

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO FLUCONAZOL
150mg CÁPSULAS PRODUTO REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR**

SIMONE YAMASHITA DE OLIVEIRA

ARARAQUARA - SP

2013

Simone Yamashita de Oliveira

AVALIAÇÃO E COMPARAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO FLUCONAZOL
150mg CÁPSULAS PRODUTO REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de
Farmacêutica-Bioquímica

Orientador: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado
Coorientador: Josilene Chaves Ruela Corrêa

ARARAQUARA - SP

2013

Dedico este trabalho aos meus pais, Benedito e Yukie,
e ao meu irmão, Felipe.

Eles que sempre estiveram presentes
e confiaram em mim todo o tempo.
Deram-me apoio financeiro e emocional,
com muito amor e dedicação.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por mais esta oportunidade e por sempre iluminar meu caminho, dando-me sabedoria e paciência. Sem o qual eu não teria à que agradecer.

Ao apoio dos meus pais, Benedito e Yukie, que sempre acreditaram em mim e deram-me a oportunidade de viver essa incrível experiência que foi a vida universitária, na faculdade que sempre sonhei.

Ao meu irmão, Felipe, por, mesmo sem saber, me encorajar nos momentos em que eu tive medo de tentar e não conseguir.

Aos meus avós, Namie e Kaname, que mesmo, às vezes, esquecendo sempre estiveram preocupados com a minha formação.

À minha orientadora, Profa. Dra. Hérica, por ter me dado a oportunidade e a confiança para desenvolver meu trabalho em seu laboratório.

Agradecimentos especiais à minha coorientadora, Josilene, que foi a primeira pessoa que conseguiu despertar em mim uma atração pela área da pesquisa. Obrigada por toda a paciência e tempo dedicado a mim, por todos os ensinamentos, por todo o apoio, mesmo quando estava longe.

À minha segunda família, Ariane P., Éllen B., Flávia N. e Maisa I., sem a qual seria impossível passar pelos 5 anos de faculdade. Tornaram-se minhas mães, irmãs, amigas e professoras. Companheirismo e lealdade em cada conversa e em cada momento, desde as noites de estudo às noites de festas. O motivo pelo qual nunca tive coragem de desistir, a força que eu não encontrei em mim. Por isso, juntas, formamos um pentágono, no qual uma é a base da outra, mantendo-nos sempre unidas e fortes.

Às pessoas que, junto com a Ariane, Éllen, Flávia e Maisa, tornaram a vida universitária ainda mais inesquecível e agradável, Adriana I., Diego T., Guilherme C., Letícia S., Luan M., Maria Clara M., Mariana U., Maysa Y., Natália S. e Taísa F. Desejo muito sucesso à todos vocês.

Às minhas amigas de Botucatu, que estiveram comigo desde o começo. E que mesmo distantes, mostraram que a amizade permanecerá sempre a mesma. Desculpe-me pela ausência.

Às amigas mais recentes, porém tão especiais quanto às demais, que foram minha família em Boston, Nathália K. e Nicole C.

Também agradeço a todos que me ajudaram de alguma forma, como a Fátima pelo suporte técnico dentro do laboratório, aos fornecedores das amostras e aos que tiraram minhas dúvidas e ouviram-me quando precisei de conselhos.

RESUMO

Fármacos com alta permeabilidade intestinal, ampla faixa terapêutica e ausência de evidências documentadas de bioinequivalência ou problemas de biodisponibilidade devido à formulação, foram considerados bioisentos pela ANVISA (RDC 37/2011), ou seja, os fármacos que se encaixam nesta categoria não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para serem comercializados. Dentre os catorze produtos que receberam a bioisenção da ANVISA, encontra-se o fluconazol, antifúngico aprovado atualmente para ser comercializado em vários países, inclusive no Brasil, onde inúmeras opções comerciais do produto fluconazol cápsulas, genérico ou similar, podem ser adquiridas. Tendo em vista a bioisenção do produto fluconazol cápsulas e sua larga utilização no mercado brasileiro, o estudo do perfil de dissolução deste produto torna-se relevante. Sendo assim, este trabalho avaliou 2 produtos genéricos e 2 produtos similares frente ao medicamento referência em relação aos seus perfis de dissolução e a similaridade entre eles. Os resultados foram avaliados seguindo a RDC 31/2011 da ANVISA que prevê o cálculo do fator de similaridade entre os perfis de dissolução. E, pôde-se observar que apenas 1 medicamento genérico apresentou o fator de similaridade adequado (entre 50 e 100), sendo 51,60, os demais medicamentos testes apresentaram valores fora do intervalo adotado pela ANVISA. Através desses resultados, conclui-se que intercambialidade do medicamento referência pelo medicamento genérico ou similar não é adequada, uma vez que eles não são considerados iguais, salvo um dos medicamentos genéricos.

