

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

Priscila Santana de Almeida

**ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA DE AMOXICILINA**

Rio de Janeiro

2020

Priscila Santana de Almeida

ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA DE AMOXICILINA

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutor: José Luiz Neves de Aguiar

Preceptores: André Colonese e Patrícia Condé de Lima

Rio de Janeiro

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Almeida, Priscila Santana de

ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA DE AMOXICILINA. / Priscila Santana de Almeida. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2020.

68 f. : fig. ; graf. ; tab.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

Tutor: José Luiz Neves de Aquiar.

Preceptor: Andre Colonese.

Preceptora: Patrícia Condé de Lima.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Perfil de Dissolução. 2. Equivalência Farmacêutica. 3. Amoxicilina.
I. Título.

COMPARATIVE STUDY OF THE DISSOLUTION PROFILE OF IMMEDIATE
AMOXICILLIN RELEASE CAPSULES.

Priscila Santana de Almeida

**ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS DE
LIBERAÇÃO IMEDIATA DE AMOXICILINA**

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em: ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

Lucia Helena Pinto Bastos (Doutora)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Mychelle Alves Monteiro(Doutora)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Lilian de Figueiredo Venâncio (Mestre)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais que me ajudaram a alcançar meus objetivos.

Aos meus professores que ao longo da minha formação acadêmica me fizeram ser a profissional que sou hoje.

Aos amigos e colegas que me apoiaram nos momentos difíceis e contribuíram para a realização desse trabalho, em especial Euclides Quintino da Silva Filho, Fernanda Arruda Nogueira Gomes da Silva e Francisco Pereira de Sousa.

A todos os profissionais do INCQS que me mostram que profissionais comprometidos fazem um SUS melhor e são uma inspiração pra mim, além da oportunidade de aprender com eles.

Ao CETEM (Centro de Tecnologia Mineral da UFRJ) que me auxiliou com análises de microscopia para o presente trabalho.

Só pode pesquisar aquele a quem a pesquisa
distrain. Ai daquele cientista que não tem o
sentido lúdico do trabalho científico.

Carlos Chagas Filho

RESUMO

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral podem apresentar problemas de biodisponibilidade, pois a dissolução pode representar uma etapa limitante no processo de absorção. Diversos fatores podem influenciar na dissolução como características físico-químicas da própria molécula, componentes da formulação e características fisiológicas dos pacientes. Considerando as formulações e características físicas, alguns medicamentos similares e os genéricos pretendem à intercambialidade com os medicamentos de referência registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e para isso devem atender a alguns requisitos das legislações vigentes. Análises de desempenho como perfil de dissolução são importantes para avaliar possíveis problemas das formulações e prevê seu comportamento *in vivo*. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o perfil de dissolução, teor, desintegração, morfologia e distribuição média de tamanho de partículas das formulações denominadas como referência, similar, genérico A, genérico B e genérico C. Foram analisados no total 5 medicamentos sendo 1 similar equivalente e 3 genéricos com seu desempenho comparado ao medicamento referência registrado na Anvisa. Foram utilizadas na metodologia as Farmacopeias Americana USP 41 e Brasileira 5ª edição e a RDC 31 de 2010 para analisar os resultados obtidos. Considerando os lotes dos medicamentos testados, no teor e desintegração todos cumpriram os requisitos esperados pelas farmacopeias. O medicamento denominado genérico B apresentou o melhor desempenho entre os demais no perfil de dissolução enquanto o genérico C foi o único que ficou fora dos parâmetros esperados para F1 (<15%) e F2 (>50%). Na morfologia e tamanho médio de partículas todos mostraram homogeneidade nos resultados. Concluímos que as diferenças entre as formulações podem ser devido à origem dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) ou principalmente aos excipientes distintos, mostrando a importância do planejamento da formulação e a preocupação com os componentes da fórmula que não possuem atividade farmacológica, mas que tem relação direta com o seu desempenho. As formulações similar, genérico A e genérico B podem ser sugeridos como equivalentes farmacêuticos e a maioria dos medicamentos analisados está de acordo com a legislação vigente, mostrando não só o empenho dos fabricantes em manter a qualidade dos produtos ofertados à população, mas a importância do monitoramento pós-registro por parte dos órgãos de fiscalização.

Palavras-chave: Equivalente Farmacêutico. Perfil de Dissolução. Biodisponibilidade. Intercambialidade.

ABSTRACT

Solid dosage forms for oral use may present bioavailability problems when dissolution represents a limiting step in the absorption process. Several factors may influence the physicochemical characteristics of the molecule itself, formulation components and physiological characteristics of patients. Considering the formulations and physical characteristics, some similar drugs and the generic ones intend to interchangeability with the reference drugs registered with the National Health Surveillance Agency (Anvisa) and for that they must meet some requirements of the current legislation. Performance analyzes such as dissolution profile are important to evaluate possible formulation problems and predict their behavior in vivo. The objective of the present work was to evaluate the dissolution profile, content, disintegration, morphology and average particle size distribution of the formulations named as reference, similar, generic A, generic B and generic C. A total of 5 drugs were analyzed, 1 being similar equivalent and 3 generics with their performance compared to the reference drug registered with Anvisa. The compendiums Americana USP 41 and Brasileira 5th edition and RDC 31 of 2010 were used in the methodology to analyze the results obtained. Considering the batches of drugs tested, in content and disintegration, all met the requirements expected by compendiums. The drug called generic B showed the best performance among the others in the dissolution profile while generic C was the only one that was outside the expected parameters for F1 (<15%) and F2 (> 50%). In morphology and average particle size, all showed homogeneity in the results. We conclude that the differences between the formulations may be due to the origin of the active pharmaceutical ingredients or mainly to the different excipients, showing the importance of the formulation planning and the concern with the components of the formula that do not have pharmacological activity, but which are related direct with your performance. Similar, generic A and generic B formulations can be suggested as pharmaceutical equivalents and most of the drugs analyzed are in accordance with current legislation, showing not only the manufacturers' commitment to maintaining the quality of the products offered to the population, but the importance of post-registration monitoring by inspection bodies.

Key-words: Pharmaceutical Equivalent. Dissolution Profile. Bioavailability. Interchangeable.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.....	16
Figura 2 - Caminho resumido percorrido pelo fármaco no organismo	23
Figura 3 - Sistema digestório e correspondentes valores de pH.....	24
Figura 4 - Forma farmacêutica	25
Figura 5 - Cápsula dura da esquerda para a direita tamanhos: 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 e 5	26
Figura 6 - Diagrama de fluxo de preparação de cápsulas.....	27
Figura 7 - Etapas de liberação do ativo farmacêutico da FFS de uso oral	28
Figura 8 - Aparato 1 - Cesta	29
Figura 9 - Aparato 2 - Pás.....	30
Figura 10 - Antibióticos inibidores de parede celular bacteriana.....	33
Figura 11 - Estrutura química da amoxicilina	34
Figura 12 - Biodisponibilidade amoxicilina X ampicilina	34
Figura 13 - Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Shimadzu	40
Figura 14 - Desintegrador Distek	41
Figura 15 - Dissolutor Hanson.....	42
Figura 16 - Microscópio Eletrônico de Varredura HITACHI	43
Figura 17 - Granulômetro a laser Mastersize	44
Figura 18 – Cromatograma do medicamento genérico A sobreposto a SQR.....	47
Figura 19 – Cromatograma do medicamento genérico B sobreposto a SQR.....	47
Figura 20 - Cromatograma do medicamento genérico C sobreposto a SQR.....	47
Figura 21 - Espectros da amoxicilina (medicamento genérico B) em diferentes concentrações (análise espectrofotométrica).....	50
Figura 22 - Microscopia Eletrônica de Varredura medicamento referência	60
Figura 23 – Microscopia Eletrônica de Varredura dos medicamentos teste	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de desintegração das cápsulas de amoxicilina	46
Tabela 2–Teor das cápsulas de amoxicilina	46
Tabela 3 - Excipientes das formulações testadas conforme informações da bula.....	48
Tabela 4- Porcentagem de dissolução média das cápsulas de amoxicilina	49
Tabela 5 – Valores de F1 e F2	50
Tabela 6 – Empresas que comercializam amoxicilina no Brasil	55
Tabela 7 - Distribuição do tamanho de partículas por MALVERN	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Similar	51
Gráfico 2 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico A	51
Gráfico 3 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico B.....	52
Gráfico 4- Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico C.....	52
Gráfico 5 - Percentual do faturamento e quantidade comercializada, por tipo de produto (ano 2017).....	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFS	Forma Farmacêutica Sólida
GEN A	Genérico A
GEN B	Genérico B
GEN C	Genérico C
CLAE-UV	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – Ultravioleta
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REF	Referência
RPM	Rotação por minuto
SIM	Similar
Sislab	Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SQR	Substância Química de Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
VISA	Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Revisão bibliográfica	14
1.1.1 Vigilância Sanitária.....	14
1.1.2 Medicamentos.....	17
1.1.3 Biofarmacotécnica e a biofarmácia no contexto das formas farmacêuticas sólidas.....	19
1.1.4 Cápsulas.....	25
1.1.5 Dissolução.....	27
1.1.6 Perfil de Dissolução.....	31
1.1.7 Amoxicilina.....	32
1.2 Justificativa	35
2 OBJETIVO	37
2.1 Objetivo geral	37
2.2 Objetivo específico	37
3 METODOLOGIA	38
3.1 Materiais	38
3.2 Métodos	39
3.2.1 Análise do teor.....	39
3.2.2 Análise de desintegração.....	40
3.2.3 Análise o perfil de dissolução.....	41
3.2.4 Análise da morfologia das partículas.....	42
3.2.5 Análise de distribuição do tamanho de partículas.....	43
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 Desintegração	45
4.2 Teor	46
4.3 Perfil	48
4.4 MEV e Distribuição de tamanho de partículas	59
5 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

Problemas na qualidade de medicamentos, alimentos e produtos para a saúde ofertados a população, resultando em mortes ou danos (GEMAL *et al.*, 2016), juntamente com a propagação de doenças transmissíveis nas cidades foram alguns fatores que desencadearam as atividades da vigilância sanitária (VISA) alertando para a necessidade de proteger a população de situações de risco à saúde (OLIVEIRA; CRUZ, 2015).

Os medicamentos estão no escopo da vigilância sanitária e apresentam extrema importância econômica e social. Devido sua importância, legislações da área, bem como a qualidade das informações divulgadas a população são bastante relevantes (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral, cápsulas e comprimidos, representam segundo dados da *Food and Drug Administration* (FDA), as formas mais comuns de apresentação (SHOHIN *et al.*, 2016). São preferíveis as demais formas farmacêuticas pela sua fácil administração, geralmente insípidos, seguros, disponível em diferentes dosagens e facilmente produzidos em escala industrial (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida envolve três etapas fundamentais: desintegração, desagregação e terminando com a dissolução, por esses motivos os medicamentos sólidos de uso oral são os que apresentam maiores chances de apresentar problemas de biodisponibilidade (CHORILLI *et al.*, 2010).

Em relação à biodisponibilidade as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, merecem atenção especial, uma vez que a etapa de dissolução no meio fisiológico é crucial para a liberação do ativo farmacológico da sua forma farmacêutica (CAIAFFA *et al.*, 2002).

Uma forma de avaliar a solubilidade, velocidade de dissolução e desempenho de um medicamento *in vitro* utilizando o teste de dissolução. O mesmo é importante durante o monitoramento dos processos de fabricação, no controle de qualidade e modificações pós-registro (ANAND *et al.*, 2011).

A análise do perfil de dissolução permite determinar a ordem da cinética do processo, quantidade de fármaco liberado nos tempos definidos, eficiência da dissolução bem como o desempenho das formas farmacêuticas sólidas de fabricantes distintos e fornecer parâmetros de correlação *in vitro/in vivo* (CAIAFFA *et al.*, 2002).

O perfil de dissolução está relacionado a estudos de equivalência farmacêutica de genéricos e similares ao seu respectivo medicamentos de referência, modificações pós-registro, isenção de dosagens menores e antecedentes aos estudos de biodisponibilidade

relativa/bioequivalência (JÚNIOR *et al.*, 2005; BORTOLUZI; LAPORTA, 2008; KÖHLER *et al.*, 2009; CHORILLI *et al.*, 2010; ANVISA, 2010; KELLERMANN; SANTOS; LAPORTA, 2017).

Comparação de perfis de dissolução é importante no controle de qualidade de formulações de medicamentos similares/genéricos em relação aos seus respectivos medicamentos de referência, detectar mudanças durante o estudo de estabilidade, identificar variações que possam comprometer o desempenho da formulação, além de detectar problemas de formulação antes de submeter a ensaios de biodisponibilidade (ANAND *et al.*, 2011).

Nesse contexto a VISA é uma ferramenta chave no processo de controle da qualidade dos produtos que tenham alguma ligação com a saúde e ofertados a população. Medicamentos com o princípio ativo amoxicilina estão presentes no SUS como componente básico da assistência farmacêutica e, portanto, analisar o desempenho de medicamentos usados como alternativas terapêuticas frente ao medicamento de referência registrado na Anvisa garante acesso a medicamentos de qualidade por toda a população independente da apresentação ser genérica ou similar (BRASIL, 2018).

1.1 Revisão bibliográfica

1.1.1 Vigilância Sanitária

Adulteração, falsificação e contaminação de medicamentos e alimentos, quantidade insuficiente de princípio ativo, leite adulterado, água com microcistina na hemodiálise, próteses contaminadas resultando em mortes ou outros danos à população (GEMAL *et al.*, 2016), além da propagação de doenças transmissíveis nos agrupamentos urbanos foram fatores críticos que desencadearam as atividades da VISA, ressaltando a necessidade de proteger a população de situações de risco à saúde (OLIVEIRA; CRUZ, 2015).

Historicamente no Brasil a base regulatória mais importante na VISA é a Lei 6.360 de 1976, ainda em vigor com atualizações e que aumentou o escopo dos produtos sujeitos a vigilância sanitária, quando comparada a Lei 5.991 de 1973. A mesma abordou mais detalhadamente tópicos referentes ao registro dos produtos, licenciamento/autorização de fabricantes de medicamentos e não só de empresas destinadas a comercialização ou manipulação. A importância de manter o controle inclusive durante o transporte, onde o mesmo deve ser capaz de assegurar as condições de pureza, segurança e eficácia do produto. Definiu condições e informações referentes à rotulagem, publicidade e embalagem, bem como

as penalidades e responsabilidades das esferas de governos no contexto da vigilância. Trouxe como um dos pontos importantes, o controle de qualidade e a necessidade de um departamento independente dentro das empresas que fosse responsável não só pelo produto acabado como por todo o processo produtivo (BRASIL, 1976).

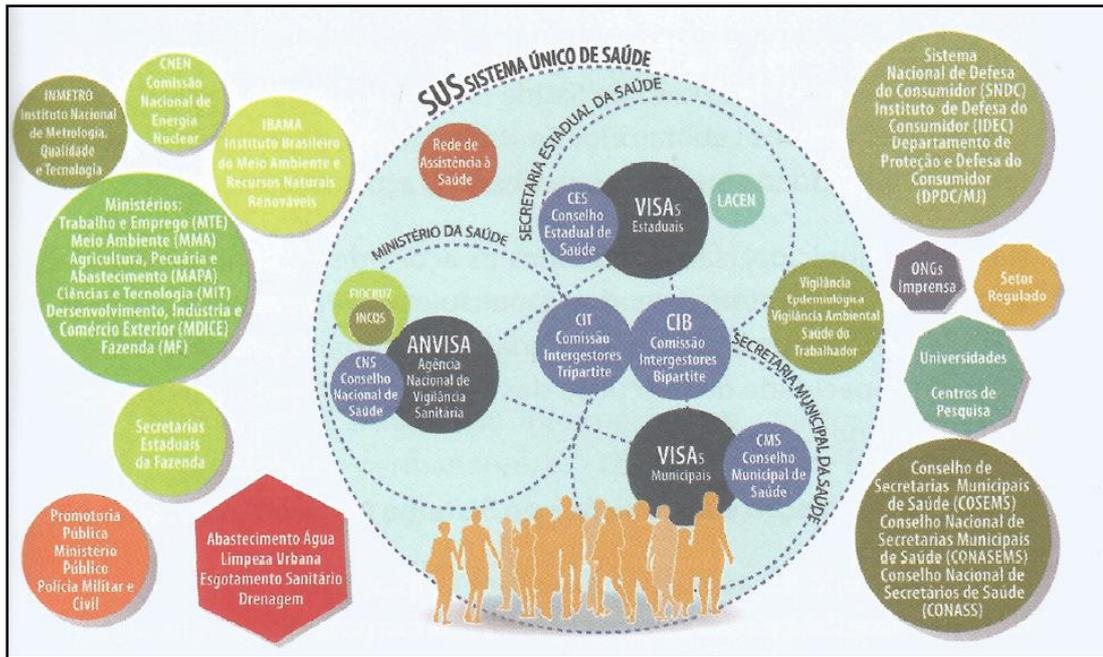
Outro ponto importante de destaque no histórico da VISA foi a criação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e a Anvisa, por meio da Lei nº 9.782 de 1999, como um contínuo avanço nos aspectos estruturais, organizacionais e legais envolvendo a VISA e sendo a Anvisa atualmente um órgão de grande importância regulatória juntamente com o Ministério da Saúde (BRASIL, 1999a).

