

*Campus Realengo*

Curso de Graduação em Farmácia

Lohaine das Neves Pereira Cruz

Avaliação do Poder  
Discriminativo do Método de  
Dissolução para Comprimidos  
de Fumarato de Bisoprolol

Rio de Janeiro

2020

LOHAINE DAS NEVES PEREIRA CRUZ

AVALIAÇÃO DO PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO DE  
DISSOLUÇÃO PARA COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE  
BISOPROLOL

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio de  
Janeiro, como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientador(as): Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Ferreira  
Ribeiro e Prof<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Maria de Fátima  
Golçalves Marinho

Rio de Janeiro  
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

C957

Cruz, Lohaine das Neves Pereira.

Avaliação do Poder Discriminativo do Método de Dissolução para Comprimidos de Fumarato de Bisoprolol. / Lohaine das Neves Pereira Cruz, 2020.

40f.

Orientadoras: Ana Ferreira Ribeiro e Maria de Fatima Gonçalves Marinho.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

1. Fumarato de bisoprolol. 2. Tecnologia farmacêutica. 3. Perfil de dissolução. 4. Perfil comparativo. 5. Poder discriminativo. 6. Eficiência de dissolução. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Ribeiro, Ana Ferreira. III. Marinho, Maria de Fatima Gonçalves. IV. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

LOHAINE DAS NEVES PEREIRA CRUZ

AVALIAÇÃO DO PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO DE  
DISSOLUÇÃO PARA COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE  
BISOPROLOL

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado Instituto Federal do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovado em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

Banca Examinadora

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Ana Ferreira Ribeiro - (Orientadora Interna)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

---

Prof. M<sup>a</sup>. Maria de Fatima Gonçalves Marinho - (Orientadora Externa)  
Merck S.A (IFRJ)

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Eduardo Rodrigues da Silva - (membro interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Eduardo Costa Pinto - (membro interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

Rio de Janeiro  
2020

Dedico este trabalho aos meus avós, que não tiveram as oportunidades que eu tive, aos meus pais que sempre foram grandes incentivadores e acreditaram em mim, aos meus irmãos, que são meus maiores presentes e ao meu tio Wilson, que sempre me estimulou a ir além e sempre viu o melhor de mim.

## AGRADECIMENTO

Meu agradecimento não poderia iniciar de outra forma senão dando graças Àquele que me deu a vida e me permitiu estar aqui, nesse momento, comemorando mais uma conquista: o meu Deus. Somente consigo trazer a memória todas as vezes que pedi a Ele por essa vitória e como filha querida que sou, Ele a concedeu a mim. Foram anos intensos de muitas mudanças, muito crescimento, muita luta pessoal e profissional e se não fosse a misericórdia de Deus e sua mão a me guiar, me cuidar, me acalantar, me amar, eu não estaria aqui. Me fez pequena, mas muito forte, para que através de mim as pessoas pudessem ver tamanha grandeza que habita em Ti. Não foi pelas minhas mãos, mas pelas Tuas. Que toda honra e toda glória sejam dadas a Ti!

Aos meus pais, Claudia Regina das Neves Pereira Moraes Ribeiro e Mauro Cezar Torres da Cruz, quero agradecer por sempre estimularem meu amor por aprender, por me mostrarem o quanto minha educação era importante e por me fazerem correr atrás dela desde nova. Obrigada por nunca duvidarem de mim, por sempre incentivarem e contribuírem para o meu desenvolvimento pessoal porque isso fez com que eu me tornasse um ser humano melhor para me formar a profissional que sou hoje. Obrigada por serem os representantes do amor de Deus por mim aqui na Terra e por fazerem isso de forma tão linda. Eu amo vocês!

Ao meu PAldrasto, Alessandro Moraes Ribeiro, quero agradecer por ter contribuído diretamente na minha educação e na construção do meu caráter. Por ter criado uma filha tão parecida com você! Obrigada por nunca duvidar que eu chegaria lá e com mérito. Por saber que nenhum obstáculo seria grande o suficiente para me parar e nem ruim o suficiente para me definir. Você é um exemplo para mim!