ABSTRACT

Drugs with high intestinal permeability, wide therapeutic range and the absence of documented evidence of bioinequivalence or bioavailability problems due to the formulation, were considered biowaivers by ANVISA (RDC 37/2011), in other words, drugs that belong into this category require no studies relative bioavailability/bioequivalence in order to be marketed. Among the fourteen products that received ANVISA's bioavailability, there is fluconazole, an antifungal currently approved to be commercialized in several countries, including Brazil, where OTC commercial options of the product, like capsules, generic or similar, can be acquired. In view of the product fluconazole capsules that is a biowaiver and its widespread use in Brazil, the study of the dissolution profile of these products becomes very important. This project aims to evaluate 2 generics products, 2 similars products and the reference fluconazole in relation to the dissolution profile and the similarity among them. The results were evaluated following the RDC 31/2011 by ANVISA, which provides the calculation of similarity factor (F_2) among the dissolution profiles. Therefore, it can be observed that only one generic pharmaceutical form (G2) has the factor of similarity appropriate (between 50 and 100), was 51,60, the others medicines tests showed values outside the range adopted by ANVISA. Through these results, concluded that the reference medicine interchangeability with a similar drug or a generic drug is not suitable, because they are not considered equal, unless one of generics medicines.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	14
3. MATERIAL, EQUIPAMENTO E MÉTODOS	14
3.1. Material	14
3.2. Equipamento	14
3.3. Métodos	14
3.3.1. Ensaios de dissolução e quantificação	14
3.3.2. Cálculo do fator de similaridade	16
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSSÕES	19
6. CONCLUSÃO	21
7. REFERÊNCIAS	21

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Estrutura química do fluconazol (CAS 86386-73-4)	11
Figura 2.	Perfil comparativo da porcentagem da média de fluconazol dissolvido em função do tempo	19
Equação 1.	Fator de similaridade	16
Equação 2.	Fator de diferença	17
Tabela 1.	Valores obtidos para o fator de diferença (F1)	18
Tabela 2.	Valores obtidos para o fator de semelhança (F2)	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

DCB – Denominação Comum Brasileira

DCI – Denominação Comum Internacional

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

F1 – Fator de Diferença

F2 – Fator de Semelhança

R – Medicamento Referência Zoltec[®]

G1 – Medicamento Genérico 1

G2 – Medicamento Genérico 2

S1 – Medicamento Similar 1

S2 – Medicamento Similar 2

1. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas permanecem como importante causa de morbidade e mortalidade, em especial na população de pacientes gravemente enfermos e em imunocomprometidos. O tratamento destas infecções é ainda bastante limitado por problemas de segurança dos medicamentos, resistência microbiana e baixa eficácia (Carrilo-Munoz *et al.*, 2006). O arsenal terapêutico dos medicamentos antifúngicos é ainda bastante restrito, principalmente no caso de infecções profundas ou sistêmicas, e existe a necessidade de novos antifúngicos mais eficazes e menos tóxicos. Nos últimos anos, a anfotericina B e os azóis – principalmente cetoconazol, fluconazol e itraconazol – têm sido os fármacos de primeira escolha na terapia (Bergold & Georgiadis, 2004; Carrilo-Munoz *et al.*, 2006).

