

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE COMPRIMIDOS DE PROPRANOLOL COMERCIALIZADOS NO MERCADO NACIONAL

PATRIK OENING RODRIGUES
HELLEN KARINE STULZER
ARIANE PINHEIRO CRUZ
TALIZE FOPPA
TEÓFILO MAZON CARDOSO
MARCOS ANTONIO SEGATTO SILVA.

Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Trindade, 88040-900, Florianópolis/SC
Autor responsável: P.O.Rodrigues. E-mail: patrikoening@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares ocupam o primeiro lugar como causa *mortis*, em todo o mundo, sendo prevenidas ou tratadas por uma classe ampla de fármacos, a qual se inclui os antiarrítmicos, que freqüentemente são classificados segundo a sua influência sobre o potencial de ação cardíaco. Os fármacos da classe dos β -bloqueadores apresentam propriedades antiadrenérgicas e, de modo geral, são usados para modificar, ou restabelecer, o ritmo cardíaco normal (Korolkovas, França, 2004). Um desses agentes antiadrenérgicos é o propranolol, β -bloqueador não seletivo de efeito semelhante sobre os receptores beta-1 (cardíaco) e beta-2 (brônquico e músculo liso vascular).

O bloqueio beta-1 diminui a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica durante períodos de intensa atividade simpática, tal como exercícios, resultando na diminuição do débito cardíaco. O bloqueio beta-2 é responsável por vários efeitos adversos do propranolol, incluindo broncoespasmos, hipoglicemia e vasoconstrição periférica (Drugdex Drug Evaluation, 2004; Martindale, 2004; Goodman, Gilman, Hardman, 1997).

O propranolol é usado sob a forma de cloridrato, sendo encontrado no mercado nacional na apresentação de comprimidos (10, 40, 80 mg), cápsulas (80, 160 mg), pó (40 mg) e solução injetável (1 mg mL⁻¹), sendo representado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2002 (Brasil, 2002) por comprimidos de 40 e 80 mg. É quase completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, porém sua biodisponibilidade é afetada pelo efeito de primeira passagem.

Em média, apenas 25% do fármaco atinge a circulação sistêmica e o pico de concentração plasmática acontece uma a duas horas após a ingestão oral, variando entre indivíduos. É metabolizado no fígado, e pelo menos um de seus metabólitos (4-

hidroxiprópranolol) é biologicamente ativo. Os metabólitos são excretados na urina junto com cerca de 0,5 % de propranolol não modificado. A meia-vida plasmática é de 3 a 6 horas (Drugdex Drug Evaluation, 2004; Martindale, 2004).

As características inerentes ao próprio fármaco (por exemplo, tamanho e porosidade da partícula, dispersibilidade e solubilidade no meio de dissolução), bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregadas na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (Auton, 2002). Tal fato ressalta a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo (Ansel, 1995; Porta, Yamamichi, Storpirtis, 2002).

A Legislação Brasileira em vigor (Brasil, 2003; Brasil 2003a) estabelece que para um medicamento ser registrado como similar ou genérico é necessário que se comprove a equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência indicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução (Brasil, 2004). A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro.

Os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e sua referência (Storpirtis et al, 2004). Dentro deste contexto, o presente trabalho objetivou avaliar a equivalência entre formulações de

comprimidos de propranolol comercializadas no mercado nacional, analisando os perfis de dissolução e aplicando diferentes modelos de análise.

MATERIAL E MÉTODOS

Substância Química de Referência e Amostras

Utilizou-se como substância química de referência (SQR) Propranolol com teor declarado de 99,7%. Foram analisadas quatro apresentações de comprimidos de propranolol disponibilizadas no mercado nacional, designadas como R (referência - Inderal®), S (Similar), G1 (Genérico 1) e G2 (Genérico 2) na concentração de 40 mg.

