

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE FARMÁCIA**

YANN RICHELI NOUTCHE

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO ANALÍTICO
PARA ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DA
LOSARTANA POTÁSSICA NAS APRESENTAÇÕES REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

CRICIÚMA, JUNHO 2023

YANN RICHELI NOUTCHE

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO ANALÍTICO
PARA ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DA
LOSARTANA POTÁSSICA NAS APRESENTAÇÕES REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador(a): Prof. MSc. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA, JUNHO 2023

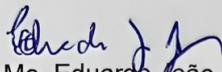
YANN RICHELI NOUTCHE

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO ANALÍTICO PARA
ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DA LOSARTANA
POTÁSSICA NAS APRESENTAÇÕES REFERÊNCIA,
GENÉRICO E SIMILAR**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Bacharel, no Curso
de Farmácia da Universidade do Extremo
Sul Catarinense, UNESC.

Criciúma, 12 de junho de 2023.

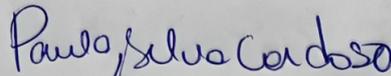
BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. Me. Eduardo João Agnes (UNESC)



Banca Examinadora: Prof^a. M^a. Larissa Oliveira de Batista (UNESC)



Banca Examinadora: Prof^a. Dr^a. Paula da Silva Cardoso (UNESC)

Dedico esse trabalho a Deus, aos meus pais e a todos que me ajudaram ao longo desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois sem ele nada disso seria possível.

Ao Brasil, esse país maravilhoso que abriu as suas portas para mim.

Ao Programa de Estudantes-Convênio de Graduação (PEC-G), pela oportunidade.

Aos meus pais Antoine Noutche e Jacqueline Samin, pela confiança e por todo o apoio ao longo desses anos de estudo.

Aos meus irmãos Toufic Noutche e Marek Noutche, que mesmo longe me incentivaram nos momentos difíceis.

A minha namorada Alessandra Silva Porto, por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso e pelo incentivo nos momentos mais difíceis.

A toda a família Silva Porto, pelo apoio e incentivo ao longo desses anos.

Aos meus queridos amigos Yannick Deen Noudehou e Joel Hamuli, pela parceria e pelo apoio contínuo.

Ao meu orientador prof. Eduardo João Agnes, pela confiança no meu trabalho, pelos ensinamentos e conselhos, pela paciência, pela dedicação e por me ajudar a realizar esse trabalho.

As minhas queridas professoras do curso de Língua Portuguesa da Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS), por me ajudarem a obter meu certificado em língua portuguesa para ingressar na graduação de Farmácia.

A todos os meus professores (as) do curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), pelos ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no processo da minha formação profissional.

Aos meus colegas do curso, pelo respeito e pela troca de conhecimentos.

“A qualidade é a nossa melhor garantia da fidelidade do cliente, a nossa mais forte defesa contra a competição estrangeira e o único caminho para o crescimento e para os lucros.”

Jack Welch

RESUMO

A hipertensão é uma doença perigosa caracterizada pela elevação contínua dos níveis da pressão sanguínea nas artérias. Além da mudança no estilo de vida, o controle da hipertensão exige também terapia farmacológica. No mercado farmacêutico, existem diversos fármacos anti-hipertensivos que auxiliam no controle e tratamento da hipertensão. Dentre eles, destaca-se a losartana potássica, medicamento muito utilizado na saúde pública e comercializado nas apresentações referência, genérico e similar. Antes de ser aprovado, registrado e lançado no mercado, a indústria farmacêutica precisa comprovar a Equivalência Farmacêutica (in vitro) e Bioequivalência (in vivo) do genérico ou similar com o medicamento de referência. Por ser um estudo muito dispendioso e que envolve seres humanos, a bioequivalência é geralmente substituída pelo teste de perfil de dissolução. Por não existir metodologia de dissolução para a losartana potássica na monografia da Farmacopeia Brasileira, o presente trabalho objetivou desenvolver um método analítico para estudo do Perfil de Dissolução de comprimidos de losartana potássica 50 mg em meio HCl 0,1M utilizando a espectrofotometria ultravioleta (UV). Foram avaliados quatro medicamentos: um referência (R), um similar (S) e dois genéricos (G1) e (G2). A qualidade dos comprimidos foi avaliada por ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração antes da realização do estudo de perfil de dissolução. A validação do método seguiu os critérios da RDC 166/2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, e mostrou linearidade em metanol. Os resultados obtidos mostraram conformidades nos testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, e similaridade no perfil de dissolução dos medicamentos, sendo um indicativo de equivalência farmacêutica e bioequivalência entre os fármacos. Conclui-se que o método desenvolvido é apropriado para análise comparativa do perfil de dissolução de comprimidos da losartana potássica e capaz de produzir resultados confiáveis.

Palavras-chave: Equivalência farmacêutica. Bioequivalência. Validação. Espectrofotometria. Dissolução.

ABSTRACT

Hypertension is a dangerous disease characterized by continual elevation of blood pressure levels in the arteries. In addition to changes in lifestyle, controlling hypertension also requires pharmacological therapy. In the pharmaceutical market, there are several antihypertensive drugs that help control and treat hypertension. Among them, losartan potassium stands out, a drug widely used in public health and marketed in reference, generic and similar presentations. Before being approved, registered and launched on the market, the pharmaceutical industry needs to prove the Pharmaceutical Equivalence (in vitro) and Bioequivalence (in vivo) of the generic or similar with the reference medicine. Because it is a very expensive study and involves human beings, bioequivalence is generally replaced by the dissolution profile test. As there is no dissolution methodology for losartan potassium in the monograph of the Brazilian Pharmacopoeia, the present work aimed to develop an analytical method to study the Dissolution Profile of losartan potassium tablets 50 mg in 0.1M HCl medium using ultraviolet (UV) spectrophotometry. Four drugs were evaluated: one reference (R), one similar (S) and two generics (G1) and (G2). The quality of the tablets was evaluated by tests of average weight, hardness, friability and disintegration before carrying out the dissolution profile study. The validation of the method followed the criteria of RDC 166/2017, which provides for the validation of analytical methods and other measures, and showed linearity in methanol. The results obtained showed conformity in tests of average weight, hardness, friability and disintegration, and similarity in the dissolution profile of the drugs, being an indication of pharmaceutical equivalence and bioequivalence between the drugs. It is concluded that the developed method is suitable for comparative analysis of the dissolution profile of losartan potassium tablets and capable of producing reliable results.