A consolidação da vigilância sanitária foi importante porque veio para juntar estratégias institucionais, administrativas e sociais, integradas e orientadas por políticas públicas visando eliminar, diminuir ou prevenir riscos sanitários à saúde (OLIVEIRA; CRUZ, 2015), atuando de forma efetiva para garantir a qualidade de processos produtivos, consumo de bens e serviços (LOPES; DE SETA, 2017). Atualmente, após o Pacto pela Saúde em 2006 e dentro do contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a VISA é umas das partes fundamentais do projeto de vigilância em saúde (OLIVEIRA; CRUZ, 2015),

Desde 2004 o Brasil vem estruturando sua rede de laboratórios de saúde pública como fruto da crescente demanda e descentralização das ações de vigilância, além da necessidade constante de modernização mantendo sempre a confiabilidade na qualidade das análises. A Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária é uma das redes que compõem o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab) no ambiente da vigilância em saúde. Dentro dessa estrutura existem ainda as subdivisões nos níveis federais, estaduais e municipais, conforme Figura 1 (BRASIL, 2007).

Esses laboratórios identificam e propõem mecanismos de intervenção e controle junto aos órgãos reguladores e são representados no nível federal pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), estadual pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e municipais pelos Laboratórios Públicos Municipais (LOPES; DE SETA, 2017).

Figural - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária



Fonte: (GONDIM *et al.*, 2017).

No nível federal, o INCQS foi instituído em 1981 a partir da mudança de nome do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA) e a mudança de sua subordinação direta que passou a ser à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e não mais ao Ministério da Saúde (FIOCRUZ, 1981).

Cabe ressaltar que mesmo com uma evolução histórica e legal da VISA, do entendimento da importância das suas ações e das necessidades de métodos analíticos confiáveis para subsidiar suas ações, a criação do SNVS e da Anvisa em 1999 não fez com que o laboratório federal de vigilância sanitária fosse incorporado ao sistema diferentemente do que ocorreu em outros países (GEMAL *et al.*, 2016), passando a ser subordinado tecnicamente à Anvisa e administrativamente a Fiocruz em 2001 (BRASIL, 2001).

A importância do laboratório analítico dentro do SNVS é crucial, pois somente através da avaliação analítica de produtos, apoiam-se as ações fiscalizatórias, contribuindo na apuração de agravos à saúde e na investigação sobre desvio da qualidade de produtos. Após esse processo de análise é que efetivamente o processo administrativo sanitário pode ser instaurado pelos serviços responsáveis, tendo como consequência para o setor regulado a correção das irregularidades ou sanções e penalidades previstas em lei (LOPES; DE SETA, 2017).

Atualmente a contribuição do INCQS para o SNVS e a abrangência das suas atividades aumentou consideravelmente, desde atividades tecno-científicas como realizar

análises laboratoriais, desenvolvimento de metodologias, assessorar os laboratórios da rede, estabelecendo e distribuindo substâncias e microrganismo de referência, como também as atividades legais elaborando normas técnicas, emitindo pareceres, participando de discussões e na elaboração e aprimorando a legislação sanitária (INCQS, 2019a).

1.1.2 Medicamentos

Os medicamentos são atualmente uma inovação científica de extrema importância para a sociedade. Com aplicação cada vez maior de alta tecnologia (nanotecnologia, biotecnologia, recursos da farmacogenética) e que representam ganho de qualidade e em muitas vezes tempo de vida, devido ao grande número de doenças e procedimentos médicos em que podem ser utilizados e trazer a cura. Nesse contexto, devido sua importância econômica e para saúde, legislações que padronizem a produção e o controle de qualidade, bem como a qualidade das informações divulgadas dos mesmos, protocolos de pesquisa são pontos de preocupação constante (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Historicamente os anos 90 marcaram o estabelecimento da indústria farmacêutica no Brasil culminando ao final da década nas leis que instituíram como exemplos, a Anvisa (órgão regulamentador e fiscalizador), as leis orgânicas da saúde, política nacional de medicamentos e os genéricos. Iniciou-se um processo de reorganização das políticas públicas de saúde focando na efetiva participação do movimento sanitário nos diferentes níveis de atuação, apesar de existir conflitos de interesses entre o setor estatal e o privado, pois o medicamento é entendido na saúde pública como insumo básico e essencial as ações de saúde e não como bem de consumo que objetiva o lucro (KORNIS; BRAGA, 2008).

Dos anos 2000, avanços no campo regulatório dos medicamentos, para sedimentar sua relação com o SUS, estimular o comprometimento dos gestores, participação da sociedade e definição de diretrizes, desenvolvimento industrial e formação de recursos humanos qualificado, desenvolvimento tecnológico que atendesse aos interesses nacionais e as prioridades do SUS e a integração efetiva da assistência farmacêutica contribuíram para uma organização nacional dos medicamentos (KORNIS; BRAGA, 2008), mesmo assim ainda hoje apresenta lacunas importantes em sua produção interna e capacidade tecnológica, comprometendo a prestação de serviços com qualidade e baixo custo para o Ministério da Saúde (SHINZATO *et al.*, 2015).

Atualmente segundo as legislações vigentes podemos encontrar as seguintes definições para medicamentos: referência, genérico, similar, medicamento similar equivalente

ao medicamento de referência (similar intercambiável), medicamento novo e inovador. Anteriormente existia uma separação regulatória para medicamento referência, similar e genérico quanto as características particulares que identificavam cada um e os testes necessários para fins de registro, nessa RDC 200/2017 todos são colocados sob a ótica da mesma legislação padronizando testes e documentação para fins de registro e renovação (ANVISA, 2014, 2017).

Medicamento novo segundo a RDC 200/2017 é o medicamento que possui um insumo farmacêutico ativo novo no país, o inovador é definido por ser um medicamento que possua desenvolvimento de melhorias em um medicamento previamente registrado e o referência é um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e que eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente no ato do registro, podendo ser elegidos pela Anvisa para fins de intercambiabilidade (ANVISA, 2017).

Os genéricos são medicamentos similares aos de referência ou inovador, intercambiável, produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária, designado pela denominação comum brasileira ou denominação comum internacional e devidamente comprovada eficácia, segurança e qualidade. Por fim temos os similares que devem ser identificados pelo nome comercial ou marca, conter o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, podendo ser diferente no tamanho, forma, prazo de validade, embalagem, rotulagem e adjuvantes. Os similares intercambiáveis são caracterizados pelos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção analisados e aprovados pela Anvisa, bem como atualizados em uma lista da própria agência (BRASIL, 1999b; ANVISA, 2014).

Os genéricos foram implantados pela Lei 9.787 de 1999 e especificamente vieram com a proposta de estimular a concorrência, melhorar a qualidade de todos os medicamentos, redução de custos das terapias farmacológicas e facilitar o acesso os tratamentos terapêuticos principalmente por parte da população de baixa renda (ARAÚJO *et al.*, 2010).

Se no início dos anos 2000 houve um aumento rápido no campo regulatório, nos anos seguintes o objetivo era detalhar, aprimorar e harmonizar as mesmas. A RDC 135/2003 trouxe no regulamento técnico medidas antecedentes, documentação para fins de registro, bem como medidas pós-registro como alguns dos seus tópicos e a RDC 16/2007 relativa aos critérios para prescrição e condições para o farmacêutico realizar a intercambiabilidade na dispensação (ANVISA, 2003a, 2007; KORNIS; BRAGA, 2008).

Sobre as legislações pertinentes aos similares devem-se ressaltar as RDC 133 e 134 de 2003 que passaram a obrigar os fabricantes nas novas solicitações de registros e nas

renovações adequações, em longo prazo, referentes aos estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa ao medicamento de referência, anteriormente dispensados. A RDC 133/2003 foi revogada pela RDC 17/2007, porém ainda não existia a possibilidade legal da troca do medicamento referência pelo similar devido questionamentos sobre o desempenho das formulações e biodisponibilidade/bioequivalência (ANVISA, 2003b, 2003c).

Em 2014 com a RDC 58 surgiu essa possibilidade com os similares intercambiáveis, onde os mesmos podem ser trocados somente pelo seu referência definido pela Anvisa para o qual foi testado, mas não entre os outros medicamentos comercializados, outros similares e genéricos (ANVISA, 2014).

A Lei 13.235 de 2015 consolidou legalmente a obrigação dos medicamentos similares passarem pelos mesmos testes que os genéricos e a RDC 200/17 que juntou novos, similares e genéricos nas mesmas condições para submissão do registro (BRASL, 2015; ANVISA, 2017).

A crescente evolução na legislação dos medicamentos foi ocorrendo e cada vez mais estão se harmonizando para ter no mercado produtos comercializados que efetivamente tenham o mesmo padrão de qualidade, segurança no uso e eficácia no tratamento (ARAÚJO *et al.*, 2010).

1.1.3 Biofarmacotécnica e a biofarmácia no contexto das formas farmacêuticas sólidas

A área que estuda as relações físicas, químicas e biológicas aplicada a fármacos, formas farmacêuticas e atividade farmacológica é a biofarmácia (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). São fatores amplamente estudados durante fase de desenvolvimento de um medicamento visando uma formulação estável e com biodisponibilidade desejada para obtenção do objetivo terapêutico com segurança (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

O delineamento de uma forma farmacêutica necessita de conhecimentos físico, químicos e biológicos de todas as substâncias ativas bem como dos adjuvantes farmacêuticos utilizados. Ambos têm que ser compatíveis para que o medicamento seja seguro, eficaz e estável. Além disso, as formas farmacêuticas devem ser atrativas e de fácil administração permitindo melhor adesão do paciente ao tratamento (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Os fármacos podem ser administrados da forma líquida, sólida ou gasosa, cada uma apresentando suas vantagens e desvantagens e nesse contexto as sólidas são empregadas em maior proporção às demais devido principalmente a sua estabilidade, além disso, em

condições normais os compostos orgânicos formam principalmente moléculas no estado sólido (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Durante o desenvolvimento de uma forma farmacêutica considerações acerca da finalidade terapêutica, natureza da doença, modo de administração mais conveniente ou adequado, se o mecanismo deve ser local ou sistêmico, idade e estado do paciente devem ser consideradas (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

- Propriedades químicas – higroscopicidade, estrutura, forma e reatividade;
- Propriedades físicas – descrição física, tamanho da partícula, estrutura cristalina, ponto de fusão e solubilidade;
- Propriedades biológicas – capacidade do fármaco de atingir um sítio de ação e produzir resposta biológica.

A propriedade física do tamanho das partículas pode influenciar propriedades como velocidade de dissolução e sedimentação, biodisponibilidade, uniformidade de conteúdo, sabor, textura, cor e estabilidade da formulação (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Forma cristalina/amorfa e polimorfismo de uma substância apresentam diferentes propriedades físico-químicas como pureza, estrutura, ponto de fusão e solubilidade, sendo a amorfa mais solúvel que a apresentação cristalina. Alterações na cristalinidade podem interferir na biodisponibilidade e estabilidade do fármaco, além de influenciar na preparação da forma farmacêutica como fluxo e força de compressão (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Polimorfismo é a habilidade de um fármaco existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares. Além dos amorfos (estrutura desordenada sem cristalinidade definida) existem os solvatos e os hidratos que são conhecidos por apresentarem moléculas do solvente incorporado na estrutura, quando este é água são chamados de hidratos. Nesse contexto de cristalinidade existem também os anidros que são sólidos monocomponentes, ou seja, contém apenas um fármaco na estrutura cristalina e ausência de solvente na estrutura apresentando inclusive maior solubilidade que os hidratos (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Sob ponto de vista regulatório o IFA deve apresentar entre outros testes, testes específicos que elucidem as impurezas, estrutura com base na rota de síntese, potencial de isomerismo e presença de polimorfos para registro dos medicamentos novos, similares e genéricos, visto que pode afetar na qualidade (atividade da molécula e toxicidade) e

desempenho do produto final (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A solubilidade é importante, principalmente para fármacos que sejam administrados por via oral, pois para que o fármaco tenha atividade sistêmica, primeiro ele deve solubilizar nos fluidos biológicos. Modificações químicas como converter a um sal ou éster podem ser usadas aumentando assim a solubilidade aquosa do composto. Aumento da solubilidade também pode ser obtido pela redução do tamanho de partículas, aumentando assim a superfície de contato (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Variações de atividades biológicas podem ser decorrentes de fatores com diversas origens. Alterar a exposição do fármaco no organismo interfere, por exemplo, na velocidade de dissolução (tempo que o fármaco leva para se dissolver nos fluidos biológicos) e esta pode representar uma etapa limitante, principalmente para formar farmacêuticas sólidas de uso oral que necessitam dessa etapa para serem absorvidas. Quando essa etapa é limitante, qualquer fator que afete, influencia na intensidade, duração da resposta e biodisponibilidade global (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Conjuntamente com a etapa de dissolução/absorção, tem-se uma outra etapa relevante que é a distribuição. Essa atividade é diretamente ligada à permeabilidade ou passagem pelas membranas biológicas do fármaco em solução. As membranas agem como barreiras lipídicas e para o fármaco atravessar necessita de certo grau de lipofilicidade, bem como necessitava de certo grau de solubilidade em meio aquoso para dissolver e ser carregado através do sangue (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

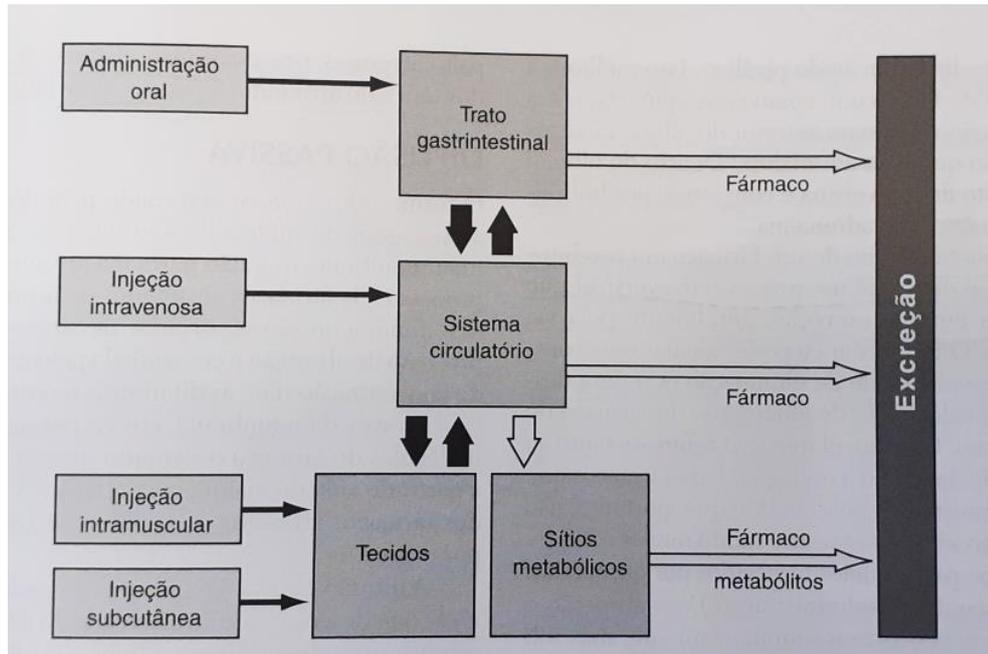
Alguns parâmetros importantes para avaliar a permeabilidade de um fármaco é o coeficiente de partição óleo-água, pois avalia a medida do caráter lipofílico de uma molécula, ou seja, sua preferência pela fase hidrofílica ou lipofílica e a constante de dissociação/pKa que avalia a extensão da dissociação ou ionização da substância ativa e que geralmente está associado ao pH do meio em que o fármaco se encontra (estômago, intestino ou sangue). Implicação importante, pois ácidos fracos tendem a acumular-se em compartimentos com pH relativamente alcalinos e as bases fracas em ambientes ácidos (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Conhecendo as características da molécula e as propriedades funcionais dos excipientes, alguns podem ser adicionados à formulação visando contribuir para a forma física, textura, fatores tecnológicos da produção, estabilidade, sabor e aparência. Segue alguns adjuvantes que contribuem no desempenho de formulações sólidas (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013):

- Agentes de encapsulação – empregado para formar invólucros visando encerrar um fármaco no seu interior (gelatina);
- Aglutinante – produzir adesão entre partículas do fármaco e outras substâncias destinados à compressão (carboximetilcelulose sódica, gelatina, povidona, amido pré-gelatinizado, etc);
- Desintegrantes – promove desagregação mais facilmente após administração, facilitar dissolução e dispersão. Se intumescem na presença de água e formam canalículo que facilitam a entrada de água (alginato de sódio, glicolato de amido sódico, etc);
- Deslizante – melhora propriedade de fluxo de mistura de pós (sílica coloidal, talco, amido de milho);
- Diluente – aumentar volume da formulação, material de enchimento inerte pra melhorar propriedades de fluxo e compressão (caulim, lactose, celulose microcristalina, amido, etc);
- Flavorizante, edulcorantes e corantes – modifica características organolépticas melhorando a aceitabilidade ao produto (dextrose, sacarina sódica, sorbitol, óleos, caramelo, etc);
- Lubrificantes – evitam aderência dos componentes da formulação nos equipamentos durante produção, melhora fricção. São substâncias hidrofóbicas que formam uma película entre as partículas (estearato de magnésio, cálcio e zinco, etc);
- Revestimentos – revestem os comprimidos para protegê-los (umidade ou oxidação), fornecer perfil de dissolução adequado ou finalidade estética, podendo ser de açúcar, filme ou entérico (glicose líquida, goma laca, hidroxipropilcelulose, etc).