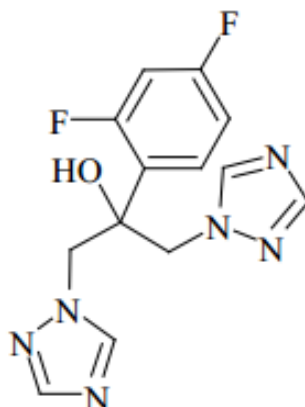
O fluconazol foi aprovado para ser comercializado em vários países, inclusive no Brasil. Este fármaco pertence à classe dos triazóis, o que caracteriza uma metabolização mais lenta e com menor efeito na síntese de esteróides humanos em relação aos imidazólicos. O fluconazol apresenta atividade contra espécies de *Candida* sp., sendo indicado em casos de candidíase orofaríngea, esofágica, vaginal e sistêmica. É também utilizado em casos de meningite criptocócica, sendo o fármaco de escolha no tratamento de meningite por coccidioides; tem atividade contra histoplasmose, blastomicose e esporotricose (Bennett, 2003; Park *et al.*, 2007).

No mercado brasileiro o fluconazol é comercializado nas formas farmacêuticas cápsulas e solução injetável, sendo o medicamento referência Zoltec[®], produzido pelo laboratório Pfizer Ltda (Brasil, 2011). Encontra-se disponível em forma de cápsulas, nas dosagens 50, 100 e 150 mg. O fluconazol possui farmacocinética com biodisponibilidade oral de aproximadamente 100% (Bennett, 2003).

O fluconazol (Figura 1), quimicamente denominado α -(2,4-difluorfenil)- α -(1H-triazol-1-metil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, é um pó branco ou quase branco, ligeiramente solúvel em água, solúvel em etanol e em acetona, facilmente solúvel em metanol, muito pouco solúvel em tolueno. Sua forma molecular é C₁₃H₁₂F₂N₆O (C= 50,98%; H = 3,95%; F = 12,41%; N = 27,44%; O = 5,22%), com peso molecular de 306,27 g/mol e intervalo de fusão em 223-224° C. É uma base fraca e sua constante de ionização (pka) medida em NaOH 1,1M é 1,76 + 0,10 (Dash &

Elmqvist, 2001; O'Neil *et al.*, 2010). Deve ser estocado em frasco hermeticamente fechado e em temperatura inferior a 30° C (O'Neil *et al.*, 2010).

Figura 1. Estrutura química do fluconazol (CAS 86386-73-4) (F. Bras., 2010)



Na farmacopeia americana 32 (USP 32, 2009) não há monografia oficial para o produto fluconazol acabado. A farmacopeia brasileira em sua 5ª edição, publicada em 2010, traz a monografia para o produto acabado na forma de cápsulas e o teste de dissolução é preconizado para este produto.

Os estudos de dissolução representam uma ferramenta indispensável para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos, permitindo verificar a estabilidade dessas formulações e o perfil de liberação do fármaco em meios líquidos. Na área de produção farmacêutica e controle de qualidade, os resultados do teste de dissolução podem ser empregados para detectar desvios de fabricação, para assegurar uniformidade durante a produção de um lote e reprodutibilidade lote a lote. Testes de dissolução também podem ser utilizados para avaliar mudanças após o registro do produto e podem auxiliar na decisão para a realização de estudos de bioequivalência e no desenvolvimento de correlação *in vivo* - *in vitro* (Marques, 2002).

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo que se dissolveu no tempo determinado de ensaio. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (F. Bras., 2010). É um ensaio físico

que prevê a liberação de um fármaco de uma forma farmacêutica em uma determinada velocidade de agitação, numa determinada quantidade de meio e no tempo correto. É um processo controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente, e pelo modo como a forma farmacêutica a libera.

A condição *sink* é obedecida durante todo o ensaio, sendo que a concentração alcançada pelo fluconazol na cuba no momento em que 100% da dose estão dissolvidos é mais que 40 vezes menor que sua concentração de saturação neste meio.

Estudos mostraram que variações na formulação ou na técnica de fabricação podem gerar diferenças substanciais na absorção e, conseqüentemente, na resposta terapêutica dos fármacos (Rouge *et al.*, 1996; Consiglieri, Storpirtis, 2000). Essas modificações podem ser monitoradas *in vitro* pelo perfil de dissolução, por meio da quantificação da fração de fármaco dissolvido e *in vivo* pela sua concentração plasmática, ambas em função do tempo (Banakar, 1992; Ginski, Polli, 1999).

