



REF – ISSN 1808-0804 Vol. X (3), 01 – 10, 2013.

ESTUDO COMPARATIVO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE FLUOXETINA

COMPARATIVE STUDY OF DISSOLUTION PROFILE OF FLUOXETINE HYDROCHLORIDE CAPSULES

**Bruno R. Valente^{1*}; Fabio S. Murakami²; Monika P. Tagliari¹; Rafael N. Pereira¹;
Marcos Antônio S. Silva¹.**

¹Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC
Campus Universitário Trindade, bloco K, 3º andar. Florianópolis – SC, Brasil - 88.040-
900.

²Doutor pela Universidade Federal de Santa Catarina

*E-mail: brunorvalente@yahoo.com.br

RESUMO: Cápsulas contendo 20 mg de fluoxetina provenientes de três farmácias magistrais de Florianópolis - SC (Brasil), e o produto de referência foram avaliados quanto à semelhança de dissolução. Os perfis de dissolução foram realizados de acordo com os procedimentos descritos pela USP 30 e comparados utilizando-se modelos dependentes e independentes de análise. Os quatro lotes avaliados apresentaram valores de cedência superiores a 80% em 30 minutos e a eficiência de dissolução foi superior a 74%. Os resultados indicaram que dentre as três amostras manipuladas, somente uma apresentou semelhança de perfil em relação ao medicamento de referência.

PALAVRAS-CHAVE: Cápsulas, Cloridrato de fluoxetina, Dissolução

ABSTRACT: Capsules containing 20 mg of fluoxetine hydrochloride obtained from 3 different compounds pharmacy Florianópolis - SC (Brazil) and the innovator product were evaluated concerning the dissolution similarity. Dissolution profiles were obtained following the methodology adapted in USP 30. The results were compared using dependent and independent mathematical models to assess the difference between

dissolution profiles. All samples released 80 % of fluoxetine hydrochloride in 30 minutes and presented dissolution efficiency higher than 74 %. Only one sample presented profile similarity when compared with the innovator product.

KEY-WORDS: Capsules, Dissolution, Fluoxetine hydrochloride

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a procura por medicamentos com menor custo tem feito pacientes procurarem as farmácias de manipulação como uma forma alternativa para a aquisição rotineira de medicamentos, sendo que essa ação envolve a intercambialidade do medicamento industrializado pelo manipulado⁽¹⁾.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos está relacionada com a comprovação de que ambos, na mesma apresentação farmacêutica, contenham mesmo fármaco na mesma dosagem. Parâmetros estes, avaliados por meio de testes *in vitro*^(2,3). Formas farmacêuticas sólidas tendem a apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, por este motivo, torna-se necessário avaliar o a dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica⁽⁴⁾.

A comparação de perfis de dissolução é utilizada para avaliar o comportamento de diferentes medicamentos, antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade. Os estudos de dissolução, aliados ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e

Controle de Qualidade, fornecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e sua referência⁽⁵⁾.

A fluoxetina (N-metil-8-[4-(trifluormetil)fenoxi] benzenopropanamina) é um fármaco pertencente a classe dos inibidores da recaptação de serotonina, amplamente utilizado no tratamento da depressão e outras desordens psíquicas. Atualmente é o antidepressivo mais prescrito e o único aprovado para o tratamento de crianças e adolescentes⁽⁶⁻⁸⁾.

Dentro deste contexto, o presente trabalho objetivou avaliar a semelhança dos perfis de dissolução entre três formulações de cápsulas de fluoxetina, produzidas em farmácias de manipulação da cidade de Florianópolis (Santa Catarina - Brasil), e o medicamento de referência. Para tanto, foram analisados os perfis de dissolução e aplicados diferentes modelos de análise a fim de complementar resultados de estudos anteriores realizados por este grupo de pesquisa, nos quais foram determinados os parâmetros de validação de metodologia e controle de qualidade para cápsulas contendo 20 mg de cloridrato de fluoxetina^(9,10).