A resposta a um medicamento decorre do fato de interações com macromoléculas/receptores e alterações nos processos biológicos. A magnitude da resposta tem ligação com alcançar concentrações adequadas no sítio de ação, que por sua vez tem ligação com a concentração da dose administrada, extensão da absorção, distribuição do mesmo no organismo e velocidade de eliminação, todos esses processos explicados pela farmacocinética e esquematizados resumidamente na Figura 2 (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

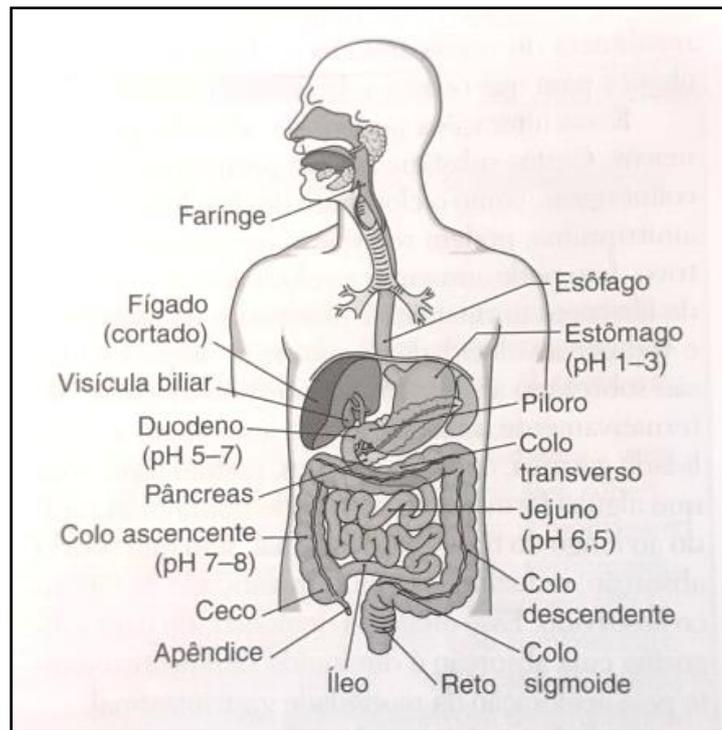
Figura 2 - Caminho resumido percorrido pelo fármaco no organismo



Fonte: (ALLEN JR *et al.*, 2013).

Considerando as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, a partir da sua administração uma parte é absorvida alcançando o sistema circulatório sendo distribuído para os fluidos corporais, tecidos e órgãos representado na Figura 3. Etapa que pode ser reversível e tende a estabelecer um equilíbrio entre as frações circulantes e presente nos compartimentos. Esse equilíbrio é impactado pela capacidade da molécula de deixar o sangue e alcançar as membranas biológicas, ligação da mesma às proteínas plasmáticas como albumina ou a sua capacidade de ionização. As membranas têm a característica de serem mais permeáveis a formas não ionizáveis e os diferentes pH que a molécula é submetida ao longo do processo tem influência significativa no grau de ionização e constante de dissociação do fármaco (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Figura 3 - Sistema digestório e correspondentes valores de pH



Fonte: (ALLEN JR *et al.*, 2013).

Fatores ligados ao fármaco, se pouco solúveis ou contidos em preparações farmacêuticas mal formuladas, podem ser absorvidos de forma incompleta, passar inalterado e até mesmo eliminados sem realizar sua atividade biológica. Já questões do paciente como tempo de esvaziamento gástrico, estado alimentado ou jejum, alterações na motilidade intestinal também podem ser relevantes na dissolução e absorção do medicamento (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Metabolismo ou biotransformação é a etapa onde substâncias para serem eliminadas do organismo devem passar para serem excretadas na maior parte das vezes pelos rins. Processo que tornam as substâncias mais hidrofílicas, ionizáveis, menos capazes de se ligar a proteínas plasmáticas e inativas do ponto de vista biológico. As quatro principais reações são oxidação, redução, hidrólise e conjugação. Vale ressaltar que existem casos que fármacos são desenhados para adquirirem atividade após o metabolismo, conhecidos como pró-fármacos e casos que o metabólito do fármaco ainda possui atividade biológica (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

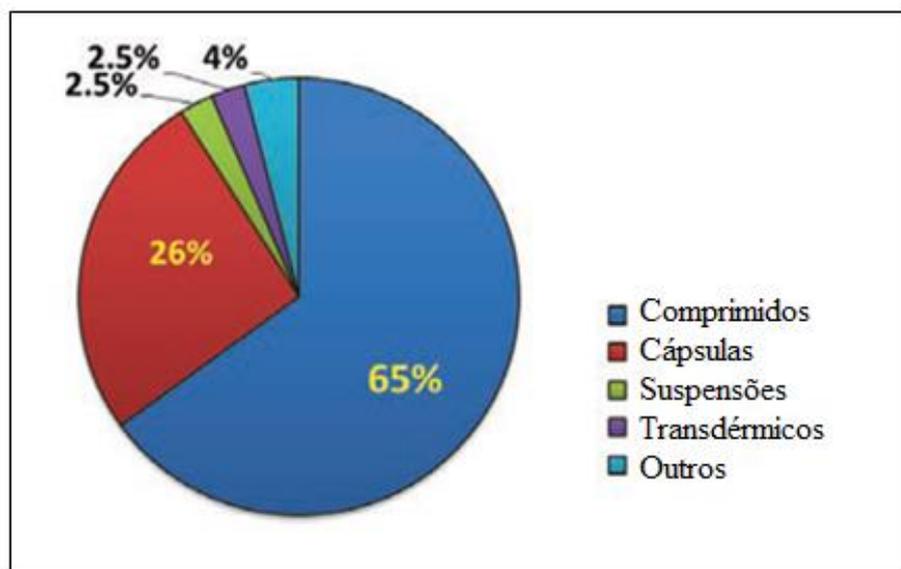
A última etapa, do ponto de vista da farmacocinética de um fármaco no organismo é a excreção, ou seja, quando o mesmo e seus metabólitos encerram sua atividade e são eliminados por várias rotas: urina, bile, suor, leite materno, pulmão como as mais comuns. Questões relacionadas ao paciente como taxa de filtração glomerular prejudicada ou

interrompida podem aumentar o tempo de exposição do organismo ao fármaco e seus metabólitos, mexendo com a meia-vida, esquema de dosagem e toxicidade por exemplo (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

1.1.4 Cápsulas

As formas farmacêuticas sólidas (FFS) cápsulas e comprimidos são as formas mais comuns de apresentação (Figura 4), em torno de 65 % para comprimidos (liberação imediata, liberação modificada, com revestimento, mastigáveis) e 26% para cápsulas (duras, moles, liberação modificada) (SHOHIN *et al.*, 2016).

Figura 4 - Forma farmacêutica



Fonte: (Adaptado SHOHIN *et al.*, 2016).

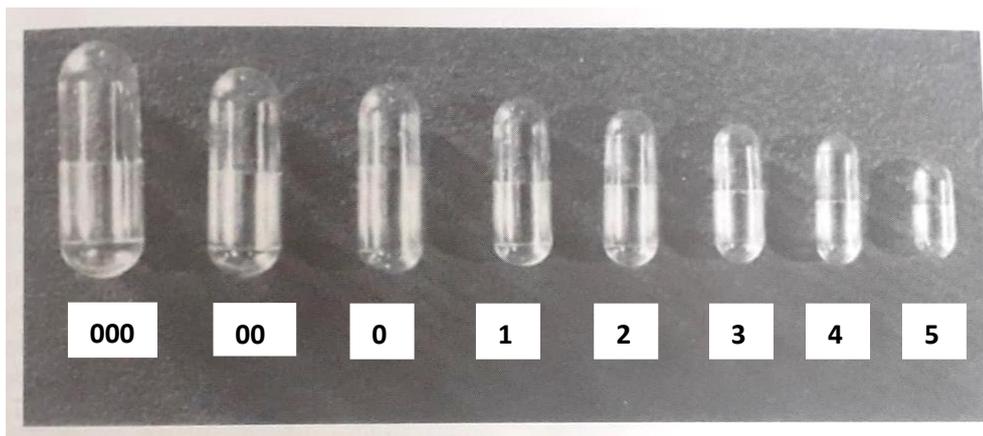
A liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica sólida envolve três etapas fundamentais: desintegração, desagregação e terminando com a dissolução, por esses motivos os medicamentos sólidos de uso oral são os que apresentam maiores chances de apresentar problemas de biodisponibilidade (CHORILLI *et al.*, 2010).

Mesmo com essas questões, as cápsulas e os comprimidos são preferíveis as demais formas farmacêuticas pela sua administração facilitada em pacientes que não tenham maiores complicações no processo de deglutição, são geralmente insípidos, fácil adesão do paciente, seguros, disponível para muitos fármacos e em diferentes dosagens, facilmente produzidos em escala industrial apresentando algumas vantagens (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

As cápsulas são FFS onde as substâncias ativas e/ou inertes são acondicionadas em um pequeno invólucro de gelatina podendo este ser mole ou duro. Cápsulas duras normalmente são compostas por gelatina, açúcar e água, podendo ainda conter corantes e opacificantes. A gelatina é obtida da hidrólise parcial do colágeno e por ser uma proteína é digerida por enzimas proteolíticas e posteriormente absorvida. É estável em ambientes com umidade controlada, solúvel em água quente e no suco gástrico tendo a característica de dissolver com rapidez liberando seu conteúdo (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Os invólucros de gelatina dura são os mais comuns e produzidos em vários comprimentos, diâmetros e capacidades mostrados na Figura 5. As cápsulas de gelatina dura podem variar do tamanho 000 com volume de 1,4 mL ao 5 com volume de 0,13 mL (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

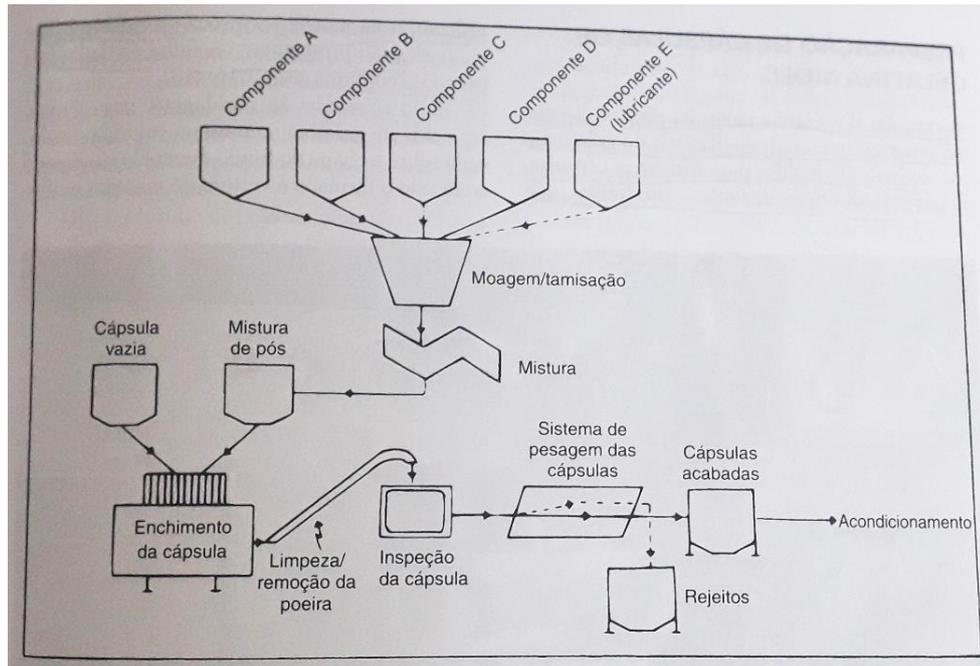
Figura 5 - Cápsula dura da esquerda para a direita tamanhos: 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 e 5



Fonte: (ALLEN JR *et al.*, 2013).

Um ponto importante durante a formulação é o cuidado na mistura dos pós ou grânulos antes do preenchimento das cápsulas (Figura 6). Deve ter especial importância principalmente se o fármaco for de baixa dosagem (hormônios), pois a falta de homogeneidade tem relação direta com a terapêutica esperada. Para obter essa distribuição uniforme (uniformidade de conteúdo) é importante que a densidade e o tamanho das partículas do fármaco e dos componentes não ativos (diluente, desintegrantes, lubrificantes ou tensoativos) sejam similares, pois pode inclusive afetar a biodisponibilidade do fármaco e serem responsáveis pelas diferenças de desempenho das formulações e efeito terapêutico entre dois medicamentos com o mesmo ativo farmacológico (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Figura 6 - Diagrama de fluxo de preparação de cápsulas



Fonte: (ALLEN JR *et al.*, 2013).

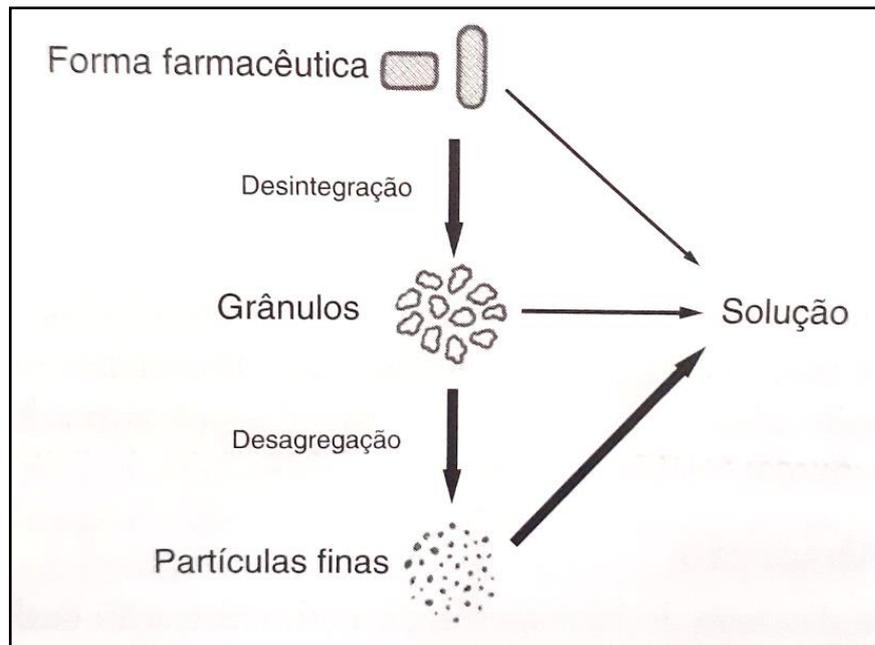
1.1.5 Dissolução

Os medicamentos possuem diversas formas de administração de acordo com características físico-químicas do IFA, local e finalidade de atuação, além de condições do próprio paciente. Medicamentos que possuem a via oral como forma de administração a muito tempo é uma das mais utilizadas devido a facilidade de administração, estabilidade e a grande capacidade absorptiva de tecidos como a mucosa intestinal (PRISTA; MORGADO; ALVES, 197-).

No contexto da biodisponibilidade as FFS de uso oral empregadas com a finalidade de obter ação sistêmica, merecem atenção especial, uma vez que a etapa de dissolução no meio fisiológico é crucial para a liberação do ativo farmacológico da sua forma farmacêutica afetando consequentemente a absorção, quanto desse fármaco se torna disponível no sítio de ação para realizar sua atividade terapêutica (CAIAFFA *et al.*, 2002).

Dissolução é então o processo que uma substância sólida entra em solução (STORPIRTIS *et al.*, 2009) e para isso, as etapas fundamentais de uma FFS é a desintegração, desagregação e dissolução (Figura 7) e estas podem ser afetadas por características intrínsecas do fármaco, excipientes usados na formulação e técnicas empregadas durante a fabricação (STORPIRTIS *et al.*, 2009; CHORILLI *et al.*, 2010).

Figura 7 - Etapas de liberação do ativo farmacêutico da FFS de uso oral



Fonte: (ALLEN JR *et al.*, 2013).

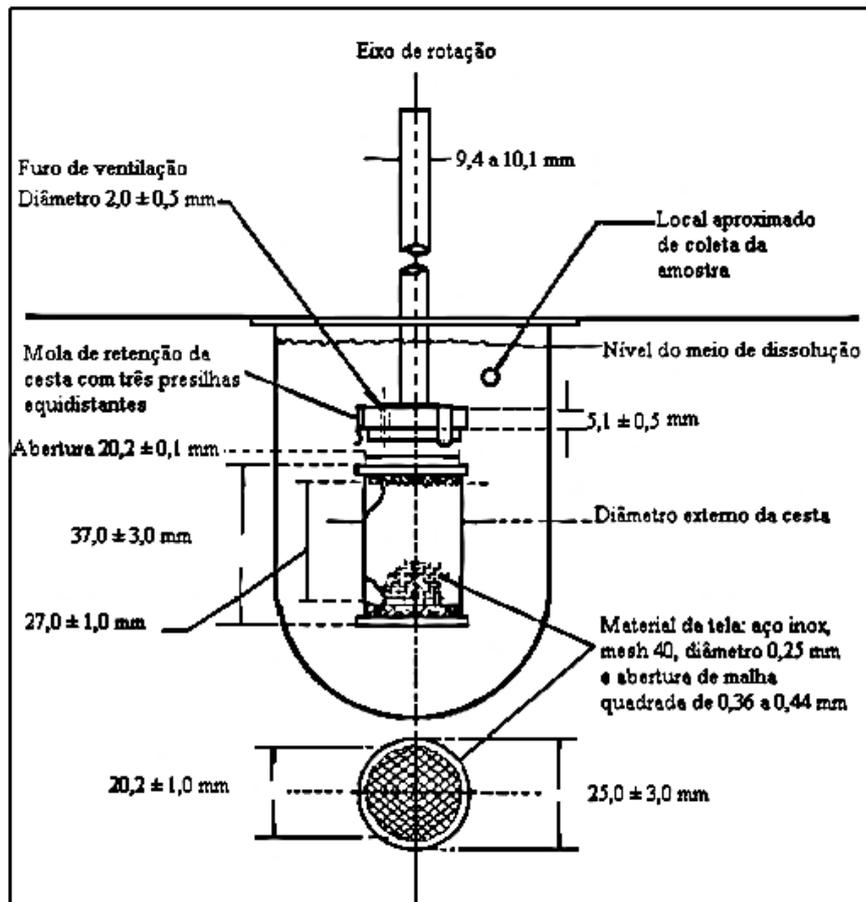
Uma forma de avaliar a solubilidade, velocidade de dissolução e desempenho de um medicamento *in vitro* é através do teste de dissolução. O mesmo é importante durante o monitoramento dos processos de fabricação, no controle de qualidade e modificações pós-registro (ANAND *et al.*, 2011).