Aos meus avós paternos, Mário Pereira da Cruz e Suzette Torres da Cruz, quero agradecer por terem me amado com tanta força e com tanto zelo que eu pude me sentir acolhida nos momentos mais difíceis, simplesmente por vocês me receberem com tanto carinho, fazendo sempre um lanche delicioso e fazendo todos os meus medos sumirem.

Aos meus avós maternos, Célia Regina das Neves Pereira e Wilson Amaral Pereira, quero agradecer por terem dedicado grande parte das suas vidas a cuidarem de mim e estimularem minha educação. Vô, muito obrigado por ter gastado tempo me

ensinando. Vó, muito obrigada por tudo que você fez e faz por mim. Você é um anjo lindo que Deus separou para cuidar de mim e me amar.

Aos meus irmãos, Lia Veiga da Cruz, Arthur Lopes da Cruz e Bento Pereira Moraes Ribeiro por serem meus grandes amores, meus maiores presentes, meus pedacinhos de mim espalhados pelo mundo. Eu luto para ser melhor por vocês. Amar vocês me renova!

À minha família como um todo por sempre entenderem quando eu tinha que passar os encontros da família estudando quando eu me dedicava as minhas provas ou ficava até tarde *online* para entregar meus trabalhos nos prazos da forma como eu gosto de fazê-los e por nunca duvidarem que eu me sairia bem. Por todos os elogios que me colocaram para cima, especialmente vindos do meu tio, Wilson Amaral Pereira Filho, que sempre viu em mim as melhores coisas, que sempre me deu palavras de sabedoria que tocaram muito meu coração, de amor que me fizeram sentir querida e que com suas orações sempre pôde cuidar de mim durante todos esses anos independente da distância.

Quero agradecer ao meu amor, Raphael Lopes, que durante quase dois anos dessa jornada se manteve ao meu lado como um dos meus maiores incentivadores, torcendo pelo meu sucesso como se estivéssemos numa final de campeonato e comemorando cada uma das minhas vitórias como se fossem suas. Obrigada por ter sido meu fã! Muito obrigada por todo companheirismo, por toda paciência todas as vezes em que eu pedia ajuda na formatação do trabalho, na criação de tabelas ou quando eu insistia na sua opinião relendo o texto inúmeras vezes. Você é incrível, eu amo a gente INFINITO +1!

À minha psicóloga e amiga, Elisa Troian, que por anos lidou com os meus conflitos e que pôde acompanhar todo o meu crescimento. Que sempre esteve lá para me puxar de volta quando necessário e para me fazer ver através dos seus lindos e sábios olhos. Obrigada por me fazer conseguir ver parte da minha evolução!

Aos meus amigos, Pedro Mendes, Beatriz Motta, Rayanne Victória, Rafaela Santos, Rebeca Lourenço e Gabriel Menezes, por tornarem esses anos muito mais leves. Por todas as risadas, as lágrimas, as ligações, as dormidas nas casas uns dos outros para estudarmos e fazermos trabalhos, a toda troca e todo aprendizado. Sem vocês eu não seria a profissional que sou hoje.

À professora Ana Ribeiro, por ter sido tão disponível durante todo o processo, por todo zelo, dedicação e disposição em me ajudar. Obrigada pela orientação mais

uma vez, sempre aprendi muito com você. Você é e sempre foi uma professora e pessoa muito querida, foi muito importante para mim poder dividir esse trabalho com você!

À professora Maria de Fátima Marinho, por ser essa pessoa tão especial e única. Obrigada pela forma de conduzir a nossa troca e o meu aprendizado de modo a passar todo conhecimento sempre com muito zelo. Me sinto muito honrada por ter tido a oportunidade de aprender com você. Muito obrigada por todo carinho, por todo cuidado, nosso laço será eterno porque você se tornou minha família. Obrigada pela oportunidade de dividir esse momento com você!

Ao Renato Pinto, por ter visto em mim a curiosidade de saber mais e ter estimulado em mim novas habilidades. Por ter dividido alguns dos seus conhecimentos comigo sempre com muita paciência.

À empresa que me permitiu desenvolver esse trabalho, por ter conhecido pessoas tão queridas que fizeram tudo isso ser possível. Por terem me permitido ir além da estudante e me tornar a profissional Lohaine. Agradeço a cada um do time do Departamento de Tecnologia Farmacêutica – local e global – dos anos de 2019 e 2020.