Keywords: Pharmaceutical equivalence. Bioequivalence. Validation. Spectrophotometry. Dissolution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fórmula estrutural da losartana potássica.	16
Figura 2 - Fórmula para cálculo dos fatores F1 e F2.	21
Figura 3 - Varredura de solução de água deionizada de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.	30
Figura 4 - Varredura de solução etanólica de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.	31
Figura 5 - Varredura de solução metanólica de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.	31
Figura 6 - Varredura de solução de HCl 0,1M de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.	32
Figura 7 - Curva padrão de solução etanólica de padrão de losartana potássica.	34
Figura 8 - Curva padrão de solução metanólica de padrão de losartana potássica.	34
Figura 9 - Curva padrão de solução de HCl 0,1M de padrão de losartana potássica.	35
Figura 10 - Perfis de dissolução das amostras R, G1, G2 e S.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade.	15
Tabela 2: Faixas de comprimento de onda de interesse para a espectrofotometria.	17
Tabela 3: Tipos de validação analítica.	18
Tabela 4: Parâmetros a serem considerados na validação analítica.	18
Tabela 5: Determinação de peso das amostras R, G1, G2 e S.	26
Tabela 6: Determinação da dureza das amostras R, G1, G2 e S.	27
Tabela 7: Determinação da friabilidade das amostras R, G1, G2 e S.	28
Tabela 8: Determinação do tempo de desintegração das amostras R, G1, G2 e S.	29
Tabela 9: Absorbâncias das diluições preparadas em diferentes concentrações.	33
Tabela 10: Resultados das curvas padrão de losartana potássica.	34
Tabela 11: Fator de diferença (F1) e fator de semelhança (F2) para comparação dos perfis de dissolução das amostras R, G1, G2 e S.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UNESC	Universidade Do Extremo Sul Catarinense
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
R	Medicamento de referência
G1	Medicamento genérico da Rede Municipal de Saúde.
G2	Medicamento genérico da Farmácia Solidária UNESC
S	Medicamento similar
N	Newton
M	Molar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL	15
2.2 LOSARTANA POTÁSSICA	16
2.3 ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA	16
2.4 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO	18
2.4.1 Parâmetros de validação analítica	19
2.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	20
3 OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 MATERIAIS	23
4.2 MÉTODOS	24
4.2.1 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS	24
4.2.1.1 Peso médio	24
4.2.1.2 Dureza	24
4.2.1.3 Friabilidade	24
4.2.1.4 Desintegração	25
4.2.2 VARREDURA	25
4.2.3 LINEARIDADE	25
4.2.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
5.1 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS	26
5.1.1 Peso médio	26
5.1.2 Dureza	27
5.1.3 Friabilidade	28

5.1.4 Desintegração	29
5.2 VARREDURA	30
5.3 LINEARIDADE	33
5.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	35
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a hipertensão arterial é uma das doenças que mais acomete a população mundial. De acordo com a OPAS/OMS (2021), ela afeta mais de 30% da população adulta no mundo todo e representa o primeiro fator de risco das doenças cardiovasculares que são a principal causa de mortes no mundo. Ela pode ser hereditária ou provocada por fatores relacionados ao estilo de vida, como estresse e consumo elevado de sal. Segundo Whalen, Finkeli e Panavelil (2016), a prevalência de hipertensão aumenta com a idade, mas diminui com a educação e o nível econômico.

Embora a mudança de estilo de vida seja um dos pilares para o controle da pressão arterial, é importante que o paciente também faça uso de medicamentos anti-hipertensivos para ajudar no tratamento. Por esse motivo, é preciso saber escolher o fármaco ideal de acordo com as condições do paciente. Atualmente, inúmeros fármacos anti-hipertensivos são usados no controle e tratamento da pressão alta. Dentre eles, os antagonistas dos receptores da angiotensina II como a losartana potássica, medicamento muito utilizado na saúde pública e comercializado nas apresentações referência, genérico e similar.

Por definição, o medicamento de referência é aquele que foi criado em primeiro antes do genérico e que tem sua eficácia clínica, segurança e qualidade comprovados cientificamente por meio de registro junto ao órgão federal do país de origem (ANVISA, 2019). Quanto ao medicamento genérico, pode ser considerado uma cópia contendo o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica que o medicamento de referência, com um preço mais acessível. Por outro lado, o similar nada mais é do que um genérico que possui uma marca e um nome fantasia.

Com o aumento das indústrias de medicamentos no Brasil e no mundo, existem cada vez mais medicamentos genéricos e similares sendo produzidos. Mas será que todos esses fármacos genéricos e similares que estão sendo incorporados ao mercado farmacêutico conseguem reproduzir os mesmos efeitos que os medicamentos de referência? Nesse contexto, é importante destacar que a aprovação e o registro do medicamento genérico ou similar, passa pela fiscalização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para garantir a qualidade,

segurança e eficácia dos medicamentos antes de serem lançados no mercado para uso da população.

Para o registro de um medicamento genérico ou similar, a indústria farmacêutica deve solicitar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a indicação do medicamento de referência para a realização dos ensaios necessários ao desenvolvimento da formulação, da forma farmacêutica e do processo de fabricação, estabelecendo as condições para os testes de estabilidade e as especificações do medicamento de modo a comprovar sua Equivalência Farmacêutica (in vitro) e Bioequivalência (in vivo) com o medicamento de referência (ANVISA, 2019).

Em caso de isenção do estudo de bioequivalência, aplica-se o estudo do perfil de dissolução (ANVISA, 2019). De acordo com a RDC 31/2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, a comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois medicamentos antes de submetê-los a estudo de bioequivalência.

O perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio in vitro que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, sendo proposto a partir das condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na monografia do medicamento inscrita na Farmacopéia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios autorizados pela legislação vigente. No caso de inexistência de método de dissolução farmacopeico, a empresa solicitante do registro deve desenvolver método analítico adequado ao produto (ANVISA, 2019).

Na monografia da Farmacopeia Brasileira, não há metodologia de dissolução para a losartana potássica. Por esse motivo, o presente trabalho objetivou desenvolver um método analítico utilizando a espectrofotometria ultravioleta (UV) para fazer uma análise comparativa do Perfil de Dissolução dos genéricos G1 e G2 da losartana potássica dispensados respectivamente na Rede municipal de Saúde e na Farmácia Solidária da UNESC em relação ao similar e o referência comercializados no município de Criciúma. Para isso, foram realizados ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração para avaliar a qualidade dos comprimidos antes de realizar o estudo de perfil de dissolução. A validação do método seguiu os critérios da RDC 166/2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ ou medicamentoso) superam os riscos (Barroso et al., 2020)”.

Esse episódio quando frequente, pode ser hereditário ou influenciado pelos maus hábitos de vida adquiridos aos poucos desde a infância até o início da vida adulta. Rotinas de excesso de consumo de bebidas alcoólicas, alimentação inadequada levando a obesidade, uso frequente de tabaco, consumo elevado de sal ao decorrer dos anos, atividade física insuficiente e estresse diário são associados ao risco de elevação da pressão arterial (ROBERT *et al.*, 2018).

O diagnóstico da hipertensão é feito geralmente por um monitoramento diário da sua elevação, impedindo que ocorra lesão de um órgão-alvo. Desta forma, é importante destacar que essa doença tem caráter progressivo e é classificada em quatro categorias (Tabela 1) com o objetivo de avaliar a sua gravidade e orientar no tratamento (WHALEN; FINKELI; PANAVELIL, 2016).

Tabela 1: Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir de 18 anos de idade.

Classificação*	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

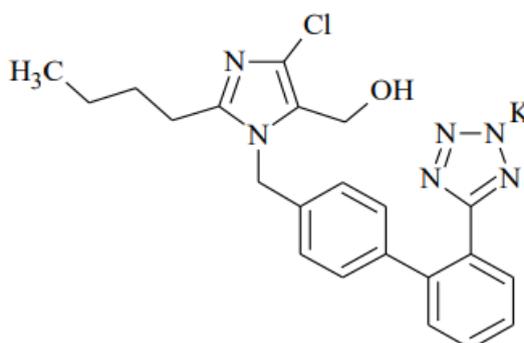
HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. **A HA sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. ***A HA diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Fonte: Barroso et al. (2020).