Nas monografias presentes nos compêndios oficiais estão as especificações que os medicamentos devem apresentar. Para dissolução, descreve os meios que devem ser utilizados, tempo de análise, concentração mínima que deve ser encontrada dissolvida no meio em tempo máximo (critérios de aprovação), bem como rotação que deve ser empregada, temperatura, aparato e forma de quantificação (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019; THE UNITED, 2018).

- Aparato 1 – Cestas
- Aparato 2 – Pás
- Aparato 3 – Cilindro Recíprocos
- Aparato 4 – Célula de Fluxo
- Aparato 5 – Pá sobre disco
- Aparato 6 – Cilindro
- Aparato 7 – Suporte Recíproco

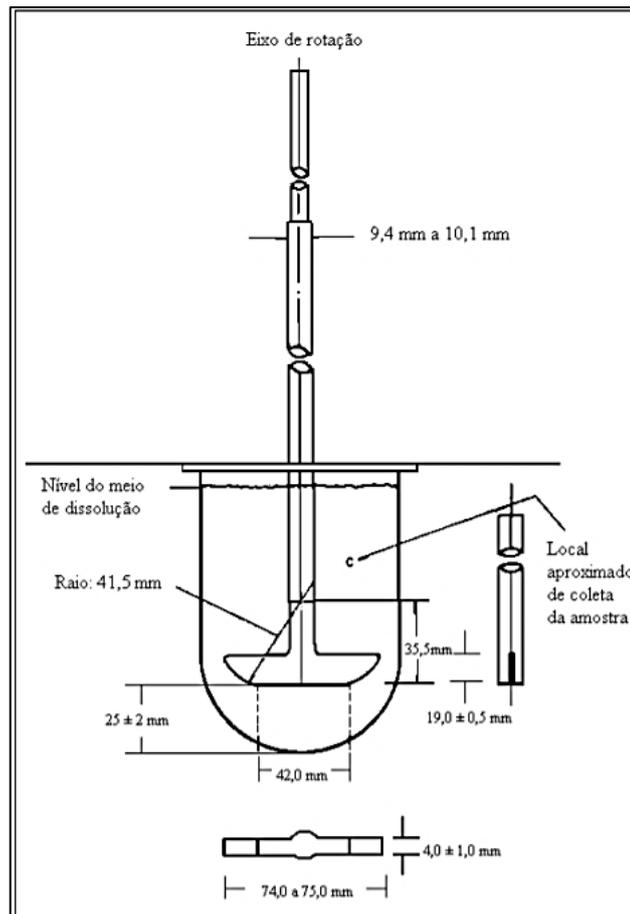
Segundo a farmacopeia americana (USP) existem 7 tipos de aparatos oficiais que podem ser utilizados para esse tipo de análise conforme as características de cada produto (THE UNITED, 2018), especificamente para análise de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata. Segundo a Farmacopeia Brasileira, os aparatos 1 (Figura 8) e o 2 (Figura 9) são os mais comumente utilizados nas análises de rotina (FARMACOPEIA, 2019; SHOHIN *et al.*, 2016):

Figura 8 - Aparato 1 - Cesta



Fonte: (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Figura 9 - Aparato 2 - Pás



Fonte: (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Um método de dissolução de maneira geral deve, ser suficientemente robusto e reproduzível na rotina do laboratório, exato, ter a capacidade de ser transferido entre laboratórios e ter um adequado poder discriminatório para que seja possível observar qualquer mudança que possa afetar o desempenho do produto *in vivo* (ANAND *et al.*, 2011). Diferenças como mudança na formulação, processo de fabricação (granulação, moagem, revestimento, secagem, etc.), tamanho de partículas, polimorfos, estados de hidratação, entre outros, são características que devem ser percebidas pelo teste (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Quanto aos meios utilizados no teste podem ser desde água, soluções tampões com diferentes pH e soluções com adição de surfactante, solventes orgânicos ou enzimas quando necessário. Pontos importantes que devem ser observados é a compatibilidade do meio com o pH fisiológico (monitorização), para que seus resultados sejam biorrelevantes (SHOHIN *et al.*, 2016) e a presença de gases dissolvidos no solvente utilizado, que tendem a produzir bolhas e são fatores de turbulência, podem propiciar flutuação das partículas ou aderência às parede/componentes do dissolutor, atuando como barreira e impedindo o contato com o solvente (PIETROLUONGO, 2005).

Os volumes dos meios utilizados para preencher as cubas de forma geral variam de 500 – 1000 mL, sendo mais comum de 900 mL, utilizado em 56% dos casos. A diminuição do volume utilizado normalmente está relacionado a necessidade de aumentar a sensibilidade da determinação quantitativa do método e obter perfis de dissolução de produtos com doses mais baixas (SHOHIN *et al.*, 2016).

Bem como o volume, pH e presença de gases, a temperatura também é um fator extrínseco que pode afetar no processo de dissolução (PIETROLUONGO, 2005). Normalmente é utilizada, durante o ensaio, a temperatura de $(37\pm 0,5)$ °C, próxima a temperatura corporal, porém deve se levar em consideração o local onde será administrado o medicamento para adequar as condições do teste (SHOHIN *et al.*, 2016).

1.1.6 Perfil de Dissolução

O teste de dissolução tem sua importância no controle de qualidade devido a importância de avaliar o impacto de fatores que interferem na dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica e a possibilidade de poder modifica-las, além de prevê comportamento *in vivo* (NERY *et al.*, 2007; CHORILLI *et al.*, 2010). Se a velocidade de dissolução for inferior a de absorção, a liberação passa a ser um fator limitante modificando inclusive a cinética de biodisponibilidade (KÖHLER *et al.*, 2009).

Existem três categorias de ensaios de dissolução para FFS de liberação imediata: ensaio de ponto único, muito comum nas monografias das farmacopeias, ensaio de dissolução de dois pontos e o perfil de dissolução. No último caso, porcentagens de ativo dissolvidos no meio, em diferentes tempos fornecem informações mais robustas sobre a formulação testada (CHORILLI *et al.*, 2010).

A análise do perfil de dissolução permite determinar a ordem da cinética do processo, quantidade de fármaco liberado nos tempos definidos, eficiência da dissolução bem como o desempenho das formas farmacêuticas sólidas de fabricantes distintos e fornecer parâmetros de correlação *in vitro/in vivo* (CAIAFFA *et al.*, 2002).

O equipamento utilizado é o mesmo do teste de dissolução (dissolutor) que basicamente consiste em um sistema de 3 componentes: um banho termostatizado onde as cubas, que devem ser de material inerte e transparente, são colocadas; hastes de aço inoxidável que promove a agitação do meio de maneira contínua e controlada; motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação conforme especificado na monografia individual de cada medicamento. A qualificação de um equipamento desse tipo é importante, pois não

podem existir vibrações ou outra condição que afete a hidrodinâmica do sistema, pois pode afetar no resultado final das análises (FARMACOPEIA, 2019).

Ainda sobre a dissolução, ela é considerada um teste de desempenho, logo precisa passar pelo processo de validação, pois existe a necessidade de que alguns parâmetros sejam testados e verificados em relação a sua eficiência analítica como: especificidade, linearidade, exatidão, precisão e robustez. A etapa da amostragem se automatizada também deve ser validada, o processo de limpeza do equipamento, bem como o uso de filtros ou âncoras e o processo de deaeração do solvente garantindo que os resultados obtidos representam a realidade ou não sofrem nenhuma influência externa significativa (STORPIRTIS *et al.*, 2009).

Atualmente o perfil de dissolução está muito atrelado a estudos de equivalência farmacêutica de genéricos e similares ao seu respectivo medicamentos de referência, modificações pós registro, isenção de dosagens menores e antecedentes aos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (JÚNIOR *et al.*, 2005; BORTOLUZI; LAPORTA, 2008; KÖHLER *et al.*, 2009; CHORILLI *et al.*, 2010; ANVISA, 2010; KELLERMANN; SANTOS; LAPORTA, 2017). Deve-se ressaltar que formas farmacêuticas como pós, granulados, efervescentes, semissólidos (exceto supositório), sprays ou aerossóis nasais e pulmonares, gases ou líquidos (exceto suspensões) são liberados do perfil de dissolução, no registro ou pós registro, por não trazer alguma informação relevante, uma vez que ou já estão em solução, ou serão reconstituídos em solução para administração, assim os parâmetros físico-químicos são mais apropriados para avaliar a qualidade do produto (STORPIRTIS *et al.*, 2009; ANVISA, 2010).

No Brasil, as diretrizes para realização de teste de equivalência farmacêutica bem como de perfil de dissolução estão contempladas na RDC 31 de 11 de agosto 2010. Ela define condições para realização, critérios de aceitação e método modelo independente simples, quando aplicável, para análise dos resultados dos perfis. Segundo a legislação o valor encontrado no teste é expresso em porcentagem de princípio ativo dissolvido, deve-se empregar 12 unidades de cada medicamento testado, ter no mínimo 5 pontos de coleta ou representativo, mesmas condições de análise e usar os fatores F1 e F2 para avaliar os resultados (ANVISA, 2010).

1.1.7 Amoxicilina

Desde a descoberta da penicilina em 1928 por Alexander Fleming, muitos antibióticos foram desenvolvidos ou descobertos, com diferentes mecanismos de ação, diferentes

espectros, trazendo a cura para muitas doenças infecciosas e hoje é impensável a medicina sem eles. As penicilinas pertencem a uma classe extremamente eficaz (bactericida), que atua inibindo na célula bacteriana, a enzima de transpeptidação responsável pela ligação cruzada das cadeias peptídicas ligadas ao esqueleto de peptidoglicana da parede celular (RANG *et al.*, 2016). Interfere na terceira e última etapa da síntese da parede celular bacteriana e como desfecho final provoca desequilíbrio osmótico, devido a formação defeituosa da parede celular e ativação de autolisinas (RAO; KAUR; NANDA, 2011).

A primeira geração (benzilpenicilina e fenoximetilpenicilina), ainda utilizada na clínica, trata infecções como meningite, endocardite, infecções em tecidos moles entre outras enfermidades. A grande questão com elas era a pouca absorção gastrointestinal e a susceptibilidade a penicilinases (beta-lactamases). Por conta disso, outras semissintéticas foram desenvolvidas buscando melhorar a resistência, espectro de ação e a estabilidade em ácido a partir de modificações nas cadeias laterais, listadas na Figura 10 (RANG *et al.*, 2016).

Figura 10 - Antibióticos inibidores de parede celular bacteriana

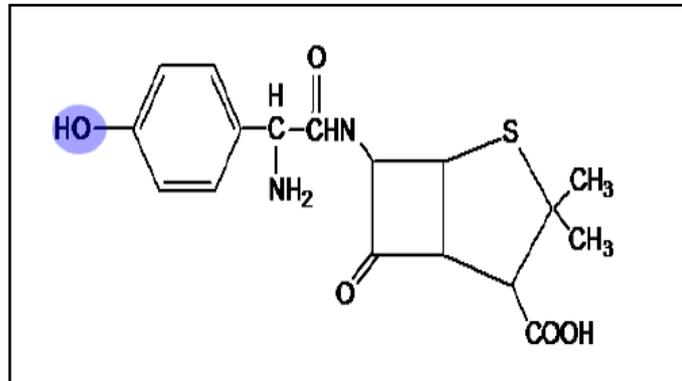
Família/classe	Exemplos	Principal microrganismo	Principal alvo celular
Sulfonamidas	Sulfadiazina, sulfametoxazol trimetoprima	<i>T. gondii</i> , <i>P. jirovecii</i>	Síntese ou ação do folato bacteriano
β -Lactâmicos			
Penicilinas	Benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina	Para tudo, principalmente spp. gram-positivas; algumas spp. gram-negativas	Síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana
<i>Resistente a penicilinases</i>	Flucloxacilina, temocilina	Utilizadas para tratar infecções estafilocócicas	
<i>Penicilinas de amplo espectro</i>	Amoxicilina, ampicilina	Uma grande variedade de spp. gram-positivas e gram-negativas	
<i>Penicilinas antipseudomonas</i>	Piperacilina, ticarcilina	spp. gram-negativas selecionadas, especialmente a <i>P. aeruginosa</i>	
<i>Mecilinans</i>	Pivmecilinam	Principalmente spp. de gram-negativas	
Cefalosporinas	Cefalcor, cefadroxila, cefalexina, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, cefradina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima	Ampla espectro de ação sobre spp. gram-positivas e gram-negativas	
Carbapenêns e monobactâmicos	Ertapenem, impenem, meropenem	Principalmente spp. gram-positivas e gram-negativas	
	Aztreonam	Bacilos gram-negativos	
Glicopeptídeos	Vancomicina, teicoplanina (daptomicina)	spp. gram-positivas	

Fonte: (Rang *et al.*, 2016).

A amoxicilina é uma penicilina semissintética oral, uma aminopenicilina considerada de amplo espectro que foi introduzida no mercado na década de 70 com estrutura representada na Figura 11. Estruturalmente é similar a ampicilina tendo como única diferença a hidroxilação da cadeia lateral do fenil (HANDSFIELD *et al.*, 1973). Quimicamente a

estabilidade ácida da amoxicilina é conferida pela adição de um grupo retirador de elétron na posição 6 tornando o oxigênio da amida menos nucleofílico (RAO; KAUR; NANDA, 2011).

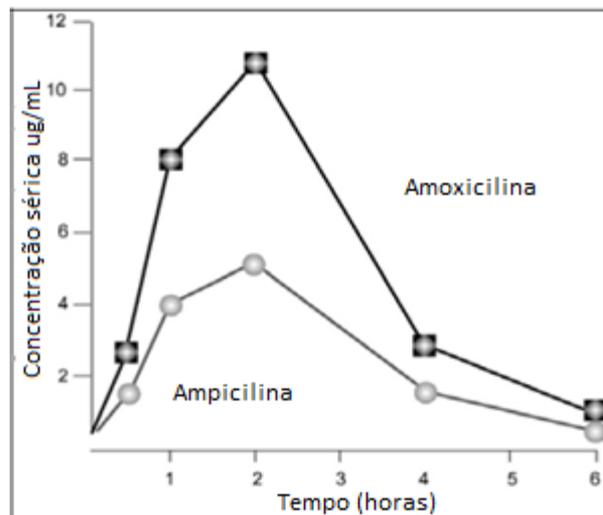
Figura 11 - Estrutura química da amoxicilina



Fonte: (RAO *et al.*, 2011).

Em relação à farmacocinética é mais bem absorvida pela via oral que a ampilina e conseqüentemente alcança maior biodisponibilidade (70-90%), Figura 12. Além disso, excreção predominantemente renal (>80%) por secreção tubular, com cerca de 50-70% na forma inalterada, sendo útil no tratamento de bacteriúria (HANDSFIELD *et al.*, 1973; RAO; KAUR; NANDA, 2011; RANG *et al.*, 2016).

Figura 12 - Biodisponibilidade amoxicilina X ampilina



Fonte: (RAO *et al.*, 2011).

Quando introduzida no mercado apresentou atividade contra culturas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* e *Enterobacter* (HANDSFIELD *et al.*, 1973). Hoje é indicada no tratamento e prevenção de infecções do trato respiratório superior e inferior,

gonorreia, infecções orais, amidalite, otite média, sinusite, infecção de tecido mole e pele, infecções do trato urogenital, infecção biliar, profilaxia para endocardite e como parte do tratamento de infecções por *H. pylori* (RANG *et al.*, 2016; THAMBAVITA *et al.*, 2017; ANVISA, 2019a).

Os efeitos colaterais mais comuns incluem os gastrointestinais por causar alteração na flora bacteriana intestinal e reações de hipersensibilidade causadas por produtos de degradação da penicilina que podem se tornar antigênicos (RANG *et al.*, 2016). Pode apresentar ainda toxicidade renal, hematológica e neurotoxicidade (ANVISA, 2019a).

1.2 Justificativa

Formas farmacêuticas sólidas de uso oral de liberação imediata ou modificada são as que podem apresentar maior chance de problemas em relação à biodisponibilidade, levando em conta que para sua eficácia, primeiramente deve haver a liberação do ativo farmacológico através da desintegração, da desagregação e da dissolução no fluido biológico para então a sua absorção (CHORILLI *et al.*, 2010).

Formas de avaliar o desempenho das formulações, mas, principalmente, prever o seu comportamento *in vivo* de maneira adequada e semelhante ao ambiente fisiológico gastrointestinal humano são de extrema importância durante o desenvolvimento e o controle de qualidade dos produtos que são comercializados (KLEIN, 2010).

Comparação de perfis de dissolução é importante para evitar que todas as dosagens de um mesmo produto sejam submetidas a estudos de bioequivalência, observar semelhanças ou diferenças entre formulações de medicamentos similares/genéricos com seus respectivos medicamentos de referência, detectar mudanças durante o estudo de estabilidade, identificar variações que possam comprometer o desempenho da formulação, além de detectar problemas de formulação antes de submeter ao ensaios de biodisponibilidade (ANAND *et al.*, 2011). Outra importância do perfil de dissolução, é que este contribui durante a etapa de análise de equivalência farmacêutica para o registro do mesmo perante a Anvisa e o monitoramento da qualidade inclusive no pós-registro (ANVISA, 2019b).

