



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**



ANNA FLÁVIA MATOS SOARES

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS
CONTENDO VALSARTANA**

OURO PRETO, 2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**



ANNA FLÁVIA MATOS SOARES

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS
CONTENDO VALSARTANA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia
ao curso de Farmácia da Universidade
Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Neila Márcia Silva Barcellos

Co-orientadora: MSc^a Lara Maria Lopes de Castro

OURO PRETO, 2018

S11a Soares, Anna Flávia Matos.
Análise comparativa do perfil de dissolução de medicamentos contendo valsartana [manuscrito] / Anna Flávia Matos Soares. - 2018.

49f.: il.: color; graf; tabs.

Orientadora: Profª. Drª. Neila Márcia Silva Barcellos.
Coorientadora: Profª. MScª. Lara Maria Lopes Castro.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Medicamentos genéricos. 2. Indústria farmacêutica. 3. Angiotensina. I. Barcellos, Neila Márcia Silva . II. Castro, Lara Maria Lopes . III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 615.225

Catálogo: ficha.sisbin@ufop.edu.br



ESCOLA DE FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

Análise comparativa do perfil de dissolução de medicamentos contendo valsartana

Trabalho de Conclusão de Curso defendido por Anna Flávia Matos Soares e aprovado com nota 10,0, em 29 de Novembro de 2018, pela comissão examinadora:

Profa. Dra. Andrea Grabe Guimarães
(DEFAR-EF-UFOP)

Doutoranda Bruna de Carvalho Mapa
(PPG CiPharma-EF-UFOP)

Doutoranda Lara Maria Lopes de Castro
(Coorientadora-PPG CiPharma-EF-UFOP)

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos
(Orientadora-DEFAR-EF-UFOP)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram com a minha formação e felicidade.

A família Matos e a Soares que torceram pelo meu sucesso e aprendizado.

Ao meu pai Manoel Filgueira Soares e a minha mãe Marília Matos Soares por todo o esforço que fizeram para que eu pudesse me tornar farmacêutica.

A minha irmã Ana Caroline por todo carinho que tem por mim e por cada palavra de apoio.

Ao Francisco por todo o apoio, carinho e motivação.

Aos meus colegas e professores da EF, pelo companheirismo e pelos ensinamentos.

As minhas orientadoras Neila e Lara por toda ajuda, dedicação e paciência que tiveram comigo.

As minhas colegas do LCQ pela ajuda e dicas que me deram.

A UFOP por possibilitar a realização de um dos meus maiores sonhos.

A todos, gratidão imensa!

RESUMO

Para garantir a intercambialidade entre os medicamentos similares e genéricos com os de referência, devem ser realizados os estudos de bioequivalência. Esses estudos são realizados *in vivo* e, portanto, geram altos custos, gasta muito tempo e ainda envolve questões éticas devido à participação de seres humanos sadios. Dessa forma, é interessante substituí-los por estudos *in vitro* (bioisenção), os quais são mais econômicos e demandam menos tempo. Atualmente, existem no mercado brasileiro, diversos medicamentos (referência, genéricos e similares) contendo valsartana, um anti-hipertensivo da classe dos antagonistas de angiotensina II (ARA II). Muitas pessoas dão preferência aos genéricos e similares, devido ao seu menor custo em relação ao de referência. Daí a importância de avaliar a possibilidade de bioisenção, bem como as características dos medicamentos, afim de avaliar se esses produtos são seguros e eficazes, quanto os de referência, possibilitando a intercambialidade. Neste contexto, este trabalho avaliou 5 medicamentos contendo valsartana comercializados no Brasil, quanto aos aspectos físico-químicos dos comprimidos, a dissolução do fármaco, bem como os excipientes presentes. Os produtos A (referência), C (genérico 2) e E (similar 2) apresentaram perfis de liberação do fármaco muito rápida (85% em 15 minutos) e o produto D (similar 1) apresentou dissolução rápida ($\geq 85\%$ em 30 minutos). O produto B (genérico 1), não liberou 85% durante os 60 minutos e não apresentou as características necessária para serem analisados. Dentre os produtos analisados, somente o produto E foi significativamente semelhante ao medicamento de referência, indicando a possibilidade de intercambiabilidade entre eles. Dessa forma pode-se concluir que apesar de os produtos genéricos e similares apresentarem, em relação ao referência, o mesmo fármaco, na mesma dose e com a mesma forma farmacêutica, os diferentes excipientes presentes nas formulações interferiram diretamente nas diferenças existentes nos perfis de dissolução e, conseqüentemente, poderão interferir na biodisponibilidade e ação terapêutica da valsartana no tratamento da hipertensão arterial.

Palavras-chave: Bioequivalência, Bioisenção, Equivalência Farmacêutica, Intercambiabilidade e Valsartana.

ABSTRACT

To ensure interchangeability between similar and generic drugs with those of reference, bioequivalence studies should be performed. These studies are performed in vivo and therefore generate high costs, spend a lot of time and still involve ethical issues due to the participation of healthy human beings. In this way, it is interesting to replace them with in vitro studies (bioisemtion), which are more economical and require less time. Currently, there are several drugs in the Brazilian market (reference, generic and similar) containing valsartan, an antihypertensive of the class of angiotensin II antagonists (ARA II). Many people give preference to generics and the like, due to their lower cost compared to the reference. Hence the importance of evaluating the possibility of bio-recognition, as well as the characteristics of the medicines, in order to evaluate if these products are safe and effective, as well as the reference ones, allowing the interchangeability. In this context, this study evaluated 5 medicaments containing valsartan sold in Brazil, regarding the physico-chemical aspects of the tablets, the dissolution of the drug, as well as the excipients present. The products A (reference), C (generic 2) and E (similar 2) showed very rapid drug release profiles (85% in 15 minutes) and product D (similar 1) showed rapid dissolution ($\geq 85\%$ in 30 minutes). Product B (generic 1) did not release 85% during the 60 minutes and did not have the characteristics required for analysis. Among the products analyzed, only product E was significantly similar to the reference medicine, indicating the possibility of interchangeability between them. In this way it can be concluded that although the generic and similar products presented the same drug in the same dose and in the same pharmaceutical form, the different excipients present in the formulations interfered directly in the differences in the dissolution profiles and, consequently, may interfere with the bioavailability and therapeutic action of valsartan in the treatment of hypertension.

Keywords: Bioequivalence, Biowaivers, Pharmaceutical Equivalence, Interchangeability and Valsartan.

LISTA DE FIGURAS E EQUAÇÕES

Equação 1 – Equação utilizada para o cálculo da eficiência de dissolução.....	29
Figura 1 – Perfis de dissolução médios (n= 12) de comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana no meio SESSE (pH=6,8) para os para os cinco produtos analisados.....	37
Figura 2 – Eficiência de dissolução dos produtos contendo valsartana 320,00 mg no meio SESSE (pH=6,8).....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Excipientes presentes nos medicamentos referência, genéricos e similares comercializados no Brasil, contendo 320,00 mg de valsartana.....	31
Tabela 2 – Resultados da determinação de peso dos 20 comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana.....	35
Tabela 3 – Análise da determinação de peso de acordo com os critérios de aceitação para comprimidos revestidos de 250,00 mg ou mais (BRASIL, 2010).....	35
Tabela 4 – Resultados das médias das concentrações e do teor dos medicamentos analisados no meio SESSE (pH=6,8).....	36
Tabela 5 – Resultados médios dos perfis de dissolução (n= 12) de comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana no meio SESSE (pH=6,8) para os cinco produtos analisados.....	38
Tabela 6 – Resultados da ED dos cinco medicamentos analisados.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: Análise de Variância
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA: Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II
ASC: Área Sob a Curva
ASC_{0-60 min}: Área sob a curva no intervalo de tempo ente 0 e 60 minutos
ASC_{TR}: Área total do retângulo
AT1: Receptores Tipo I de Angiotensina II
B: Biodisponibilidade
BE: Bioequivalência
BR: Biodisponibilidade Relativa
CLAE: Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência
DCB: Denominação Comum Brasileira
DCI: Denominação Comum Internacional
DP: Desvio Padrão
DPR: Desvio Padrão Relativo
ED: Eficiência de dissolução
EMA: *European Medicines Agency*
F2: Fator de Semelhança
FB: Farmacopeia Brasileira
FDA: *Food and Drug Administration*
FF: Forma Farmacêutica
FFSOLI: Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata
HA: Hipertensão Arterial
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
LCQ: Laboratório de Controle de Qualidade
OMS: Organização Mundial da Saúde
PA: Pressão Arterial
pH: Potencial hidrogeniônico
PPG: Programa de Pós Graduação
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RE: Resolução

rpm: Rotação por Minuto

SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia

SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SESSE: Suco Entérico Simulado Sem Enzimas

t: Intervalo de Tempo

TGI: Trato Gastrointestinal

μL: Microlitros

WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Geral.....	15
2.2 Específicos.....	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 Controle de qualidade físico-químico de formas farmacêuticas sólidas.....	16
3.2 Equivalência Farmacêutica.....	17
3.3 Bioequivalência/ Biodisponibilidade relativa.....	18
3.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e bioisenção.....	19
3.5 Dissolução.....	20
3.6 Excipientes.....	21
3.7 Valsartana no Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica.....	22
3.7.1 Classificação Biofarmacêutica da Valsartana.....	22
3.8 Intercambiabilidade de Medicamentos.....	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 Material.....	25
4.1.1 Substância química de referência (SQR) e medicamentos.....	25
4.1.2 Reagentes e Solventes.....	25
4.1.3 Equipamentos e materiais.....	25
4.2 Métodos.....	26
4.2.1 Avaliação de medicamentos contendo valsartana.....	26
4.2.1.1 Avaliação dos excipientes utilizados nas FFSOLI contendo valsartana.....	26
4.2.1.2 Caracterização dos medicamentos contendo valsartana.....	27
4.2.1.3 Determinação de peso.....	27
4.2.1.4 Desintegração.....	27
4.2.1.5 Teor.....	27