Às professoras que mantiveram acesa a chama da paixão por aprender: Débora Rama, Rosana Candida, Paula Maciel, Raquel Braga e Ana Ribeiro.

Ao IFRJ - *Campus* Realengo por ser a melhor Universidade de Farmácia do Rio de Janeiro, quiçá do Brasil, por ter me acolhido por todos esses anos, MUITO OBRIGADA!

Quem procura ter sabedoria ama a sua vida,  
e quem age com inteligência encontra a felicidade.

Provérbios 19:8

CRUZ, L. N. P. Avaliação do Poder Discriminativo do Método de Dissolução para Comprimidos de Fumarato de Bisoprolol. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IRFJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## RESUMO

O fumarato de bisoprolol é um anti-hipertensivo pertencente à classe dos  $\beta$ -bloqueadores, altamente seletivo e amplamente comercializado, classificado como classe I, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Por ser uma substância altamente solúvel e permeável, após a etapa da dissolução, o fármaco apresenta uma alta biodisponibilidade *in vivo*. No contexto da indústria farmacêutica, os ensaios de dissolução são vastamente utilizados, tanto no controle de qualidade quanto na tecnologia farmacêutica, e são ferramentas muito eficientes para o desenvolvimento racional de formulações *in vitro*. É imprescindível que o método de dissolução cumpra determinados critérios para ser considerado eficiente e capaz. É necessário, então, que ele seja específico, linear, exato, preciso, robusto e discriminativo. O método deve ser capaz de deliberar pequenas modificações na formulação ou no processo de fabricação sofridas ao longo do tempo. Devido ao papel fundamental do teste e do perfil de dissolução na rotina da indústria, as farmacopeias Americana, Japonesa e Europeia sofreram uma harmonização de suas monografias, onde todos os ensaios foram padronizados. Nesse cenário, a farmacopeia Britânica ficou destacada das demais, se tornando um excelente alvo para estudo. O método de perfil de dissolução da farmacopeia Britânica para comprimidos de fumarato de bisoprolol foi testado para avaliação de seu poder discriminativo. Para tanto, quatro lotes foram produzidos, o primeiro foi o lote referência, sem modificações, e os outros três foram modificados em concentração de desintegrante e lubrificante, e em seguida, foram submetidos a ensaio de perfil de dissolução. Como resultado observou-se através das médias, desvios padrões relativos (DPRs), cálculo de F1, F2 e Eficiência de Dissolução (ED%), que nenhum dos lotes teste atingiu o mesmo perfil de liberação de fármaco em meio de dissolução do lote referência. Conclui-se que o método foi discriminativo o suficiente para detectar as variações feitas nos lotes modificados através dos perfis de dissolução.

Palavras-chave: fumarato de bisoprolol. Tecnologia Farmacêutica. Perfil de Dissolução. Perfil Comparativo. Poder Discriminativo. Eficiência de Dissolução.

CRUZ, L. N. P. Evaluation of the Discriminatory Power of the Dissolution Method for Bisoprolol Fumarate Tablets. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Bacharelado em Farmácia. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IRFJ), *Campus Realengo*, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

## ABSTRACT

Bisoprolol Fumarate is an antihypertensive agent belonging to the class of  $\beta$ -blockers, highly selective and widely marketed, classified as class I, according to the Biopharmaceutical Classification System (BCS). As it is a highly soluble and permeable substance, after the dissolution, the drug has a high bioavailability *in vivo*. In the context of the pharmaceutical industry, dissolution tests are widely used, both in quality control and in pharmaceutical technology, and are very efficient tools for the rational development of *in vitro* formulations. It is essential that the method of dissolution meets certain criteria to be considered efficient and capable. It is necessary, then, that it be specific, linear, exact, precise, robust and discriminative. The method must be able to deliberate minor changes in the formulation or manufacturing process occurred over time. Due to the fundamental role of the test and the dissolution profile in the industry's routine, the American, Japanese and European pharmacopoeias suffered a harmonization of their monographs, where all the tests were standardized. In this scenario, the British pharmacopoeia stood out from the rest, becoming an excellent target for study. The British Pharmacopoeia dissolution profile method for Bisoprolol Fumarate tablets was tested to assess its discriminative power. For that, four batches were produced, the first was the reference batch, without modifications, and the other three were modified in concentration of disintegrant and lubricant, and then, they were submitted to a dissolution profile test. As a result, it was observed through the means, relative standard deviations (DPRs), calculation of F1, F2 and Dissolution Efficiency (ED%), that none of the test batches reached the same drug release profile in the medium of dissolution of the reference batch. It is concluded that the method was discriminative enough to detect the variations made in the modified lots through the dissolution profiles.