Nesse contexto, o INCQS como laboratório oficial no âmbito federal, do sistema de vigilância sanitária, tem como algumas atividades desenvolvidas pela instituição: avaliar tecnicamente e emitir pareceres sobre requerimento de registro de produtos para o Ministério da Saúde, inspecionar/avaliar indústrias e laboratórios em conjunto com a Anvisa, as

Vigilâncias Sanitárias Estaduais/Municipais e o Inmetro por meio de análises: fiscais, prévia, de controle, orientação e especial (proficiência, estudos colaborativos, estabelecimento de material de referência). Além de desenvolver, adequar ou implantar metodologias analíticas aplicadas à verificação da qualidade de produtos ligados de alguma forma a saúde e, portanto, sujeitos à vigilância sanitária (INCQS, 2019a; 2019b).

Considerando então a capacidade analítica do instituto e a importância dos medicamentos para o SUS e para os pacientes que dele dependem, a possibilidade de inequivalência farmacêutica, devido à existência no mercado de diferentes fabricantes produzindo medicamentos genéricos e similares com diferentes formulações e que estão disponíveis para uso da população é importante que seja feito o monitoramento da qualidade dos produtos comercializados e a sua conformidade com as legislações.

Nesse contexto a vigilância sanitária é uma ferramenta chave no processo de controle da qualidade dos produtos que tenham alguma ligação com a saúde e são ofertados a população, justificando a escolha de avaliar o perfil de dissolução de alguns medicamentos com o princípio ativo amoxicilina na apresentação de cápsula dura e observar o desempenho frente ao medicamento de referência registrado na Anvisa.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Comparar o perfil de dissolução de cápsulas de liberação imediata de amoxicilina tri-hidratada nas apresentações referência, genérico e similares.

2.2 Objetivo específico

- Dosar o teor das cápsulas de amoxicilina tri-hidratada;
- Analisar o tempo de desintegração das cápsulas;
- Estabelecer o perfil de dissolução de cápsulas de amoxicilina 500 mg genérico e similar em relação ao medicamento referência comercializado;
- Avaliar a distribuição média do tamanho das partículas e a morfologia.

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

- Acetonitrila HPCL Merck Lote: I828030;
- Água ultrapura;
- Amoxicilina Tri-Hidratada Substância Química de Referência - Farmacopeia Brasileira Lote: 3022;
- Balança Analítica de Precisão Mettler Toledo Modelo: AX205;
- Balança Semi Analítica Mark 3100;
- Balões volumétricos diversas capacidades;
- Becker diversas capacidades;
- Bomba de vácuo Marconi;
- Coluna Cromatográfica LiChroCART LiChrosfer C18 (250 mm X 4 mm X 10 μ m);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Shimadzu (Controlador de Sistema SCL-10Avp, Injetor automático SIL20A, Detector UV-Visível SPD-10AVvp, Detector de Fluorescência RF-10Ax1, Bomba LC 10ADvp, Válvulas FCV-10ALvp, Degaseificador DGU-14A);
- Cronômetro Technos MEC-Q;
- Desintegrador Distek Modelo 3100;
- Dissolutor Hanson SR8 Plus;
- Equipamento purificador de água ultrapura Mili Q® Integral 10 Milipore;
- Espectrofotômetro UV- Visível VARIAN Modelo:Cary 50Conc;
- Filtros de seringa Milipore Millex-HV hidrofílica PVDF 0,45 μ m;
- Fosfato de potássio monobásico, Cristal J.T. Backer Lote: T16C16;
- Hidróxido de potássio Merck Lote: B1299933;
- Granulômetro a laser Mastersize 2000 Malvern;
- Medicamento Referência Amoxicilina 500 mg;
- Medicamento Similar Amoxicilina 500 mg;
- Medicamento Genérico (A) Amoxicilina 500 mg (GEN A);
- Medicamento Genérico (B) Amoxicilina 500 mg (GEN B);
- Medicamento Genérico (C) Amoxicilina 500 mg (GEN C);
- Microscópio Eletrônico de Varredura HITACHI TM3030 Plus;

- Placa de aquecimento e agitação magnética Nova Técnica Modelo: NT 103;
- Seringas de vidro 20 mL;
- Sistema de filtração sob vácuo do próprio laboratório;
- Ultrassom Branson 8510;
- Ultrassom Branson 2510;

3.2 Métodos

3.2.1 Análise do teor

A análise do teor das cápsulas foi feita conforme descrito na monografia do medicamento encontrada na *United States Pharmacopeia* 41 NF 36 (2018). O conteúdo de 20 cápsulas foi homogeneizado e pesado em quadruplicata uma massa correspondente a 200 mg do ativo farmacológico. Essa massa foi diluída e avolumada em um balão de 200 mL com tampão fosfato (pH = $5 \pm 0,1$). O mesmo procedimento foi feito com a substância química de referência (SQR), onde foi preparada uma solução na concentração de 1,2 mg/mL no mesmo tampão. A análise quantitativa foi feita por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – Ultravioleta (CLAE-UV) (Figura 13) sob as seguintes condições: coluna Lichropher C18 (4 mm x 25 cm x 10 μ m), fase móvel A (Acetonitrila), fase móvel B (tampão fosfato) (1:24), fluxo 1,5 mL/min, volume de injeção 10 μ L, comprimento de onda 230 nm e tempo de corrida 7 minutos. A aquisição de dados foi feita através do software LabSolutions e a análise dos resultados foi realizada comparando o valor obtido do medicamento com o da SQR, resultados expressos em porcentagem e avaliado de acordo com o valor de referência.

Figura 13 - Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Shimadzu



Fonte: (Da autora, 2019)

3.2.2 Análise de desintegração

O teste de desintegração foi realizado conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010), até então a versão mais recente. Foram colocadas no aparelho de desintegração Distek 3100 (Figura 14), 6 (seis) unidade de cada lote, que foram então submetidos à imersão (30 vezes por minuto) em cesta com água ultrapura a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Ao final do teste (45 minutos) ou observação visual de que todas as unidades estavam completamente desintegradas ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole das mesmas, o teste foi interrompido e marcado o tempo final da análise.

Figura 14 - Desintegrador Distek



Fonte: (Da autora, 2019)

3.2.3 Análise do perfil de dissolução

O perfil de dissolução foi estabelecido e analisado conforme condições descritas na RDC 31/2010 e monografia do medicamento na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010). O meio utilizado foi preparado segundo especificações descritas no capítulo de métodos gerais da *United States Pharmacopeia* 41 NF 36 (2018). O meio foi aquecido a $(43 \pm 2) ^\circ\text{C}$, em quantidade de água ultrapura adequada para preencher as 6 (seis) cubas com volume de 900 mL cada, em Erlenmeyer sob agitação. Posteriormente filtrada a vácuo com um filtro de seringa PVDF de porosidade $0,45 \mu\text{m}$, através de um copo de vidro filtrante acoplado a um dispositivo que permitiu agitação durante o processo. Ao final do processo selou o filtro para manter a condição de vácuo por aproximadamente mais 5 minutos antes de transferir o meio para às cubas. Foram analisadas 12 (doze) unidades no total de cada lote, no dissolutor (Figura 15), em 900 mL de meio (água ultrapura) a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, aparato 1 (cestas) e rotação de 100 rotações por minuto (RPM). As coletas foram realizadas nos tempos de 4 min, 8 min, 12

min, 25 min, 45 min e 90 min previamente estabelecidos. Alíquotas de 15 mL eram retiradas nos tempos especificados e filtradas (filtro de seringa PVDF 0,45 μ m) para interrupção do processo de dissolução. Após alcançar temperatura ambiente eram avolumados 10 mL da alíquota coletada em balões volumétricos de 25 mL e leitura das absorbâncias registradas utilizando a técnica por espectrofotometria na região do ultravioleta no comprimento de onda de 272 nm. Os resultados foram comparados com uma curva de calibração feita com SQR, expressos em porcentagem e desempenho dos medicamentos testes comparados com o respectivo referência comercializados.

Figura 15 - Dissolutor Hanson



Fonte: (Da autora, 2019)

3.2.4 Análise da morfologia das partículas

As análises morfológicas das amostras foram realizadas nas dependências do Centro de Tecnologia Mineral (CETEM/MCTI). As amostras foram analisadas no microscópio eletrônico de varredura Tabletop Microscope da marca HITACHI TM3030 Plus (Figura 16), previamente preparadas e metalizadas com carbono utilizando o equipamento Leica EM ACE200. O feixe de elétrons emitido sobre a amostra gera elétrons retroespalhados que são captados pelos detectores através de um sinal elétrico produzindo as imagens tridimensionais.

Figura 16 - Microscópio Eletrônico de Varredura HITACHI



Fonte: (Da autora, 2019)

3.2.5 Análise de distribuição do tamanho de partículas

As análises das amostras foram realizadas nas dependências do Centro de Tecnologia Mineral (CETEM/MCTI). A análise de distribuição granulométrica foi realizada no equipamento Mastersize 2000 da marca Malvern (Figura 17) com as amostras dispersas em etanol a 2000 RPM. A faixa de varredura foi de 0,1 a 1000 μm . Uma vez colocada à amostra no equipamento é medido o volume médio das partículas por meio de difração a laser e dado a distribuição na amostra.

Figura 17 - Granulômetro a laser Mastersize



Fonte: (Da autora, 2019)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formas farmacêuticas sólidas são as preferidas pela indústria e pelos pacientes, devido à maioria dos fármacos serem sólidos e por isso facilmente transformados em cápsulas ou comprimidos. Dificuldades nas formulações ou problemas relacionados a estabilidade são menos frequentes, são insípidos e dosificados de forma correta, portanto prático para a indústria e normalmente de fácil administração para os usuários (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Conforme apresentado na revisão bibliográfica, as FFS de uso oral apesar das vantagens tendem a apresentar problemas de biodisponibilidade devido a fatores intrínsecos da molécula, componentes da formulação ou ainda questões fisiológicas do paciente. Muitos desses problemas envolvem na maioria das vezes a etapa de dissolução e conseqüentemente a absorção do mesmo pelo organismo.

Especificamente o medicamento em questão, a amoxicilina, pertence a lista de componentes básicos da assistência farmacêutica no SUS, ou seja, é classificado como um dos medicamentos utilizado nos principais agravos que atingem a população e compõe programas de saúde da atenção básica (BRASIL, 2020).

4.1 Desintegração

Foram utilizados nesse trabalho um total de 5 medicamentos: 1 medicamento referência, 1 medicamento similar que consta na lista de similares intercambiáveis da Anvisa e 3 genéricos, provenientes de compra no mercado ou de programas de monitoramento do próprio Instituto.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) e mantido pela 6ª edição (2019), medicamentos acondicionados em cápsulas duras devem ter a desintegração em 45 minutos ou o especificado pela monografia do mesmo. Com base nessa informação, todos os medicamentos testados (Tabela 1) encontram-se de acordo com a legislação com tempo inferior a 10 minutos e o material das cápsulas não representa, portanto, um fator que atrapalharia a exposição do conteúdo interno no meio de dissolução.

Tabela 1 - Tempo de desintegração das cápsulas de amoxicilina

	Referência	Similar	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Desintegração (tempo)	5 min 10 seg	8 min 30 seg	7 min 47 seg	3 min 40 seg	5 min 30 seg

Fonte: (Da autora, 2019).

4.2 Teor

O ensaio de teor (Tabela 2) foi realizado com base na USP 41 NF 36 (2018) devido a não existência de metodologia por CLAE-UV na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). Segundo a USP para cápsulas de amoxicilina, elas devem apresentar resultado entre 90 e 120% de princípio ativo do declarado no rótulo do produto.

Tabela 2–Teor das cápsulas de amoxicilina

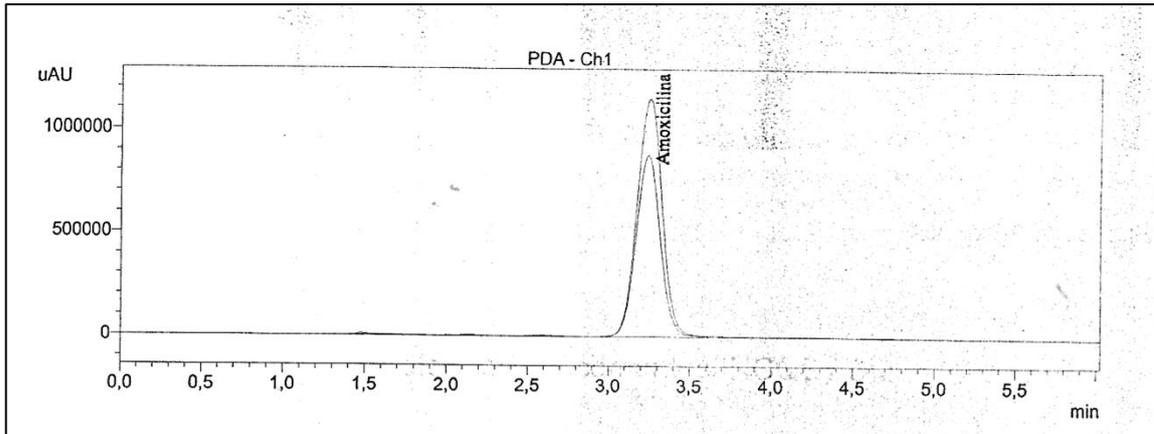
	Referência	Similar	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Teor (%)	94,4%	98,2%	100,4%	92%	99,5%

Fonte: (Da autora, 2019).

Todos os medicamentos apresentaram resultados satisfatórios. O genérico A (Figura 18) tendo o maior valor entre as marcas testadas e o genérico B (Figura 19) apresentando o menor resultado. A formulação denominada referência apresentou o segundo menor resultado para o teor, mostrando que as formulações que entram no mercado como alternativas ao medicamento referência podem ter um desempenho melhor com ajuste nas suas formulações ou ainda ser resultado de uma economia de matéria prima por parte da empresa fabricante.

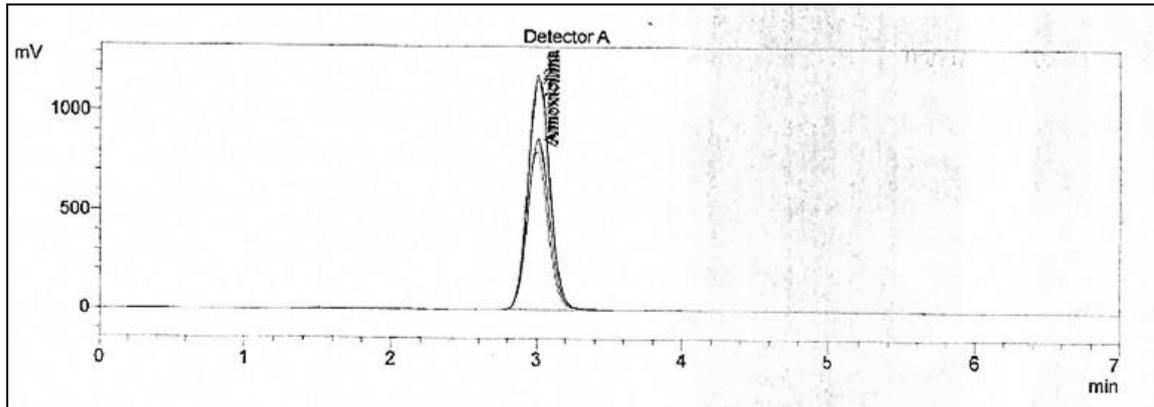
Apesar de não apresentarem metodologia por CLAE-UV para análise do teor, as Farmacopeias Brasileiras 5ª e 6ª edição apresentam a mesma faixa de aceitação para amoxicilina na apresentação de cápsula e, portanto, o medicamento cumpriu o requisito nos compêndios nacional e internacional.

Figura 18 – Cromatograma do medicamento genérico A sobreposto a SQR



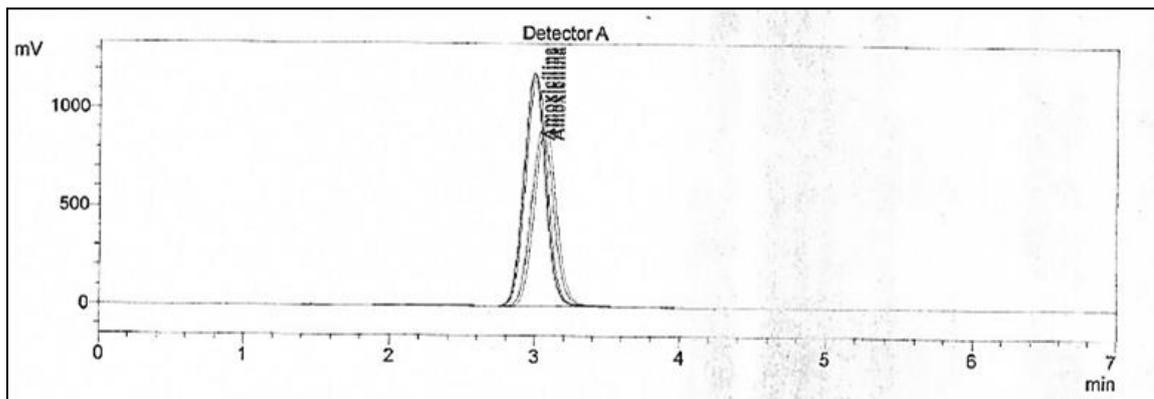
Fonte: (Da autora, 2019).

Figura 19 – Cromatograma do medicamento genérico B sobreposto a SQR



Fonte: (Da autora, 2019).

Figura 20 - Cromatograma do medicamento genérico C sobreposto a SQR



Fonte: (Da autora, 2019).