Estudo do Perfil de Dissolução

Um equipamento Nova Ética, modelo 299 (Brasil), foi utilizado para a avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de propranolol. As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Americana (USP 26, 2003), utilizando aparato 1, 100 rpm em meio HCl 1%. O estudo foi realizado com seis unidades de cada formulação, sendo os tempos de coleta 1, 5, 10, 15 e 30 minutos. As concentrações foram aferidas em espectrofotômetro UV/VIS Perkin-Elmer (EUA) no comprimento de onda de 289 nm com auxílio de uma curva de calibração previamente construída garantindo linearidade no intervalo de 1 – 30 mg mL⁻¹ ($r^2 = 0,9998$). Os resultados foram avaliados por modelos estatísticos, dependentes e independentes. Os modelos estatísticos utilizados foram a análise de variância (ANOVA) e pós-teste de Dunnett. O cálculo dos fatores de diferença ($f1$) e similaridade ($f2$) demonstrados pelas equações 1 e 2 abaixo foram utilizados como modelos independentes de análise.

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

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

Outros parâmetros independentes utilizados na caracterização do perfil de dissolução foram o tempo de meia-vida ($t50\%$), eficiência de dissolução (ED) e tempo de amostragem em 30 minutos, como preconizado pela monografia do fármaco (Q30).

Como parâmetros dependentes foram avaliados a ordem/modelo cinético de dissolução (tabela 1), assim como a constante (k) em que esta ocorre.

Tabela 1. Ordem/modelos de cinética de dissolução avaliados.

Ordem/modelo	Equação
Zero ordem	$Q = Q_0 - K_0t$
Primeira ordem	$\ln Q = \ln Q_0 - K_1t$
Higuchi	$Mt = KHt^{1/2}$
Hixson-Crowell	$Q^{1/3} = Q_0^{1/3} - Kct$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas de administração oral, a exemplo dos comprimidos, depende da capacidade deste de se libertar da formulação e solubilizar em condições fisiológicas, bem como da sua permeabilidade ao longo do trato gastrointestinal.

A capacidade do fármaco de se libertar (disponibilidade), é avaliada através de estudos de dissolução, os quais permitem inferir sobre o perfil de liberação de um fármaco de sua forma farmacêutica de origem através da análise em tempos pré-determinados. Através dos dados obtidos é possível estimar parâmetros importantes de disponibilidade do princípio ativo, permitindo avaliar qualitativamente e quantitativamente uma determinada formulação.

Os estudos de dissolução são amplamente utilizados para: (1) orientação do desenvolvimento de novas formulações, (2) avaliação da influência de alterações no processo de produção e/ou na formulação, (3) controle de qualidade lote a lote de uma determinada especialidade, e (4) avaliação da equivalência farmacêutica entre apresentações de diferentes fabricantes.

Os perfis de dissolução das apresentações de propranolol estudadas neste trabalho estão demonstrados na figura 1. Pode-se perceber que as formulações apresentaram perfis de dissolução distintos entre si, diferindo principalmente na velocidade de dissolução e quantidade máxima liberada.

A apresentação similar de propranolol (S) apresentou uma rápida dissolução inicial tendo liberado praticamente 95% do princípio ativo em 5 minutos. Para liberar esta mesma proporção de fármaco a apresentação R levou 20 minutos, enquanto que G2 gastou 25 minutos para a mesma concentração liberada. Entretanto, a apresentação genérica G1 mesmo ao final dos 30 minutos de ensaio, preconizados pela Farmacopéia Americana, havia liberado somente 82% de propranolol, evidenciando estes valores diferenças marcantes entre os perfis de dissolução das formulações.

A aplicação da análise de variância (ANOVA) aos dados da dissolução mostrou que somente a apresentação S diferia da referência R ($p < 0,05$). No entanto como este teste leva em consideração somente os valores de percentagem de fármaco liberado sem nenhum ajuste, se faz necessário à utilização de modelos mais detalhados de análise. Qualitativamente é possível afirmar que as formulações R e G2 apresentaram grande semelhança em seus perfis de dissolução, sendo necessário a análise de fatores quantitativos para confirmar esta afirmativa.