2.2 LOSARTANA POTÁSSICA

A losartana potássica é um sal de potássio que possui uma estrutura molecular como apresentado na Figura 1. Ela se apresenta na forma de pó cristalino branco ou quase branco, solúvel em água e em álcool etílico (ANVISA, 2019).

Figura 1: Fórmula estrutural da losartana potássica.



Fonte: ANVISA (2019) .

De acordo com a própria bula, a losartana potássica reduz a pressão arterial bloqueando especificamente uma substância denominada angiotensina II. Por bloquear os efeitos da angiotensina II, ela relaxa o músculo liso do vaso sanguíneo, promovendo vasodilatação e assim, aumentando a eliminação de sódio e água na urina. Segundo Brito, Dias e Oliveira (2020), “os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são agentes supressores do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, considerados como fármacos de primeira linha no manejo de grande parte dos pacientes hipertensos”.

2.3 ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA

As técnicas espectrofotométricas consistem na absorção da energia eletromagnética por moléculas. Esse processo é influenciado pela concentração e estrutura química da molécula. De acordo com o intervalo de frequência da energia eletromagnética aplicada, é possível classificar a espectrofotometria de absorção em

ultravioleta, visível e infravermelho, podendo ser utilizada como técnica de identificação e quantificação de substâncias (ANVISA, 2019).

A tabela 1 apresenta as faixas de comprimento de onda de energia eletromagnética de interesse para a espectrofotometria.

Tabela 2: Faixas de comprimento de onda de interesse para a espectrofotometria.

Região	Faixa de comprimento de onda
Ultravioleta (UV)	100 – 380 nm
Visível (VIS)	380 – 780 nm
Infravermelho próximo (NIR)	780 – 2500 nm (13300 – 4000 cm ⁻¹)
Infravermelho médio (MIR)	4 – 25 m (2500 – 400 cm ⁻¹)
Infravermelho distante	25 – 300 m (400 – 33 cm ⁻¹)

Fonte: ANVISA (2019).

A análise espectrofotométrica quantitativa por absorção tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância (ANVISA, 2019).

Para a caracterização utilizando a espectrofotometria ultravioleta, o fármaco é dissolvido utilizando solvente apropriado. Muitos solventes são apropriados, incluindo água, álcoois, éteres e soluções ácidas e alcalinas diluídas (ANVISA, 2019) .

Diversas monografias incluem o espectro de absorção no ultravioleta como prova de identificação de substâncias ativas. É o caso da losartana potássica cuja, a identificação pode ser feita no espectro de absorção ultravioleta, na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em álcool metílico, onde há máximo de absorção idêntico ao observado no espectro de solução similar de losartana potássica padrão (ANVISA, 2019).

2.4 VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO

A validação de um método analítico consiste na demonstração de que a metodologia em desenvolvimento é apropriada para a finalidade a que se destina e capaz de produzir resultados confiáveis, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos (RDC 899/2003). No Brasil, a RDC 166/2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, estabelece critérios para a validação de métodos analíticos, aplicável a métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as suas fases de produção.

De acordo com esta resolução, no caso de metodologia analítica descrita em farmacopéias, devidamente reconhecidas pela ANVISA, a metodologia será considerada validada. Caso o método analítico usado não esteja descrito em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros relacionados a seguir, conforme especificado nas Tabelas 2 e 3.

A tabela 2 apresenta os tipos de validação analítica classificados em quatro categorias de acordo com suas finalidades, sendo que para cada categoria será exigido um conjunto de testes para validação, relacionados na Tabela 3.

Tabela 3: Tipos de validação analítica.

Categoria	Finalidade do teste
I	Testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas.
II	Testes quantitativos ou ensaios limites para a determinação de impurezas e produtos de degradação em produtos farmacêuticos e matérias-primas.
III	Testes de performance (por exemplo: dissolução, liberação do ativo).
IV	Testes de identificação.

Fonte: RDC 899/2003.

Tabela 4: Parâmetros a serem considerados na validação analítica.

Parâmetro	Categoria I	Categoria II		Categoria III	Categoria IV
		Quantitativo	Ensaio limite		
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim

Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Intervalo	Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Repetibilidade					
Intermediária	**	**	Não	**	Não
Limite de detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Exatidão	Sim	Sim	*	*	Não
Robustez	Sim	Sim	Sim	Não	Não

Fonte: RDC 899/2003.

(*) pode ser necessário, dependendo da natureza do teste específico.

(**) se houver comprovação da reprodutibilidade não é necessária a comprovação da Precisão Intermediária.

2.4.1 Parâmetros de validação analítica

Especificidade: é a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (RDC 899/2003).

Linearidade: é a capacidade de uma metodologia analítica de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra. Para o estabelecimento da linearidade, deve-se utilizar, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes da SQR para as soluções preparadas. Para avaliação da linearidade, devem ser apresentados a representação gráfica das respostas em função da concentração do analito; o gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua avaliação estatística; a equação da reta de regressão de y em x, estimada pelo método dos mínimos quadrados; a avaliação da associação linear entre as variáveis por meio do coeficiente de correlação (r) e de determinação (r²) e a avaliação da significância do coeficiente angular. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) é superior a 0,990 (RDC 166/2017).

Intervalo: é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico, estabelecido pela confirmação de que o método apresenta

exatidão, precisão e linearidade adequados quando aplicados a amostras contendo quantidades de substâncias dentro do intervalo especificado (RDC 899/2003).

Precisão: é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra (RDC 899/2003). **Repetibilidade (precisão intra-corrída):** concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação (RDC 899/2003). **Precisão intermediária (precisão inter-corrídas):** concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes (RDC 899/2003).

Limite de Detecção: é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas. É estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito, até o menor nível detectável (RDC 899/2003).

Limite de Quantificação: é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas (RDC 899/2003). **Exatidão:** é a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro (RDC 899/2003). **Robustez:** é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos (RDC 899/2003).

2.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução se aplica no desenvolvimento de medicamentos e na fabricação de cápsulas e comprimidos. É utilizado no estabelecimento da similaridade entre uma formulação nova ou genérica e uma existente (ADAMS, E. et al., 2001). Dentre os vários métodos propostos na literatura para avaliação comparativa entre perfis de dissolução, destaca-se, o método modelo independente. De acordo com a RDC 31/2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, é aquele que

emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2), onde o Fator F2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis. Quanto ao fator F1, corresponde a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados em tempos de coletas iguais (MOORE e FLANNER, 1996 apud BORTOLUZZI e LAPORTA, 2008, P.27). A figura 2 apresenta as fórmulas para o cálculo dos fatores F1 e F2:

Figura 2: Fórmula para cálculo dos fatores F1 e F2.

$$F_1 = \left\{ \frac{[\sum_{i=1}^n |Rf - Tt|]}{[\sum_{i=1}^n Rf]} \right\} * 100 \text{ e } F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100$$

Fonte: MOORE e FLANNER, 1996 apud BORTOLUZZI e LAPORTA, 2008, P.27.

onde: n = número de tempos de coleta; Rf = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador; Tt = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t. Entretanto, o critério para que os dois perfis sejam considerados semelhantes são: valor de F1 entre 0 a 15 e valor de F2 entre 50 a 100 (MOORE e FLANNER, 1996 apud BORTOLUZZI e LAPORTA, 2008, P.27).