4.2.1.6 Perfil de dissolução dos medicamentos	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1. Análise dos excipientes presentes nas formulações dos medicamentos contendo valsartana.....	30
5.2 Caracterização dos medicamentos.....	34
5.2.1 Determinação de peso.....	34
5.2.2 Desintegração	36
5.2.3 Teor.....	36
5.2.4 Perfis de dissolução dos produtos contendo valsartana.....	37
6. CONCLUSÃO.....	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

Comprimidos são formas farmacêuticas (FF) sólidas muito utilizadas por sua facilidade de administração, estabilidade físico-química, economia na preparação e precisão na dosagem. Normalmente, são obtidos por método de compressão e preparados com alguns adjuvantes, o que pode influenciar na capacidade de liberação do fármaco da sua forma farmacêutica, afetando por consequência a biodisponibilidade do mesmo (BANKER; ANDERSON, 2001; ANSEL et al., 2007). Nesse sentido, é necessário garantir a qualidade desses produtos farmacêuticos. Isto é feito por meio de avaliações tanto qualitativas quanto quantitativas acerca das propriedades físico-químicas dos comprimidos (LACHMAN et al., 2001), descritas nos compêndios oficiais farmacopeicos, tais como: teor do princípio farmacologicamente ativo, variação do peso, uniformidade da dose, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução (BRASIL, 2010b). O estudo da equivalência farmacêutica avalia comparativamente a qualidade dos produtos farmacêuticos quanto a estas características. Adicionalmente, o perfil de dissolução de um fármaco a partir da FF também pode ser realizado para o monitoramento dos produtos que já estão no mercado, além da etapa de desenvolvimento de novos fármacos e formulações, para verificar a qualidade do produto lote a lote (FDA, 2015).

A lei 9.787 de 1999 (ANVISA) qualifica o medicamento de referência como aquele registrado pela vigilância sanitária e comercializado no país, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Já os medicamentos genéricos e similares como aqueles que apresentam comprovadas equivalência farmacêutica e bioequivalência/biodisponibilidade relativa em relação ao medicamento referência; sendo por isto passíveis de intercambialidade com este (BRASIL, 1999; BRASIL, 2014).

A clara compreensão e distinção destas classes de medicamentos permitem ao paciente a possibilidade de compreender quando é possível e indicada a substituição de um medicamento referência por suas cópias (genérico ou similar); conseqüentemente, ter a oportunidade de escolha entre dois ou mais medicamentos que levem ao mesmo resultado terapêutico com asseguradas eficácia e segurança (BRASIL, 1999; BRASIL, 2014).

No entanto, é comum que os pacientes substituam não apenas medicamentos de referência por genéricos e/ou similares correspondentes, mas também um medicamento genérico por outro genérico e/ou similar, ou ainda similar com similar. Estas trocas podem

não garantir a manutenção da segurança e eficácia obtidas indiretamente pelos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa e, por vezes, interferir no tratamento do paciente.

Cabe ressaltar que para ser comercializado os produtos genéricos e similares devem passar por estudos clínicos que, além de ser demorado, apresenta custos elevados e interfere em aspectos éticos, portanto, se busca sempre substituir os estudos clínicos por estudos *in vitro*, (bioisenção). Um dos critérios para bioisentar um fármaco é o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que agrupa os fármacos em quatro classes de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade, que são importantes fatores para a biodisponibilidade de fármacos (AMIDON, 1995).

Recentemente foi desenvolvido no Laboratório de Controle de Qualidade do PPG CiPharma (LCQ-CiPharma) dissertação de mestrado relacionado à avaliação da solubilidade e possibilidade de bioisenção da valsartana, um anti-hipertensivo da classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA) muito utilizado na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica. Esta doença atinge cerca de 30% da população brasileira, chegando a mais de 60% na terceira idade (SCB, 2016). Este trabalho identificou a valsartana como um fármaco de baixas solubilidade e permeabilidade, o que pode dificultar o processo de absorção. Isto suscitou a questão da importância de uma avaliação comparativa das principais características e perfil de dissolução de uma amostra dos medicamentos contendo a valsartana comercializados no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar as principais características e o perfil de dissolução de medicamentos genéricos e similares contendo valsartana e compará-los, entre si e ao medicamento de referência.

2.2 Específicos

- Identificar as principais características dos cinco medicamentos contendo valsartana selecionados (referência, genéricos e similares).
- Determinar o perfil de dissolução destes medicamentos e analisá-los comparativamente.
- Identificar, listar e discutir possíveis interferências na biodisponibilidade dos excipientes presentes nos medicamentos estudados.
- Analisar e discutir os dados obtidos na perspectiva da intercambialidade entre estes medicamentos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Controle de qualidade físico-químico de formas farmacêuticas sólidas

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, elaborados com o princípio ativo associado aos excipientes (ANSEL et al., 2007). Sendo que a maioria é produzido por meio da técnica de compressão e uma pequena parcela é produzida por moldagem (PRISTA et al., 1995). Essa forma farmacêutica apresenta grande vantagem em relação às demais, visto que apresenta menor custo, é de fácil administração, sua conservação e estabilidade são mantidas por mais tempo, quando exposto às condições ideais, possibilitam a administração de dose única exata do fármaco, possuem pouca variação do conteúdo e grande precisão na dosagem (BANKER; ANDERSON, 2001).

Além disso, é sabido que os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, serem pouco friáveis, desintegrarem-se no tempo previsto, mostrarem-se íntegros, com superfície lisa e brilhante, sendo desprovidos de falhas, fissuras e contaminação (BANKER; ANDERSON, 2001). No entanto, é possível haver variações entre essas formas farmacêuticas, dependendo do método de fabricação utilizado e da finalidade do seu uso. As variações podem ser quanto ao diâmetro, tamanho, espessura, forma, dureza, peso e características de desintegração. Tais parâmetros devem ser controlados no processo de produção de comprimidos, para que a eficácia terapêutica e a aparência do produto sejam asseguradas (ANSEL et al., 2007).

Por isso, é importante aplicar o controle de qualidade na preparação dos comprimidos, o que envolve todas as etapas da produção de um medicamento, desde a instalação dos equipamentos, avaliação da matéria prima ao treinamento do pessoal, a fim de assegurar que as características de um determinado medicamento estão em conformidade com a farmacopeia, satisfazendo assim os quesitos de eficácia, segurança e qualidade do produto farmacêutico (FERREIRA et al., 2002). Esse controle é essencial para uma empresa, tendo em vista que se um produto não atender as exigências farmacopeicas, a empresa pode ter prejuízos que vão desde a perda desse lote até o descontentamento do cliente (PEIXOTO et al., 2005).

Dessa forma, a Farmacopeia Brasileira estabelece requisitos de qualidade para a produção e vigilância dos produtos terapêuticos (BRASIL, 2010b). No caso de formas farmacêuticas sólidas, os estudos que devem ser realizados de acordo com a Farmacopeia

Brasileira, são: os testes que predizem a uniformidade do produto (determinação de peso e uniformidade de conteúdo), os testes referentes à estabilidade física que envolvem os ensaios de dureza e friabilidade e os estudos que permitem avaliar a disponibilidade do fármaco, que são os testes de desintegração e dissolução (BRASIL, 2010b; GIL, 2007). O teste de uniformidade de dose unitária permite avaliar a quantidade e a uniformidade do componente ativo, tendo em vista que a amostragem deve representar todo lote (GIL, 2007). A uniformidade de dose unitária pode ser feita por dois métodos: por variação de peso e por uniformidade de conteúdo. Para saber qual deles deve ser utilizado verifica-se os compêndios oficiais (GIL, 2007). Por meio da variação de peso pode-se estimar a quantidade de componente ativo presente nos comprimidos (GIL, 2007).

O teste de dureza verifica a resistência do comprimido quando submetido a uma pressão radial ou esmagamento. Essa dureza é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional a porosidade, de modo que o resultado do teste de dureza é um resultado informativo. Dessa forma, não existe um limite especificado na farmacopeia para o teste de dureza. No entanto, seu resultado deve estar em conformidade com as exigências do fabricante. Esse teste é utilizado, principalmente, para comprimidos não revestidos (GIL, 2007; BRASIL, 2010b). O teste de friabilidade observa a resistência dos comprimidos à abrasão, ao desgaste por fricção, por contato. Ele é exclusivo para comprimidos não revestidos (GIL, 2007).

O teste de desintegração verifica a capacidade do produto em se desintegrar, para ceder o princípio ativo. Aplica-se para comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, sublinguais dispersíveis ou solúveis, mastigáveis e cápsulas duras e moles e não se aplica para formas farmacêuticas de liberação controlada (GIL, 2007). Teste de dissolução tem o objetivo de simular o que acontece no organismo buscando verificar a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica. A partir desse teste pode-se realizar o perfil de dissolução, no qual é possível quantificar a porcentagem de fármaco dissolvida num determinado tempo (GIL, 2007).

3.2 Equivalência Farmacêutica

Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que apresentam o mesmo princípio ativo, na mesma quantidade, forma farmacêutica, podendo variar quanto aos excipientes utilizados (BRASIL, 2010a; STORPIRTIS et al., 2004). Tais medicamentos devem estar de

acordo com as exigências dos compêndios oficiais a que estão submetidos. No caso do Brasil, devem cumprir as determinações da Farmacopeia Brasileira e, na ausência dessas, devem cumprir as especificações de outros compêndios oficiais ou a validação de um novo método (BRASIL, 2010b).

Esse conceito é muito importante para os medicamentos candidatos ao registro como genéricos e similares, pois, para serem comercializados é necessário comprovar a equivalência farmacêutica entre esses medicamentos em relação ao produto de referência. Isso é feito por meio de estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa (BRASIL, 1999).