Fármacos com alta permeabilidade intestinal (fator absorção $\geq 85\%$ em seres humanos), ampla faixa terapêutica e ausência de evidências documentadas de bioinequivalência ou problemas de biodisponibilidade devido à formulação foram considerados bioisentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (RDC 37/2011), ou seja, fármacos que se encaixam nessa categoria não necessitam de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para serem comercializados. Dentre os catorze produtos que receberam a bioisenção da ANVISA, encontra-se o fluconazol. A bioisenção é baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) para os fármacos classificados como classe 1 – fármacos de altas solubilidade e permeabilidade. Assim, a empresa deve comprovar a alta solubilidade do fármaco, a dissolução rápida do produto com perfil semelhante ao do medicamento referência e ter excipientes bem estabelecidos (Neto, 2012; Lobenberg, 2012; Stippler, 2012).

O teste de dissolução está emergindo como um teste substituto de equivalência para certas categorias de fármacos com administração oral. Para estes medicamentos, o perfil de dissolução sendo similar ao perfil de dissolução do medicamento referência, o teste pode ser usado para documentar a equivalência (Lobenberg, 2012).

Segundo a ANVISA (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999), medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca; medicamento genérico seria similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela denominação comum brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela denominação comum internacional (DCI); e o medicamento de referência é o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

A intercambialidade entre esses produtos deve ser assegurada não somente pela avaliação da qualidade das matérias primas empregadas nos processos de fabricação, mas também mediante estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência e biodisponibilidade. A necessidade de tais estudos está relacionada à probabilidade de variação de efeito terapêutico dos medicamentos que contenham o mesmo fármaco (Bermudez, 1994; Moretto, 1999).

Tendo em vista a bioisenção do produto fluconazol cápsulas e sua larga utilização no mercado brasileiro, onde estão disponíveis inúmeras opções de compra do produto genérico ou similar, o estudo do perfil de dissolução destes produtos torna-se ainda mais relevante. Esse é um estudo novo que teve como objetivo avaliar 2 produtos fluconazol genéricos, 2 produtos fluconazol similares e o fluconazol referência, todos existentes no mercado brasileiro, em relação ao perfil de dissolução e a similaridade entre eles.

2. OBJETIVOS

O estudo objetivou a avaliação e comparação dos perfis de dissolução de 2 produtos genéricos e 2 produtos similares do fluconazol cápsula 150mg, frente ao medicamento referência.

Para comparação, foi analisada a similaridade entre os perfis de dissolução através dos cálculo do fator de similaridade (F2).

3. MATERIAL, EQUIPAMENTOS E MÉTODOS

3.1. Material

Como material de estudo foi utilizado o fluconazol substância química de referência doado pela indústria EMS, o fluconazol cápsula 150 mg de mesmo lote e dentro do prazo de validade do medicamento referência, e dois produtos similares (S1 e S2) e dois produtos genéricos (G1 e G2), também de mesmo lote e com prazo de validade adequado, adquirido na forma de doação e compra.

3.2. Equipamentos

Foi utilizado o dissolutor da marca Agilent modelo VK 7025 com amostrador automático, balança analítica, espectrofotômetro da marca Shimadzu UV-1800 com derivação, água purificada (Milli-Q) e ácido clorídrico P.A. da marca Qhemis.

3.3. Métodos

3.3.1. Ensaio de dissolução e quantificação

A dissolução do fluconazol preconizada na farmacopeia brasileira diz que o tempo de procedimento é de 30 minutos, utilizando 900 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução a 37 °C, aparato 1 (cesto), rotação de 100 rpm e quantificação por espectrofotometria a 261 nm.

O método empregado neste estudo foi desenvolvido e validado por Corrêa e colaboradores (Corrêa *et al.*, 2011). O procedimento descrito na farmacopeia brasileira foi otimizado a fim de eliminar interferências do placebo na quantificação do fármaco e aumentar o poder discriminatório da dissolução. O método tem duração de 30 minutos.