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras e Substância Química de Referência

Foram avaliadas quatro lotes de cápsulas contendo 20 mg de fluoxetina: três diferentes amostras (A1, A2 e A3) de cápsulas manipuladas provenientes de farmácias da cidade de Florianópolis, e o medicamento referência (R). Utilizou-se como substância química de referência de cloridrato de fluoxetina USP (lote: F1C193).

A seleção das amostras baseou-se em critérios geográficos e econômicos. Através de pesquisa realizada, selecionaram-se farmácias de manipulação que ofereciam medicamentos com o menor preço (Formulação A1), preço intermediário (Formulação A2) e maior preço (Formulação A3)⁽¹⁰⁾.

Reagentes

Os reagentes utilizados neste estudo foram: ácido clorídrico (Merck®), fosfato de potássio monobásico (Nuclear®), hidróxido de sódio (Nuclear®), ácido perclórico (Merck®), água purificada (mili-Q®), metanol e acetonitrila (Vetec®) grau espectroscópico.

Estudo de dissolução

Os perfis de dissolução foram realizados de acordo com metodologia adaptada pela USP 30⁽¹¹⁾. Os gráficos foram traçados a partir das porcentagens de cedência em cada intervalo de tempo.

Os experimentos foram realizados em aparelho de dissolução Varian modelo VK 7000 (USA), tendo como meio de dissolução, 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M, empregando-se pá (aparato 2) a 100 rpm e temperatura do meio constante de 37 °C ± 0,5. Alíquotas de 5 mL foram coletadas para determinação dos perfis de dissolução das amostras nos seguintes tempos: 5, 10, 20, 30 e 40 minutos. Após a retirada de cada alíquota, efetuou-se a reposição do mesmo volume, com o meio de dissolução. Empregaram-se seis unidades de cada amostra no ensaio.

As amostras foram previamente centrifugadas por 5 minutos a 4500 rpm, e posteriormente analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) modelo Shimadzu SPD-10AVP, por metodologia previamente desenvolvida e validada⁽⁹⁾. Fase móvel constituída de acetonitrila, tampão fosfato pH 3,0 (1:1v/v), fluxo do eluente de 1 mL/min, volume de amostra de 20 µL e detecção por UV-VIS em 226 nm.

Os perfis de dissolução foram comparados através de modelos independentes e dependentes de análise. Como parâmetros independentes foram avaliados os fatores de diferença (f_1), similaridade (f_2) e eficiência de dissolução (ED). Para avaliação estatística da semelhança entre os perfis de liberação, a ED foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida versus tempo, após obter-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico.

Os resultados obtidos foram submetidos a tratamento estatístico empregando-se os testes ANOVA e Tukey com um nível de significância de 0,05⁽¹²⁾. Como parâmetros dependentes foram avaliados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução (Tabela 1), visando à determinação da ordem do processo: ordem zero, primeira ordem e modelo de Higuchi^(13,14).

O modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução da

fluoxetina para cada formulação foi selecionado após análise de regressão linear realizada no intervalo em que as formulações permaneciam liberando o fármaco. Essa seleção foi baseada nos valores de coeficiente de correlação de Pearson (r^2) e valor crítico de F provenientes da regressão. Após a seleção do modelo mais adequado foi calculada a constante de velocidade de dissolução (k), valor esse relacionado com a inclinação da reta^(15,16).

Tabela 1. Modelos matemáticos aplicados no estudo cinético no perfil de dissolução.

Modelo Cinético	Equação
Zero ordem	$Q = Q_0 - K_0t$
Primeira ordem	$\ln Q = \ln Q_0 - k_1t$
Higuchi	$Mt = K_Ht^{1/2}$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo de Dissolução

Para o estudo de dissolução utilizou-se metodologia previamente validada por este grupo de estudo, respeitando-se os parâmetros de linearidade e intervalo, exatidão, precisão e robustez⁽⁹⁾.