A RDC 31/2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, ainda estabelece alguns critérios para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes. Dentre eles:

- Os medicamentos Teste e de Referência/Comparador devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes. Por exemplo, se o Medicamento de Referência/Comparador apresentar dissolução média de 85% em 30 minutos (dissolução rápida) o Medicamento Teste deve apresentar também dissolução rápida;
- Os tempos de coleta devem ser os mesmos para as duas formulações;
- O número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva, sendo obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta; e
- Para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. São considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados. Por exemplo, para um perfil de dissolução com cinco tempos de coleta, consideram-se primeiros pontos os dois primeiros tempos de coleta.

Em suma, para obter conclusões significativas, é melhor avaliar vários pontos de tempo ou todo o perfil de dissolução, em vez de verificar em apenas um ponto de tempo se uma porcentagem mínima é dissolvida (ADAMS, E. et al., 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e validar um método analítico para realizar um estudo comparativo por meio de testes in vitro, dos resultados do perfil de dissolução da losartana potássica nas apresentações referência, genérico e similar obtidas em farmácias do município de Criciúma.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a qualidade dos comprimidos de losartana potássica referência, genérico e similar com base nos testes de determinação de peso, dureza, friabilidade e desintegração, e comparar os resultados com as especificações da monografia da farmacopeia brasileira.
- Realizar a varredura em espectrofotômetro de absorção ultravioleta para observar o pico máximo de absorção de padrão de losartana potássica em solventes, água deionizada, etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1M.
- Comprovar a linearidade do método por meio da construção de curva padrão de soluções de etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1M de padrão de losartana potássica.
- Realizar um estudo estatístico e comparativo dos perfis de dissolução dos comprimidos de losartana potássica referência, genérico e similar.
- Avaliar a intercambialidade entre os medicamentos de losartana potássica referência, genérico e similar.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Como padrão foi usado a matéria prima da losartana potássica, fabricado em 01/06/2020, com validade até 01/05/2025, lote 20003LB4LBB e fornecido pela empresa VIA FARMA Importadora Ltda.

Para os ensaios de avaliação dos comprimidos foram utilizados as seguintes amostras:

- Medicamento referência (R): Cozaar ® 50mg, lote W022902 e com validade até 07/06/2025 obtido em uma farmácia comercial do município.
- Medicamento genérico (G1): Losartana potássica da EMS 50mg, lote 2W1312 e com validade até 31/05/2024 obtido em uma Farmácia da Rede Municipal de Saúde.
- Medicamento genérico (G2): Losartana potássica da EMS 50mg, lote L2V6640 e com validade até 31/05/2024 obtido na Farmácia Solidária da UNESC.
- Medicamento similar (S): Zart 50 mg da Eurofarma, lote 841258 e com validade até 28/02/2025 obtido em uma farmácia comercial do município.

Os solventes usados nos ensaios foram: água deionizada, metanol, etanol e ácido clorídrico 0,1M.

Os equipamentos utilizados nos ensaios foram:

- Balança Analítica;
- Espectrofotômetro de absorção ultravioleta, BEL PHOTONICS, modelo UV-M51;
- Durômetro, NOVA ÉTICA, modelo 298;
- Friabilômetro, NOVA ÉTICA, modelo 300;
- Dissolutor, NOVA ÉTICA, modelo 299;
- Desintegrador, NOVA ÉTICA, modelo 301 AC.

4.2 MÉTODOS

Todos os ensaios foram realizados com métodos modificados baseados na sexta edição da farmacopeia brasileira, na resolução nº 31, de 11 de agosto de 2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo e na nº 166, de 24 de julho de 2017 que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

4.2.1 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS

4.2.1.1 Peso médio

Foram pesados individualmente em uma balança analítica, 20 comprimidos de cada amostra R, G1, G2 e S, e logo calculou-se a média do peso para cada amostra (ANVISA, 2019).

4.2.1.2 Dureza

Neste teste, foram utilizados 3 comprimidos de cada amostra R, G1, G2 e S. Os comprimidos foram testados individualmente no durômetro manual para determinar a sua resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações para cada amostra (ANVISA, 2019) .

4.2.1.3 Friabilidade

Neste teste, foram utilizados 10 comprimidos de cada amostra R, G1, G2 e S. Para cada amostra, os comprimidos foram pesados juntos em uma balança analítica e anotou-se o peso inicial. Em seguida, os comprimidos foram introduzidos no friabilômetro ajustando a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para quatro minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e os comprimidos foram pesados novamente. A

diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (ANVISA, 2019).

4.2.1.4 Desintegração

Neste teste, foram utilizados 3 comprimidos de cada amostra R, G1, G2 e S. Para cada amostra, foram separados três tubos numa cesta e em seguida, colocados 1 comprimido em cada um dos três tubos da cesta, adicionando um disco a cada tubo e acionando o desintegrador. Foi utilizado neste teste água deionizada mantida a 37 ± 1 °C, como líquido de imersão. Observou-se de perto para ver e anotar o momento em que cada comprimido se desintegrou completamente. O tempo máximo para observar a desintegração de todos os comprimidos é de 30 minutos (ANVISA, 2019).

4.2.2 VARREDURA

Foi determinada em espectrofotômetro de absorção ultravioleta na faixa de 200 a 400 nm, observando os picos máximos de absorção (ANVISA, 2019).

4.2.3 LINEARIDADE

Foi determinada através da construção de três curvas padrão, compostas por cinco concentrações diferentes, equivalentes a 0,003; 0,002; 0,001; 0,0005 e 0,000333 µg/mL do padrão de losartana. As absorbâncias foram plotadas versus as concentrações utilizadas para obter cada curva padrão (RDC 166/2017).

4.2.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Nessa etapa, foram utilizados 3 comprimidos de cada amostra R, G1, G2 e S. Os ensaios foram realizados para todas as amostras, em um dissolutor. Foi utilizado HCl 0,1 mol/L como meio de dissolução e como aparato, pás, na velocidade de 100 rpm. Para cada cuba, foram utilizados 900 mL do meio, na temperatura de 37 °C ($\pm 0,5$ °C). Amostras de 6 mL foram coletadas nos tempos de 15, 20, 30, 40 e 45

minutos. Foi feita a leitura em espectrofotômetro UV no comprimento de onda de 209 nm das alíquotas retiradas. As alíquotas que tiveram uma absorvância superior a 1,100 U.A. foram diluídas até que as absorvâncias ficassem dentro do intervalo linear do método. Os perfis de dissolução foram obtidos a partir da plotagem da média das absorvâncias obtidos para cada amostra versus o tempo em minuto. Para avaliar a semelhança entre os perfis de dissolução, foi utilizado o modelo independente que emprega o fator de diferença (F1) e o fator de semelhança (F2) (RDC 31/2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS

5.1.1 Peso médio

O peso do comprimido tem grande influência na concentração do princípio ativo em cada unidade. Entretanto, comprimidos com menor peso podem não conter a dose necessária de princípio ativo para produzir o efeito terapêutico esperado, interferindo no tratamento e comprimidos com maior peso podem causar superdosagem acelerando o aparecimento de efeitos colaterais (RIBEIRO, 2007 apud SIMCH, 2013, p.8). O teste de determinação de peso possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. De acordo com a sexta edição da farmacopeia brasileira, pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora do limite de $\pm 10,0\%$ para comprimidos não revestidos de 80mg ou menos.

A tabela 5 traz os resultados da determinação de peso dos comprimidos de losartana potássica em estudo.