3.3 Bioequivalência/ Biodisponibilidade relativa

Em 1999, foi implantada no Brasil a política de medicamentos genéricos visando estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e facilitar o acesso da população ao tratamento medicamentoso. De acordo com a ANVISA, em 2016, 32,4% dos medicamentos vendidos no país eram genéricos, demonstrando que a política aplicada foi eficaz. Assim, a população foi beneficiada com o preço mais acessível e dispondo de produtos de qualidade, segurança e eficácia garantidas. Além disso, houve benefícios ao mercado, aumentou a oferta de empregos na indústria farmacêutica e, ainda, do aumento na demanda por profissionais especializados na área de equivalência farmacêutica e bioequivalência (ARAÚJO et al., 2010).

A bioequivalência consiste em demonstrar a equivalência farmacêutica do medicamento teste, que deve apresentar mesmo fármaco, na mesma dose e com comparável biodisponibilidade ao de referência (BRASIL, 2003).

Atualmente, os medicamentos similares também devem passar por testes para assegurar sua qualidade, segurança e eficácia, em relação aos produtos de referência. Sendo denominado de biodisponibilidade relativa, o qual, de acordo com a ANVISA, consiste no quociente entre a biodisponibilidade de um medicamento teste e a de um medicamento referência, utilizando os valores da área total sob a curva (ASC) da concentração plasmática em função do tempo na comparação, indicando se o medicamento foi absorvido na mesma extensão que o produto de referência (BRASIL, 2007a).

Os estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa se dividem em três etapas: clínica, analítica e estatística. A etapa clínica é realizada com indivíduos saudáveis e avalia o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco, os efeitos adversos e a

farmacovigilância. A etapa analítica busca quantificar o fármaco em amostras biológicas, tais como: sangue ou urina. E por fim, na etapa estatística determinam-se os parâmetros farmacocinéticos do fármaco, por meio das curvas de concentração plasmática do fármaco em relação ao tempo (BRASIL, 2006).

Como esses testes são realizados *in vivo*, acabam envolvendo questões éticas e econômicas. Devido a isso, a substituição dos estudos *in vivo* por estudos *in vitro* (bioisenção), é vantajosa, visto que os custos e tempo gasto para o desenvolvimento desses produtos farmacêuticos seriam reduzidos, além de evitar a exposição desses sujeitos aos medicamentos teste (BRASIL, 2006).

3.4 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e bioisenção

Em 1995, Amidon e colaboradores propuseram o SCB que classifica os fármacos de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade gastrointestinal, uma vez que, os mesmos podem afetar a biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas que apresentam liberação imediata. O SCB é utilizado como um dos critérios para a bioisenção de fármacos, que consiste na possibilidade de realizar testes de dissolução *in vitro*, substituindo os estudos de bioequivalência *in vivo*. Isso pode evitar o dispêndio de tempo e de recursos financeiros com moléculas que não terão um bom desempenho *in vivo* (LÖBENBERG; AMIDON 2000). O SCB agrupa os fármacos em quatro classes: classe I (altas solubilidade e permeabilidade); classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade); classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) e classe IV (baixas solubilidade e permeabilidade).

As agências reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA); e a Organização Mundial da Saúde (OMS), recentemente entraram em consenso, e preconizam a bioisenção para fármacos das classes I e III (FDA, 2015; EMA, 2010; WHO, 2015). Já a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda considera a possibilidade de bioisenção somente para os fármacos pertencentes a classe I (BRASIL, 2011b).

Para fins de bioisenção um fármaco é considerado de alta solubilidade quando sua maior dose for solúvel em 250,00 mL ou menos de meio aquoso, em uma faixa de pH fisiológico de 1,0-6,8 e a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Por outro lado, um fármaco é considerado de alta permeabilidade quando a extensão da absorção em humanos é maior ou igual a 85% (EMA, 2010; BRASIL, 2011b; FDA, 2015; WHO, 2015).

3.5 Dissolução

A dissolução consiste na liberação do fármaco da sua forma farmacêutica, ficando disponível para ser absorvido pelo organismo (MARCOLONGO, 2003; WILKINSON, 2005). O teste de dissolução mede a extensão e a velocidade de liberação do ativo em determinado meio. Isso é relevante para prever o desempenho *in vivo* do fármaco, já que no organismo humano é necessário que o fármaco se dissolva nos fluidos de pH variados para que seja biodisponibilizado (BRASIL, 2002).

Uma forma farmacêutica sólida pode se desintegrar com facilidade, mas não liberar o fármaco na velocidade e quantidade propícia para que ele exerça sua ação. Isso mostra que a dissolução pode ser afetada por características inerentes ao fármaco, como higroscopicidade, solubilidade, polimorfismo, tamanho das partículas, bem como pela presença de excipientes que possam favorecer ou dificultar o processo de dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (PEREIRA et al., 2005).

Assim, as formas farmacêuticas sólidas de uso oral podem apresentar problemas com relação à biodisponibilidade e bioequivalência do fármaco (STORPITIS et al., 2004). Portanto, os ensaios de dissolução *in vitro* para forma farmacêutica sólida (FFSOLI), podem ser utilizados a fim de garantir a qualidade do produto lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento depois de determinadas alterações (FDA, 2015).

O conceito do perfil de dissolução distingue de teste de dissolução, tendo em vista que este último avalia a liberação do fármaco num único ponto, e é uma ferramenta muito útil, principalmente, para a indústria farmacêutica, para o desenvolvimento de produtos, controle de qualidade de rotina, caracterização biofarmacêutica do produto, além de assegurar a qualidade lote a lote dentro de especificações estabelecidas (SIEWERT, 2003; MARCOLONGO, 2003). Já o perfil de dissolução consiste em determinar a porcentagem de fármaco dissolvida em tempos de coleta pré-definidos, sendo assim, mais conclusivo do que avaliar a dissolução em apenas um ponto (ADAMS, 2001). O perfil pode ser utilizado para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico, avaliar a estabilidade, otimizar formulações, avaliar o efeito de determinadas alterações realizadas em produtos já em comercialização, como ferramenta no controle de qualidade lote a lote e, também, para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência. (ADAMS, 2001; MOORE, 1996). Há fatores que alteram o perfil de dissolução de

um fármaco, dentre eles, estão os excipientes utilizados na formulação farmacêutica, os quais podem acelerar ou até retardar o processo de dissolução do fármaco, afetando, por consequência, na biodisponibilidade do mesmo (BRASIL, 2010a).

3.6 Excipientes

Os excipientes farmacêuticos constituem a maior porcentagem da composição de um medicamento, ocupando mais peso e volume do que o princípio ativo. Normalmente, são adicionados nas formulações farmacêuticas com o intuito de proteger, auxiliar ou melhorar a estabilidade da formulação, garantindo precisão e exatidão da dose; facilitar a administração do medicamento, melhorar as características organolépticas, permitindo assim melhor aceitação por parte do usuário e o cumprimento adequado da terapêutica (ANSEL et al., 2007).

No entanto, apesar de ter sido considerado inerte por algum tempo, sabe-se que alguns excipientes podem interferir no processo de dissolução, absorção e biodisponibilidade do fármaco. Em algumas situações, como no caso de fármacos com baixa solubilidade, essas interferências acabam sendo vantajosas para a formulação, já que adjuvantes como o lauril sulfato de sódio, são capazes de melhorar a biodisponibilidade do princípio ativo, facilitando a sua absorção no organismo. Além disso, permitem também a garantia da segurança e a eficácia da formulação durante o período do seu armazenamento e da sua administração (BANAKAR, 1992; BERMEJO, 2004).

Dessa forma, os excipientes devem ser adicionados na quantidade adequada afim de evitar que o mesmo prejudique a liberação de fármaco e, além disso, evitar que haja interação entre o ativo e o adjuvante e, muito menos, desencadeie reações adversas nos indivíduos (BANAKAR, 1992; PIFFERI et al., 1991; AMIDON; BERMEJO, 2003; ANSEL et al., 2007).

De acordo com a RDC nº 31 de 2010 da ANVISA, para que medicamentos sejam equivalentes, podem ser utilizados nas formulações diferentes excipientes. No entanto, como visto anteriormente, os excipientes podem influenciar de forma positiva ou negativa na dissolução e biodisponibilidade do fármaco (BRASIL, 2010a). Daí a importância de analisar os adjuvantes utilizados nas formulações dos genéricos e similares, em relação ao produto de referência.

3.7 Valsartana no Tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de natureza multifatorial caracterizada por níveis de pressão arterial (PA) elevados, sendo um dos principais fatores de risco cardiovascular. É sabido que no Brasil, cerca de 32,5% (36 milhões) dos indivíduos adultos possam ser diagnosticados como hipertensos, sendo que essa incidência aumenta juntamente com a idade do indivíduo (SBC, 2016).

Para o tratamento da HAS podem ser utilizadas as seguintes classes de medicamentos: bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores do tipo AT1 de angiotensina II, inibidores direto da renina.

A valsartana é um anti-hipertensivo da classe dos antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA) comercialmente disponível no Brasil. Além disso, esse é um fármaco eficaz na redução da PA e nas complicações cardiovasculares quando utilizadas por pelo menos cinco anos, tempo médio de duração dos ensaios clínicos com anti-hipertensivos. Além disso, apresenta vantagem em relação aos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) por não ocasionar tosse e possuir baixa incidência de angioedema. Pode ser utilizada por pacientes diabéticos, pois não afeta os níveis de glicemia e o metabolismo lipídico, podendo em alguns casos até levar à uma melhora dessa patologia, além de sua capacidade cardio e nefroprotetora nesses pacientes (COHN; TOGNARI, 2001; BLACK, 2009; SCB, 2016).

3.7.1. Classificação Biofarmacêutica da Valsartana

A valsartana é classificada, de acordo com suas características biofarmacêuticas, com ampla divergência na literatura. Ela tem sido relatada como um fármaco de baixa solubilidade e alta permeabilidade, ou seja, um fármaco de classe II e/ou de alta solubilidade e baixa permeabilidade, classe III (SAYDAM; TAKKA, 2007; KUMAR et al., 2012; KAZA et al., 2013; GOVINDASWAMY; UMASANKAR, 2014; CHOWDARY et al., 2014).