Devido às condições *sink in vivo* (*sink* natural), os estudos para determinar as taxas de dissolução *in vitro* devem ser conduzidas em condições *sink*. Isso normalmente é obtido com a utilização de grande volume de meio de dissolução (Abdou, 1989). Isso porque, *in vivo*, estabelece-se um equilíbrio entre as membranas gastrointestinais em pouco tempo, sem efeitos da diminuição do gradiente de concentração na cinética de dissolução, caracterizando uma velocidade de dissolução constante. Para obter tal condição *in vitro*, além do uso de um grande recipiente, emprega-se grande volume de meio, de modo que a concentração de meio não atinja mais do que 20 a 30% de sua solubilidade máxima. Mantendo constante o volume empregado, tem-se a condição *sink*, que representa uma cinética de ordem zero, onde a concentração do fármaco aumenta linearmente com o passar do tempo, sem influência do gradiente de concentração (Abdou, 1995; Aulton, 2005; Hargel & Yu, 1999b).

O meio de dissolução, HCl 0,1 M, foi desaerado por sonificação e aquecido a 37 °C. Foram utilizados 900 mL de meio em cada cuba e o aparato 1 (cesto) foi empregado a rotação de 75 rpm. As amostras foram retiradas automaticamente após 3, 7, 10, 15, 20 e 30 minutos passando por uma filtração em filtro quantitativo com porosidade igual a 0,35 µm.

A solução padrão foi preparada na concentração teórica que se teria em cada cuba, ou seja, concentração de 0,167 mg/mL. Assim, na preparação da solução padrão foram pesados 8,35 mg do fluconazol substância química de referência, seguido da dissolução em água purificada em um balão volumétrico de 50 mL.

A quantificação foi feita por espectrofotometria derivada, derivação em primeira ordem e leitura em 268 nm. Este método, diferentemente do preconizado pela farmacopeia brasileira, mostrou ser livre de interferentes provenientes do placebo e do invólucro da cápsula e apresenta maior seletividade quando comparado à espectrofotometria de ordem zero.

Todos os produtos foram analisados usando as mesmas condições de ensaio e obedecendo as condições analíticas requeridas pela RDC 31/2011 da ANVISA

para os perfis de dissolução para fins de cálculo do fator de similaridade. Para isso, 12 cápsulas do mesmo lote para cada produto foram utilizadas.

3.3.2. Cálculo do fator de similaridade

Os resultados foram avaliados seguindo a RDC 31/2011 da ANVISA que prevê o cálculo do fator de similaridade (F2) entre os perfis de dissolução. O fator de similaridade foi calculado através da Equação 1. Esse fator é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas do fármaco referência e os testes.

Equação 1

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Em que:

n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2; Rt = 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.

O fator de semelhança (F2) só pode ser calculado quando as condições do ensaio de dissolução forem exatamente as mesmas empregadas na avaliação de todas as amostras, tanto referência quanto teste.

Assim, segundo a RDC 31/2011, são necessárias 12 cápsulas de cada medicamento teste e 12 cápsulas do medicamento referência (Zoltec[®]), os tempos de coleta devem ser sempre os mesmos e o número de pontos de coleta deve ser representativo, com no mínimo 5 pontos, até que se alcance a fase de platô na curva. Ainda para a realização do cálculo do fator de similaridade, deve ser levado em consideração apenas um ponto com 85% ou mais de fármaco dissolvido, com isso, os demais pontos foram desconsiderados. E deve-se ter no mínimo 3 pontos para realizá-lo.

Para complementar o estudo comparativo dos perfis de dissolução do fluconazol cápsulas, aplicou-se também o cálculo do fator de diferença, denominado F1, o qual é calculado através da Equação 2.

Equação 2

$$F1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{i=1}^n Rt} \right] \times 100$$

Em que:

n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F1; Rt = 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.

4. RESULTADOS

Para facilitar a visualização e interpretação dos dados, seguem as Tabelas 1 e 2 com os valores de F1 (Tabela 1) e F2 (Tabela 2), além da Figura 2 do perfil comparativo das amostras.

