | 96,40 |

Através da comparação entre os resultados de dissolução obtidos, pode-se observar que todos os lotes avaliados, exceto o lote A₁, atendem ao critério de aceitação da farmacopéia para dissolução: não menos que Q (75%) + 5%, ou seja, 80% da quantidade declarada de omeprazol dissolvidos em 45 minutos (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2013).

No entanto, de acordo com a RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010, os medicamentos teste e de referência devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes, ou seja, se o medicamento inovador apresenta dissolução média de 85% em 15 minutos (dissolução muito rápida), o medicamento teste também deve

apresentar dissolução muito rápida (BRASIL, 2010). No caso dos lotes avaliados, os lotes R₂ e R₃ de Peprazol[®] apresentaram dissolução muito rápida. Da mesma forma, para serem considerados equivalentes, os lotes testados deveriam apresentar valores de dissolução semelhante ao referência. Nenhum dos quatro fabricantes avaliados atendeu a esta exigência, indicando que os seis lotes testados apresentam problemas em seus perfis.

Uma vez que o lote A₁ foi o único a não atender aos requisitos farmacopeicos para dissolução, foram feitos estudos adicionais avaliando o perfil de liberação deste lote em tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 sem submetê-lo, previamente, a etapa ácida, com o objetivo de avaliar resistência ácida dos grânulos. Os resultados comparativos dos valores de dissolução para este lote, nestas duas condições, encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Resultados comparativos das médias de dissolução do lote A1 com e sem a realização da etapa ácida.

| Tempos (min) | Tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 | |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | Sem etapa ácida prévia | Com etapa ácida prévia |
| 8 | 32,09% | 21,32% |
| 10 | 46,57% | 34,91% |
| 15 | 72,54% | 53,22% |
| 45 | 96,52% | 79,40% |

Os resultados apresentados na Tabela 7 demonstram claramente que houve uma redução significativa nos valores de dissolução do lote A₁ quando submetido à etapa de resistência ácida prevista no método farmacopeico. Estes resultados indicam uma possível deficiência no revestimento polimérico gastrorresistente. Neste caso, o fármaco fica exposto ao pH ácido, sofrendo degradação e comprometendo os níveis de dissolução da etapa posterior (tampão).

A Figura 9 compara as curvas de dissolução dos três lotes do medicamento Peprazol[®].

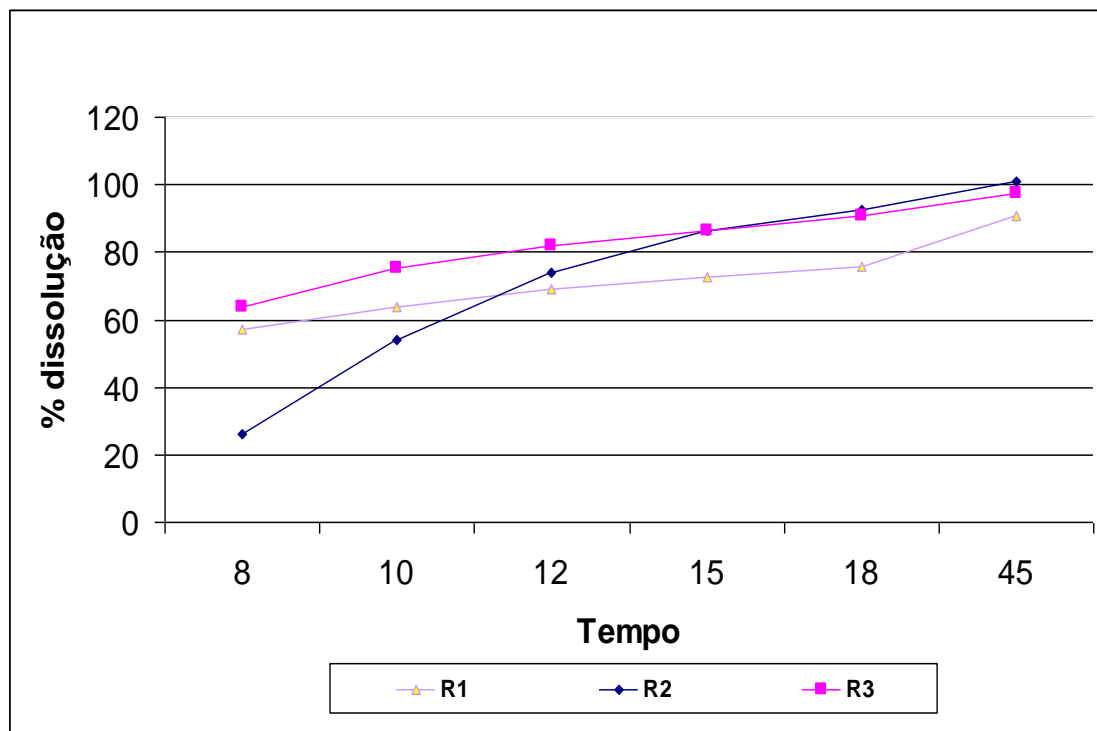


Figura 9. Comparação entre perfis de dissolução dos lotes de Peprazol®.