Já o recente trabalho desenvolvido por Castro (2017) definiu a classificação biofarmacêutica da valsartana como IV, ou seja, um fármaco de baixas solubilidade e permeabilidade. Esta informação é de grande importante, pois, a permeabilidade é um dos fatores determinantes para que um fármaco seja absorvido no trato gastrointestinal (TGI) e

alcance seu sítio alvo. E quanto menos permeável for um fármaco, menor será sua absorção (BALIMANE et al., 2000; SOUZA et al., 2007). Já a solubilidade aquosa influencia na dissolução de um fármaco nos fluidos gastrointestinais, tendo em vista que para que um fármaco se solubilize é necessário que o mesmo seja liberado da forma farmacêutica e se dissolva (OLIVERA; MANZO, 2009). Portanto, o processo de dissolução *in vivo* é considerado uma etapa limitante para a absorção de fármacos de baixa solubilidade a partir de FFSOLI, já que o tempo necessário para dissolver uma substância ativa com essa característica será maior, afetando, por consequência, a absorção e biodisponibilidade. Desta forma, é extremamente importante realizar estudos *in vitro* que reflitam o que ocorre *in vivo*, principalmente, quando se quer comparar a dissolução entre medicamentos genéricos e similares em relação ao referência (AMIDON et al., 1995; SOUZA et al., 2007).

3.8 Intercambialidade de Medicamentos

A intercambiabilidade consiste na possibilidade de substituir um medicamento referência por um medicamento genérico ou similar garantindo a mesma eficácia, segurança e qualidade no tratamento (BRASIL, 1999).

Inicialmente, para que dois medicamentos sejam intercambiáveis, o pré-requisito básico é que devem ser equivalentes farmacêuticos, ou seja, devem apresentar o mesmo fármaco, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica (BRASIL, 1999). Em sequência, os equivalentes farmacêuticos devem ser aprovados em estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, os quais garantem que o fármaco será liberado com semelhante intensidade e velocidade a partir das formulações em questão. Após esta etapa os medicamentos cópias, similares e genéricos, são aprovados à comercialização com a possibilidade de intercambialidade com o medicamento referência.

Atualmente no Brasil, considerando as resoluções RDC nº 51 de 2007 e nº 58 de 2014 (ANVISA), a intercambialidade só é permitida entre o medicamento de referência com o seu correspondente medicamento genérico ou similar intercambiável (BRASIL, 1999; BRASIL, 2007b; BRASIL, 2014). Não é possível a intercambiabilidade entre genérico-genérico, similar-similar ou, ainda, genérico-similar, tendo em vista que, além de não ser comprovada a bioequivalência/biodisponibilidade relativa entre eles, somente o produto de referência apresenta registro na ANVISA de todos os testes *in vivo* e *in vitro* que garantem a segurança e eficácia do fármaco em questão (MIDHA et al., 2005; KARALIS et al., 2013). Desse modo,

se for prescrito um medicamento de referência o farmacêutico poderá dispensar o próprio medicamento de referência ou seu correspondente medicamento genérico ou similar intercambiável, desde que o prescritor não tenha registrado que a intercambialidade não pode ser realizada (KARALIS et al., 2013; DAVIT et al., 2013). Além disso, de acordo com a RDC nº 16 de 2007 da ANVISA, ao realizar a intercambialidade, o farmacêutico deve indicar a substituição realizada na prescrição, acompanhada do seu carimbo com nome e número de inscrição do Conselho Regional de Farmácia, bem como datar e assinar o documento (BRASIL, 2007a).

Também é importante mencionar que, ao contrário do que ocorre com os medicamentos genéricos, os similares equivalentes não apresentam limite de preços estipulado por lei. No entanto, atualmente no Brasil, a maioria dos similares custam mais barato que os medicamentos de referência e, em certos casos, custam menos que os genéricos. Com a declaração de equivalência farmacêutica nada muda em relação aos preços. Contudo, a concorrência direta entre similares, genéricos e medicamentos referência tende a gerar uma competição mercadológica que derruba os preços e favorece os consumidores brasileiros. Isso é importante, pois, num país em desenvolvimento como o Brasil, muitas pessoas não apresentam boas condições financeiras para adquirir o medicamento de referência.

Visto isso, torna-se relevante analisar comparativamente a qualidade dos medicamentos contendo valsartana disponível no mercado brasileiro, esta análise sugere uma informação acerca da qualidade destas formulações, além da identificação de possíveis problemas de ineficácia ou toxicidade oriundos de uma intercambialidade feita de forma incorreta.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Substância química de referência (SQR) e medicamentos

Valsartana SQR: United States Pharmacopeia – USP, lote R009P0, válida por todo período do estudo.

Comprimidos de valsartana 320,00 mg, válidos por todo o período do estudo:

- Produto A (Referência), lote: 1613280;
- Produto B (Genérico 1), lote: 1610362;
- Produto C (Genérico 2), lote: 0006228;
- Produto D (Similar 1), lote: 000607;
- Produto E (Similar 2), lote: 475436.

4.1.2 Reagentes e Solventes

Acetato de sódio triidratado grau analítico Vetec;

Ácido acético glacial Vetec;

Ácido clorídrico Proquimios;

Água ultrapurificada em sistema Milli-Q;

Cloreto de sódio Neon;

Fosfato de potássio monobásico Neon;

Hidróxido de sódio Vetec;

Acetonitrila grau HPLC J. T. Baker;

Metanol grau HPLC J. T. Baker.

4.1.3 Equipamentos e materiais

Aparelho de ultrassom Unique, modelo USC-1400;

Cromatógrafo Waters Alliance e2695, com forno de injetor automático, detector de arranjo de

diodos (DAD), software Empower versão 2;
Destilador Cristófoli;
Dissolutor Vision Elite 8 G2;
Balança analítica Shimadzu, modelo AUX 220, com precisão de 0,01g;
Balança analítica Shimadzu, modelo AUX 220D, com precisão de 0,001g;
Coluna C18 Agilent (150 x 4,6 mm; 5 µm);
Membrana de celulose, 0,45 µm de poro, Millipore;
Potenciômetro HANNA;
Pipetas Gilson, volume ajustável de 10-100 µL, 20-200 µL 100-1000 µL; 1000-5000 µL;
Pipeta Kasvi, volume ajustável de 1000-5000 µL;
Ponteiras plásticas AXYGEN de 200 µL, 1000 µL e 5000 µL;
Sistema de purificação de água Millipore, modelo Direct – Q3 e Q8;
Unidade filtrante para seringa Millex – 0,45 µm de poro, 13 mm de diâmetro –Millipore
Vials de vidro âmbar Waters de 2,00 mL com tampa e septos de teflon.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação de medicamentos contendo valsartana

4.2.1.1 Avaliação dos excipientes utilizados nas FFSOLI contendo valsartana

Foi realizada busca no site da ANVISA a fim de selecionar todos os medicamentos comercializados no Brasil (genéricos, similares e referência) contendo 320,00 mg do fármaco valsartana (ANVISA, 2017a; 2017b; 2017c). A partir disso, foram identificados por meio das bulas todos os excipientes presentes em cada formulação. Em seguida, foram escolhidos cinco produtos, um referência, dois genéricos e dois similares, a fim de caracterizar e analisar comparativamente os excipientes presentes em cada formulação.

Após isso, os adjuvantes foram analisados de acordo com a RDC nº 37 de 2011 da ANVISA, que traz uma lista dos excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade de fármacos, além de artigos e livros da área. A análise foi realizada quanto as suas funções farmacotécnicas e as possíveis interações entre excipientes críticos, que poderiam afetar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco.

4.2.1.2 Caracterização dos medicamentos contendo valsartana

Os testes para caracterização dos medicamentos foram realizados conforme a monografia individual do produto e capítulos gerais da farmacopeia brasileira (USP, 2017; BRASIL, 2010b). Foram realizados os testes de determinação de peso, teor e desintegração de cada um dos medicamentos selecionados.

4.2.1.3 Determinação de peso

Para avaliar a variação de peso, foram pesados, individualmente, 20 comprimidos do medicamento de referência, dos dois genéricos e dos dois similares e após isso foi feita a média destes valores. A partir disso os valores foram avaliados de acordo com o critério de aceitação para comprimidos revestidos de 250,00 mg ou mais, ou seja, não mais que duas unidades podem estar fora do limite de $\pm 5\%$, em relação ao peso médio e nenhum comprimido pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada (BRASIL, 2010b).

4.2.1.4 Desintegração

Nesse teste foram utilizados seis comprimidos de cada um dos medicamentos genéricos, similares e referência analisados. Como meio de imersão foi utilizada a água mantida na temperatura de 37 ± 1 °C. Cada comprimido foi colocado individualmente em um dos tubos da cesta do desintegrador, em seguida foi colocado o disco acrílico e o aparelho foi acionado. Após 30 minutos, o movimento foi cessado e observado se todos os comprimidos estavam completamente desintegrados (BRASIL, 2010b).

4.2.1.5 Teor

O teste de determinação do teor de valsartana foi realizado em triplicata para cada um dos cinco produtos analisados. Foram pesados 5 comprimidos os quais foram pulverizados e desse pó foi pesado o equivalente a 100,00 mg. O pó foi então transferido para um balão volumétrico de 100,00 mL com 50,00 ml de metanol. O balão foi levado ao ultrassom, com temperatura de 30 °C por 20 minutos afim de retirar as bolhas de ar formadas no meio. Após

isso, o volume do balão foi completado com metanol. A suspensão formada foi filtrada em papel de filtro e uma alíquota de 2,00 ml foi transferida para um balão de 10,00 mL. O volume foi completado com meio suco entérico simulado sem enzimas (SESSE) (pH=6,8), obtendo uma solução com concentração final de 200,00 µg/mL. As amostras foram quantificadas por método cromatográfico desenvolvido e validado previamente no laboratório (CASTRO, 2017). Como critério de aceitação foi considerado o limite de no mínimo 95% e no máximo 105% da quantidade declarada de valsartana (C₂₄H₂₉N₅O₃), preconizada na monografia individual do fármaco (USP, 2017).