Tabela 1. Valores obtidos para o fator de diferença (F1)

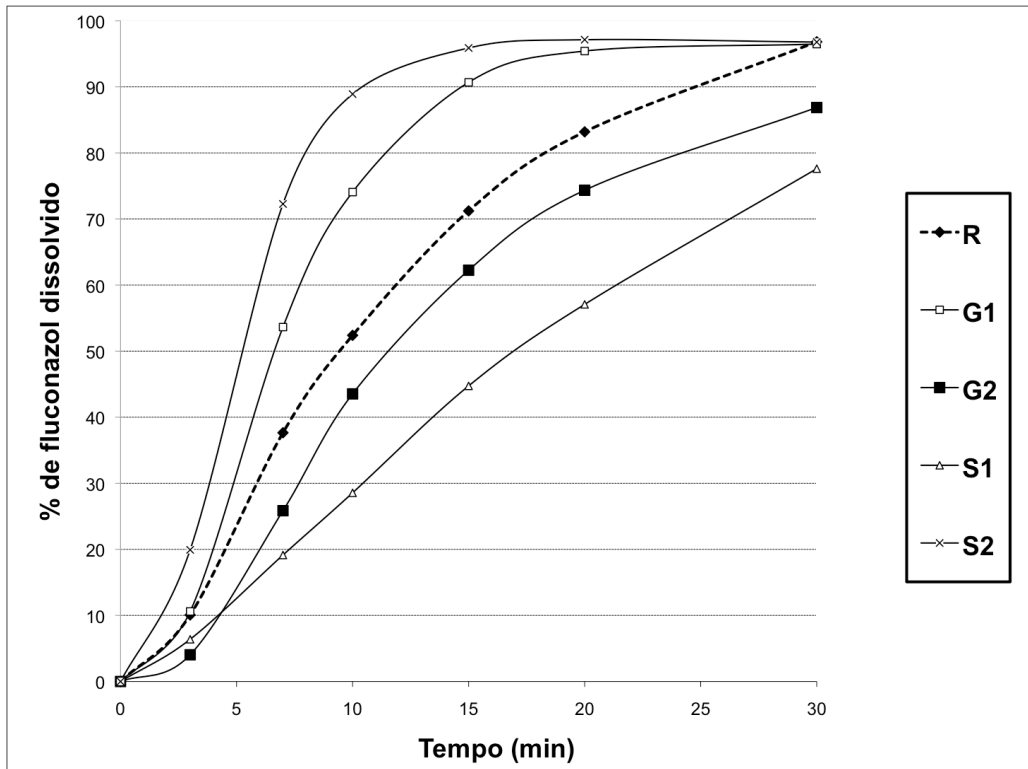
Medicamento	Valor de F1
G1	33,66
G2	15,50
S1	36,12
S2	80,91

Tabela 2. Valores obtidos para o fator de semelhança (F2)

Medicamento	Valor de F1
G1	38,93
G2	51,60
S1	32,22
S2	26,42

Através dos valores de F1 e F2 é visível que a maioria dos fatores não se encontram dentro do intervalo esperado, apenas G2 apresenta valor adequado ao previsto pela RDC para o F2, entre 50 e 100. Essas diferenças nos perfis, quando comparados ao medicamento referência, podem ser vistos na Figura 2.

Figura 2. Perfil comparativo da porcentagem da média de fluconazol dissolvido em função do tempo.



5. DISCUSSÃO

Para serem considerados semelhantes, os perfis de dissolução devem apresentar perfis de dissolução correspondentes, ou seja, se a dissolução do medicamento referência for considerada rápida, a do medicamento teste também deverá ser. O valor do fator de semelhança calculado deve estar contido entre 50 e 100. Já os perfis considerados diferentes apresentam fator de diferença superior a 15 (Mahle *et al.*, 2007).