A avaliação da dissolução do fármaco em função do tempo demonstrou que existe uma grande variação no comportamento de dissolução não somente dos fabricantes testados (Tabela 6), como principalmente entre lotes do próprio medicamento usado como referência (Figura 9), principalmente nos primeiros tempos avaliados. O lote R₁ apresentou apenas 72,43% de cedência de omeprazol em 15 minutos de análise. Os baixos valores de liberação do lote R₁, em relação aos outros dois lotes de Peprazol®, podem estar relacionados à proximidade do final do prazo de validade deste lote no momento da análise, indicando comprometimento da dissolução em função de queda no teor do produto.

A grande diferença entre os lotes do medicamento referência é complicador para o desenvolvimento de medicamentos similares, uma vez que o registro destes é baseado na semelhança entre perfis.

A Tabela 8 demonstra os valores de F1 e F2 obtidos para cada um dos lotes avaliados quando comparados aos três lotes do produto referência.

Tabela 8. Valores de F1 e F2 resultantes da comparação entre os lotes teste de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes e Peprazol[®], em tampão fosfato pH 6,8.

| Tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|
| R₁ x Teste | F1 | F2 | R₂ x Teste | F1 | F2 | R₃ x Teste | F1 | F2 |
| R₁ x A₁ | 34,05 | 29,68 | R₂ x A₁ | 31,86 | 31,05 | R₃ x A₁ | 42,49 | 22,48 |
| R₁ x B₁ | 11,34 | 51,44 | R₂ x B₁ | 9,37 | 52,59 | R₃ x B₁ | 11,30 | 47,33 |
| R₁ x B₂ | 32,91 | 29,77 | R₂ x B₂ | 30,69 | 32,17 | R₃ x B₂ | 41,50 | 22,68 |
| R₁ x C₁ | 13,24 | 44,18 | R₂ x C₁ | 6,83 | 64,87 | R₃ x C₁ | 16,51 | 38,09 |
| R₁ x D₁ | 18,67 | 38,78 | R₂ x D₁ | 4,62 | 72,04 | R₃ x D₁ | 20,11 | 33,35 |
| R₁ x D₂ | 17,90 | 38,35 | R₂ x D₂ | 6,43 | 66,76 | R₃ x D₂ | 21,03 | 32,59 |

Como critério de aceitação, o valor de F2 deve estar compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010). O valor de F1, apesar de não ser mais considerado como aplicável pela legislação vigente, foi mantido como informativo nos resultados apresentados (Tabela 8). Para F1, o valor de aceitação seria de 0 a 15.

Considerando-se os valores de F1 e F2 calculados para todos os lotes teste em relação aos três lotes de Peprazol[®], pode-se observar que, dependendo do lote do medicamento referência escolhido para comparação, os valores de F1 e F2 podem variar dentro ou fora do especificado. Por exemplo, os lotes C₁, D₁ e D₂ apresentam valores de F1 e F2 dentro dos valores aceitáveis quando comparados ao lote R₂ de Peprazol[®]. No entanto, se comparados aos lotes R₁ e R₃, estes mesmo lotes C₁, D₁ e D₂ não atenderiam aos requisitos especificados. O mesmo acontece para o lote B₁, que apresenta valores de F1 e F2 aceitáveis quando comparado ao lote R₁ e R₂, mas não em comparação ao lote R₃.

O lote R₃ foi o escolhido para fins de comparação, uma vez que é o lote mais recente. Na Figura 10, as curvas de dissolução dos cinco lotes de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes foram comparadas à curva do lote R₃ do produto referência.