4.2.1.6 Perfil de dissolução dos medicamentos

O perfil de dissolução da valsartana a partir das FFSOLI foi avaliado de acordo com a RDC nº 31 de 2010 da ANVISA, com 12 comprimidos de cada produto, no meio SESSE (pH=6,8). Para determinar os perfis de dissolução foram utilizadas as condições preconizadas pela legislação e monografia individual do produto (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2011a; USP, 2017).

Foram utilizados 900,00 mL de meio nas cubas, previamente degaseificado durante 30 minutos, por meio de um aparelho ultrassom; após a temperatura estabilizar em $37 \pm 0,5$ °C os comprimidos foram adicionados nas cubas. O aparato utilizado foi o de pás (II), com velocidade de rotação de 50 rpm durante 60 minutos, sendo que nos últimos 10 minutos a velocidade foi aumentada para 150 rpm, para caracterização do ponto infinito. Nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, foram retiradas alíquotas de 5,00 mL utilizando para isso um coletor automático, com reposição de meio (BRASIL, 2010b). Posteriormente, as alíquotas retiradas foram filtradas em filtros de seringa Millex® PVDV (0,45 µm) e quantificadas por método cromatográfico previamente desenvolvido e validado (CASTRO, 2017).

A partir disso, foram definidos os perfis de dissolução, considerando as alíquotas retiradas para análise e o cálculo da porcentagem de cedência do fármaco. Por fim, os perfis dos cinco medicamentos analisados foram comparados por meio do método da eficiência de dissolução (ED).

A ED foi calculada a partir da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução no intervalo de tempo (t) definido ou estabelecido experimentalmente, utilizando o método dos trapézoides (KHAN; RHODES, 1972). A ED foi calculada para o meio pH=6,8, pela razão

entre a área sob a curva do perfil de dissolução no intervalo de tempo entre 0 e 60 minutos ($ASC_{0-60 \text{ min}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo igual a 60 minutos), expressa em porcentagem.

Equação 1 – Equação utilizada para o cálculo da eficiência de dissolução.

$$ED = \frac{ASC_{(0-60)}}{ASC_{TR}} * 100$$

Os resultados da ED foram submetidos à análise de variância *One Way* (ANOVA) seguido do pós-teste de T- tukey. Os resultados foram considerados iguais com um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Análise dos excipientes presentes nas formulações dos medicamentos contendo valsartana.

Na Tabela 1 estão apresentados os excipientes presentes nas formulações farmacêuticas de comprimidos revestidos de todos os medicamentos comercializados no Brasil, contendo 320,00 mg de valsartana, bem como suas funções. Dentre eles, estão marcados os adjuvantes presentes nos cinco produtos avaliados neste trabalho (um de referência, dois genéricos e dois similares).

Tabela 1 – Excipientes presentes nos medicamentos referência, genéricos e similares comercializados no Brasil, contendo 320,00 mg de valsartana.

Excipientes	Função farmacotécnica	Produtos				
		A Referência	B Genérico 1	C Genérico 2	D Similar 1	E Similar 2
Celulose microcristalina	Diluyente	X	X	X	X	X
Crospovidona	Desagregante	X	X	X	X	X
Dióxido de silício	Deslizante	X	X	X	X	X
Estearato de magnésio	Lubrificante	X	X	X	X	X
Hipromelose	Agente de revestimento/ polímero controlador da taxa de liberação	X				
Dióxido de titânio	Opacificante/ pigmento	X	X	X	X	X
Macrogol	Lubrificante/ aglutinante	X	X	X	X	X
Óxido férrico	Corante					X
Óxido de férrico marrom	Corante		X			
Óxido férrico vermelho	Corante	X		X	X	
Óxido férrico amarelo	Corante	X		X	X	
Óxido férrico preto	Corante	X	X	X	X	
Croscarmelose sódica	Desagregante					X
Álcool polivinílico	Lubrificante		X	X	X	X
Povidona	Desagregante	---	---	---	---	---
Corante laca amarelo	Corante	---	---	---	---	---
Corante sicovit marrom	Corante	---	---	---	---	---
Caulim	Lubrificante					X
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo					X
Lactose monoidratada	Diluyente/ aglutinante			X	X	
Talco	Lubrificante		X	X	X	
Água purificada	Co-solvente			X	X	

X= excipientes presentes nos produtos escolhidos para análise.

--- = excipientes ausentes nos produtos escolhidos para análise.

Dentre os medicamentos selecionados para estudo, o medicamento de referência (produto A) é o que apresenta menor número de excipientes em sua formulação; os produtos C e D são os que apresentam maior número (treze). O produto A contém seis excipientes em comum aos produtos similares e genéricos analisados, são eles: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio e macrogol. Por outro lado, vale destacar que somente o produto referência possui hipromelose excipiente que controla a liberação do fármaco.

Somente o similar E possui os excipientes croscarmelose sódica, caulim e lauril sulfato de sódio, este último reconhecido pela ANVISA como um excipiente crítico, possível interferente da dissolução. Por outro lado, todos os genéricos e similares apresentam em sua composição álcool polivinílico, excipiente não presente na formulação do medicamento referência.

Ambos os diluentes, celulose microcristalina e lactose monoidratada estão presentes nos medicamentos genérico C e similar D, ao contrário dos demais que apresentam somente a celulose microcristalina como diluente. Além disso, ambos exibem em sua formulação os lubrificantes estearato de magnésio associado ao talco, bem como o genérico B.

A celulose microcristalina, bem como a lactose monoidratada, presente nas formulações analisadas, atuam como diluentes. Estes devem ser inertes a fim de evitar a interferência na biodisponibilidade do fármaco e são adicionados a formulação com o intuito de melhorar a fluidez do pó, na preparação da forma farmacêutica sólida, contribuir com a uniformidade de peso e possibilitar a aplicação de menos força de compressão (PRISTA, 1995). Apesar de não ser considerado um excipiente crítico pela lista da ANVISA (BRASIL, 2011b), estudos mostram que a celulose microcristalina promove a transformação da forma polimórfica E de mefloquina para a D; (STORPIRTIS, 1999) enquanto a lactose monoidratada não apresenta esses efeitos. No entanto, por ser um excipiente bastante solúvel em água, a lactose tende a facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis, como é o caso da valsartana (AULTON, 2005).

A crospovidona, povidona e a croscarmelose sódica aceleram a desagregação da forma farmacêutica, assim como, a dissolução do fármaco, por possibilitar o intumescimento do comprimido e sua desintegração (PRISTA et al., 1995; SOARES; PETROVICK, 1999; AMIDON; BERMEJO, 2003; AULTON, 2005; ANSEL et al., 2007). Dessa forma, a presença desses desagregantes na formulação contribui com a absorção e biodisponibilidade, uma vez

que reduzem o tempo necessário para a desintegração do comprimido, evitando a absorção incompleta do fármaco (AULTON, 2005).

Além desses, as formulações analisadas também apresentam o dióxido de silício, um deslizante, adsorvente, dessecante, agente suspensor e de viscosidade, cujo principal uso consiste em reduzir a fricção entre as partículas, evitando a adesão entre elas e facilitando a fluidez, além de aumentar a compatibilidade de misturas eutéticas e substâncias higroscópicas (PRISTA et al., 1995; USP, 2017). Excipientes com função semelhante são os lubrificantes, tais como o estearato de magnésio, o talco, o caulim, o álcool polivinílico e o macrogol. Estes funcionam como deslizantes e antiaderentes, além de evitar a interação e a adesão entre as partículas, também evitam a adesão às punções, facilitando assim a produção do comprimido. No entanto, os lubrificantes com caráter lipofílico podem interferir na dissolução do fármaco, já que por serem lipofílicos a dissolução demora mais a acontecer e isso afeta diretamente na biodisponibilidade do fármaco (STORPIRTIS et al., 1999; PRISTA et al., 1995; AMIDON; BERMEJO, 2003).

O estearato de magnésio é um lubrificante, que apresenta característica hidrofóbica, podendo retardar a dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas, sendo por isso, empregado nas formulações na menor concentração possível (ALLEN et al., 2003). Ainda assim é utilizado, pois, é capaz de reduzir a fricção entre as partículas e a máquina de compressão durante a produção do comprimido, contribuindo assim para a qualidade do produto (AULTON, 2005). Normalmente, é utilizado em associação com o talco. Essa mistura forma uma camada hidrofóbica entre as partículas, que dificulta o acesso da água ao interior do comprimido. Como consequência, a dissolução do fármaco fica prejudicada (STORPIRTIS et al., 1999; PRISTA et al., 1995).

Outros adjuvantes utilizados na produção dos medicamentos analisados são a lactose monoidratada e o macrogol, os quais são aglutinantes e facilitam a adesão entre as partículas. Deve-se atentar a quantidade adicionada, já que, o excesso pode dificultar a desintegração da FFSOLI (AMIDON; BERMEJO, 2003; ROWE et al., 2006).

A hipromelose é um polímero hidrófilo resistente à desintegração utilizada para revestir o comprimido, possibilitando o controle da liberação do fármaco (ROWE et al., 2006); já que, após se hidratar, intumescer, formando uma camada gelificante à superfície do comprimido que funciona como barreira, controlando, desta forma, a penetração da água e a velocidade de liberação do fármaco (PRISTA et al., 1995).

O lauril sulfato de sódio é um tensoativo, principalmente utilizado para facilitar a dissolução do fármaco (PRISTA et al., 1995). Está presente na lista da ANVISA de excipientes que, comprovadamente, afetam a biodisponibilidade do fármaco. Além dele, também está na lista o sorbitol, manitol, maltitol, etoxilato de óleo de rícino, polissorbato 80 (BRASIL, 2011b). Portanto, a quantidade destes excipientes adicionada a formulação deve ser bem controlada, tendo em vista que são adjuvantes críticos e, portanto, interferentes na biodisponibilidade dos fármacos (AMIDON et al., 1995; SILVA; VOLPATO, 2002; MARTINEZ; AMIDON, 2002; BRASIL, 2011b).