Com o estudo do gráfico do perfil comparativo da porcentagem da média de fluconazol dissolvido (Figura 2) nota-se que há poucas semelhanças com a curva do medicamento referência, tornando-se necessário o uso de uma ferramenta que garanta a similaridade dos produtos testes ao referência. Para isso, é utilizado o método descrito pela ANVISA na RDC 31/ 2011, o método modelo independente, o qual prevê o cálculo dos fatores de diferença (F1) e de semelhança (F2). No entanto,

mesmo se não houver uma diferença gritante deve-se realizar o cálculo do fator de semelhança, sendo que o F1 é apenas um fator complementar.

Os valores de F1 e F2 calculados, bem como o gráfico com os perfis de dissolução médios de cada produto, mostram que apenas o produto G2 apresenta o desenho da curva de dissolução semelhante ao referência e pode ser considerado similar segundo o teste F2. Apesar de o desenho da curva para o produto G2 ser similar ao referência, os valores dissolvidos em cada ponto são consideravelmente menores, o que reflete no valor de F2 (51,60) calculado, que se encontra no limiar de similaridade ($F2 > 50$) e no valor calculado para F1 (15,50), que se apresenta na região de considerável diferença, em que $F1 > 15$.

Todos os outros produtos, G1, S1 e S2 apresentam perfis de dissolução diferentes daquele apresentado pelo produto referência. O produto S2 apresenta cerca de 95% de fármaco dissolvido no tempo de 15 minutos, ou seja, praticamente todo dissolvido, o que quando comparado ao medicamento referência, observa-se uma grande discrepância, pois no tempo de 15 minutos, a porcentagem de produto dissolvido para o referência é de 71%. De modo semelhante, o produto G1 mostrou rápida liberação do fármaco e alta porcentagem dissolvida em 15 minutos de teste.

O objetivo da implementação da política de medicamentos genéricos no Brasil é aumentar o acesso da população a eles, melhorar a qualidade desses produtos e diminuir o custo dos tratamentos médicos, além de estimular a concorrência, o que leva a uma previsível redução de seus preços, trazendo benefícios a todos os segmentos envolvidos na cadeia de produção, controle, comercialização e, principalmente, consumo (Carvalho *et al.*, 2006). Não só os genéricos, mas os medicamentos similares também exercem essa função no mercado.

A bioequivalência é essencial para que se faça a intercambialidade, isto é, um paciente possa substituir o medicamento referência pelo seu genérico ou similar, sem comprometer a eficácia ou a segurança. Sinais de bioinequivalência podem prejudicar o desempenho do produto, como sua biodisponibilidade, o que pode levar a uma terapêutica diferente da esperada (Ruiz *et al.*, 2012).

É necessário que todo medicamento genérico e similar sejam bioequivalentes ao medicamento referência, compartilhando mesmos perfis terapêuticos e mesmas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, podendo então ser intercambiados (Ruiz *et al.*, 2012). Para os fármacos bioisentos, como é o caso do

fluconazol, a segurança da intercambialidade é garantida pela similaridade entre os perfis de dissolução. Assim, essa se torna obrigatória.

6. CONCLUSÃO

Os dados apresentados neste estudo mostram que os produtos fluconazol cápsulas comercializados no mercado brasileiro na forma de medicamento genérico ou similar apresentam falhas na similaridade ao produto referência. A similaridade é indispensável para que não ocorra falhas na intercambialidade entre eles, pois pode levar à queda do desempenho terapêutico do medicamento, acarretando em uma terapêutica diferente.

Assim, este estudo faz emergir o questionamento sobre a qualidade dos medicamentos comercializados como genéricos e similares no Brasil. Além do questionamento sobre sua real intercambialidade com os produtos referência, o impacto desses desvios de similaridade na terapêutica e a urgente necessidade de maior controle e fiscalização da qualidade desses medicamentos.