As concentrações de fluoxetina liberadas nos tempos predeterminados foram avaliadas por CLAE com base na

curva de calibração na faixa de linearidade de 5,0 - 30,0 µg/mL ($r^2 = 0,9998 \pm 0,0057$ %). O tempo de retenção do fármaco foi de aproximadamente 4 minutos com picos simétricos. O desvio padrão relativo no estudo de precisão foi de 1,53 % e a exatidão avaliada na porcentagem de recuperação (98,94% ± 0,0363 %). Os excipientes presentes na formulação não interferiram na análise bem como a variação dos parâmetros de pH, temperatura e fluxo⁽⁹⁾.

Os perfis de dissolução das diferentes amostras são observados na figura 1. A partir do gráfico é observado que as amostras A2 e A3 não são similares ao medicamento de referência (R). Fato este confirmado pelos resultados fatores f_1 e f_2 (Tabela 2). Embora todas as amostras tenham apresentado uma porcentagem de liberação de fármaco acima de 80 % em 30 minutos, critério preconizado pela Farmacopéia Americana⁽¹¹⁾, a velocidade de dissolução do cloridrato de fluoxetina nas diferentes amostras é muito variável.

Pode ser observado que a amostra A3 liberou 96,3 % de fármaco em 5 minutos, enquanto a amostra A2 em somente 10 minutos liberou 89,7 %. Já a amostra A1 e o produto R demoraram aproximadamente 20 minutos para atingir as concentrações de 87,5% e 97,7 % respectivamente. A liberação inicial do fármaco nas amostras A2 e A3 ocorreu de forma mais rápida em relação ao R, provavelmente, em função da natureza dos excipientes e processos de enchimento das cápsulas.

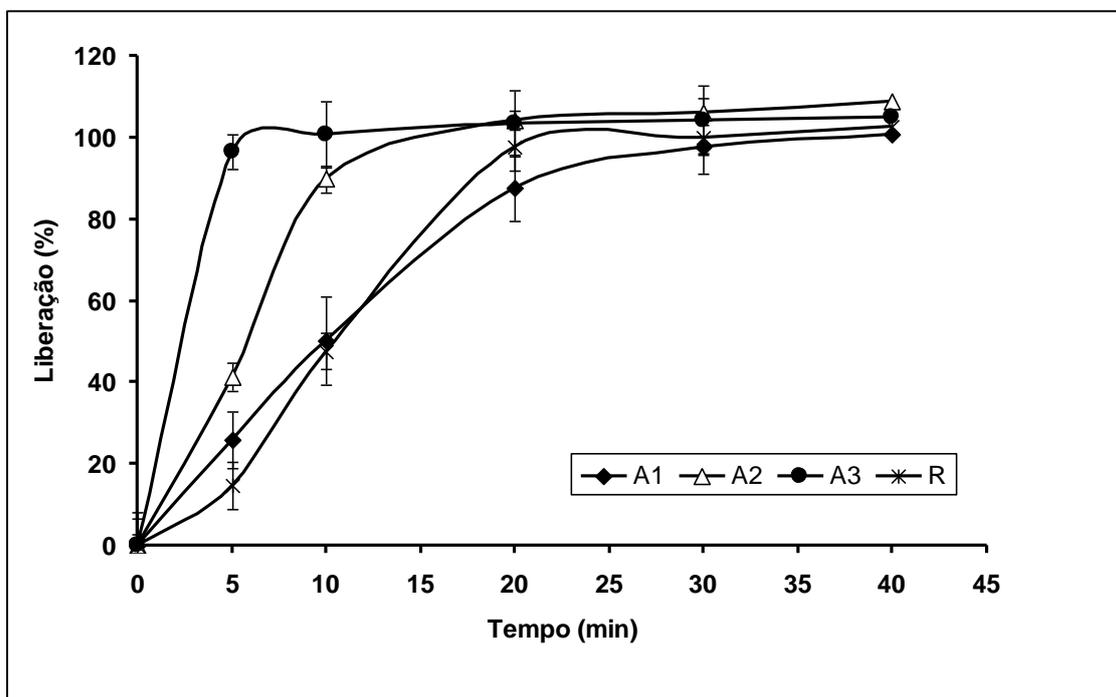


Figura 1. Perfis de dissolução das cápsulas de cloridrato de fluoxetina. Formulações A1, A2, A3 e medicamento de referência (R).