O dióxido de titânio, assim como os corantes óxidos, sicovit e laca são adicionados a formulação a fim de contribuir na identificação da FFSOLI e também aumentar a adesão terapêutica, já que o medicamento colorido facilita ao paciente identificar o medicamento que está ingerindo, isso é importante, principalmente, para indivíduos polimedicamentados e ainda contribui para crianças, induzidas pela cor, a ingerirem o medicamento quando necessário (ANSEL et al., 2007).

Por fim, a água purificada é um co-solvente, utilizada para facilitar a produção do comprimido (ALLEN, 2003).

O estudo dos excipientes é importante, pois, não é exigido que produtos genéricos e similares apresentem os mesmos excipientes do produto de referência. No entanto, muitos deles, como visto anteriormente, não são inertes e podem afetar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco. Dessa forma, considerando os critérios para bioequivalência do fármaco, é indicado que o candidato a genérico e o referência apresentem entre si excipientes qualitativamente idênticos e quantitativamente muito semelhantes (BRASIL, 2011a).

5.2 Caracterização dos medicamentos

5.2.1 Determinação de peso

O teste de determinação de peso é um dos testes que contribui para estimar a quantidade de fármaco presente em cada comprimido. Dessa forma, foi realizada a análise do peso de cada comprimido seguindo a metodologia preconizada pelos capítulos gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB 5ª ed.). Os resultados podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados da determinação de peso dos 20 comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana.

	Produtos (mg)				
	A Referência	B Genérico 1	C Genérico 2	D Similar 1	E Similar 2
1	636,70	689,10	651,30	663,90	642,50
2	622,40	682,00	659,30	666,30	636,10
3	627,80	698,20	656,00	664,70	643,70
4	632,40	703,00	664,80	667,10	644,70
5	636,60	689,00	654,70	647,50	649,00
6	639,50	678,10	649,10	662,70	625,00
7	646,70	693,20	655,60	657,60	635,00
8	641,00	684,60	661,10	659,00	645,60
9	617,70	696,30	652,90	644,20	631,00
10	639,50	694,90	661,00	670,80	641,70
11	647,30	702,30	639,70	669,50	627,50
12	631,20	671,80	650,90	657,50	644,70
13	634,00	676,10	637,90	670,80	644,30
14	642,70	683,00	658,80	669,50	649,60
15	634,00	680,20	662,90	661,90	642,70
16	631,00	699,40	661,20	657,20	651,30
17	642,00	702,60	657,60	653,20	643,90
18	633,10	666,90	631,50	658,20	638,10
19	629,90	665,70	641,50	644,80	644,40
20	644,00	682,40	663,20	664,50	654,40
Média	635,47	686,94	653,55	660,26	641,76

Tabela 3 – Análise da determinação de peso de acordo com os critérios de aceitação para comprimidos revestidos de 250,00 mg ou mais (BRASIL, 2010b).

	Produtos (mg)				
	A Referência	B Genérico 1	C Genérico 2	D Similar 1	E Similar 2
Média	635,47	686,94	653,55	660,26	641,76
5% De	31,77	34,35	32,68	33,01	32,08
Até	667,25	721,29	686,23	693,27	673,84
10% De	603,70	652,59	620,87	627,24	609,67
Até	63,55	68,69	65,35	66,02	64,17
	699,02	755,63	718,90	726,28	705,93
	571,92	618,24	588,19	594,23	577,58

Para comprimidos revestidos de 250,00 mg ou mais, a Farmacopeia Brasileira (FB) 5^a edição preconiza como aceitável que até duas unidades apresentem resultado 5% superior ou inferior ao peso médio. E, além disso, que nenhuma unidade se apresente 10% acima ou abaixo do peso médio.

Dessa forma, analisando os resultados obtidos da determinação de peso dos cinco medicamentos, foi possível determinar que nenhuma unidade apresentou valor superior ou inferior a 5% do peso médio, bem como a 10%. Portanto, todos os produtos cumpriram o teste, estando dentro dos limites preconizados (BRASIL, 2010b).

5.2.2 Desintegração

Todos os cinco medicamentos cumpriram o teste, ou seja, se desintegraram antes de 30 minutos, conforme determinado pela FB 5^a ed. (BRASIL, 2010b).

Isso é importante, pois, para que a absorção do fármaco ocorra é necessário que o mesmo passe pelas etapas de desintegração e dissolução, para que finalmente ele seja absorvido e esteja disponível na circulação sistêmica para distribuição. (MARTINEZ; AMIDON, 2002), ou seja, para que o fármaco seja absorvido é preciso que o mesmo esteja apto a entrar em solução. Logo, quanto mais difícil e mais demorado for o processo de desintegração, menos efetivo será o processo de dissolução, absorção e biodisponibilidade do fármaco.

5.2.3 Teor

Os resultados do teor de valsartana para os cinco produtos analisados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados das médias das concentrações e do teor dos medicamentos analisados no meio SESSE (pH= 6,8).

Produtos	Concentração teórica (µg/mL)	Concentração experimental (n=3) (µg/mL)	Teor (%)	DPR (%)
Referência (A)	200,00	206,20	103,12	1,84
Genérico 1 (B)		203,20	101,61	2,95
Genérico 2 (C)		200,50	100,23	0,54
Similar 1 (D)		212,60	106,32	1,64
Similar 2 (E)		185,53	92,76	0,31

DPR= Desvio Padrão Relativo.

A monografia do produto preconiza que os comprimidos contêm no mínimo 95% e no máximo 105% da quantidade de fármaco declarada (USP, 2017). Dessa forma, foi possível notar que os medicamentos de referência e genéricos (produtos B e C) apresentaram o teor dentro dos limites especificados. No entanto, os similares (produtos D e E) apresentaram teor fora da especificação.

Apesar disso, não há como considerar esse resultado como conclusivo, tendo em vista que o método de quantificação utilizado não foi o estabelecido pela monografia do produto (USP, 2017), sem garantia de que o método utilizado (CASTRO, 2017) tenha sido seletivo para os excipientes das formulações, tendo em vista que estes podem eluir juntamente com a valsartana, elevando o teor apresentado.

Outro ponto a ser considerado, é que a primeira monografia da valsartana foi publicada em 2012, na USP 35, sendo este, o mesmo ano em que o produto de referência foi registrado na ANVISA. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de que o limite de teor empregado no registro tenha sido escolhido pelo próprio fabricante (ANVISA, 2017a).

5.2.4 Perfis de dissolução dos produtos contendo valsartana

O gráfico dos perfis de dissolução dos cinco medicamentos analisados, bem como os resultados médios, no meio SESSE (pH=6,8) estão apresentados na Figura 1.

Figura 1 – Perfis de dissolução médios (n= 12) de comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana no meio SESSE (pH=6,8) para os para os cinco produtos analisados.

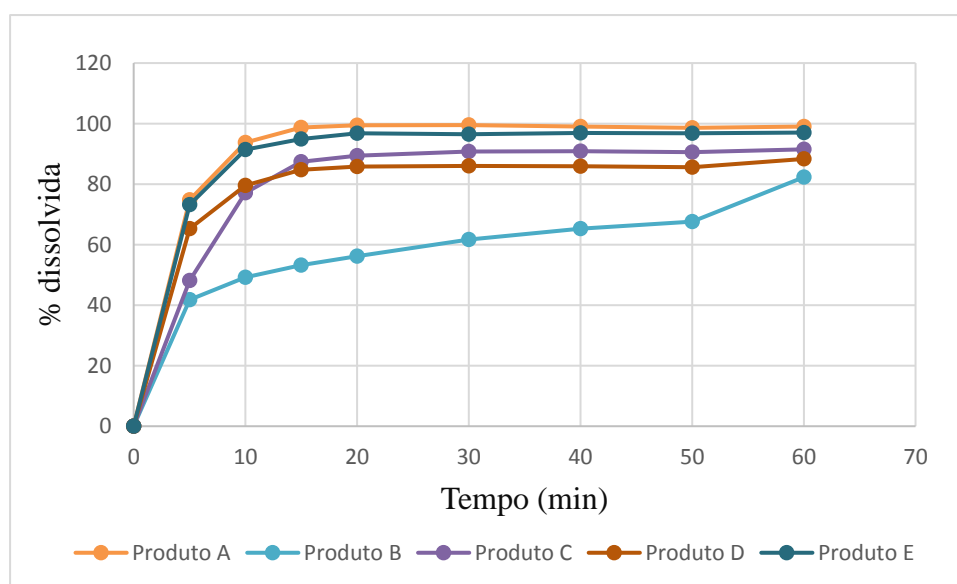


Tabela 5 – Resultados médios dos perfis de dissolução (n= 12) de comprimidos contendo 320,00 mg de valsartana no meio SESSE (pH=6,8) para os cinco produtos analisados.