Key words: Bisoprolol Fumarate. Pharmaceutical Technology. Dissolution Profile. Comparative Profile. Discriminative Power. Dissolution Efficiency.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

USP	United States Pharmacopoeia
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BP	Farmacopeia Britânica
F1	Fator de Diferença
F2	Fator de Semelhança
ED%	Eficiência de Dissolução
ASC <sub>0-60min</sub>	Área Sob a Curva de Dissolução de Comprimidos de fumarato de bisoprolol
<i>t</i>	Tempo
ASC <sub>TR</sub>	Área Total do Retângulo
DPR	Desvio Padrão Relativo

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: APARATO DE DISSOLUÇÃO DO TIPO CESTA (APARATO 1). .....	15
FIGURA 2: APARATO DE DISSOLUÇÃO DO TIPO PÁ (APARATO 2). .....	16
FIGURA 3: ESTRUTURA QUÍMICA DO BISOPROLOL .....	20
FIGURA 4: FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE MANUFATURA DE COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE BISOPROLOL. ....	25
FIGURA 5: GRÁFICO DA CURVA DA DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO (MÉDIA ± ERRO PADRÃO PERCENTUAL) DOS LOTES G03D051, G03D052, G03D053 E G03D054. ....	30

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DOS FÁRMACOS. .....	17
TABELA 2: FORMULAÇÕES DOS COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE BISOPROLOL A SEREM UTILIZADAS PARA VERIFICAÇÃO DO PODER DISCRIMINATIVO DO ENSAIO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO. ....	23
TABELA 3: METODOLOGIA DA BP PARA PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE BISOPROLOL. ....	26
TABELA 4: METODOLOGIA DA BP PARA QUANTIFICAÇÃO DE BISOPROLOL EM COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE BISOPROLOL. ....	26
TABELA 5: MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES RELATIVOS (DPRS) DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DOS LOTES DE COMPRIMIDOS DE FUMARATO DE BISOPROLOL. .....	30
TABELA 6: AVALIAÇÃO DE F1, F2 E EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (ED%) POR LOTE.....	34

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO.....	15
1.2	CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DOS INSUMOS ATIVOS.....	17
1.3	PODER DISCRIMINATIVO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	17
1.4	FUMARATO DE BISOPROLOL.....	18
1.5	JUSTIFICATIVA.....	21
1.6	OBJETIVOS.....	22
1.6.1	Objetivo Geral.....	22
1.6.2	Objetivos Específicos.....	22
2	DESENVOLVIMENTO.....	23
2.1	METODOLOGIA.....	23
2.1.1	Modificação da formulação farmacêutica.....	23
2.1.2	Produção dos Comprimidos de fumarato de bisoprolol.....	23
2.1.3	Ensaio do Perfil de Dissolução.....	25
2.1.4	Cálculo de F1, F2 e Eficiência de Dissolução (ED%).....	27
2.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
2.2.1	Avaliação do Porcentual Médio Dissolvido e do Desvio Padrão Relativo.....	27
2.2.2	Avaliação dos fatores F1 e F2 e da Eficiência de Dissolução.....	33
3	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38

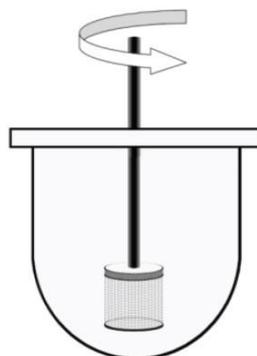
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

Existem múltiplos testes para a avaliação da qualidade de um medicamento, dentre eles é possível destacar o teste de dissolução que possibilita a determinação da quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. Esse teste é usado para demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (FARMACOPÉIA, 2019).