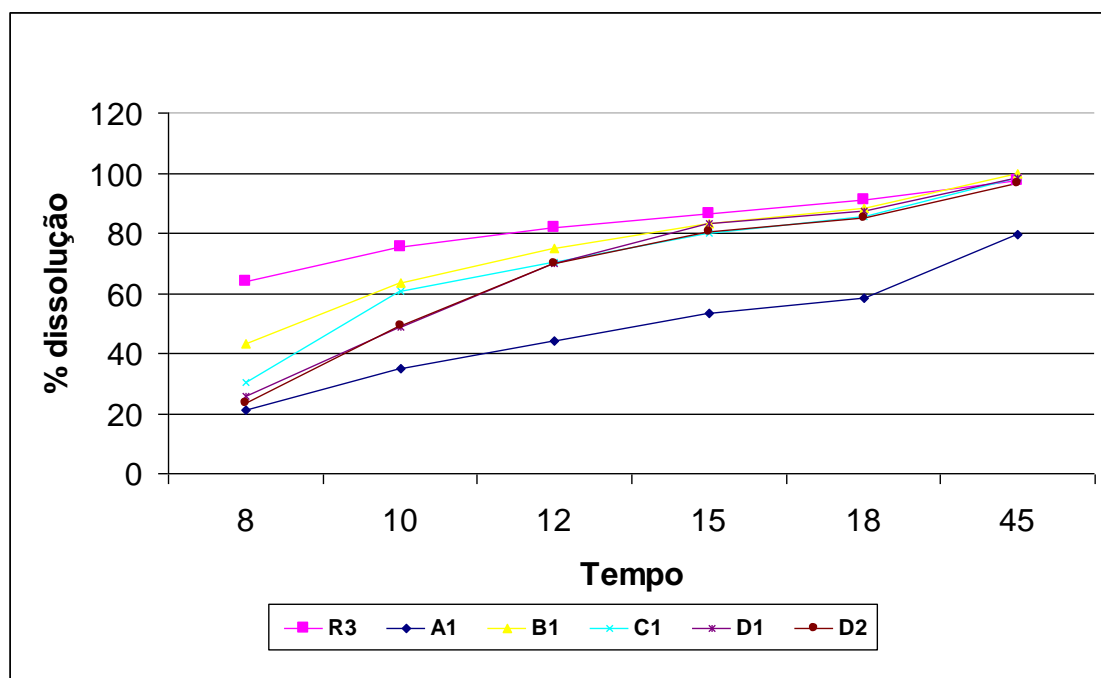


Figura 10. Comparação entre os perfis de dissolução dos lotes de omeprazol e do Peprazol®, em tampão fosfato pH 6,8.

Apesar de não apresentarem dissolução semelhantemente ao medicamento inovador, os lotes B₁, C₁, D₁, e D₂ foram os únicos a apresentar resultados satisfatórios de F1 e F2 para dois dos lotes do medicamento referência (R₂ e R₃). Desta forma, a dissolução destes lotes foi avaliada em tampão fosfato pH 7,5.

4.3 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO EM TAMPÃO FOSFATO pH 7,5

Os resultados obtidos em pH 7,5 estão expressos na Tabela 9 e as curvas de cedência, na Figura 11.

Tabela 9. Resultados comparativos das médias de dissolução dos lotes de Peprazol® e fabricantes testados em tampão fosfato pH 7,5.

| Dissolução do fármaco (%) | | | | | |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Tempos (min) | R ₃ | B ₁ | C ₁ | D ₁ | D ₂ |
| 8 | 62,33 | 48,88 | 42,79 | 46,94 | 46,87 |
| 10 | 78,19 | 67,41 | 61,86 | 71,54 | 72,61 |
| 12 | 85,68 | 76,63 | 69,24 | 82,78 | 83,24 |
| 15 | 92,71 | 84,14 | 76,33 | 90,23 | 90,85 |
| 18 | 96,07 | 89,01 | 80,45 | 94,78 | 95,55 |
| 45 | 104,42 | 101,27 | 91,84 | 104,36 | 103,59 |

Em consonância com dados da literatura, o omeprazol mostrou-se mais solúvel em meio tampão pH 7,5. O medicamento referência manteve sua dissolução muito rápida, liberando, também neste meio, mais de 85% em até 15 minutos. No entanto, dos quatro lotes testados, apenas os lotes referentes ao Fabricante D apresentaram valores de dissolução adequados, liberando acima de 85% em 15 minutos.