Tempo	Produtos									
	A Referência		B Genérico 1		C Genérico 2		D Similar 1		E Similar 2	
	% dissolvida	DP	% dissolvida	DP	% dissolvida	DP	% dissolvida	DP	% dissolvida	DP
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	74,81	7,53	41,83	1,22	48,14	3,93	65,24	2,82	73,19	3,12
10	93,72	2,70	49,16	2,06	77,17	5,64	79,58	2,22	91,36	3,18
15	98,69	1,73	53,18	3,53	87,42	4,15	84,71	1,55	94,89	4,15
20	99,41	1,63	56,19	4,61	89,41	3,63	85,82	1,79	96,80	1,41
30	99,50	1,77	61,72	5,43	90,82	3,76	86,05	1,79	96,48	3,74
40	99,01	1,73	65,23	5,98	90,86	3,56	85,93	1,82	96,96	1,64
50	98,61	1,66	67,57	6,24	90,55	3,45	85,61	1,66	96,81	1,10
60	98,99	1,92	82,29	3,75	91,50	2,60	88,32	2,96	96,81	1,21

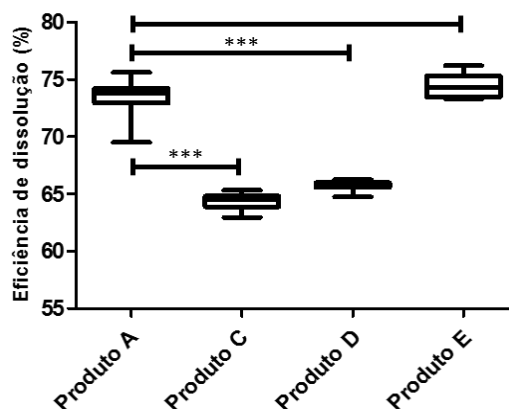
De acordo com os perfis de dissolução obtidos (Figura 1) e com os resultados médios (n=12) (Tabela 8), pode-se observar que os produtos A, C e E (referência, genérico 2 e similar 2, respectivamente), apresentaram dissolução muito rápida ($\geq 85\%$ em 15 minutos) da valsartana. Enquanto o produto D (similar 1), liberou 85% do fármaco em aproximadamente 20 minutos, demonstrando uma dissolução rápida ($\geq 85\%$ em 30 minutos). No entanto, o produto B (genérico 1), não apresentou dissolução rápida ou muito rápida ($\geq 85\%$ em 60 minutos). (EMA, 2010; BRASIL, 2011a; FDA, 2015; WHO, 2015).

Para a análise dos perfis de dissolução foi utilizada a eficiência de dissolução (ED), pois para os fármacos que apresentam liberação muito rápida ($\geq 85\%$ em 15 minutos), o fator de semelhança (F2), modelo geralmente utilizado (BRASIL, 2011a) perdem a capacidade discriminatória. A ED é um parâmetro adicional considerado adequado para a avaliação da dissolução *in vitro* (KHAN; RHODES, 1972). No entanto, somente foi possível calcular a ED para os produtos A, C, D e E, (referência, genérico 2, similar 1 e similar 2, respectivamente), já que somente e nestes medicamentos foi observado um platô, indicando que a liberação do fármaco foi finalizada. Os resultados da eficiência de dissolução (ED) estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Resultados da ED dos cinco medicamentos analisados.

Produto	Eficiência de dissolução (%)
Referência (A)	73,59
Genérico 2 (C)	64,40
Similar 1 (D)	65,54
Similar 2 (E)	73,30

Figura 2 – Eficiência de dissolução dos produtos contendo valsartana 320,00 mg no meio SESSE (pH=6,8).



O gráfico apresentado na Figura 2 se refere à análise estatística da ED dos produtos A (referência), C (genérico 2), D (similar 1) e E (similar 2) por ANOVA e pós-teste T-Tukey.

Como resultado, pode-se notar (Figura 2) que não houve diferença significativa do produto E em relação ao A ($p < 0,05$). No entanto, os produtos C, D e E, quando analisados entre si, apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$). Isso pode ser observado na figura, pelas diferenças entre as eficiências de dissolução que apresentou valores mais próximos entre o produto E e A.

A semelhança entre os perfis dos produtos A (referência) e E (similar 2), pode ter ocorrido devido a presença do lauril sulfato de sódio no produto E, o qual pode ter facilitado o processo de dissolução do fármaco. Além disso, esse excipiente também pode ter contribuído para a diferença entre o produto E, C e D, já que esse adjuvante está presente apenas na formulação de E, contribuindo assim com a dissolução mais acelerada do mesmo. Dessa forma, apesar de C e D apresentarem em sua composição a lactose monoidratada que é um diluente que tende a facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis, como é o caso da valsartana, a velocidade de dissolução dos dois produtos, ainda assim, foi inferior à de E. Cabe ressaltar, que o produto B foi o único que não apresentou dissolução rápida ou muito rápida e isso pode ter acontecido devido à presença do lubrificante estearato de magnésio associado ao talco em sua formulação que juntos formam uma camada hidrofóbica dificultando a dissolução do fármaco. Apesar dos produtos C e D, também apresentarem esses excipientes, a presença da lactose monoidrata pode ter amenizado o efeito negativo sobre a dissolução do fármaco (PRISTA et al., 1995; AMIDON et al., 1995; STORPIRTIS et al., 1999; SILVA; VOLPATO, 2002; MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Outro fator que pode ter contribuído com essa diferença é a forma de produção do medicamento. Já que, o processo de produção empregado pode modificar as características da formulação e, por consequência, interferir na dissolução do fármaco (BUENO; RECH, 2009). Daí a importância de aplicar as Boas Práticas de Fabricação a fim de garantir que todos os produtos apresentem qualidade, segurança e eficácia (BRASIL, 2010a).

É importante mencionar que para que medicamentos possam ser intercambiáveis, é necessário que haja bioequivalência/biodisponibilidade relativa entre, respectivamente, genérico e referência ou similar e referência. No entanto, um indicativo dessa atribuição é a equivalência farmacêutica, ou seja, o produto teste (genéricos ou similares intercambiáveis) deve apresentar em relação ao referência à mesma forma farmacêutica, dose, e via de administração, podendo diferir quanto aos excipientes presentes nas formulações; além de

cumprir com os parâmetros farmacopeicos referentes à forma farmacêutica em questão (SHARGEL et al., 2005; WHO, 2006; BRASIL, 2010a). Além disso, vale ressaltar que o processo de dissolução do produto teste em relação ao referencial deve se assemelhar ao máximo, tendo em vista que a dissolução do fármaco influencia diretamente na sua biodisponibilidade, como dito anteriormente.

Neste trabalho foram avaliadas as principais características de uma amostra dos medicamentos comercializados no Brasil contendo valsartana na maior dosagem (320,00 mg) dois genéricos, dois similares e um referência, com o objetivo de verificar a existência de riscos na intercambiabilidade entre estas formulações deste importante fármaco anti-hipertensivo.

Não foi possível fazer a equivalência farmacêutica na integralidade uma vez que a RDC nº 31 de 2010 da ANVISA preconiza que os testes físico-químicos realizados para FFSOLI devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Dessa forma, para avaliar a equivalência farmacêutica deveriam ser realizados os seguintes testes: testes de resistência mecânica (testes de dureza e friabilidade), testes de desintegração, uniformidade de doses unitárias (variação de peso e uniformidade de conteúdo) e a determinação do peso para garantir que a equivalência farmacêutica entre as FFSOLI (BRASIL, 2010b; USP, 2017).

No entanto, as características aqui identificadas mais o teor e ED fornece um panorama seguro destas formulações estudadas e deve ser mencionado que ainda não há monografia na farmacopeia brasileira da valsartana, portanto deve-se seguir a Americana (USP, 2017). Além disso, o método de quantificação utilizado é confiável por ter sido validado de acordo com a RE nº 899 de 29 de maio de 2003 da ANVISA (BRASIL, 2003; CASTRO, 2017). Uma das propostas do grupo de pesquisa do LCQ é escrever a monografia da valsartana para a Farmacopeia Brasileira.

No Brasil, pela possibilidade de livre escolha da compra sem prescrição de grande parte dos medicamentos em drogarias e farmácias muitos pacientes, não somente fazem a troca de um medicamento referência por um genérico ou similar como também substituem dois genéricos ou similares entre si e/ou, também, substituem o genérico por um similar (SCHRAMM, 2008). Além dessa relação, ainda não estar completamente compreendida, a RDC nº 28 de 2014 da ANVISA, determina que esses medicamentos não são intercambiáveis

entre si, mesmo que tenham sido produzidos pelo mesmo fabricante, já que não há estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa entre eles, portanto essa troca não garante que os resultados terapêuticos obtidos serão os mesmos de quando se administra o produto de referência ou somente o genérico ou o similar intercambiável (CHOW; LIU, 2000; MIDHA et al., 2005; KARALIS et al., 2013; BRASIL, 2014). Essa preocupação deve existir, principalmente, quando se trata de medicamentos de uso contínuo, como a valsartana, em que o paciente faz a ingestão diária, a fim de garantir que a eficácia e segurança se manterá a mesma no tratamento de uma doença crônica.

No momento da dispensação do medicamento, é importante que o farmacêutico siga o preconizado pela RDC nº 51 de 2007 e RDC nº 58 de 2014 (ANVISA) podendo substituir o medicamento de referência prescrito apenas pelo genérico ou similar correspondente, salvo restrições expressas pelo prescritor e, ainda, nos casos de prescrição de medicamentos pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI), poderão ser dispensados tanto o medicamento de referência quanto os genéricos ou similares correspondentes (BRASIL, 2007b; BRASIL, 2014).

Ao analisar os resultados obtidos neste trabalho, de acordo com os perfis de dissolução, pode-se inferir que a intercambiabilidade entre o produto E e o referência A, pode ser considerada segura, já que os mesmos se mostraram equivalentes com perfis de dissolução semelhantes. Por outro lado, o mesmo não pode ser dito para a intercambiabilidade entre o medicamento referência e os produtos C e D, por apresentarem diferenças significativas quanto à dissolução do fármaco, o que pode prejudicar a biodisponibilidade do mesmo e conseqüentemente sua ação terapêutica; ou seja, esses medicamentos não apresentam boa segurança para manutenção do efeito terapêutico desejado, não seriam bons substitutos para o medicamento referência. Quanto à intercambiabilidade entre o medicamento referência e o genérico B seria ainda mais problemático em função da observação de que o mesmo apresenta o mais distinto perfil de dissolução, quando comparado aos demais, do referência.

Em relação a possibilidade de intercambiabilidade entre os medicamentos genérico-genérico, similar-similar e genérico-similar nossos resultados mostram que os riscos de inequivalência terapêutica podem ser ainda maiores, em função das diferenças existentes na comparação das eficiências de dissolução destes medicamentos. Estes resultados vão de encontro com a RDC nº 58 de 2014 da ANVISA que não permite esta intercambiabilidade (BRASIL, 2014).