A aplicação de modelos cinéticos de dissolução permite inferir mais detalhadamente sobre diferenças nos perfis de dissolução de medicamentos. O modelo cinético de dissolução de uma forma farmacêutica é avaliado através da linearização dos dados de dissolução de acordo com parâmetros dependentes do tempo e/ou porcentagem de fármaco liberada. A escolha do modelo cinético mais adequado ocorre através da avaliação do coeficiente de correlação de *Pearson*, onde o modelo mais ajustado é aquele próximo da perfeita linearidade. A linearização dos perfis de dissolução das apresentações estudadas é apresentada na tabela 2.

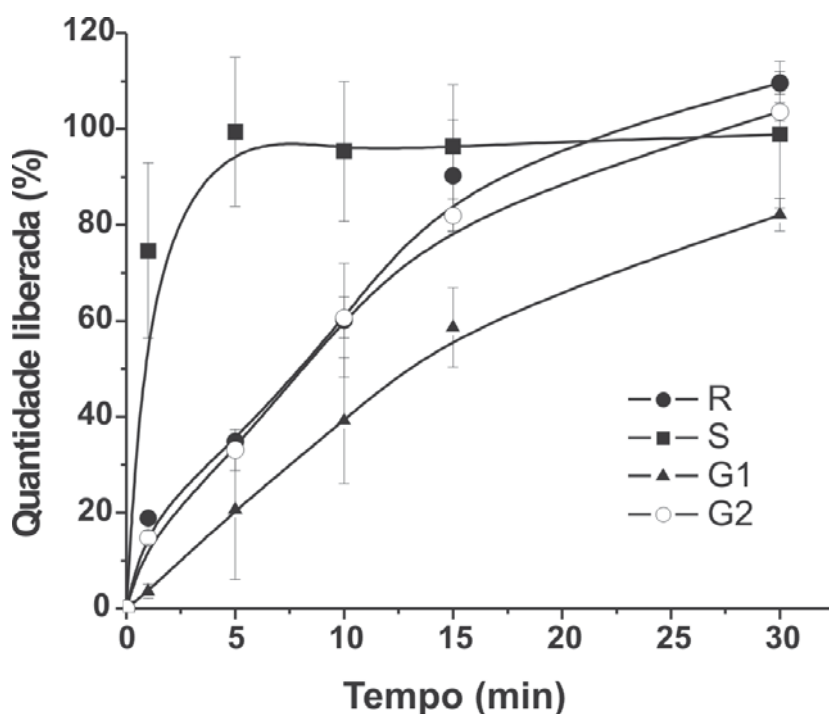


Figura 1. Perfis de dissolução das apresentações de comprimidos de propranolol.

Tabela 2. Linearização dos perfis de dissolução, ajustados de acordo com o coeficiente de correlação de *Pearson*.

Apresentação	Ordem/Modelo			
	Primeira ordem	Zero ordem	Higuchi	Hixson-Crowell
R	0,9883	0,9978	0,9776	0,9922
S	0,9987	0,9606	0,8296	0,9912
G1	0,9997	0,9992	0,9943	0,9999
G2	0,9889	0,9986	0,9803	0,9931

O ajuste dos valores demonstrou que as apresentações possuem cinéticas de liberação distintas. As apresentações referência (R) e genérica (G2) demonstraram possuir perfil cinético de liberação independente da quantidade de fármaco presente na formulação, isto é, uma liberação de zero ordem. Para a apresentação similar (S) ficou evidenciada uma libe-

ração de primeira ordem, onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação. Já para G1 a linearização dos dados indicou uma liberação dependente da raiz cúbica do tempo, através do modelo de Hixson-Crowell. Nenhuma formulação apresentou liberação de acordo com o modelo de Higuchi, o que

já era esperado, uma vez que este se adapta melhor a sistemas de liberação prolongada.

Os modelos cinéticos calculados para a liberação de fármacos geralmente não são utilizados como parâmetros isolados de caracterização da liberação, sendo avaliados junto a outros como a constante de liberação (k), que é calculada de acordo com cada modelo, pelo tempo de meia-vida ($t_{50\%}$) e pela quantidade liberada no tempo máximo de teste, no caso $Q_{30\text{min}}$,

como apresentado na tabela 3. Percebe-se que as constantes de liberação são distintas entre as formulações, exceto entre R e G2 que apresentam valores muito próximos. O tempo de meia-vida ($t_{50\%}$) confirma a semelhança entre as cinéticas de dissolução de R e G2 com 50% do fármaco liberado em aproximadamente 7,9 minutos para ambas apresentações. O valor de $t_{50\%}$ da apresentação S mostrou-se abaixo de 1 minuto, dado sua grande velocidade de dissolução.