7. REFERÊNCIAS

1. ABDU, H.M. *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.
2. ABDU, H.M. Dissolution. In: MISCHER, A. (Ed.). Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. V.1. cap.34.p.593-604.
3. AULTON. M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. In: *Dissolução e solubilidade*. 2.ed. Artmed Editora S.A., 2005, p.31-47.
4. BANAKAR, U.V. *Pharmaceutical dissolution testing*. New York, Marcel Dekker, 1992. 437p.
5. BENNETT, E. J. Antimicrobianos (continuação) Agentes antifúngicos. In: *As bases farmacológicas da terapêutica*. GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.;

- GILMAN A. Eds. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2003. p.1110-1114.
6. BERGOLD, A.M.; GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. *Visão Acadêmica*, v.5, n.2, p.159-172, 2004.
 7. BERMUDEZ, J. Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro. *Cad. Saúde Públ.*, São Paulo, v.10, p.368-378, 1994.
 8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, nº127, de 3 de julho de 2012. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8873c0004bd84010bc4ffdbc0f9d5b29/Resolucao_RDC_n_37_Atualizacao_35_das_Listas.pdf?MOD=AJPERES, acessado em 11/12/13.
 9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 2, de 14 de março de 2013. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2dae868040cb52859537b51b0133649b/in0002_14_03_2013.pdf?MOD=AJPERES, acessado em 11/12/13.
 10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm>
 11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Medicamentos Referência. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0fed7180402d4a9985e38754e035b7cb/lista_a_030211.pdf?MOD=AJPERES
 12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 31/2011.
 13. CARRILO-MUÑOZ, A.J.; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P.A.; QUINDÓS, G. Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. *Revista Española de Quimioterapia*, v.19, n.2, p.130-139, 2006.
 14. CARVALHO, M.C.R.D.; ACCIOLY JÚNIOR, H.; RAFFIN, F.N. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, p.653-661, 22 mar. 2006.

15. CONCIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.36, p.13-21, 2000.
16. CORRÊA, J.C.R. Desenvolvimento de métodos analíticos para estudos de estabilidade para fluconazol cápsulas. Araraquara, 2011. Dissertação de mestrado.
17. DASH, A.K.; ELMQUIST, W.F. Flucnazole. In: BRITTAİN, H.G. *Analytical profiles of drug substances and excipients*. San Diego: Academic Press, 2001. V.27.
18. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília, Anvisa, 2010.
19. GINSKI, J.M.; POLLI, J.E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/ Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, v.177, p.117-125, 1999.
20. LÖBENBERG, R. The BCS, An overview. Arquivos do I Simpósio Brasileiro de Normas e Ciência, pen-drive, São Paulo, 2012.
21. MAHLE, F. *et al.* Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, Araraquara, p.265-271, 12 dez. 2007. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/238/233>. Acesso em: 25 set. 2013.
22. MARQUES, M.R.C. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Rev. Analytica*, n.1, p.48-51, 2002.
23. MORETTO, L. D. Fatores que influem na biodisponibilidade de fármacos e medicamentos. *Pharm. Technol.*, São Paulo, v.3, n.2, p.46-48, 1999.
24. NETO, J.T. BCS according to ANVISA'S Regulation. Arquivos do I Simpósio Brasileiro de Normas e Ciência, pen-drive, São Paulo, 2012.
25. O'NEIL, M.J. *et al.* The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (14th Edition – Version 14.6). Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2010.

26. PARK, J.S.; YU, K.A.; KANG, T.H.; KIM, S.; SUH, Y.G. Discovery of novel indazole-inked triazoles as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, v.17, p.3486-3490, 2007.
27. ROUGE, N.; BURI, P.; DOELKER, E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int. J. Pharm.*, v.136, p.117-139, 1996.
28. RUIZ, M. *et al.* Dissolution studies of generic medications: new evidence of deviations from the transitivity principle. *Dissolution Technologies*, United States, p.13-24, 28 fev. 2012.
29. SHAH, V.P. *et al.* *Dissolution Profile Comparison Using Similarity Factor, f2*. Disponível em: <<http://www.dissolutiontech.com/DTresour/899Art/DissProfile.html>>. Acesso em: 22 set. 2013.
30. SHARGEL, L. & YU, A.B.C. Biopharmaceutic consideration in drug desing. In: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 4th Ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999b. Cap.5, p.99-128.
31. STIPPLER, E. Dissolution in BCS. Arquivos do I Simpósio Brasileiro de Normas e Ciência, *pen-drive*, São Paulo, 2012.
32. United States Pharmacopoeia 32nd ed, National Formulary XXVII. Rockville, MD, US Pharmacopoeial Convention, 2009.