Tabela 5: Determinação de peso das amostras R,G1, G2 e S.

Amostras	Peso maior (g)	Peso menor (g)	Peso médio (g)	Desvio padrão (g)
R	0,1576	0,1467	0,1524	0,0026
G1	0,2166	0,1945	0,2043	0,0048
G2	0,2126	0,1921	0,2041	0,0051

S	0,2070	0,1950	0,2011	0,0032
----------	--------	--------	--------	--------

Fonte: O autor (2023)

De acordo com a tabela, os resultados do peso médio de todas as amostras estão dentro do limite estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, pois nenhuma delas apresentou, dentro de seu lote, uma variação igual ou superior a 10%. Ainda é possível observar que o medicamento de referência apresentou a menor oscilação de peso, seguido do similar. O genérico (G2) foi o que apresentou maior oscilação de peso, mas, mesmo assim, ficou dentro do limite especificado. Os comprimidos que apresentaram maior peso, no geral, foram os do medicamento genérico (G1).

5.1.2 Dureza

O teste de dureza possibilita determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Além disso, a dureza está diretamente relacionada à dissolução do comprimido e conseqüentemente à biodisponibilidade. Assim a dureza constitui um elemento muito útil na avaliação da qualidade integral dos comprimidos (ANVISA, 2019). A tabela 6 traz os resultados da dureza dos comprimidos de losartana potássica em estudo.

Tabela 6: Determinação da dureza das amostras R, G1, G2 e S.

Amostras	Dureza (N)	Desvio padrão (N)
R	89,89	2,83
G1	114,41	7,49
G2	117,68	4,90
S	88,26	9,81

Fonte: O autor (2023)

De acordo com a tabela, o medicamento similar apresentou o menor valor de dureza, seguido do referência e o genérico (G2), o maior valor. Porém, a análise dos desvios padrões mostra que os comprimidos de referência (R) apresentam uma baixa variação de dureza, o que significa que a dureza tem maior repetibilidade entre

os comprimidos desse lote. Os comprimidos do similar (S), apresentam a maior variação de dureza, o que significa que a dureza tem menor repetibilidade entre os comprimidos desse lote. Quanto aos comprimidos do genérico (G2), eles apresentaram uma baixa variação de dureza dentro do seu lote em relação aos comprimidos do genérico (G1) e ao similar (S) e uma alta variação de dureza em relação ao referência (R). Nesse contexto, vale destacar que dentro de um mesmo lote, se os comprimidos apresentarem durezas muito diferentes, vão se dissolver de maneiras diferentes um em relação ao outro e portanto, pode haver maior variabilidade em relação a biodisponibilidade. Isso porque os comprimidos de maior dureza tendem a se dissolver mais lentamente do que os comprimidos com menor dureza.

A farmacopeia brasileira não especifica um valor limite para a dureza. Apenas ressalta que o resultado é informativo. Mas na literatura, alguns autores sugerem que a força mínima empregada deve ser de 30N. Portanto, podemos confirmar a aprovação dos comprimidos no teste já que a dureza de todas as amostras é superior a 30N.

5.1.3 Friabilidade

O teste de friabilidade possibilita determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Ele visa demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção (ANVISA, 2019), desta forma, garantindo a integridade dos comprimidos durante os processos de transporte e armazenamento. Para este teste, a Farmacopeia brasileira estabelece um limite de perda igual ou inferior a 1,5%. A tabela 7 apresenta os resultados da friabilidade dos comprimidos de losartana potássica em estudo.

Tabela 7: Determinação da friabilidade das amostras R, G1, G2 e S.

Amostras	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Varição (%)
R	1,5563	1,5558	0,03
G1	2,0642	2,0623	0,09

G2	2,0601	2,0557	0,21
S	2,0355	2,0305	0,24

Fonte: O autor (2023)

De acordo com a tabela, todas as amostras se mantiveram dentro do limite estabelecido, uma vez que nenhuma delas teve uma perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso. O medicamento similar foi o que apresentou maior perda de peso, seguido do medicamento genérico (G2). O medicamento de referência apresentou a menor perda de peso.

5.1.4 Desintegração

A desintegração afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco. O teste de desintegração possibilita verificar se os comprimidos se desintegram dentro de um limite de tempo especificado, quando submetidos à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas (ANVISA, 2019).

A Farmacopeia Brasileira estabelece como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos um tempo limite de 30 minutos. A tabela 8 apresenta os resultados da desintegração dos comprimidos de losartana potássica em estudo.

Tabela 8: Determinação do tempo de desintegração das amostras R, G1, G2 e S.

Amostras	Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3	Média
R	07:10	07:40	08:10	07:53
G1	07:50	08:30	08:50	08:10
G2	07:15	07:45	08:30	08:03
S	11:10	11:40	12:20	11:57

Fonte: O autor (2023)

De acordo com a tabela, todas as amostras foram aprovadas no teste, uma vez que todos os comprimidos se desintegraram completamente antes dos 30 minutos. O medicamento de referência se desintegrou na menor média de tempo, seguido do genérico (G2). O medicamento similar levou um tempo médio maior para

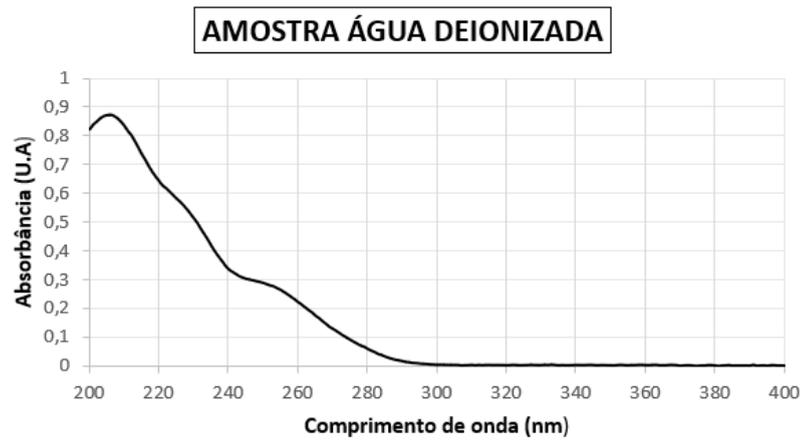
se desintegrar. Portanto, houve maior similaridade de desintegração entre o medicamento de referência e os genéricos G1 e G2.

Em resumo, observou-se que houve certas variações nos parâmetros analisados. Estas oscilações podem estar relacionadas aos excipientes contidos em cada medicamento e aos métodos de fabricação. Porém, vale ressaltar que essas variações não afetam a qualidade dos medicamentos mas podem gerar diferenças no perfil de dissolução.