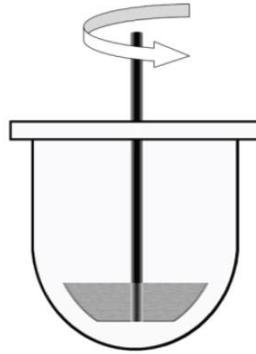
A *United States Pharmacopoeia* (USP) atualmente reconhece sete aparatos de dissolução específicos (DRESSMAN; KRÄMER, 2005). Entretanto, a maioria dos comprimidos e cápsulas utilizam os aparatos 1 ou 2, também conhecidos como cesta e pá, respectivamente (UDDIN; SAFFON; SUTRADHAR, 2011). O aparelho de dissolução para os métodos 1 e 2 é composto por um sistema de três componentes: (1) cubas, recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico, feitos em vidro boro silicato, plástico ou outro material transparente e inerte, aos quais pode ser adaptada tampa de material inerte, com aberturas adequadas para o agitador, coleta de amostras e inserção de termômetro; (2) hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio, que podem se apresentar sob duas formas: cestas (Figura 1) ou pás (Figura 2) e (3) um motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação da haste àquela especificada na monografia individual (FARMACOPÉIA, 2019).

Figura 1: Aparato de Dissolução do tipo Cesta (Aparato 1).



Fonte: UDDIN; SAFFON; SUTRADHAR, 2011

Figura 2: Aparato de Dissolução do tipo Pá (Aparato 2).



Fonte: UDDIN; SAFFON; SUTRADHAR, 2011

Enquanto o teste de dissolução é um teste físico-químico importante para o controle de qualidade (FRIEDEL *et al.*, 2018), utilizado para avaliar se o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) atende às exigências a partir do resultado expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo dissolvida em um tempo específico, o perfil de dissolução pode ser definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (FARMACOPÉIA, 2019). Tanto para realização do teste quanto para a realização do perfil de dissolução, o aparato utilizado é o mesmo.

No desenvolvimento de medicamentos, o perfil de dissolução é usado para orientar o desenvolvimento da formulação e selecionar uma formulação apropriada para testes *in vivo* (SHAH, 2001). Na indústria farmacêutica, o teste de dissolução *in vitro* é realizado de forma precedente, a fim de validar a triagem inicial das potenciais formulações para detectar a influência das variáveis críticas de processo e para ajudar na seleção da formulação candidata (UDDIN; SAFFON; SUTRADHAR, 2011).

Os resultados dos perfis de dissolução *in vitro* podem frequentemente ser correlacionados com o comportamento biofarmacêutico de um produto (FRIEDEL *et al.*, 2018). Por esse motivo, a avaliação do perfil de dissolução é aplicável também nos casos de isenção do estudo de bioequivalência para demais dosagens, isenção do estudo de bioequivalência pela aplicação do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) – classificação dos fármacos segundo características de solubilidade e permeabilidade – e alterações pós-registro (FARMACOPÉIA, 2019).

## 1.2 CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA DOS INSUMOS ATIVOS

O impacto da solubilidade, permeabilidade e farmacocinética de um IFA devem ser consideradas na definição das especificações do perfil de dissolução. Isso é justificável porque as variações das propriedades físico-químicas do IFA podem influenciar os resultados do ensaio de dissolução dos produtos (SILVA FILHO, 2011) orientando a necessidade da adequação do método de perfil de dissolução para o produto analisado especificamente, uma vez que o principal objetivo do teste é experimentar *in vitro* o que é esperado que ocorra *in vivo* (AMIDON, 1995).

Com base na solubilidade e permeabilidade do medicamento, o seguinte SCB é recomendado na literatura (Tabela 1):

Tabela 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica dos Fármacos.

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: AMIDON, 1995.

A permeabilidade e a solubilidade influenciam, então, diretamente na avaliação dos resultados do perfil de dissolução de um produto farmacêutico. Medicamentos altamente permeáveis são aqueles com uma extensão de absorção superior a 90% na ausência de instabilidade documentada no trato gastrointestinal (SHAH *et al.*, 1997). A dissolução é caracterizada como uma dissolução muito rápida quando a dissolução média da substância ativa é de, no mínimo, 85% da substância ativa em até 15 minutos. A dissolução é caracterizada como uma dissolução rápida quando a dissolução média de, no mínimo, 85% de substância ativa ocorre em até 30 minutos a partir do início da avaliação (BRASIL, 2010).