Tabela 2. Resultados da análise dos fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) das amostras provenientes das farmácias de manipulação em relação ao produto de referência.

Amostras	f_1	f_2
R x A1	6,43	61,62
R x A2	25,91	31,73
R x A3	42,54	17,88

Apesar da relativa distinção entre os perfis de dissolução, a quantidade máxima liberada após 30 minutos de teste foi acima do mínimo preconizado pela farmacopéia Americana (80%) para todas as amostras (Tabela 3). Desta

forma, faz-se necessária a aplicação de modelos de comparação específicos, como os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) propostos por Moore e Flanner⁽¹⁷⁾. Estes fatores são calculados de acordo com as equações:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100 \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (2)$$

onde: T é o número de amostras, n é o número de tempos de coleta, Rt e Tt são a porcentagem dissolvida da referência e do produto teste a cada tempo (t), respectivamente.

Os perfis em estudo são considerados diferentes quando o fator f_1 se apresenta superior a 15. Por outro lado, os perfis de dissolução são considerados semelhantes quando a comparação entre eles resultar em valores de f_2 entre 50 e 100. Desta maneira, os valores de f_1 e f_2 expressos na tabela 2 demonstram

diferenças das formulações A2 e A3 em relação à referência (R).

A partir dos perfis de dissolução de cada especialidade farmacêutica foi possível calcular o parâmetro de eficiência de dissolução (ED%). Este parâmetro, proposto por Khan e Rhodes⁽¹²⁾, pode ser utilizado quando se deseja avaliar a equivalência farmacêutica entre formulações.

Através da ED é permitido avaliar não apenas a quantidade de fármaco liberada ao fim de um determinado

tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo período em questão⁽¹⁸⁾.

Entretanto, para uma avaliação mais criteriosa, o estudo de ED % deve ser acompanhado de tratamento estatístico adequado para que se possa concluir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados^(14,16).

Os resultados da ED% podem ser observados na Tabela 3 e os resultados

das análises estatísticas ANOVA e Tukey nas tabelas 4 e 5 respectivamente. De acordo com os resultados, as amostras A2 e A3 demonstraram uma melhor eficiência de dissolução. Porém, os resultados indicam apenas a semelhança de perfil estatisticamente significativa entre o medicamento de referência (R) e a amostra A1.

Tabela 3. Parâmetros cinéticos de dissolução calculados para cápsulas de cloridrato de fluoxetina.

Amostra	Coef. de correlação (r ²)	Ordem da reação	Constante de dissolução (k)	Eficiência de dissolução (ED% ± DP)	Q _{30min} (%)
R	0,995	Zero	5,04	74,44 ± 7,2	99,76
A1	0,996	Zero	4,35	74,20 ± 3,2	97,66
A2	0,974	Higuchi	24,58	91,52 ± 6,3	106,27
A3	0,900	Higuchi	23,99	99,61 ± 2,7	104,30

Tabela 4. Análise de Variância para os valores de ED % encontrados para as cápsulas de cloridrato de fluoxetina.

Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	F crítico
Entre grupos	1936,3	3	645,4	39,4	3,1
Dentro dos grupos	327,1	20	16,4		
Total	2263,4	23			

Tabela 5. Teste de Tukey aplicado aos valores de ED %.

Produto	R	A1	A2	A3
R	-	> 0,05	< 0,01	< 0,01
A1	> 0,05	-	< 0,01	< 0,01
A2	< 0,01	< 0,01	-	> 0,05
A3	< 0,01	< 0,01	> 0,05	-

Outros modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberado. Para a escolha do modelo cinético mais adequado foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r^2), que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução, apresentados na tabela 3, demonstraram que o medicamento de referência (R) e a amostra A1 seguem a cinética de ordem zero e as formulações A2 e A3 a cinética de Higuchi.