5.2 VARREDURA

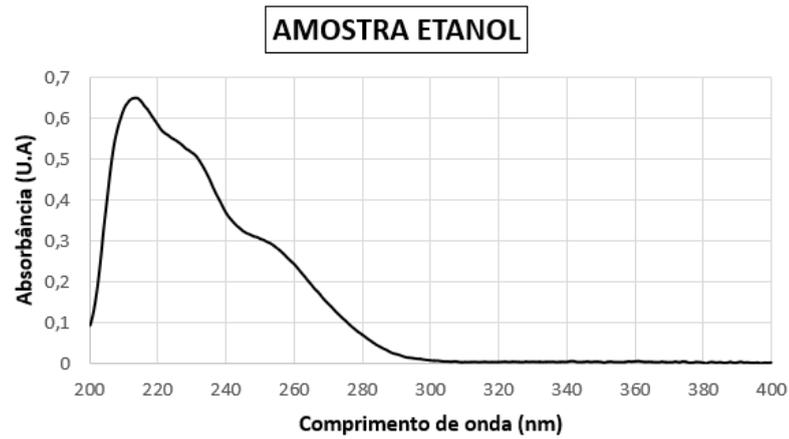
Para cada solvente, água deionizada, etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1M, foi pesado separadamente em uma balança analítica e transferido para um balão volumétrico (A) de 100 mL, respectivamente 0,1013 g; 0,1019 g; 0,1010 g e 0,1016 g do padrão de losartana. Logo, foi adicionado o solvente até completar o volume do balão volumétrico de maneira a formar uma solução mãe para cada solvente. Com ajuda de uma pipeta volumétrica, foi transferido para um balão volumétrico (B) de 100 mL, 1 mL da solução mãe e acrescentou-se o solvente até completar o volume do balão volumétrico. Em seguida, foi feita a varredura em espectrofotômetro UV da solução do balão volumétrico (B) na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm, zerando o espectrofotômetro com o solvente. As figuras 3, 4, 5 e 6 apresentam os resultados das varreduras de água deionizada, etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1M respectivamente.

Figura 3: Varredura de solução de água deionizada de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.



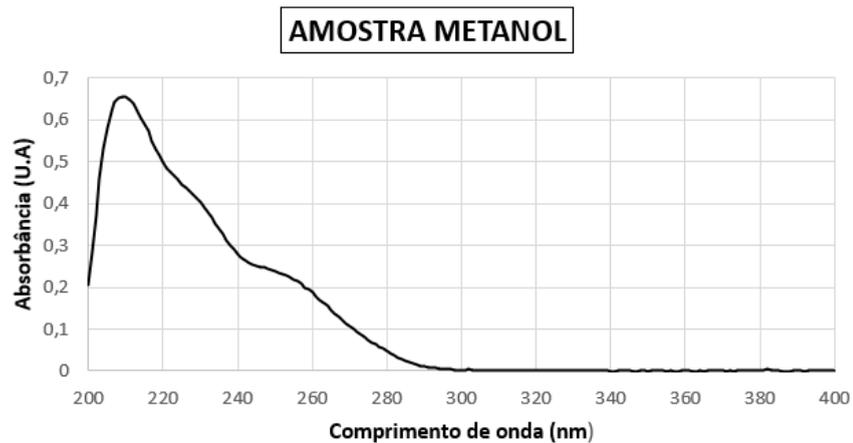
Fonte: O autor (2023)

Figura 4: Varredura de solução etanólica de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.



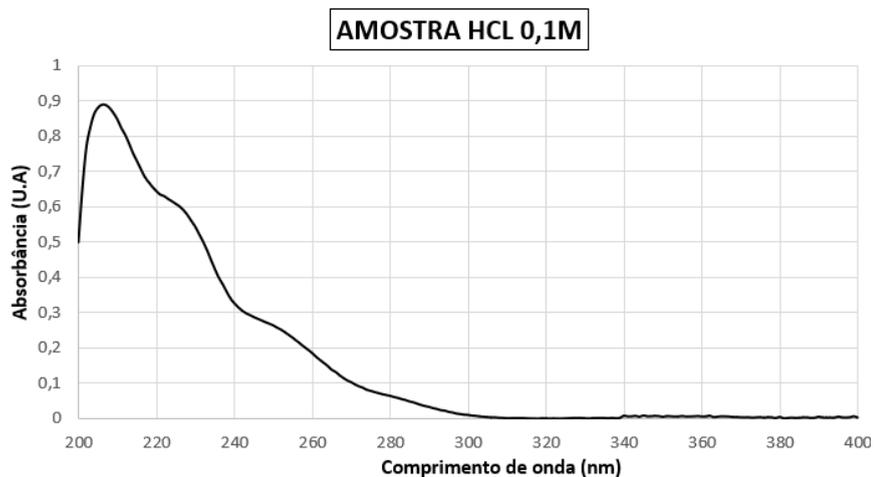
Fonte: O autor (2023)

Figura 5: Varredura de solução metanólica de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.



Fonte: O autor (2023)

Figura 6: Varredura de solução de HCl 0,1M de padrão de losartana potássica em espectrofotômetro UV na faixa de 200 a 400 nm.



Fonte: O autor (2023)

Observou-se picos interferentes relacionados aos solventes de água deionizada e ácido clorídrico 0,1M no comprimento de onda de 206 nm (figura 3 e 6). O metanol e o etanol apresentaram picos máximos de absorção de 209 e 213 nm respectivamente (figura 5 e 4). Já que a água deionizada e o ácido clorídrico 0,1M sofreram interferências do equipamento gerando um pico de máxima absorção muito próximo de 200 nm, optou-se por descartar um dos dois solventes. Então, decidiu-se descartar a água deionizada para o ensaio de linearidade e seguir com os solventes ácido clorídrico 0,1M, etanol e metanol.

5.3 LINEARIDADE

Para a determinação do comprimento de onda utilizado nesta etapa, após varredura de 200 a 400 nm no espectrofotômetro, foi selecionado o comprimento de onda de 209 nm, o qual está relacionado a um dos máximos de absorção da losartana, sem que haja a interferência de solventes. Para cada concentração de padrão, foi preparada de maneira independente, uma diluição a partir da solução mãe de cada solvente (etanol, metanol e ácido clorídrico 0,1M). A seguir, uma demonstração da preparação das diluições nas concentrações de padrão definidas:

- 0,003 µg/mL (3 mL da solução mãe do solvente + 97 mL do solvente).
- 0,002 µg/mL (2 mL da solução mãe do solvente + 98 mL do solvente).
- 0,001 µg/mL (1 mL da solução mãe do solvente + 99 mL do solvente).
- 0,0005 µg/mL (0,5 mL da solução mãe do solvente + 99,5 mL do solvente).
- 0,000333 µg/mL (0,3 mL da solução mãe do solvente + 99,7 mL do solvente).

Logo após, as diluições foram analisadas no espectrofotômetro ultravioleta para observar as suas absorbâncias (Tabela 9). Para cada solvente, foram feitas as leituras das diluições no espectrofotômetro UV no comprimento de onda de 209 nm, zerando o equipamento com o próprio solvente antes da leitura.

Tabela 9: Absorbâncias das diluições preparadas em diferentes concentrações.

Concentrações (µg/mL)	Absorbâncias (U.A)		
	Etanol	HCl 0,1M	Metanol
0,003	1,020	1,740	1,320
0,002	0,921	1,495	1,045
0,001	0,620	0,806	0,600
0,0005	0,305	0,497	0,456
0,000333	0,258	0,247	0,297

Fonte: O autor (2023)

As absorbâncias foram plotadas versus as concentrações utilizadas para obter uma curva padrão para cada solvente. A tabela 10 apresenta os resultados das curvas geradas.