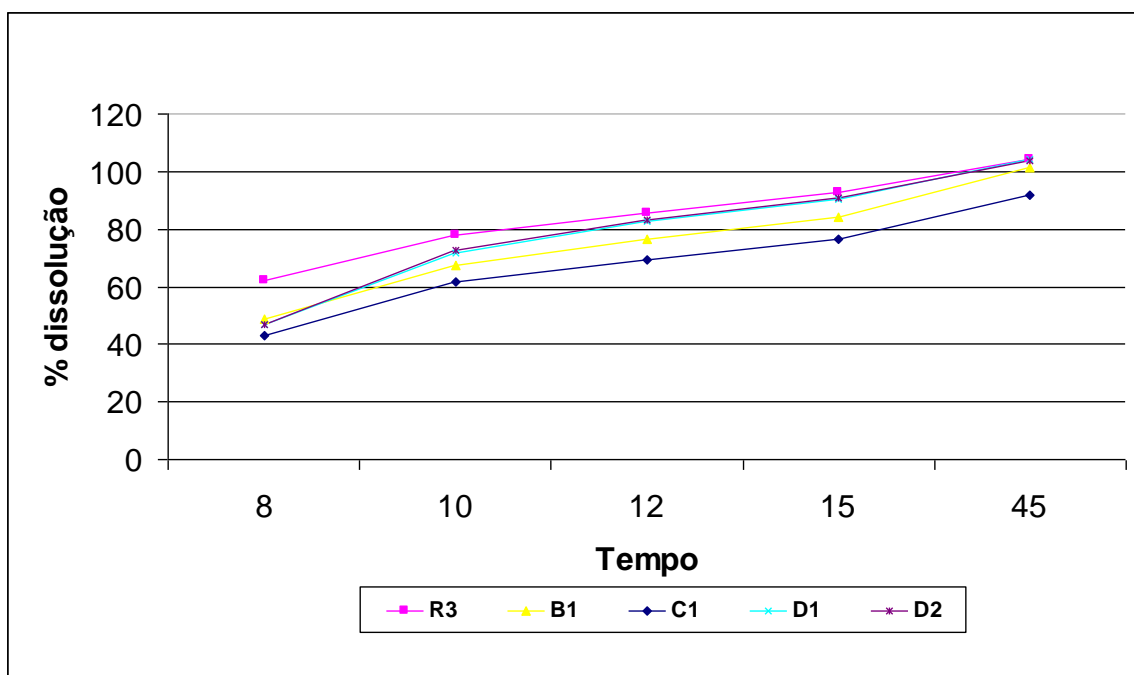


Figura 11. Comparação entre os perfis de dissolução dos lotes de omeprazol e de Peprazol®, em tampão fosfato pH 7,5.

Observa-se que os dois lotes do fabricante D testados (D₁ e D₂) apresentaram valores de liberação semelhantes em todos os tempos avaliados nos dois meios de dissolução, indicando reprodutibilidade no processo de fabricação dos *pellets*, o que pode garantir uniformidade nos resultados de produção.

Da mesma forma que para os perfis obtidos em tampão pH 6,8, neste meio (pH 7,5), os resultados das médias de dissolução de cada um dos lotes testados foram avaliados através do Método Modelo Independente Simples, calculando-se Fator de diferença (F1) e Fator de semelhança (F2), em relação Peprazol[®]. Os valores obtidos para o tempo de 18 minutos não foram considerados nos cálculos, uma vez apresentam valor acima de 85%. De acordo com a legislação, deve-se utilizar apenas um valor de dissolução acima de 85%. No caso, o valor utilizado foi o referente ao tempo de 45 minutos.

Os valores calculados estão expressos na Tabela 10.

Tabela 10. Valores de F1 e F2 resultantes da comparação entre os lotes teste e Peprazol[®], em tampão fosfato pH 7,5.

| Tampão fosfato 0,05 M pH 7,5 | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|
| R₃ x Teste | F1 | F2 |
| R₃ x B₁ | 10,63 | 50,73 |
| R₃ x C₁ | 19,20 | 39,21 |
| R₃ x D₁ | 5,54 | 55,52 |
| R₃ x D₂ | 6,18 | 56,10 |

Três (B₁, D₁ e D₂) dos quatro lotes apresentaram valores satisfatórios de F1 e F2. No entanto, apenas os lotes D₁ e D₂ apresentaram dissolução muito rápida no tampão com pH 7,5, semelhante ao observado para o medicamento Peprazol[®].

5 CONCLUSÃO

Na indústria farmacêutica, o perfil de dissolução é uma ferramenta muito importante não só no desenvolvimento de novos produtos, auxiliando no embasamento para escolha da melhor formulação e processo, como também na avaliação da qualidade dos produtos e insumos.