6. CONCLUSÃO

Para a avaliação da intercambiabilidade entre os produtos analisados, foram realizados estudos do teor, desintegração, peso médio e dissolução do fármaco. Como resultado, foi observado que, dentre os medicamentos sob a FFSOLI contendo 320,00 mg de valsartana, somente os produtos A (referência) e E (similar), no meio SESSE (pH=6,8), apresentaram perfis de liberação do fármaco muito rápida (85% em 15 minutos) e semelhantes. Para serem considerados intercambiáveis, os produtos referência e genérico ou similar devem ser equivalentes farmacêuticos e apresentarem perfis de dissolução semelhantes, portanto, dentre os produtos analisados, estes foram os únicos que se mostraram capazes de substituir um ao outro sem afetar a segurança, qualidade e eficácia do tratamento.

Foi realizada uma análise dos excipientes presentes nos medicamentos analisados, e por meio dessa, foi possível concluir que, o lauril sulfato de sódio, que comprovadamente afeta a biodisponibilidade de fármacos, pode ter facilitado a dissolução do similar, promovendo maior similaridade entre os perfis de dissolução entre o similar (E) e o referência (A).

Com isso foi possível concluir que apesar dos produtos genéricos e similares contendo 320,00 mg de valsartana apresentarem, em relação ao referência, o mesmo fármaco, na mesma dose, na mesma forma farmacêutica, os diferentes excipientes presentes nas formulações interferiram diretamente nas diferenças existentes nos perfis de dissolução e, conseqüentemente, poderão interferir na biodisponibilidade e ação terapêutica da valsartana no tratamento de pacientes hipertensos sob uso crônico deste fármaco.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. **Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles.** *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 226, p. 107-125, 2001.

ALLEN, L. **Diluentes para cápsulas e comprimidos.** *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, vol. 5, n. 4, p 126-131. 2003.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H., SHAH, V. P.; CRISON, J. R. **A theoretical basis for a Biopharmaceutics Drug Classification:** The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

AMIDON, G. L.; BERMEJO, M. **Modern Biopharmaceutics.** Ann Arbor: TSRL. 1 CDROM. Version 6.03, 2003.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.**São Paulo: Artemed, v. 8, n. 8, p. 775, 2007.

ANVISA. **Lista de Medicamentos de Referência.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf>>. Acesso em: 11 de agosto de 2017a.

ANVISA. **Lista de Medicamentos Genéricos.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.1+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+nome+do+gen%C3%A9rico+31-03-2017.pdf/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>>. Acesso em: 11 de agosto de 2017b.

ANVISA. **Lista de Medicamentos Similares.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+inter+cambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. Acesso em: 11 de agosto de 2017c.

ARAÚJO, L.U.; ALBUQUERQUE, K.T.; KATO, K.C.; SILVEIRA, G.S.; MACIEL, N.R.; SPÓSITO, P.A., et al. **Medicamentos genéricos no Brasil:** panorama histórico e legislação. *Rev Panam Salud Publica*, v. 28, n. 6, p. 92, 2010.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** Porto Alegre. Artemed, v. 1, n. 2, p. 677, 2005.

BALIMANE, P. V.; CHONG, S.; MORRISON, R. A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, p. 301-312, 2000.

BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical Dissolution Testing.** New York, Marcel Dekker Inc, v. 49, n. 1, p. 437, 1992.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p.509-596, 2001.

BERMEJO, M. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Mol Pharm., v. 1, 2004.

BLACK, H. R.; BAILEY, J.; ZAPPE, D.; SAMUEL, R. **Valsartan**: more than a decade of experience. Drugs, v. 69, n. 17, p. 414-2393, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei n. 9787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei n. 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. Diário Oficial da União, Brasília 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RE 897, de 29 de maio de 2003**. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 1.170, de 19 de abril de 2006**. Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF. Seção 1, p.101. 24 abr.2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n.º 16 de 2 de março de 2007**. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n.º 51 de 15 de agosto de 2007**. Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2007b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº31, 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, 12 de agosto de 2010a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010b.

BRASIL. **Lei nº 37 de 03 de agosto de 2011**. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 de agosto de 2011a.

BRASIL. Instrução Normativa **IN nº 4, de 03 de agosto de 2011**. Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 de agosto de 2011b.

BRASIL. Resolução **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. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 de outubro de 2014.

BUENO, M.M.; RECH, N. **Insumos Farmacêuticos: Aspectos Técnicos, Científicos e Regulatórios.** In: Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN, editors. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 12-19, 2009.

CASTRO, L. M. L. **Valsartana um Candidato a Bioisenção?** Dissertação- Defesa de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, p. 139, 2017.

CHOW, S. C.; LIU, J. P. **Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies.** Marcel Dekker, New York., n. 2, p. 379-408, 2000.

CHOWDARY, K. P. R.; RAVI, S. K.; RAVI, S. P. **Optimization of valsartan tablete formulation by 23 factorial design.** Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences, v. 5, n. 1, p.1374-1379, 2014.

COHN, J. N.; TOGNARI, G. **Valsartan Heart Failure Trial Investigators.** A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N. Engl J Med., v. 345, n. 23, p. 75-1667, 2001.

DAVIT, B.; BRADDY, A.C.; CONNER, D.P.; YU, L.X. **International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences.** AAPS J., v. 15, n. 4, p. 974-990, 2013.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on the Investigation of Bioequivalence:** EMA, 2010.

FERREIRA, K. A.; LOPES, R. A. **Metanálise em Estudos de Bioequivalência:** Aplicação em Estudos de Medicamentos Genéricos Registrados no Brasil. Monografia Especialização em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília. Brasília, 2002.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.** Rockville: FDA, 2015.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos.** São Paulo: Pharmabooks, n. 2, p. 485, 2007.

GOVINDASWAMY, R.; UMASANKAR, K. **Formulation and evaluation of immediate release valsartan capsules by using croscarmellose sodium.** International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences, v. 3, n. 2, p. 147-152, 2014.

KARALIS, V.; BIALER, M.; MACHERAS, P. **Quantitative assessment of the switchability of generic products.** Eur J Pharm Sci., v. 50, n. 3-4, p. 476-83, 2013.

KAZA, R.; PRASANNA RAJU, Y.; NAGARAJU, R. Dissolution enhancement of valsartan using natural polymers by solid dispersion technique. **Scholars Research Library**, v. 5, n. 2, p. 126-134, 2013.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. **Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems**. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, n. 41, p. 594-607, 1972.

KUMAR, A. A.; KUMARI, S. M.; SUREKHA, K.; PRASAD, CH.S.S.; SURESH, S. **Formulation and evaluation of sustained release valsartan matrix tablets by using natural polymers**. *International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*, v. 2, n.2, p. 146-150, 2012.

LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. **Controle e garantia de qualidade**. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2. p. 1357-1439, 2001.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G.L. **Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: new scientific approaches to international regulatory standards**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.50, p.3-12, 2000.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 117, 2003.

MARTINEZ, M.N.; AMIDON, G.L. **A mechanistic approach tounder standing the factor affecting drug absorption: a review of fundamentals**. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.42, n. 6, p. 620- 643, 2002.

MIDHA, K.K.; RAWSON, M.J.; HUBBARD, J.W. **The bioequivalence of highly variable drugs and drug products**. *Int J Clin Pharmacol Ther*, v. 43, n. 10, p. 98-485, 2005.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. **Mathematical comparison of dissolution profiles**. *Pharm. Technol.*, New York, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

OLIVEIRA, M.E.; MANZO, R.H. **O Sistema de Classificação Biofarmacêutica e as Bioisenções**. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. *Ciências Farmacêuticas Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 192, 2009.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA**. *Infarma*, v. 16, n. 13-14, 2005.

PEREIRA, A. S.; BICALHO, B.; LILAA, S.; NUCCI, G. **Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica**. *Quím. Nova*, São Paulo. Suplemento, v. 28, p. 107-111, 2005.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, P. **Quality and functionality of excipients. II** Farmaco, v. 54, p. 1-14, 1991.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, n. 5, v. 5, 1995.

QUENTAL, C.; SALLES, F. S. **Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas**. Revista Brasileira de Epidemiologia, n. 9, p. 24-408, 2006.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, I. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Pharmaceutical Press e Washington/ DC: American Pharmacists Association, London, n.5, 2006.

SAYDAM, M.; TAKKA, S. **Bioavailability file: valsartan**. Journal Pharmaceutical Sciences, v. 32, p. 185-196, 2007.

SCHRAMM, S.G. **Emprego de meta-análise para avaliação da intercambiabilidade entre medicamentos**. Tese de doutorado. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2008.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C.; PONG, S.W. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. New York. Appleton & Lange Reviews, MacGraw-Hill, n. 5, 2005.

SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; BROWN, C.; SHAH, V. **FIP/AAPS Guidelines for dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms**. Dissol. Tech., v.10, n.1, p.6-15, 2003. Disponível em: http://www.dissolutiontech.com/Dtresour/0203art/DTFeb03_Art1.pdf

SILVA, R. L.; VOLPATO, N. M. **Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos**, Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, n.2, p. 163-172, 2002.

SOARES, L. A. I.; PETROVICK, P. R. **Física da Compressão**. Caderno de Farmácia, v. 15, n.2, p. 65-79, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. Revista Hipertensão, v. 107, n.3, 2016.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. **Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. Infarma, v. 16, n. 9-10, 2004.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, 40th ed, **United States Pharmacopeia Convention:** Rockville, 2017.

WILKINSON, G. R. **Farmacocinética:** Dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. *In:* GILMAN, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 4-5, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Proposal to waive *in vivo* bioequivalence for the WHO model list of Essential Medicines Immediate Release, solid oral dosage forms.** Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations.** WHO Technical Report Series, n. 992. Geneva: WHO, 2015.



ESCOLA DE FARMÁCIA

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que a discente Anna Flávia Matos Soares, número de matrícula 12.2.2197, defendeu a Monografia intitulada “Análise comparativa do perfil de dissolução de medicamentos contendo valsartana”, em 29 de Novembro de 2018 e REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.

Ouro Preto, 30 / 11 /2018

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos
(Orientadora)
DEFAR-EF-UFOP