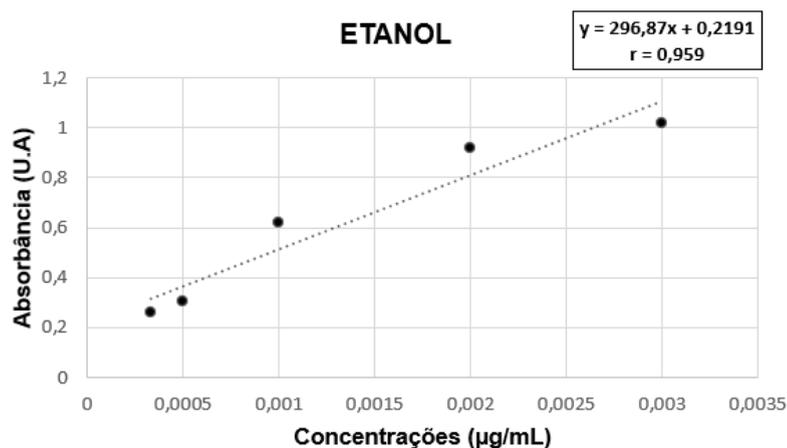
Tabela 10: Resultados das curvas padrão de losartana potássica.

Solventes	Equação da reta	Coefficiente de correlação (r)
Etanol	$y = 296,87x - 0,2191$	0,959
Metanol	$y = 377,45x - 0,2278$	0,993
HCl 0,1M	$y = 558,95x - 0,1931$	0,978

Fonte: O autor (2023)

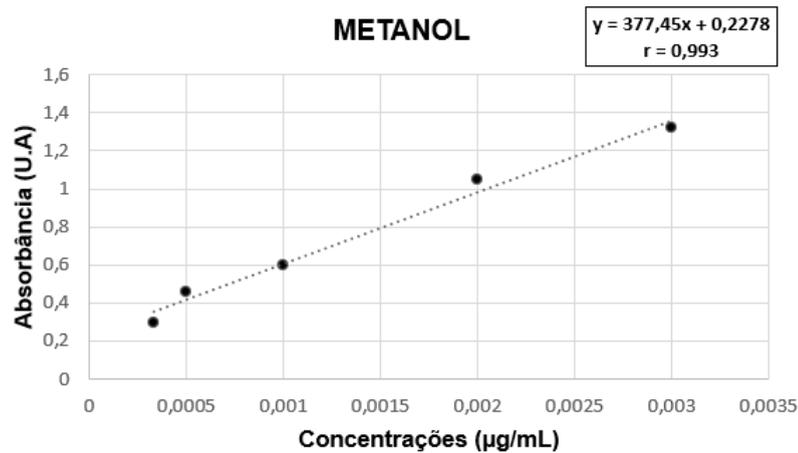
De acordo com os resultados, a curva padrão de solução etanólica de padrão de losartana potássica (figura 7) e de solução de HCl 0,1M de padrão de losartana potássica (figura 9) apresentaram respectivamente coeficientes de correlação 0,959 e 0,978, não comprovando a linearidade do método, pois o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) é superior a 0,990 (RDC 166/2017) e a curva padrão de solução metanólica de padrão de losartana potássica (figura 8) obteve um coeficiente de correlação de 0,993, comprovando a linearidade do método.

Figura 7: Curva padrão de solução etanólica de padrão de losartana potássica.



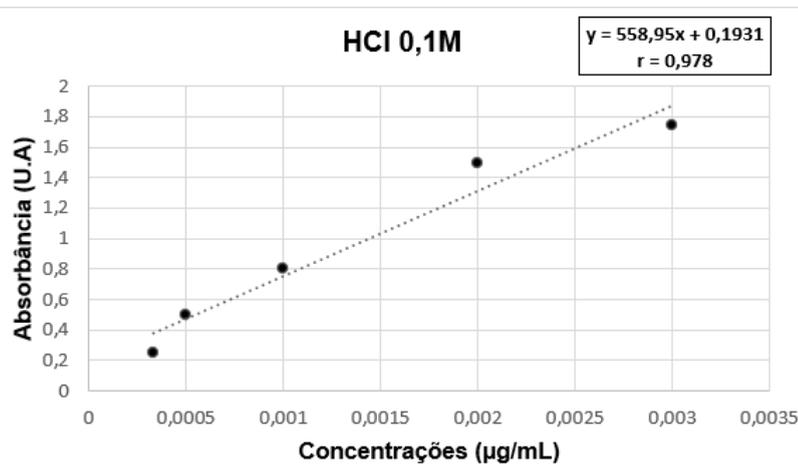
Fonte: O autor (2023)

Figura 8: Curva padrão de solução metanólica de padrão de losartana potássica.



Fonte: O autor (2023)

Figura 9: Curva padrão de solução de HCl 0,1M de padrão de losartana potássica.



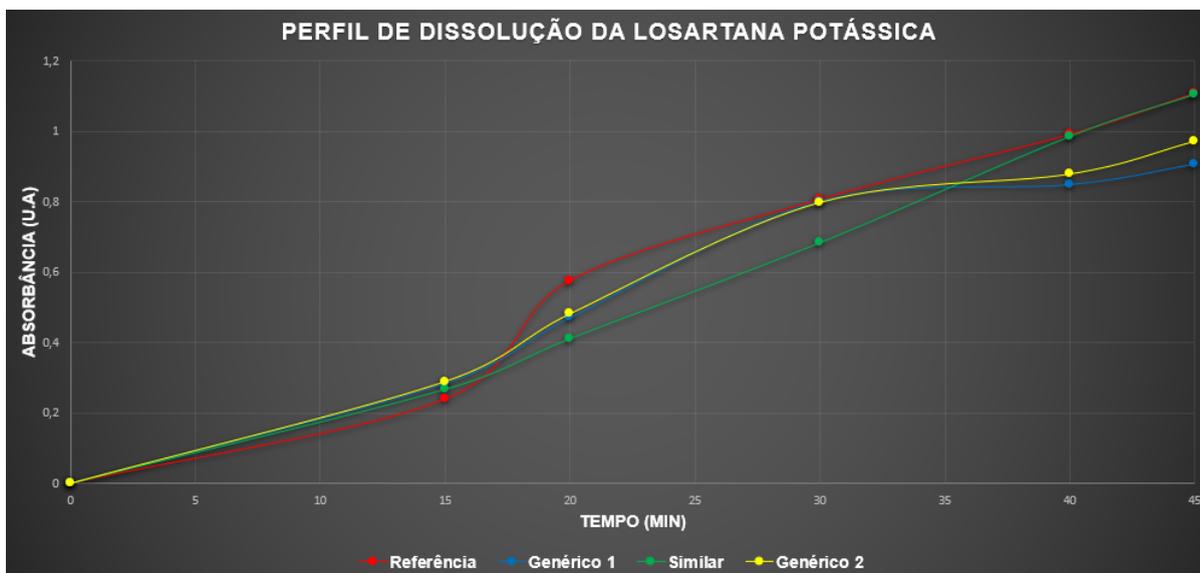
Fonte: O autor (2023)

5.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A figura 10 apresenta o gráfico dos perfis de dissolução das amostras R, G1, G2 e S no meio HCl 0,1M . A visualização dos perfis de dissolução permitiu observar que, aos 15 minutos, todos os fármacos apresentaram perfis semelhantes, sendo que G1, G2 e S tiveram uma dissolução um pouco mais rápida que o fármaco de referência . Aos 20 minutos, G1 e G2 liberaram a mesma proporção de fármaco demonstrando uma dissolução mais lenta em relação ao medicamento de referência. Com 30 minutos, observou-se que as amostras R, G1 e G2

apresentaram o mesmo perfil com dissolução muito mais rápida que o similar. Com 40 e 45 minutos, R e S apresentaram os mesmos perfis com dissoluções rápidas quando comparados aos genéricos G1 e G2.