Os resultados encontrados demonstraram sérios problemas na qualidade biofarmacêutica de matérias-primas omeprazol grânulos com revestimento entérico disponíveis para desenvolvimento de medicamentos no Brasil. Estes resultados foram condizentes com relatos anteriores de problemas de estabilidade e dissolução para omeprazol em diferentes países (EL-SAYED *et al.*, 2007; STORPIRTIS, RODRIGUES, 1998).

Dos seis lotes de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes avaliados, nenhum apresentou dissolução muito rápida semelhante ao medicamento considerado referência, o que compromete a equivalência dos medicamentos. Adicionalmente, observou-se grande variabilidade nos resultados de perfil de dissolução *in vitro* para o próprio medicamento Peprazol[®], principalmente nos primeiros tempos de coleta.

Uma vez que problemas no perfil de dissolução podem comprometer a biodisponibilidade dos fármacos a partir de diferentes formulações, os fabricantes testados não atendem às especificações necessárias para sua utilização no desenvolvimento de produto similar que será submetido a estudos de equivalência e biodisponibilidade relativa.

6 PERSPECTIVAS

Existem relatos descrevendo que a avaliação do perfil comparativo de cápsulas em meio tampão borato pH 8,0 (FARINHA *et al.*, 2000) e meios biorrelevantes (DRESSMAN *et al.*, 1998; HOUSHEH; BASHOUR; CHEHNA, 2011) poderiam fornecer uma simulação mais precisa dos perfis farmacocinéticos das formulações do que os meios descritos em compêndios farmacêuticos, possibilitando avaliar produtos potencialmente bioequivalentes com maior certeza. Desta forma, uma proposta futura seria avaliar o perfil de dissolução dos produtos nestes meios, a fim de fundamentar a escolha da matéria-prima mais adequada para submissão aos testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa.

Considerando-se que existem inúmeros estudos descrevendo problemas relacionados à estabilidade de formulações de omeprazol microgrânulos gastrorresistentes e que a estabilidade é parte importante do processo de desenvolvimento e registro de medicamentos similares e genéricos, as amostras com perfis de dissolução adequados serão submetidas a estudos de estabilidade acelerada prévios para avaliação de possíveis alterações nas propriedades farmacêuticas dos lotes quando expostas a condições críticas de temperatura e umidade.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; MARKOVIC, N.; GINIC-MARKOVIC, M.; MANGAN, M.; GLASS, B.D. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 48, n. 2, p. 356-360, 2008.

ALMEIDA, E.N. **Análise do trabalho de qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos na unidade farmanguinhos**. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANDERSSON, T.; ANDRÉN, K.; CEDERBERG, C.; LAGERSTRÖM, P.-O.; LUNDBORG, P.; SKANBERG, I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 5, p. 557-563, 1990.

BLUME, H.H., SCHUG, B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 117-121, 1999.

BRASIL. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de agosto de 2010.

BRASIL. Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pdf> Acesso em: 20 set. 2012.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: The Stationary Office, 2009.

CHING, M.S.; MIHALY, G.W.; ANGUS, P.W.; MORGAN, D.J.; DEVENISH-MEARES, S.; YEOMANS, N.D.; SMALLWOOD, R.A. Oral bioavailability of omeprazole before and after chronic therapy in patients with duodenal ulcer. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 166-170, 1991.

CHRZANOWSKI, F. Preformulation Considerations for Controlled Release Dosage Forms: Part II – Selected Candidate Support. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, 639-645, 2008.

DAHAN, A., MILLER, J.M., AMIDON, G.L. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS of the World's Top Oral Drugs. **The AAPS Journal**, v. II, n. 4, p. 740-746, 2009.

DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

EL-SAYED, A.; BORAIE, N.A.; ISMAIL, F.A.; EL-KHORDAGHI, L.K.; KHALIL, S.A. Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 13, n. 6, p.1427-1437, 2007.

FARINHA, A.; BICA, A.; PAIS, J.P; TOSCANO, M.C.; TAVARES, P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 4, p. 311-315, 1999.

FARINHA, A.; BICA, A.; MARTINS, J.M.; PAIS, J.P. Dissolution of omeprazole from delayed-release solid oral dosage forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 7, p. 785-790, 2000.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.A.; RIBEIRO, L.; TORRES-LABANDEIRA, J.J.; VEIGA, F.J. Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified beta-cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 2, p. 531-539, 2007.

FLACH, A.O.P., DALLA COSTA, T. Avaliação dos critérios de isenção de estudos de bioequivalência in vivo para medicamentos orais em formas farmacêuticas de liberação imediata. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 49-58, 1999.