Todos os medicamentos apresentaram tempo médio de retenção da molécula em 3 minutos e não houve presença de picos interferentes conforme apresentado nas Figuras 18, 19 e 20.

4.3 Perfil

Segundo a RDC 31/2010, que trata sobre estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo são considerados equivalentes farmacêuticos os medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com os requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira ou ainda com outros compêndios oficiais (ANVISA, 2010).

Com base no exposto anterior da RDC 31/2010, os medicamentos estão de acordo, pois além de serem todas apresentações de cápsula dura, apresentam tempo de desintegração e teor do princípio ativo dentro da faixa esperada, não existe a necessidade das formulações conterem os mesmo excipientes (Tabela 3), porém pode ser observado diferenças, mesmo que sutis, nos perfis de dissolução dos medicamentos testados, apresentados na Tabela 4, especialmente para o medicamento genérico C.

Tabela 3 - Excipientes das formulações testadas conforme informações da bula

Referência	Similar	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Estearato de Magnésio	Estearato de Magnésio	Estearato de Magnésio	Estearato de Magnésio	Estearato de Magnésio
		Croscarmelose Sódica	Celulose Microcristalina	Dióxido de Silício
				Laurilsulfato de Sódio

Fonte: (Da autora, 2019).

Se fosse um teste de dissolução de ponto único, segundo a Farmacopeia Brasileira e a Americana, não menos do que 80% do ativo deve estar dissolvido em 90 minutos no meio de dissolução. Observando os valores alcançados pelos medicamentos na Tabela 4, mesmos não

sendo um teste de dissolução de ponto único, todos estariam de acordo com a legislação com o menor valor obtido pelo genérico A (93,33%) e o maior valor o genérico C (101,74%).

Tabela 4- Porcentagem de dissolução média das cápsulas de amoxicilina

	Referência	Similar	Genérico A	Genérico B	Genérico C
T1 (4 minutos)	8,64%	12,54%	9,66%	10,25%	34,15%
T2 (8 minutos)	32,88%	35,79%	35,40%	39,56%	56,54%
T3 (12 minutos)	44,67%	51,80%	53,61%	52,06%	66,84%
T4 (25 minutos)	66,68%	76,45%	76,36%	69,54%	82,32%
T5 (45 minutos)	80,33%	90,01%	84,40%	82,04%	90,89%
T6 (90 minutos)	95,97%	101,39%	93,33%	100,13%	101,74%

Fonte: (Da autora, 2019).

A análise dos valores obtidos foi feita com base no método modelo independente Simples, definido pela RDC 31/2010, onde dois fatores F1 e F2, foram utilizados para calcular a diferença e a semelhança (respectivamente) entre os perfis dos medicamentos. Segundo a legislação, o resultado de F1 deve ser menor que 15% e o do F2 maior que 50% para serem considerados satisfatórios (ANVISA, 2010).

Além disso, devem ser levados em considerações alguns requisitos para a realização do teste, como: todos os medicamentos testados dentro do prazo de validade; todos os medicamentos testes são comparados o seu desempenho com o respectivo medicamento referência registrado na Anvisa; devem ser empregados 12 unidades de cada medicamento; os tempos de coleta devem ser os mesmos entre as formulações; o coeficiente de variação dos primeiros pontos não devem exceder 20 % e para os demais admite-se até 10%. A quantidade de pontos deve ser representativa do processo, devendo ser de no mínimo 5 e para cálculo do F2 (fator de semelhança) utilizar no mínimo 3 pontos excluindo o zero e incluir apenas 1 ponto acima de 85% (ANVISA, 2010).

Conforme os dados apresentados na Tabela 5 e nos Gráficos 1, 2, 3 e 4, somente o genérico C não alcançou os resultados esperados para o perfil, não tendo sobreposição de qualquer um dos pontos ao longo do tempo de análise.

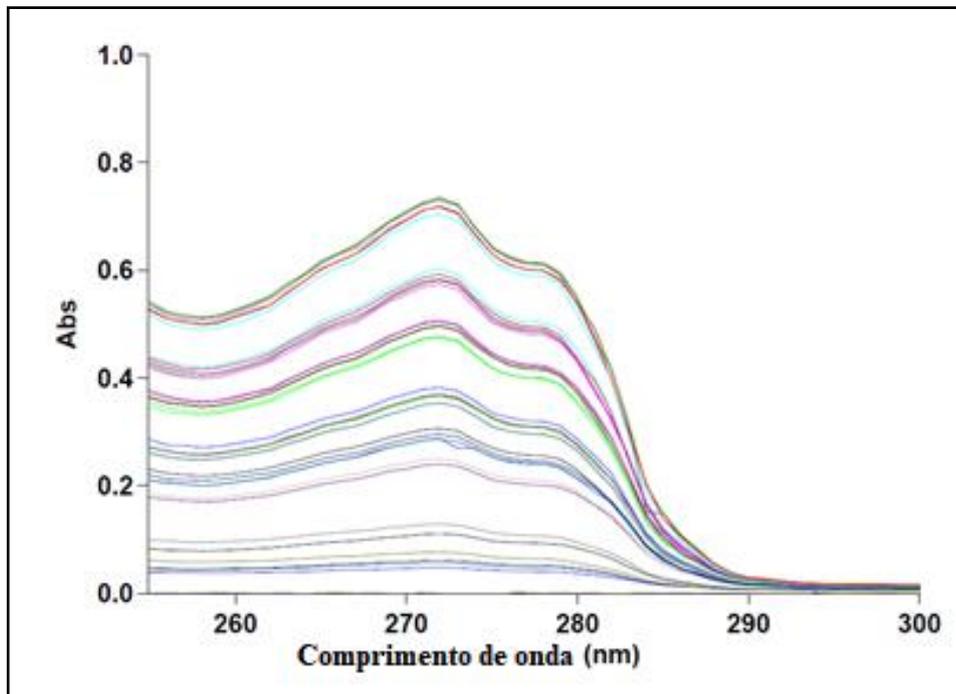
Tabela 5 – Valores de F1 e F2

	Similar	Genérico A	Genérico B	Genérico C
F1	11,8%	8,8%	7,4%	31,4%
F2	57,6%	61,4%	66,1%	36,4%

Fonte: (Da autora, 2019).

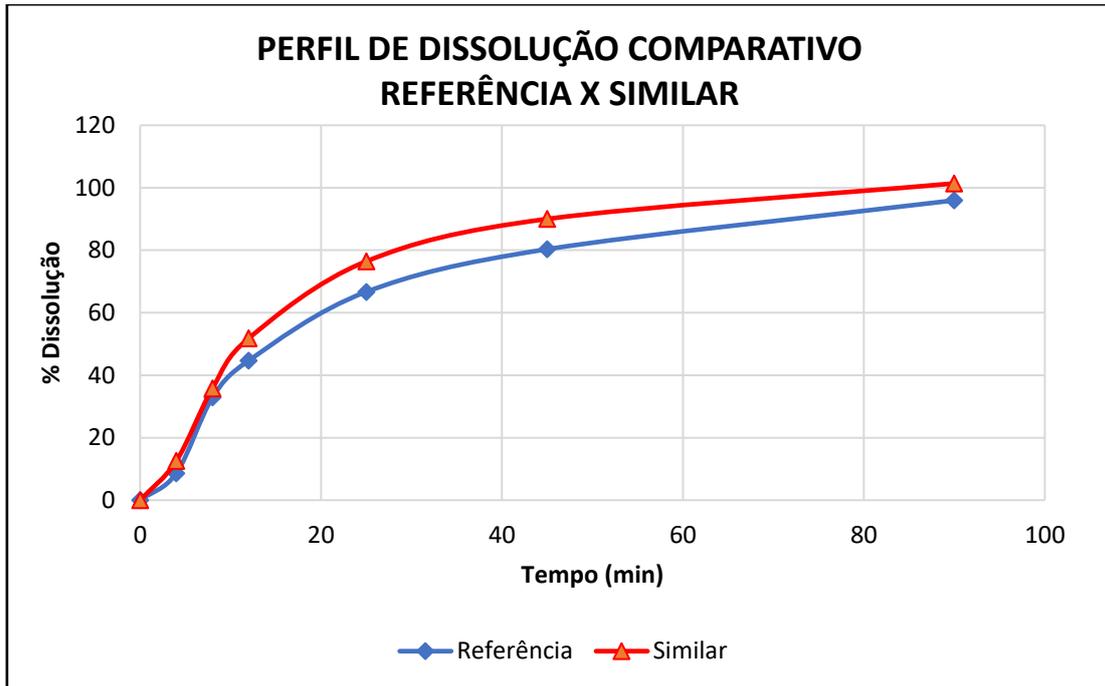
A avaliação do perfil de dissolução foi realizada como mencionado anteriormente por espectrofotometria e os espectros da amoxicilina apresentaram o mesmo padrão conforme aumento das concentrações e representados na Figura 21.

Figura 21 - Espectros da amoxicilina (medicamento genérico B) em diferentes concentrações (análise espectrofotométrica)



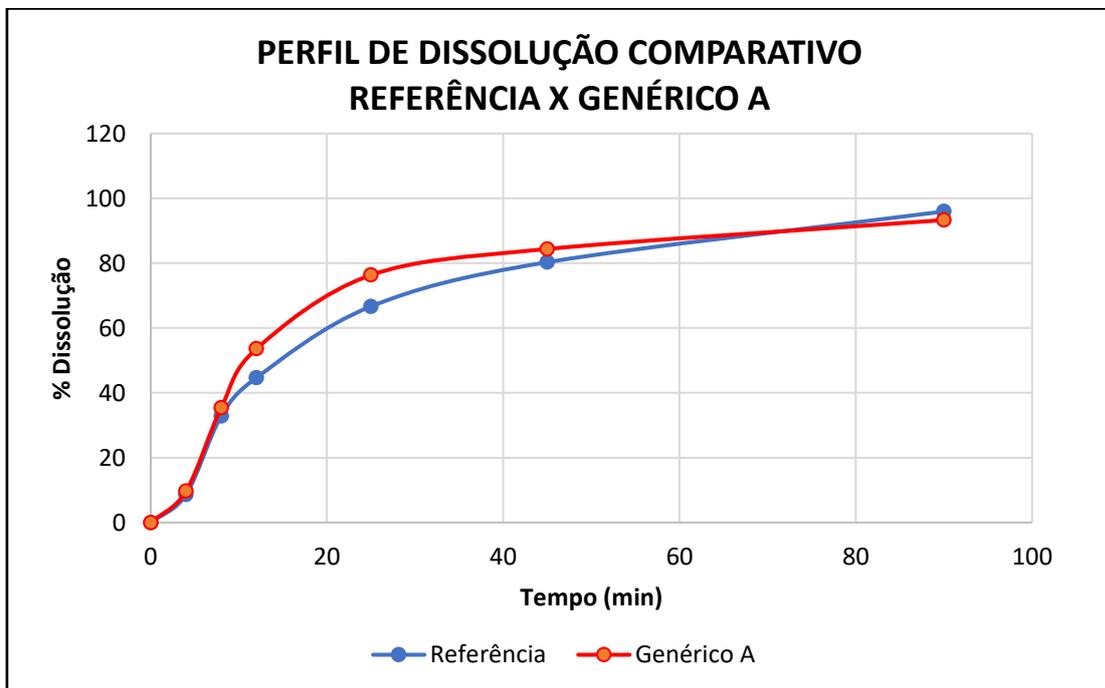
Fonte: (Da autora, 2019).

Gráfico 1 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Similar



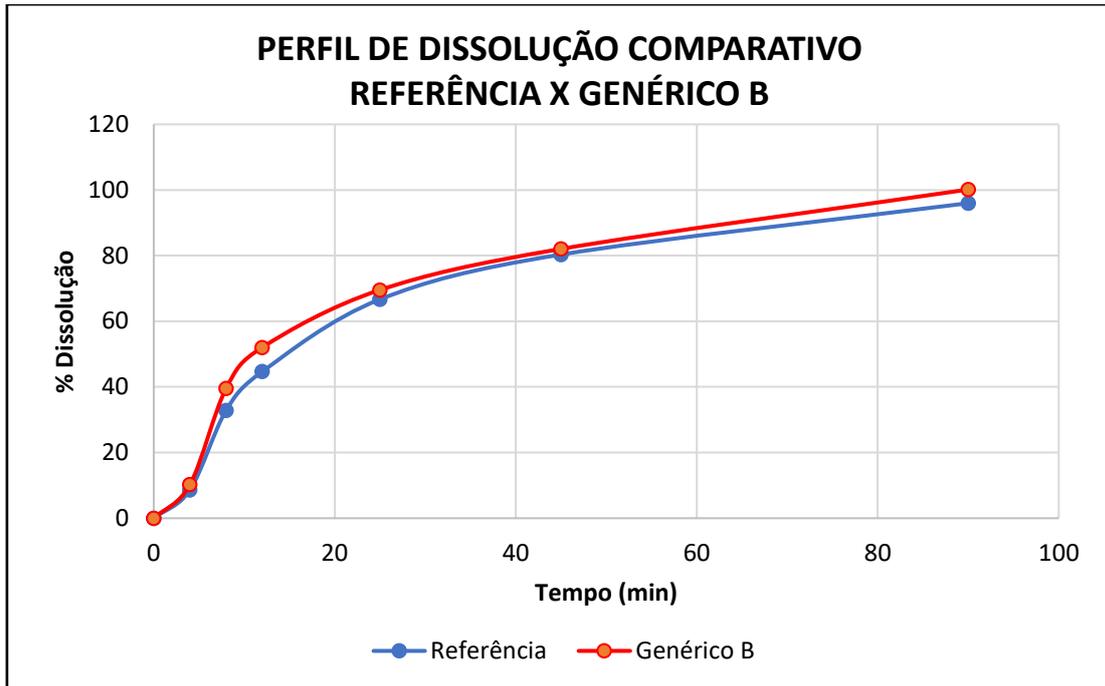
Fonte: (Da autora, 2019).

Gráfico 2 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico A



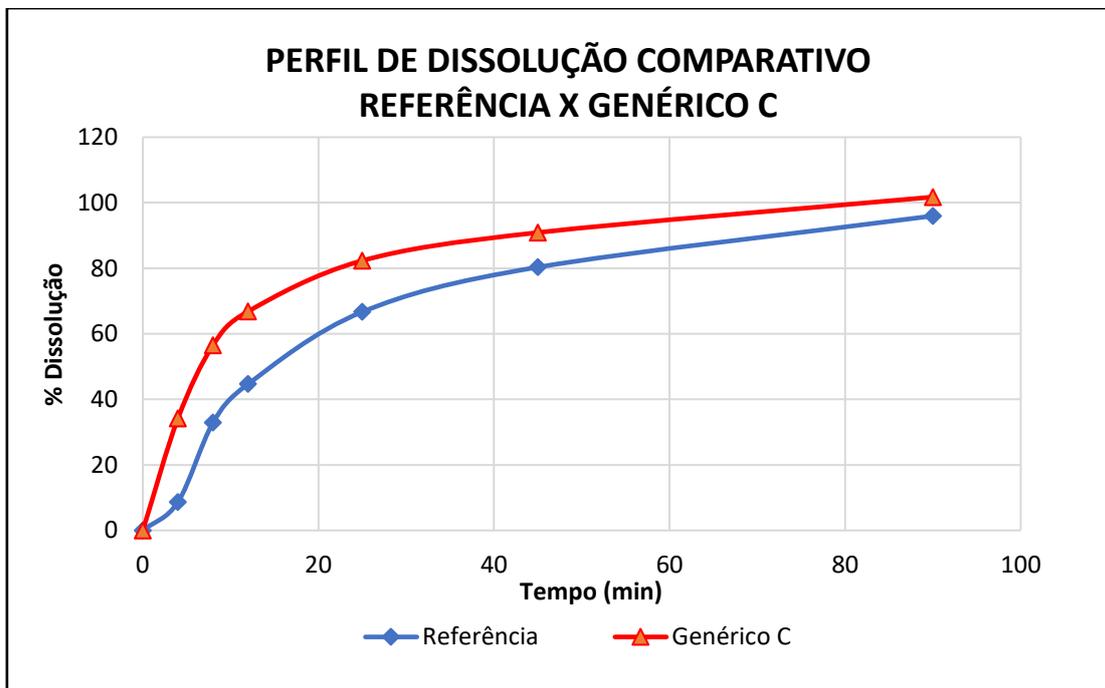
Fonte: (Da autora, 2019).

Gráfico 3 - Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico B



Fonte: (Da autora, 2019).

Gráfico 4– Perfil de dissolução comparativo Referência X Genérico C



Fonte: (Da autora, 2019).

Uma possível explicação para esse fenômeno pode ser proveniente dos excipientes utilizados na formulação que são diferentes entre os medicamentos testados conforme anteriormente apresentado na Tabela 3.