## 1.3 PODER DISCRIMINATIVO DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Um método de dissolução discriminativo é um método sensível às variáveis ao longo do processo. Tais variáveis podem incluir a composição do medicamento (por exemplo, tipo e níveis de excipientes) (UDDIN; SAFFON; SUTRADHAR, 2011).

Do ponto de vista da garantia de qualidade, um método de dissolução discriminativo é preferido, porque indicará possíveis alterações na qualidade do produto antes que o desempenho *in vivo* seja afetado (SHAH *et al.*, 1997).

O objetivo principal do desenvolvimento de um método de dissolução é que ele seja discriminatório, que seja capaz de detectar pequenas mudanças na formulação ou nos processos de fabricação (FORTUNATO, 2005). A robustez de um procedimento analítico é uma medida de sua capacidade de permanecer inalterado por variações pequenas, mas deliberar variações nos parâmetros do método e fornecer uma indicação de sua confiabilidade durante o uso normal (ICH, 1996). Um método de dissolução deve ser robusto e reproduzível por longos períodos de tempo, deve ser facilmente transferível de laboratório para laboratório e deve ser capaz de discriminar variações entre lotes e parâmetros relacionados aos atributos críticos de qualidade nos materiais e no processo, que podem ter impacto no biofármaco ou na biodisponibilidade *in vivo* (FRIEDEL *et al.*, 2018).

A reprodutibilidade expressa a precisão entre laboratórios (estudos colaborativos, geralmente aplicado à padronização da metodologia). A precisão de um procedimento analítico, por sua vez, expressa a proximidade da concordância entre uma série de medições obtidas a partir de múltiplas amostragens da mesma amostra homogênea nas condições prescritas (ICH, 1996). Esses critérios são fundamentais para garantir que o método será suficientemente discriminativo e cumprirá o seu principal objetivo, especialmente no contexto do controle de qualidade na indústria farmacêutica: capaz de não sofrer variações significativas independente do ambiente de utilização (variações de local de destino do método, por exemplo, transferência entre laboratórios) e da variação do analista que performe o método, se procedido de forma correta, em contrapartida, que seja eficaz na detecção de variações na formulação do produto ou processo ao longo dos anos.

#### 1.4 FUMARATO DE BISOPROLOL

Atualmente, a hipertensão é um dos maiores desafios globais em saúde (GOTTWALD-HOSTALEK *et al.*, 2017). No ano de 2018 no Brasil, 24,7% da população que vivia nas capitais brasileiras afirmaram ter diagnóstico de hipertensão (BRASIL, 2018). Como o tratamento medicamentoso da hipertensão deve ser realizado regularmente e por muito tempo, os medicamentos prescritos para

esse fim, devem ser fáceis de usar e bem tolerados pelos pacientes. A facilidade de uso, em primeiro lugar, é a capacidade de tomar o medicamento uma única vez ao dia. Bisoprolol (Figura 3), um  $\beta$ -bloqueador altamente seletivo pertence a esses medicamentos (VISLOUS *et al.*, 2014).

A hipertensão é definida como pressão arterial sistólica que excede 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica que excede 90 mmHg (GOTTWALD-HOSTALEK *et al.*, 2017). Algumas comorbidades cardíacas como a hipertensão, a doença arterial coronária e a estenose aórtica são condições cardíacas que podem levar à falha cardíaca crônica e conseqüentemente a morte. O carvedilol, metoprolol e o bisoprolol são os  $\beta$ -bloqueadores recomendados para o tratamento da falha cardíaca de acordo com as diretrizes de uso no contexto do diagnóstico da doença (KEATING; JARVIS, 2003).