Figura 10: Perfis de dissolução das amostras R, G1, G2 e S.



Fonte: O autor (2023)

A análise comparativa dos perfis de dissolução obtidos no presente estudo foi feita através do modelo independente simples pela determinação do fator de diferença (F1) e do fator de semelhança (F2), obtendo os valores descritos na tabela 11.

Tabela 11: Fator de diferença (F1) e fator de semelhança (F2) para comparação dos perfis de dissolução das amostras R, G1, G2 e S.

Comparação	F1	F2
R X G1	13,27	99,84
R X G2	10,65	99,91
R X S	8,63	99,91
G1 X S	15,30	99,84
G2 X S	12,95	99,90
G1 X G2	3,37	99,99

Fonte: O autor (2023)

Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, o valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100 e o fator de diferença (F1), deve estar compreendido entre 0 e 15 (MOORE e FLANNER, 1996 apud BORTOLUZZI e LAPORTA, 2008, P.27). De acordo com a tabela 11, o cálculo do fator de diferença (F1) e do fator de semelhança (F2) mostrou que os fármacos G1, G2 e S apresentaram similaridade no perfil de dissolução em comparação ao medicamento de referência visto que os valores de F2 estão todos compreendidos entre 50 a 100 e os valores de F1 estão todos compreendidos entre 0 a 15. Por outro lado, o genérico (G1) e o Similar (S) não apresentaram similaridade no perfil de dissolução, pois o valor do fator (F1) ficou um pouco acima de 15.

A equivalência farmacêutica e a bioequivalência, permitem avaliar a qualidade, eficácia e segurança do fármaco. Para serem equivalentes farmacêuticos, o medicamento teste deve apresentar resultados semelhantes nos ensaios de controle de qualidade, e perfil de dissolução quando comparado ao de referência (BERTOL et al., 2020). Além disso, perfis de dissolução semelhantes são um indicativo de que o medicamento teste poderá ser bioequivalente ao medicamento de referência (ANVISA, 2019). Desta forma, baseado nos resultados obtidos, conclui-se que o medicamento similar (S) e os medicamentos genéricos G1 e G2 são equivalentes farmacêuticos e portanto poderão ser bioequivalentes ao medicamento de referência (R).

Do ponto de vista terapêutico, a farmacopeia brasileira relata que a equivalência farmacêutica e a bioequivalência são condições indispensáveis para a comprovação da Equivalência Terapêutica entre o candidato a genérico ou a similar e o medicamento de referência. Desta maneira, é possível afirmar que o medicamento similar (S) e os medicamentos genéricos G1 e G2 irão apresentar a mesma eficácia e segurança que o medicamento de referência (R) ao serem administrados no organismo, o que possibilita uma intercambialidade entre eles no ato da dispensação pelo farmacêutico. Por apresentarem perfis de dissolução diferentes, o genérico G1 e o similar não são intercambiáveis.

6 CONCLUSÃO

O método espectrofotométrico proposto foi desenvolvido e validado de acordo com o parâmetro de linearidade e os resultados obtidos demonstraram que a metodologia é apropriada para análise comparativa do perfil de dissolução de comprimidos da losartana potássica e capaz de produzir resultados confiáveis.

O controle de qualidade é uma etapa importante na avaliação do perfil de dissolução pois permite conhecer amplamente as características físicas e físico-químicas dos fármacos em estudo. Nesse contexto, vale destacar que variações em relação às características físicas e físico-químicas dos medicamentos podem comprometer a similaridade no perfil de dissolução. Todas as amostras em estudo cumpriram os testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração apresentando conformidades com as especificações farmacopeicas, porém com certas variações, o que pode estar relacionado com os excipientes contidos em cada medicamento e os métodos de fabricação.

O ensaio de perfil de dissolução foi realizado em meio HCl 0,1M e a análise comparativa dos perfis obtidos foi feita através do cálculo dos fatores de diferença (F1) e de semelhança (F2) que mostraram similaridade no perfil de dissolução dos fármacos G1, G2 e S quando comparado ao medicamento de referência, sendo equivalentes farmacêuticos e portanto intercambiáveis. O genérico (G1) e o Similar (S) apresentaram diferenças na comparação do perfil de dissolução, o que confirma que não é possível substituir um medicamento genérico pelo similar.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, V. 1 e 2. 6. ed. Brasília, 2019 (última atualização pela Resolução nº 609, de 9 de março de 2022). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 20 de maio de 2023.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>. Acesso em: 20 de maio de 2023.

BERTOL, C. D.; DE FREITAS, A. R.; ZANANDREA, T.; ARESI, N.; ANZOLIN, A. P.; ROSSATO-GRANDO, L. G. **MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CINARIZINA COMO PROPOSTA DE MONOGRAFIA FARMACOPEICA**. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 17, n. 1, 2020. DOI: 10.5216/ref.v17.49377. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/49377/35321>. Acesso em: 25 de maio de 2023.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em 12 de maio de 2023.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401. Acesso em 12 de maio de 2023.

BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. **Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003**. Determinar a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html. Acesso em 12 de maio de 2023.

BRITO V. P. de; DIAS, F. L. T. ; OLIVEIRA, S. **Hipertensão arterial sistêmica, uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e inibidores da enzima conversora da angiotensina e COVID-19: Uma revisão sistemática**. InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 3, 2020. Disponível em: <https://iajmh.emnuvens.com.br/iajmh/article/view/120>. Acesso em: 25 de maio de 2023.

E. Adams, D. Coomans, J. Smeyers-Verbeke, D.L. Massart. **Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles**. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.226, p. 107-125, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851730100775X>. Acesso em: 22 de maio de 2023.

Moore, J.W. e Flanner, H.H. **Mathematical Comparison of Curves with an Emphasis on in Vitro Dissolution Profiles**. Pharmaceutical Technology, 20, 64-7, 1996 apud BORTOLUZI, Patrícia; LAPORTA, Luciane Varini. **Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina**. Disc. Scientia, Santa Maria, v. 8, n.1. , p.21-28, 2008.

OPAS/OMS. **Dia mundial da hipertensão**, 17 maio. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/eventos/dia-mundial-da-hipertensao-17-maio-2021>. Acesso em 12 de abril de 2023.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de controle de qualidade de medicamentos**. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007 apud SIMCH, H. F. **Testes**

aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. 8 p Dissertação - (Graduação em tecnologia em biotecnologia) – Curso de tecnologia em biotecnologia, Universidade Federal de Paraná, Palotina-PR, 2013.

ROBERT M, et al. **Prevention and Control of Hypertension.** *Journal of the American College of Cardiology.* V72 nº 23, 2018. Disponível em: <https://cpncampus.com/biblioteca/files/original/052b764e9840c6bb38426f24f2ea9639.pdf>. Acesso em 12 de abril de 2023.

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.** *Infarma*, v. 16, nº 9-10, p. 51-56, 2004. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=303&path%5B%5D=292>. Acesso em 20 de maio de 2023.

WHALEN, K.; FINKELI, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada.** Tradução e revisão técnica: Augusto Langeloh. – 6. ed– Porto Alegre : Artmed, 2016, 680p. Disponível em: https://www.academia.edu/43290740/Livro_Farmacologia_Ilustrada. Acesso em 25 de maio de 2023.