Os excipientes são empregados com diversas finalidades, mas independente disso, devem ser inócuos na quantidade empregada, não exceder as quantidades mínimas recomendadas, não prejudicarem a biodisponibilidade, eficácia terapêutica ou segurança do produto e não interferirem nas análises farmacopeicas (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

No caso de pós utilizado para fabricar as FFS, devem ainda apresentar boas propriedades de mistura, serem estáveis, compatível com os demais componentes da formulação, apresentar reprodutibilidade lote-a-lote, efeito promotor na desintegração e liberação do fármaco e apresentar custo efetividade (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

O estearato de magnésio presente em todas as formulações é caracterizado por ser um lubrificante/deslizante e tem a função de auxiliar na produção de comprimidos mais lisos, facilitar o fluxo dos pós dentro dos equipamentos e reduzir a fricção durante a compressão (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). A estrutura dos cristais, tamanho de partículas e área de superfície afetam a eficiência do estearato de magnésio. Apresenta característica hidrofóbica e por isso, pode retardar a dissolução de um fármaco a partir de uma FFS. A concentração usual de estearato de magnésio encontra-se entre 0,25 a 0,5 % (SAUSEN; MAYORGA, 2013)

A croscarmelose sódica utilizada na formulação do genérico A, juntamente com o estearato de magnésio, é um derivado sódico da celulose que apresenta intumescimento quando em contato com a água e é caracterizado por ser um agente desintegrante, ou seja, usado em FFS com o objetivo de facilitar a desintegração em partículas menores, a dispersão e dissolução da formulação no meio biológico. Apresenta efeito positivo na lipodisponibilidade de alguns fármacos e seu uso como desintegrante nas formulações varia de 0,5 a 5% (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

A celulose microcristalina usada no genérico B é um agente aglutinante seco para compressão direta, usando para promover a adesão das partículas dos pós. Auxilia na resistência à ruptura e à abrasão dos comprimidos, além disso é muito utilizada como material de enchimento (diluente). Diluentes são materiais inertes usado para dá volume à formulação e características de compressão. Apresenta propriedade desintegrante discreta, assim como propriedade de fluxo (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013; SAUSEN; MAYORGA, 2013).

O dióxido de silício, lubrificante que compõem o genérico C, é um pó higroscópico utilizado para melhorar a fluidez dos pós e devido suas propriedades evita a aderência do material ao maquinário. Atua também por interposição entre as partículas formando uma

camada protetora que diminui a fricção e a tendência à coesão (atividade desagregante), favorece o enchimento homogêneo da matriz, tem a capacidade de se introduzir entre as irregularidades dos grânulos e é indicado na concentração de 0,25 a 0,5 % nas formulações (SAUSEN; MAYORGA, 2013).

Por fim o lauril sulfato de sódio (LSS) usado também na formulação do genérico C é um tensoativo que se adsorve nas superfícies ou interfaces com a finalidade de reduzir a tensão superficial ou interfacial. Muito usado como agente molhante, detergente ou emulsivo nas formulações (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Bioinequivalência entre produtos podem ser indicadas no teste de dissolução e geralmente é decorrente dos seguintes fatores: tamanho de partículas do fármaco, quantidade excessiva de lubrificante na formulação, materiais de revestimento e quantidade inadequada de desintegrantes (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Devido a possibilidade da existência de problemas, excipientes farmacêuticos podem ser adicionados às formulações para corrigi-los. Porém deve ser levado em consideração que determinados medicamentos quando fabricados e formulados de formas distintas podem apresentar variações na disponibilidade biológica (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O estearato de magnésio quando utilizado, devido sua característica hidrofóbica anteriormente mencionada, pode atrapalhar a penetração dos fluidos biológicos e como consequência na dissolução. Para contornar esse problema tensoativos podem ser adicionados à formulação melhorando a umidificação pelos fluidos biológicos (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Muito provavelmente esta deve ser a questão envolvendo o medicamento desse estudo denominado como genérico C, que fez uso na formulação de dois agentes lubrificantes e que pode ter atrapalhado na solubilização da amoxicilina. Foi necessário então fazer uso de mais um excipiente, um tensoativo para contornar o problema, acarretando um perfil de liberação do ativo diferente do medicamento referência. O mesmo não apresentou sobreposição de nenhum ponto nos tempos analisados, sendo todos superiores ao medicamento de referência.

A escolha do LSS provavelmente também não foi por acaso, pois além de melhorar a dissolução nos fluidos biológicos pode contribuir também com a permeabilidade através das membranas. O LSS tem mostrado ser um agente que aumenta a permeabilidade (não somente da amoxicilina) em cultura de células e estudos de perfusão animal (THAMBAVITA *et al.*, 2017).

Independente do perfil de liberação ser acima do apresentado pelo perfil do referência, ainda assim não se tornaria um problema, pois o medicamento em questão apresenta ampla

faixa terapêutica e as reações tóxicas com risco de vida devido as altas doses dos produtos é considerada pela literatura muito pouco prováveis (THAMBAVITA *et al.*, 2017). O problema seria em relação à subdoses, o que poderia induzir uma possível resistência ou falha terapêutica.

O importante a ser observado nesse caso é que a escolha dos excipientes utilizados nas formulações e troca deles nas apresentações genéricas e similares pode acarretar diferença de desempenho na liberação do ativo da sua respectiva forma farmacêutica.

Atualmente estão registrados na Anvisa 46 similares intercambiáveis e 40 genéricos da amoxicilina. Em relação às formas farmacêuticas encontram-se registradas: comprimido, comprimido revestido, cápsula dura e pós para suspensão oral variando de 25 mg/mL a 250 mg/mL para as suspensões e 500 mg e 875 mg para cápsulas e comprimidos respectivamente (ANVISA, 2019c; 2019d).

Especificamente para a forma farmacêutica cápsula dura, temos as seguintes empresas que comercializam no mercado brasileiro segundo dados da Anvisa (Tabela 6):

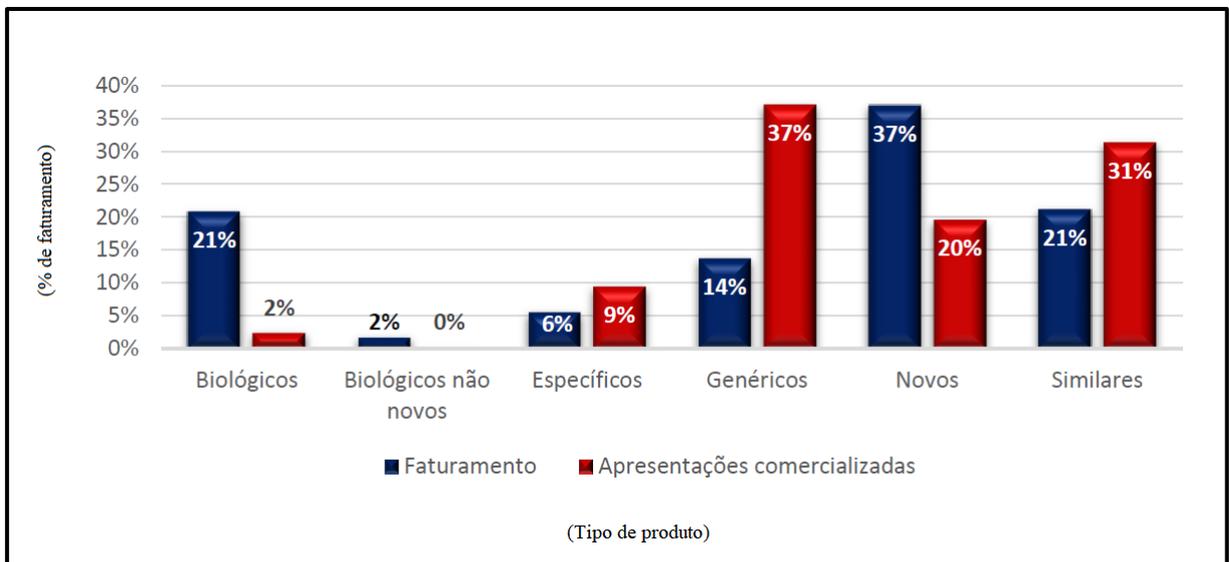
Tabela 6 – Empresas que comercializam amoxicilina no Brasil

AMOXICILINA 500mg – CÁPSULA DURA	
GENÉRICO	SIMILAR INTERCAMBIÁVEL
1 Farma	Aché
Aché	Brainfarma
Aurobindo	Cifarma
Cellera	Cimed
Cifarma	EMS
Cimed	Eurofarma
EMS	Legrand
Eurofarma	Momenta Farmacêutica Ltda
Germed	Multilab
Legrand	Onefarma
Medley	PratiDonaduzzi
Multilab	Sandoz
Nova Química	Supera Farma Laboratórios S.A.
Novartis	Teuto
PratiDonaduzzi	União Química
Teuto	
União Química	
Unichem	

Fonte: (Adaptado de ANVISA, 2019c; 2019d)

Com base em informações no anuário da Anvisa de 2018 sobre o mercado farmacêutico, os medicamentos genéricos e similares juntos representaram mais de 60% das apresentações comercializadas no mercado (Gráfico 5). Sendo que no caso dos genéricos, em 2016 representavam 32,4%, em 2017 representavam 34,6% e no ano de 2018 atingiram a marca de 37,0% dos medicamentos comercializados, mostrando o crescimento na produção, venda e conseqüentemente o uso desse tipo de produto por parte da população (ANVISA, 2019e), mas principalmente reforçando a importância do monitoramento da qualidade.

Gráfico 5 - Percentual do faturamento e quantidade comercializada, por tipo de produto (ano 2018)



Fonte: Adaptado de (ANVISA, 2019e)

Observando somente para o caso da amoxicilina, existem muitas dosagens e apresentações produzidas por diferentes fabricantes, com fornecedores de matérias primas distintos e formulações próprias, portanto é necessária a preocupação constante dos órgãos reguladores com a bioequivalência e a biodisponibilidade dos medicamentos comercializados.

A biodisponibilidade por definição é a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo proveniente de uma forma farmacêutica e torna-se disponível no sítio de ação. A partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (presença de metabólitos), é avaliada a biodisponibilidade medida com base no pico de exposição e na magnitude de exposição ou exposição parcial (ANVISA, 2017).

Já a bioequivalência é a demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob as mesmas condições a partir de avaliação estatística (ANVISA, 2017).

Antimicrobianos é uma das classes mais prescritas no mundo, além disso, a amoxicilina é um dos medicamentos que consta na lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRONNIKOVA *et al.*, 2008; STUART; ZUO; LÖBENBERG, 2014). Existe, portanto, uma preocupação com a equivalência entre medicamentos referência, genéricos e similares, produzindo uma grande quantidade de trabalhos com o objetivo de avaliar a qualidade dos produtos comercializados em diversos países.

Bronnikova e colaboradores (2008) compararam o perfil de dissolução de 8 formulações de amoxicilinas registradas na Estônia e adquiridas da Federação Russa, onde felizmente como retratado no artigo somente uma marca não pôde ser considerada de qualidade, pois não estava de acordo com os padrões da USP. Além disso, eles observaram que de maneira geral, para o teste de dissolução, as formulações apresentaram alta variabilidade entre elas.

Huda e colaboradores (2009) avaliaram o desempenho da dissolução dos medicamentos nacionais mais usados e marcas multinacionais, de cápsula de amoxicilina tri-hidratada, comercializadas em Bangladesh. Um total de 20 marcas nacionais e 4 multinacionais foram analisadas. No teste de dissolução apenas 2 produtos nacionais não alcançaram os parâmetros da farmacopeia de não menos que 80% de princípio ativo liberado em 60 minutos, segundo a versão da farmacopeia americana que eles utilizaram. O que representa uma boa notícia, pois mostra que assim como no estudo anterior existe a preocupação dos fabricantes com a qualidade dos medicamentos produzidos e ofertados a população.

No Camboja, Okumura e colaboradores (2010) investigaram a qualidade de medicamentos disponíveis no mercado no que dizia respeito ao processo de dissolução. Foram coletadas no mercado inicialmente 254 amostras de 3 antibióticos (amoxicilina, cefalexina e ampicilina) e 1 analgésico e antitérmico (acetaminofeno mais conhecido como paracetamol). Os antibióticos em questão foram escolhidos pelo uso popular ser mais frequente e os autores se preocuparam em coletar a maior variedade de fabricantes e número de lotes distintos para analisar. Do total de amostras, 66 eram do medicamento amoxicilina, mas efetivamente analisadas até o final do trabalho foram 35 amostras. Avaliando os resultados eles notaram que 90,2% passaram no teste de teor, mas somente 5,9% passaram no de dissolução. Como eles observaram, o problema de liberação do princípio ativo no meio de dissolução não foi devido ao baixo conteúdo do ativo nas cápsulas, erros durante o processamento da amostra, ou integridade do invólucro devido ao armazenamento e sim as

metodologias que foram comparadas no estudo. As diferentes metodologias presentes nas farmacopeias podem influenciar no resultado, pois umas são mais rigorosas que outras e poderiam impactar inclusive na retirada de alguns medicamentos do mercado sem necessidade. Além disso, os autores levantaram a importância de harmonizar as metodologias de dissolução entre as farmacopeias especialmente a USP que é tida como padrão frente as demais.

Kassaye e Genete (2013) avaliaram o perfil de dissolução de cápsulas de amoxicilina de diferentes marcas de genéricos comercializadas na Etiópia em comparação com o produto inovador. Eles analisaram um total de 8 marcas e fizeram os seguintes testes: desintegração, dissolução e perfil de dissolução. Concluíram após análise dos dados obtidos (método modelo independente simples e modelo de eficiência de dissolução) que apenas 3 marcas poderiam ser consideradas intercambiáveis ao medicamento referência o que é preocupante, pois segundo os autores, os medicamentos genéricos podem ser até 10 vezes mais barato que um medicamento de marca no país deles e portanto preferido pela população.

Também na Etiópia, Hailu e colaboradores (2013) analisaram amoxicilinas, na forma farmacêutica cápsula de diversas origens, através do fator F1, F2 e da eficiência da dissolução para determinar a possibilidade ou não de intercambialidade entre os medicamentos. Além do medicamento referência foram analisadas 5 marcas genéricas também para os ensaios de uniformidade de conteúdo e desintegração, as quais apresentaram desempenho satisfatório para ambos os testes. Todas liberaram 80% ou mais em 60 minutos, o medicamento genérico denominado como D no estudo apresentou a maior liberação quando comparado aos demais e foi a única marca que mostrou um perfil similar ao referência segundo a análise dos fatores F1 e F2 e no teste de eficiência da dissolução. Os autores alertam para a importância da vigilância constante dos produtos genéricos comercializados quando a sua qualidade e efetividade por conta da intercambialidade muito comum entre esse tipo de formulação e o medicamento referência. Eles alegam como possíveis causas dessas diferenças de desempenho o tamanho das partículas das formulações, processo estocagem, forma farmacêutica, quantidade e tipos de excipientes utilizados e diferenças nas formas cristalina e amorfa do ativo farmacêutico.

Por fim em Trinidad e Tobago, Stuart e colaboradores (2014) avaliaram diferentes formulações de liberação imediata de amoxicilina (cápsula e comprimido), metronidazol e zidovudina comparando a dissolução e a uniformidade de conteúdo. No caso da amoxicilina, para o fluido gástrico simulado (pH 1,2), todas as marcas testadas apresentaram liberação de 85% ou mais em até 30 minutos, já no tampão pH 4,5 e fluido intestinal simulado (pH 6,8)

não apresentaram o mesmo comportamento, com faixa de solubilidade mais baixa e mais lenta. O valor de F2 para duas das 4 marcas testadas foi inferior a 50% para tampão pH 4,5 e fluido intestinal simulado, indicando ausência de similaridade com o produto referência. Uma possível explicação segundo os autores, para os medicamentos não terem apresentado os requisitos para dissolução a variação de excipientes e processos de fabricação das diferentes formulações.

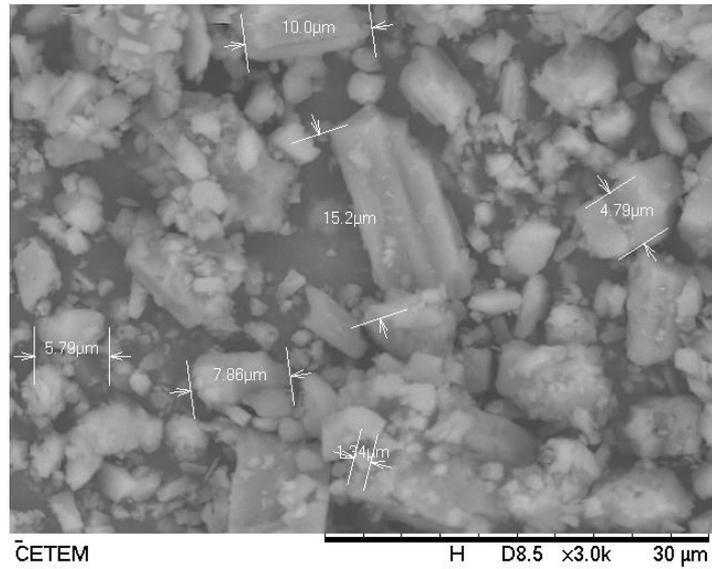
Os resultados do presente estudo, quando comparado aos demais trabalhos já realizados sobre perfil de dissolução e equivalência farmacêutica para amoxicilina cápsulas, foram positivos, pois todas as marcas apresentaram resultados satisfatórios para a maioria dos testes realizados, exceto o genérico C que não teve o resultado esperado para os fatores F1 e F2. Somente uma marca apresentou em desacordo no perfil de dissolução o que é extremamente importante, pois o medicamento sendo da classe dos antimicrobianos deve apresentar parâmetros de qualidade satisfatório e como é uma apresentação mais acessível a população é mais consumida conforme dados da Anvisa sobre o consumo de medicamentos genéricos. Além disso, é importante para subsidiar ações de vigilância sanitária de maneira geral, mostrar o comprometimento com a qualidade dos produtos ofertado a população por parte das indústrias farmacêuticas e a eficiência do sistema de vigilância brasileiro.

4.4 MEV e Distribuição de tamanho de partículas

A análise de distribuição do tamanho de partículas e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostraram que as marcas testadas apresentaram homogeneidade nas formas encontradas, bem como no tamanho médio de partículas que compõem as formulações, reforçando a ideia do exposto anterior de que as diferenças, mesmo que sutis, seriam devido à presença de excipientes distintos entre as formulações.