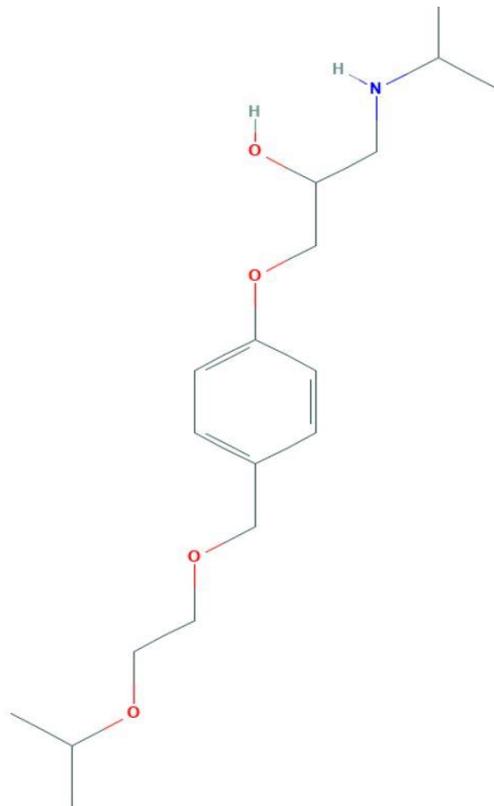
Existem diversos possíveis tratamentos para a hipertensão, uma vez que o aumento da pressão sanguínea pode ser controlado a partir de vários mecanismos fisiológicos. Dentre as classes de medicamentos capazes de tratar a patologia, é possível citar os  $\beta$ -bloqueadores – bloqueadores dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardíacos, reduzindo a taxa e o volume de ejeção cardíaco –, os bloqueadores de canais de cálcio – reduzem a contratilidade dos músculos conseqüente do aumento da concentração do cálcio e conseqüentemente do volume sanguíneo ejetado pelo coração –, os diuréticos – reduzem a reabsorção de sódio, aumentam o fluxo urinário e minimizam o fluxo sanguíneo – e os inibidores da conversão da enzima angiotensina – impede a conversão da angiotensina I em angiotensina II, reduzindo a vasoconstrição, a retenção de líquidos, e conseqüentemente, a pressão sanguínea –, por exemplo (GOTTWALD-HOSTALEK *et al.*, 2017).

Dados os diversos gatilhos fisiológicos para o aumento da pressão sanguínea, é comum observar um  $\beta$ -bloqueador, como o bisoprolol, associado a um bloqueador dos canais de cálcio, como o anlodipino. É uma terapia de combinação eficaz para hipertensão, com modos de ação distintos e complementares (GOTTWALD-HOSTALEK *et al.*, 2017). O bisoprolol tem sido amplamente utilizado nos medicamentos para controle da pressão arterial e insuficiência cardíaca dada a grave conseqüência da hipertensão (falha cardíaca crônica), por isso, o 18º Comitê de Especialistas na seleção e uso de medicamentos essenciais recomendou que o bisoprolol deva ser adicionado à Lista Modelo de medicamentos essenciais para a

insuficiência cardíaca da Organização Mundial da Saúde (OMS) e sugeriu mudar o  $\beta$ - bloqueador representativo de atenolol para bisoprolol (CHAROO *et al.*, 2013).

Os efeitos adversos mais comuns, que atinge 1 a 10% dos pacientes que fazem uso do bisoprolol para o tratamento da hipertensão, são: cansaço, sensação de fraqueza tonturas, dores de cabeça, sensação de frio ou dormência nas mãos ou nos pés, pressão baixa, problemas de estômago ou de intestinos como náuseas, vômitos, diarreia ou prisão de ventre. Qualquer efeito colateral do medicamento deve ser imediatamente comunicado ao médico responsável pela proposta do tratamento (ANVISA, 2021).

Figura 3: Estrutura química do bisoprolol



Fonte: NCBI, 2020.

A USP classifica o fumarato de bisoprolol como muito solúvel em água (CHAROO *et al.*, 2013). Além disso, de acordo com o SCB, o Bisoprolol é caracterizado como um fármaco classe 1 uma vez que é altamente solúvel e altamente permeável. Sua dissolução, conseqüentemente, ocorre em um curto intervalo de tempo, sendo o seu perfil de dissolução considerado muito rápido.