Tabela 3. Parâmetros cinéticos de dissolução das apresentações de propranolol: constante de liberação (k), meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$), $Q_{30\text{min}}$ e Eficiência de Dissolução (ED).

Apresentação	K	$t_{50\%}$ (min)	$Q_{30\text{min}}$ (%)	ED (%)
R	4,60 min^{-1}	7,9	110	74
S	0,19 mg min^{-1}	< 1	99	93
G1	0,07 $\text{mg/100 mL min}^{-1}$	13,1	82	50
G2	5,11 min^{-1}	7,9	104	64

A Farmacopéia Americana institui que para comprimidos de propranolol, no ensaio de dissolução, não menos que 75% do fármaco tenha sido liberado em 30 minutos. De acordo com esse parâmetro de qualidade, todas as apresentações mostraram-se adequadas, sendo que somente a apresentação genérica G1 possuiu uma liberação em 30 minutos muito inferior as demais formulações e assim próxima ao valor limite instituído pelo compêndio.

Ainda de acordo com a tabela 3, é possível verificar a Eficiência de Dissolução (ED) das apresentações estudadas. A ED vem, nos últimos anos, sendo utilizada como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações (Costa, Lobo, 2001; Anderson et al, 1998). Este parâ-

metro é avaliado através da área sobre a curva do perfil de dissolução, sendo expresso em porcentagem.

A Eficiência de Dissolução das formulações é apresentada na tabela 3 e figura 2. Pode-se perceber uma razoável semelhança entre os valores de ED das apresentações R e G2, demonstrando mais uma vez sua semelhança. O valor apresentado por S deixa claro que esta apresentação possui uma grande velocidade de dissolução, com uma ED muito próxima a 100%. Já o medicamento genérico G1 com uma pequena eficiência de dissolução, confirma sua lenta cinética de liberação. A aplicação do teste de Dunnett (tabela 4) confirma a equivalência entre as apresentações R e G2 ($p > 0,05$) e a inequivalência entre S e G1 com a sua referência ($p < 0,01$).

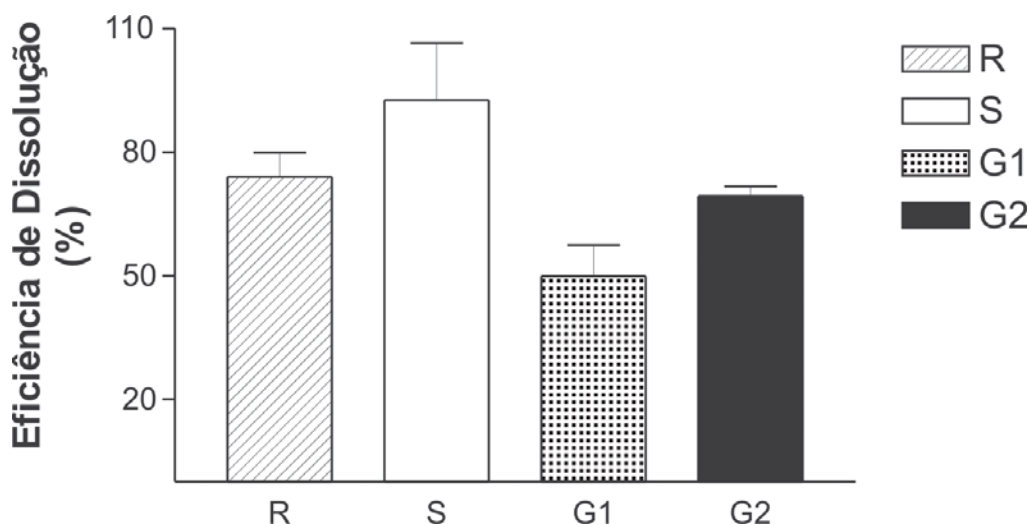


Figura 2. Eficiência de Dissolução (ED) das apresentações estudadas.