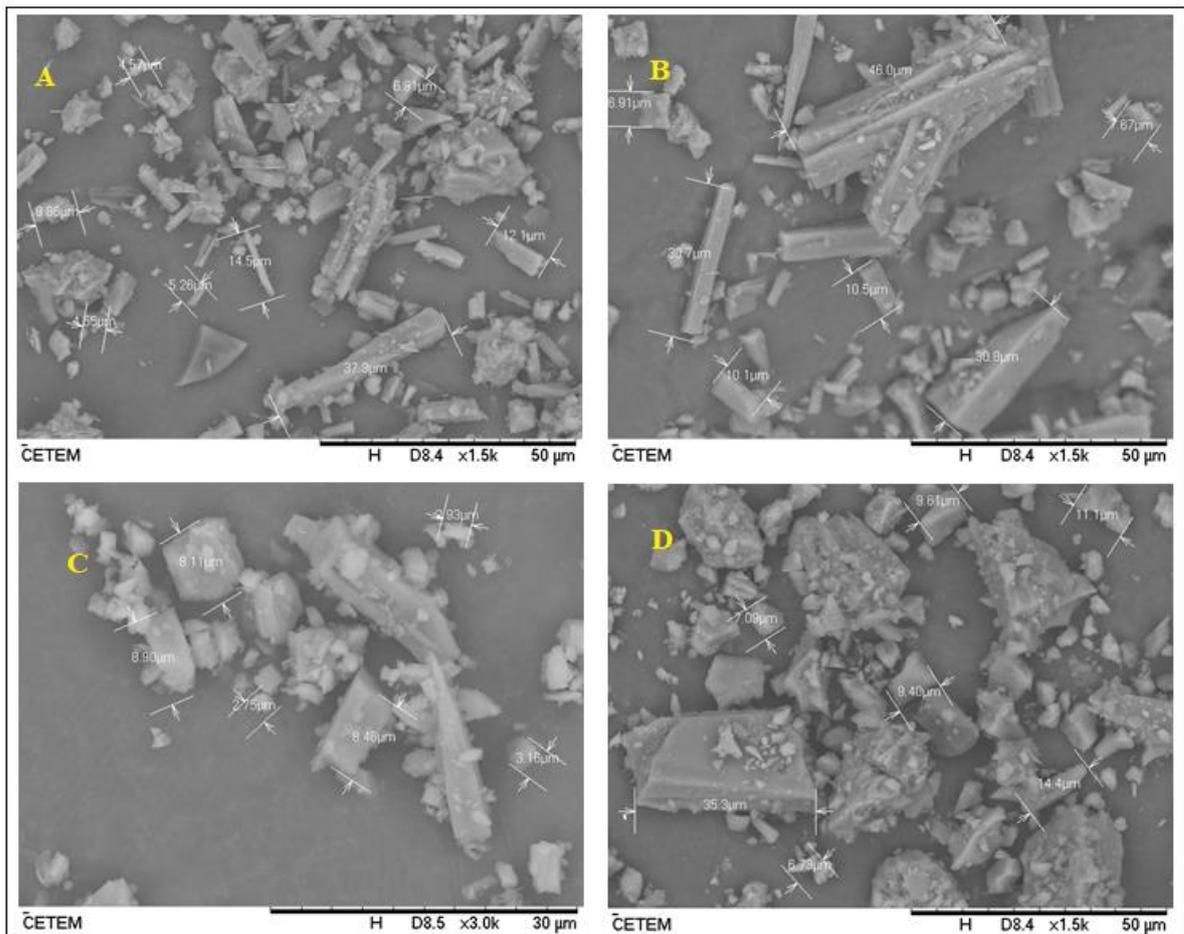
Nas imagens da microscopia (Figuras 22 e 23) observa-se a presença de partículas de diversos tamanhos na sua maioria em forma de blocos retangulares ou agulhas no entanto, as amostras analisadas apresentaram homogeneidade.

Figura 22 - Microscopia Eletrônica de Varredura medicamento referência



Fonte: CETEM

Figura 23 – Microscopia Eletrônica de Varredura dos medicamentos teste



Fonte: CETEM

Legenda: Figura A - medicamento similar; Figura B - medicamento genérico A; Figura - C medicamento genérico B; Figura - D medicamento genérico C.

Em relação ao tamanho médio das partículas, apresentados na Tabela 7, 60% do volume das partículas apresentaram tamanho na ordem de 75 a 80 μm , 50% entre 71 e 77 μm e quando analisados 5% do volume das amostras o valor médio é em torno de 50 μm . Assim, de acordo com os resultados, observa-se uma similaridade no tamanho no que tange as diferentes amostras analisadas.

Tabela 7 - Distribuição do tamanho de partículas por MALVERN

Volume (%)	REF	SIM	GEN A (μm)	GEN B	GEN C	Média \pm DP
60	75	77	81	80	78	78,2 \pm 2,4
50	71	76	75	76	77	75,0 \pm 2,3
5	47	50	50	53	51	50,2 \pm 2,2

Fonte: (Da autora, 2019).

Legenda: DP - Desvio Padrão

As propriedades físicas abrangem o tamanho, estrutura cristalina, ponto de fusão e solubilidade e podem influenciar significativamente na dissolução, biodisponibilidade, uniformidade de conteúdo, sabor, textura, cor ou na estabilidade da formulação (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A identificação e caracterização dos cristais podem ser realizadas a partir de diversos métodos como cristalográficos, espectroscópicos, térmicos e microscópicos. A microscopia é uma análise muito utilizada para observar características microestruturais de materiais sólidos de forma preliminar. Técnicas em conjunto, mencionadas anteriormente, são normalmente empregadas principalmente no desenvolvimento da formulação e no caso da MEV, contribui com a avaliação de propriedades topográficas (morfologia e tamanho dos cristais), tem a vantagem de utilizar pequena quantidade de amostra, porém requer o preparo da mesma (PRADO; ROCHA, 2015; COSTA, 2016).

O tamanho das partículas empregado na formulação interfere dentre outras características já mencionadas, na mistura dos pós e conseqüentemente na homogeneidade dos componentes (IFA, excipientes e diluentes) na forma farmacêutica final ou uniformidade de conteúdo. Por ser um dos parâmetros importantes para o efeito farmacológico, tornam, as análises destinadas a avaliá-lo fonte de informações para entender melhor o comportamento das formulações (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

5 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou avaliar o desempenho de formulações de amoxicilina 500 mg na forma farmacêutica de cápsulas de liberação imediata, de três marcas genéricas e uma similar contra o medicamento inovador registrado no Brasil.

Com base nos resultados dos testes de desintegração e teor, os lotes das marcas testadas apresentaram resultados satisfatórios. No que diz respeito ao teste de perfil de dissolução somente uma marca denominada genérico C não apresentou sobreposição de nenhum dos pontos ao longo do tempo de análises e por isso quando feita a análise dos fatores F1 e F2 ela não está de acordo com a RDC 31 de 2010.

Por fim, com base na avaliação morfológica, as diferenças entre as formulações não poderiam ser devidas a essa característica, pois o tamanho e formato dos cristais se mostraram homogêneos entre os lotes das formulações testadas.

Concluimos que as diferenças mesmo que sutis entre as formulações podem ser devido à origem dos IFA ou principalmente aos excipientes distintos, mostrando a importância do planejamento de uma formulação e a preocupação com os componentes da fórmula que não possuem atividade farmacológica, mas que tem relação direta com o seu desempenho.

As formulações similar, genérico A e genérico B podem ser sugeridos como equivalentes farmacêuticos. A maioria dos medicamentos analisados está em acordo com a legislação vigente, mostrando o empenho dos fabricantes em manter a qualidade dos produtos ofertados a população.

Além disso este trabalho reforça a importância do monitoramento pós registro por parte dos órgãos de fiscalização devido à grande quantidade de produtos intercambiáveis de diferentes fabricantes existentes no mercado brasileiro.

REFERÊNCIAS

- ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ANAND, O. *et al.* Dissolution Testing for Generic Drugs: An FDA Perspective. **The AAPS Journal**, v. 13, n. 3, p. 328, 2011.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 135, DE 29 DE MAIO DE 2003. ° Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 mai. 2003 a.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 133, DE 29 DE MAIO DE 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 mai. 2003 b.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 134, DE 29 DE MAIO DE 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 mai. 2003 c.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 mar. 2007.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 ago. 2010.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Brasília, DF, 10 de out. de 2014.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017. Dispõe sobre os critérios para concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 dez. 2017.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos – Bases teóricas e uso clínico**. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/penicilinas.htm>. Acesso em: 16 de julho de 2019 a.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de Produtos-Equivalência Farmacêutica: Análise de Estudos**. Disponível em:
<<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/equivalencia-farmacologica/analise-de-estudos>>. Acesso em: 10 de junho de 2019 b.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de medicamentos similares e seus respectivos medicamentos de referência conforme RDC 58/2014**. Disponível em:
<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+int>>

ercambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>. Acesso em: 10 de novembro de 2019 c.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos Genéricos Registrados**. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.1+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+nome+do+gen%C3%A9rico+27-08-2019/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>>. Acesso em: 10 de novembro de 2019 d.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília: ANVISA, 2019e.

ARAÚJO, L.U.; ALBUQUERQUE, K.T.; KATO, K.C.; SILVEIRA, G.S.; MACIEL, N.R.; SPÓSITO, P.A.; BARCELLOS, N.M.S.; SOUZA, J.; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, p. 480-492, 2010.

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência Farmacêutica e Estudo Comparativo dos Perfis de Dissolução de Medicamentos Contendo Cimetidina. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde**, v. 8, n. 1, p. 21–38, 2008.

BRASIL. Lei nº 6.360, 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. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 23 set. 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: Brasília, DF, 26 jan. 1999 a.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF, 10 de fev. de 1999 b.

BRASIL. Medida Provisória nº 2.190 - 34, de 23 de agosto de 2001. Altera dispositivos das Leis nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal e estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Brasília, DF, 23 de ago. de 2001.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. **Vigilância em Saúde (Coleção Progestores - Para entender a gestão do SUS, 6, I)**. 1. ed. Brasília: CONASS, 2007. v. 6.

BRASIL. Lei nº 13.235, de 29 de dezembro de 2015. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para equiparar o controle de qualidade de medicamentos similares ao de medicamentos genéricos. Brasília, DF, 29 de dez. de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRONNIKOVA, O.; MATTO, V.; MEOS, A. Estonian and Russian Federation amoxicillin formulations: A comparative study of in vitro dissolution. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 5, p. 341, 2008.

CAIAFFA, M. C.; OLIVEIRA, D. L.; PINHEIRO, V. A.; GUERRA, M. O.; PINHO, J. J. R. G. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. **Revista Lecta**, v. 20, n. 1, p. 77–90, 2002.

CHORILLI, M.; SOUZA, A. A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H. R. N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Rev.Ciênc.Farm. Básica Apl.**, v. 31, n. 1, p. 69–73, 2010.

COSTA, F.R.T. **Microscopia Eletrônica de Varredura: potencialidades e aplicações 2016**. 50f. Monografia (Bacharel em Química Industrial) - Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, 2016.

FARMACOPEIA. Brasileira. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010.

FARMACOPEIA. Brasileira. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.

FIOCRUZ -Fundação Oswaldo Cruz. Ato Presidencial nº 044 / 1981-PR, de 27 de julho de 1981.

GEMAL, A. L.; TEIXEIRA, C.R.R.R.; CARMO, E.H.; VITAL, N. C. (In)Definições sobre o componente laboratorial de vigilância sanitária no Brasil. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 4, n. 4, p. 772/341, 2016.

GONDIM, G. M. DE M.; CHRISTÓFARO, M. A. C.; MIYASHIRO, G. M. **Técnico de Vigilância em Saúde: contexto e identidade**. 1. ed. Rio de Janeiro: EPSJV, 2017. v. 1.

HAILU, G. S.; GUTEMA, G. B.; HISHE, H. Z.; ALI, Y. S.; ASFAW, A. A. Comparative In vitro Bioequivalence Evaluation of Different Brands of Amoxicillin Capsules Marketed in Tigray, Ethiopia. v. 6, n. 1, p. 6, 2013.

HANDSFIELD, H. H.; WALLACE, H. C. J. F.; HOLMES, K. K.; TURCK, M. Amoxicillin, a New Penicillin Antibiotic. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 3, n. 2, p. 262–265, 1973.

HUDA, N. H.; JHANKER, Y.M.; SHAHID-UD-DAULA, A. F. M.; PARVIN, M. N.; SARWAR, S. Comparative Dissolution Study of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Capsules Available in Bangladesh. **Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 72–75, 2009.

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Atividades**. Disponível em: <https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=68>. Acesso em: 10 de junho de 2019a.

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. **Produtos e serviços**. Disponível em: <https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=63>. Acesso em: 20 de dezembro de 2019b.

JÚNIOR, F. P.; ESCARRONI, A. L. V.; BITTENCOURT, C.; SANTOS, M. R.; LAPORTA, L. V. Perfis de Dissolução comparativo entre cápsulas manipuladas de cloridrato de propranolol e o medicamento referência. **Ciências da Saúde**, v. 6, n. 1, p. 35–43, 2005.

KASSAYE, L.; GENETE, G. Evaluation and comparison of in-vitro dissolution profiles for different brands of amoxicillin capsules. **African Health Sciences**, v. 13, n. 2, p. 369–375, 2013.

KELLERMANN, M. DE O.; SANTOS, M. R.; LAPORTA, L. V. Evaluation of the dissolution profile of tablets containing loratadine 10 mg. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde**, v. 18, n. 2, p. 247–258, 2017.

KLEIN, S. The Use of biorelevant dissolution media to forecast the *in vivo* performance of a drug. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 397–406, 2010.

KÖHLER, L. F.; NASCIMENTO, H. D.; SCHWENGBER, E. L. L.; BANDEIRA, Z. M. P.; PAZIN, G. V.; MACHADO, S. R. P. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 4, p. 309–315, 2009.

KORNIS, G. E. M.; BRAGA, M. H. Os Marcos Legais das Políticas de Medicamentos no Brasil Contemporâneo (1990-2006). **Rev. APS**, v. 11, n. 1, p. 85–99, 2008.

LOPES, R. G. A.; DE SETA, M. H. Integração laboratórios-vigilância sanitária: uma revisão. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 5, n. 2, p. 97, 2017.

NERY, C. G. C.; PIANETTI, G. A.; PIRES, M. A. S.; MOREIRA-CAMPOS, L. M.; VIANNA-SOARES; C. D. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, p. 413–419, set. 2007.

OLIVEIRA, C. M.; CRUZ, M. M. Health Surveillance System in Brazil: advances and challenges. **Saúde em Debate**, v. 39, n. 104, p. 255-267, 2015.

OKUMURA, J.; TAGA, M.; TEY, S.; KATAOKA, N. N.; KIMURA, K. High failure rate of the dissolution tests for 500-mg amoxicillin capsules sold in Cambodia: is it because of the product or the test method?: High failure rate of the dissolution tests for 500-mg amoxicillin capsules. **Tropical Medicine & International Health**, v. 15, n. 11, p. 1340–1346, nov. 2010.

PIETROLUONGO, M. **Estudo de uma inequivalência terapêutica entre duas suspensões de carbamazepina e desenvolvimento de método de dissolução biorrelevantes**. 2005. 79f.

Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080–2112, 2015.

PRISTA, L. N.; MORGADO, R.; ALVES, A. C. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 2. ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian, 197-. v. 1.

RANG, H. P. [*et al.*]. **Rang&Dale: farmacologia**. Tradução Gea Consultoria Editorial. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RAO, R.; KAUR, S. P.; NANDA, S. Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic. **Int J Pharm PharmSci**, v. 3, n. 3, p. 30–37, 2011.

SAUSEN, T. R.; MAYORGA, P. Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 4, p. 199-205, 2013.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1999.

SHINZATO, K. Y.; POLLI, M.; PORTO, G. S. Tendências recentes do setor farmacêutico no Brasil: desempenho financeiro e operacional, fluxos de comércio exterior e atividades desempenhadas em inovação tecnológica. **Revista de Administração, Contabilidade e Economia da Fundace**, v. 6, n. 1, p. 20–38, 1 ago. 2015.

SHOHIN, I. E.; GREBENKIN, D. YU.; MALASHENKO, E. A.; STANISHEVSKII, YA. M.; E; RAMENSKAYA, G. V. A Brief Review of the FDA Dissolution Methods Database. **Dissolution Technologies**, v. 23, n. 3, p. 6–10, 2016.

STUART, A. V.; ZUO, J.; LÖBENBERG, R. Investigating the Dissolution Profiles of Amoxicillin, Metronidazole, and Zidovudine Formulations used in Trinidad and Tobago, West Indies. **AAPS Pharm.Sci.Tech.**, v. 15, n. 5, p. 1060–1069, 2014.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHANG, C.; GAI, M. N. **Ciências Farmacêuticas - Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

THAMBAVITA, D.; GALAPPATTHY, P.; MANNAPPERUMA, U.; JAYAKODY., L.; CRISTOFOLETTI, R.; ABRAHAMSSON, B.; GROOT, D.W.; LANGGUTH, P.; MEHTA, M.; PARR, A.; POLLI, J.E.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 10, p. 2930–2945, 2017.

THAMBAVITA, D.; JAYATHILAKE, C.M.; SANDAMALI, K.D.D.; GALAPPATTHY, P.; JAYAKODY, R.L. In Vitro Dissolution Testing to Assess Pharmaceutical Equivalence of Selected Amoxicillin Products Available in Sri Lanka: A Post-Marketing Study. **Dissolution Technologies**, v. 26, n. 1, p. 56–61, 2019.

THE UNITED States Pharmacopeia 41. National Formulary 36. Rockville: U.S. Pharmacopeia, 2018. v. 2.