A cinética de ordem zero é característica da liberação de formas farmacêuticas que não se desagregam e liberam o fármaco lentamente, isto é, liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo desde que sua área não se modifique e que não sejam atingidas condições de equilíbrio^(14,18).

O modelo de Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo. Esse modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas formas farmacêuticas de liberação modificada^(14,18).

Através da análise exploratória dos perfis de dissolução, foi evidenciado que os mecanismos cinéticos que mais se adequaram foram de zero ordem e Higuchi. Estes modelos descrevem o processo de liberação do fármaco por difusão, portanto são mais adequados a perfis de dissolução de medicamentos de liberação lenta. Considerando que as formulações estudadas são de liberação imediata, o perfil de dissolução junto ao modelo cinético está em desacordo com o objetivo proposto, uma vez que as formulações deveriam descrever mecanismo cinético de primeira ordem.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados das análises dos perfis de dissolução das formulações avaliadas, pôde-se concluir que todas as amostras liberaram mais de 80% do fármaco em 30 minutos, estando de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Americana. Pelos modelos matemáticos de comparação estudados, os perfis de dissolução dos produtos R e A1 mostraram-se semelhantes, seguindo uma cinética de ordem zero e, A2 e A3 seguindo cinética

de Higuchi. A única formulação que demonstrou um perfil de dissolução equivalente ao produto de referência foi a amostra A1.

REFERÊNCIAS

1. RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. Intercambialidade de Medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(5):921-927.
2. SHARGEL, L.; Wu-Pong, S.; YU, A.B.C. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 5th ed. New York: McGraw-Hill;2005.
3. WHO, World Health Organization. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority*, Geneva, 1999.
4. ARANCÍBIA, A.; GAI, M.N.; MELLA, F. *Biodisponibilidad de Medicamentos - Simpósio Internacional II*. Santiago: Universidad de Chile;1992. p. 273.
5. STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. A Equivalência Farmacêutica no Contexto da Intercambialidade Entre Medicamentos Genéricos e de Referência: Bases técnicas e Científicas. *Infarma*. 2004;16:51-56.
6. SWEETMAN, S.C. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Eletronic version. Pharmaceutical Press Eds, London. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>, 2007.
7. CORDIOLI, A.V. *Psicofármacos: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 136.
8. FDA, Food and drug administration. *Medication Guide: About Using Antidepressants in Children and Teenagers*. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/MG_template.pdf, 2007.
9. PRADO, J.N.; PISSATTO, S.; MORAIS, E.C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F.S.; SILVA, M.A.S. Validação de Metodologia Analítica por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para Doseamento de Cápsulas de Fluoxetina. *Acta Farmcéutica Bonaerense*. 2006;25 (3):436-440.

VALENTE, B. R.; MURAKAMI, F. S.; TAGLIARI, M. P.; PEREIRA, R. N.; SILVA, M. A. S.
Revista Eletrônica de Farmácia Vol. X (3), 01 - 10, 2013.

10. PISSATTO, S.; PRADO, J.N.; MORAIS, E.C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F.S.; SILVA, M.A.S. Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farmacêutica Bonaerense*. 2006;25(4):550-554.
11. USP, The United States Pharmacopeia, 30th ed. United States Pharmacopeial Convention: Rockville;2007.
12. KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharmacy Pharmacol.* 1975;27:48-49.
13. COX, D.C.; DOUGLAS, C.C.; FURMAN, W.B.; KIRCHHOEFER, R.S.; MYRICK, J.W.; WELLS, C.E. Guidelines for Dissolution Testing. *Pharmaceutical Technology International*. 1979;2 (1):37-49.
14. COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001;13:123-133.
15. FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da Cinética de Dissolução de Ampicilina em Comprimidos Comercializados no Brasil. *Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo*. 1998;34(2):93-99.
16. PITA, N.O.G.; PRATES, E.C.; FERRAZ, H.G. Avaliação do Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ciprofloxacino 250mg Comercializados como Similares no Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2004;40(3):309-315.
17. MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. *Pharm. Technol.* 1996;20:64-74.
18. MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2002;38(4):375-399.