Tabela 4. Teste de múltipla comparação de Dunnett aplicado ao estudo comparativo da Eficiência de Dissolução.

Comparações	Diferença média	Valor de P
R x S	-18,61	P < 0,01
R x G1	25,09	P < 0,01
R x G2	4,72	P > 0,05

Em 1996, os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) foram pela primeira vez, aplicados à comparação de perfis de dissolução de formas farmacêuticas sólidas para administração oral (Moore, Flanner, 1996). Efetivamente os fatores f_1 e f_2 resultam de cálculos matemáticos simples que dão origem a um valor numérico absoluto que determina o grau de diferença e semelhança entre dois perfis de dissolução.

Sempre que em estudos, adequadamente delimitados, o fator f_1 se apresenta superior a 15, os perfis em causa são considerados diferentes. Por outro lado, são considerados semelhantes perfis de dissolução que quando comparados resultem em valores de f_2 entre 50 e 100. Os valores de f_1 e f_2 calculados para as formulações de comprimidos de propranolol estão expressos na tabela 5.

Tabela 5. Análise dos fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) entre as formulações estudadas em relação a sua referência.

Grupos	f_1	f_2
R x S	54,95	19,01
R x G1	34,95	31,92
R x G2	6,25	64,56

De acordo com os dados dos fatores f_1 e f_2 , existe uma grande diferença entre os perfis de dissolução das apresentações S e G1 em relação a sua formulação de referência (R). No entanto, confirmando resultados anteriores, a apresentação G2 mostrou-se equivalente à R, apresentando fatores de diferença e semelhança dentro dos limites aceitáveis.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que os métodos de análise do perfil de dissolução aplicando funções estatísticas e modelos dependentes e independentes são adequados no estudo e inferência da equivalência farmacêutica entre formulações. Entretanto, a análise de variância (ANOVA) aplicada diretamente nos dados do perfil de dissolução não demonstra poder

de distinção entre formulações no que tange ao estudo de equivalência farmacêutica.

Dentre as amostras analisadas, somente uma mostrou-se intercambiável apresentando semelhança qualitativa e quantitativa no perfil de dissolução em comparação com a apresentação referência. Dentre as amostras não intercambiáveis, constam uma similar e outra genérica. A não equivalência da apresentação genérica denota um problema de ordem legal, uma vez que este tipo de medicamento é amparado na lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 que garante a sua intercambialidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de mestrado concedidas e a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) pelo apoio logístico institucional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUTON, M. E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2 ed. London: Churchill Livingstone, 2002. 679p.
- ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. *J.Pharm.Biom.Anal.* 17: 811-822, 1998.
- ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 6.ed. Malvern: Williams & Wilkins, 1995. 514 p.
- BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial da União, 11 de fevereiro de 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2002 – RENAME. Brasília- DF
- BRASIL. RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, 02 junho. 2003.
- BRASIL. RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, 12 agosto. 2003a.
- BRASIL. RE nº 310, de 1º de setembro de 2004. Diário Oficial da União, 03 setembro 2004.
- COSTA, P; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J.Pharm.Sci.* v.13: 123-133, 2001.
- DRUGDEX DRUG EVALUTION/Micromedex, Disponível em: <http://www.dotlib.com.br/micromedex>. Acesso em: 29/10/2004.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G. *As bases farmacológicas da terapeutica*. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1997. 1436p.

- KOROLKOVAS, A, FRANÇA, F. F. DE A. C. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Guanabara Koogan, 2004, Rio de Janeiro, 8.11.
- MARTINDALE – The Complete Drug Reference/Micromedex, Disponível em: <http://www.dotlib.com.br/micromedex>. Acesso em: 29/10/2004.
- MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. *Pharm. Tech.*v.20: 64-74, 1996.
- PORTA, V., YAMAMICHI, E., STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.38, n.3, p.333-343, 2002
- STORPIRTIS, S., MARCOLONGO, R., GASPAROTTO, F. S., VILANOVA, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/index.htm> - abril 2004. Acesso em: 28/10/2004.
- THE UNITED States Pharmacopoeia. 26th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2003.