FDA. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: FDA, 2000. 13 p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 16 de mar. de 2013.

FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. Rockville: FDA, 2003. 26 p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 16 de mar. de 2013.

GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Ed.). **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. 1647 p.

HASAN, A.; ABUL KALAM AZAD, M.; ULLAH, M.A.; MAHBUD LATIF, A.H.M.; HASNAT, A. Relative bioavailability and pharmacokinetic study of omeprazole 20 mg enteric-coated tablet in healthy Bangladeshi volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 3, p. 215-221, 2009.

HE, W.; FAN, L.; DU, Q.; XIANG, B.; LI, C.; BAI, M.; CHANG, Y.; CAO, D. Design and in Vitro/in Vivo Evaluation of Multi-layer Film Coated Pellets for Omeprazole. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 2, p.122-128, 2009.

HOUSHEH, S.; BASHOUR, G.; CHEHNA, M. F. Studying the release ratio os some PPI's in different biorelevant dissolution media. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p.174-180, 2011.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KRATZ, C.P.; MAYORGA, P.E.; PETROVICK, P.R. Formas farmacêuticas monolíticas como sistemas multiparticulados. **Caderno de Farmácia**, v. 17, n. 1, p. 19-26, 2001.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. 217 p. [Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo].

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

MARKOVIC, N.; AGOTONOVIC-KUSTRIN, S.; GLASS, B.; PRESTIDGE, C.A. Physical and thermal characterisation of chiral omeprazole sodium salts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 42, n. 1, p.25-31, 2006.

MOORE, T.; SMITH, A.; YE, W.; TOLER, D.Y.; WESTENBERGER, B.J.; LIONBERGER, R.; RAW, A.; YU, L.; BUHSE, L.F. Generic omeprazole delayed-release capsules: in vitro performance evaluations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35, n. 8, p. 917-921, 2009.

MURAKAMI, F.S.; LANG, K.L.; MENDES, C.; CRUZ, A.P.; CARVALHO FILHO, M.A.S.; SILVA, M.A.S. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 49, n. 1, p. 72-80, 2009.

PALUMMO, M.; CINGOLANI, A.; DALL, L.; VOLONTÉ, M.G. Stability of capsules containing omeprazole in enteric coated pellets. **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v. 139, n. 3, p.124-128, 2000.

PANDEY, V.P., PHANINDRUDU, A., MANAVALAN, R., LIVINGSTON, J. *In vitro* study on capsule formulations of omeprazole containing enteric coated granules. **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v. 141, n. 6, p.419-422, 2002.

RHIM, S. -Y.; PARK, Y.-S; LEE, M.-H; HWANG, K.-G; KIM, Y.-S; SHAW, L.M.; LEE, Y.-S.; KANG, J.-S. Pharmacokinetics and bioequivalence of 20 mg omeprazole capsule in 24 healthy Korean male volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 1, p. 23-29, 2009.

SCHALTENBRAND, R.; HUBER, R.; COTORACI, C.A.; MASCHER, H.; POTTHAST, H.; HOLE, U. Bioequivalence between omeprazole MUPS 20 mg as tablet and omeprazole MUPS 20 mg as tablet encapsulated in a hard gelatine capsule. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 10, p. 453-459, 2001.

SECEX. **Importações do interesse do setor Farmoquímico acima de US\$ 120.000 efetuadas durante o ano de 2012.** Disponível em: <<http://www.abiquifi.org.br/mercado/ESTATISTICAS%20DE%20IMP.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2013.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. *In Vitro* Evaluation of Dissolution Properties and Degradation Products of omeprazole in Enteric-Coated Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 11, p.1101-1107, 1998.

TÜRKOGLU, M.; VAROL, H.; ÇELIKOK, M.. Tableting and stability of enteric-coated omeprazole pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 2, p.279-286, 2004.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 36 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2013.

WHITE, C.M.; KALUS, J.S.; QUERCIA, R.; FORTIER, C.; PIOTROWSKI, A.; SOSTEK, M.B. Delivery of Esomeprazole Magnesium Enteric-Coated Pellets Through Small Caliber and Standard Nasogastric Tubes and Gastrostomy Tubes in Vitro. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 59, n. 21, p. 2085-2088, 2002.

YEOMANS, N.D.; TULASSAY, Z.; JUHASZ, L.; RACZ, I.; HOWARD, J.M.; VAN RENSBURG, C.J.C.; SWANNELL, A.J.; HAWKEY, C.J. A Comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 11, p. 719-726, 2004.