## 1.5 JUSTIFICATIVA

O teste de dissolução é o teste *in vitro* mais poderoso para formas farmacêuticas sólidas orais que visa garantir a qualidade e o desempenho do produto, incluindo a biodisponibilidade do fármaco. Com os desenvolvimentos em tecnologia da formulação e avanço do conhecimento na ciência da dissolução, existe um desafio crescente na determinação do método de dissolução apropriado para atender a todos os objetivos em relação a: característica do IFA e desenvolvimento da formulação, controle de qualidade e controle de mudanças (gerenciamento do ciclo de vida do produto). A metodologia de dissolução e sua aplicação evoluem junto com o medicamento ao longo do desenvolvimento do processo. Os dados de dissolução *in vitro* auxiliam na avaliação de mudanças no local de produção, processo de fabricação ou formulação (FRIEDEL *et al.*, 2018).

Existem alguns excipientes capazes de alterar a velocidade de dissolução de um IFA, aumentando ou diminuindo seu tempo, de acordo com o que se pretende e de modo que beneficie o paciente. No entanto, novos testes precisam ser feitos a partir da alteração da fórmula farmacêutica, principalmente para garantir que suas propriedades terapêuticas não foram perdidas. Para tanto, o perfil de dissolução comparativo é o teste mais utilizado e, por isso, é importante que seja capaz de reproduzir fielmente as consequências de cada alteração. Posto que a farmacocinética do Bisoprolol é linear, independente de idade e sexo e apresenta baixa inter e intra variabilidade individual (CHAROO *et al.*, 2013), o fármaco se torna um excelente alvo para possíveis mudanças que atestem ou não quão discriminativo é o método de dissolução para esse medicamento.

Nesse contexto, a análise do poder discriminativo do método de perfil de dissolução, pela monografia da Farmacopeia Britânica (BP), de comprimidos de fumarato de bisoprolol, medicamento amplamente comercializado em escala mundial para tratamento da hipertensão arterial, patologia considerada um dos principais fatores de risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, torna-se totalmente justificável. Devido à magnitude do problema, tem sido constante a preocupação mundial em ampliar e aperfeiçoar os métodos para diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial (KOHLMANN JR *et al.*, 1999) e, atualmente, após a harmonização das Farmacopeias Japonesa, USP e Europeia, os métodos da BP ficaram destacados dos demais. Dada a importância do perfil de dissolução para a correlação do

comportamento biofarmacêutico *in vitro* e *in vivo*, o método de perfil de dissolução da BP para comprimidos de fumarato de bisoprolol tornou-se um excelente alvo para ser avaliado quanto à capacidade de deliberação do método.

## 1.6 OBJETIVOS

### 1.6.1 Objetivo Geral

Avaliar o poder discriminativo de método de perfil de dissolução descrito na BP para comprimidos de fumarato de bisoprolol.

### 1.6.2 Objetivos Específicos

- a) Modificar a fórmula farmacêutica de comprimidos de fumarato de bisoprolol de forma quantitativa a partir de uma avaliação das funções dos excipientes, para avaliar o impacto das concentrações dos excipientes na formulação;
- b) A partir de modificações na fórmula farmacêutica de comprimidos de fumarato de bisoprolol, testar o método do perfil de dissolução descrito na BP quanto ao seu poder discriminativo, ou seja, investigar se o método é sensível o suficiente para identificar as modificações efetuadas.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 METODOLOGIA

#### 2.1.1 Modificação da formulação farmacêutica

Foi feita uma correlação entre função do excipiente *versus* impacto desse no perfil de dissolução do comprimido a partir de uma avaliação criteriosa do Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition (ROWE, 2009). Cada excipiente teve sua função associada a um possível impacto ou modulação do perfil de dissolução do comprimido de acordo com a sua concentração na fórmula farmacêutica, permitindo assim que os alvos de modificação fossem escolhidos.

#### 2.1.2 Produção dos Comprimidos de fumarato de bisoprolol

Foram produzidos comprimidos de fumarato de bisoprolol de 2,5mg utilizando a fórmula padrão (referência, lote G03D051) e o procedimento de produção vigente de acordo com o método interno do produto da empresa fabricante. Modificações na concentração do desintegrante e do lubrificante da formulação de referência foram realizadas para avaliar o poder discriminativo do ensaio de perfil de dissolução, de maneira a se obter 4 lotes, ao todo (Tabela 2).

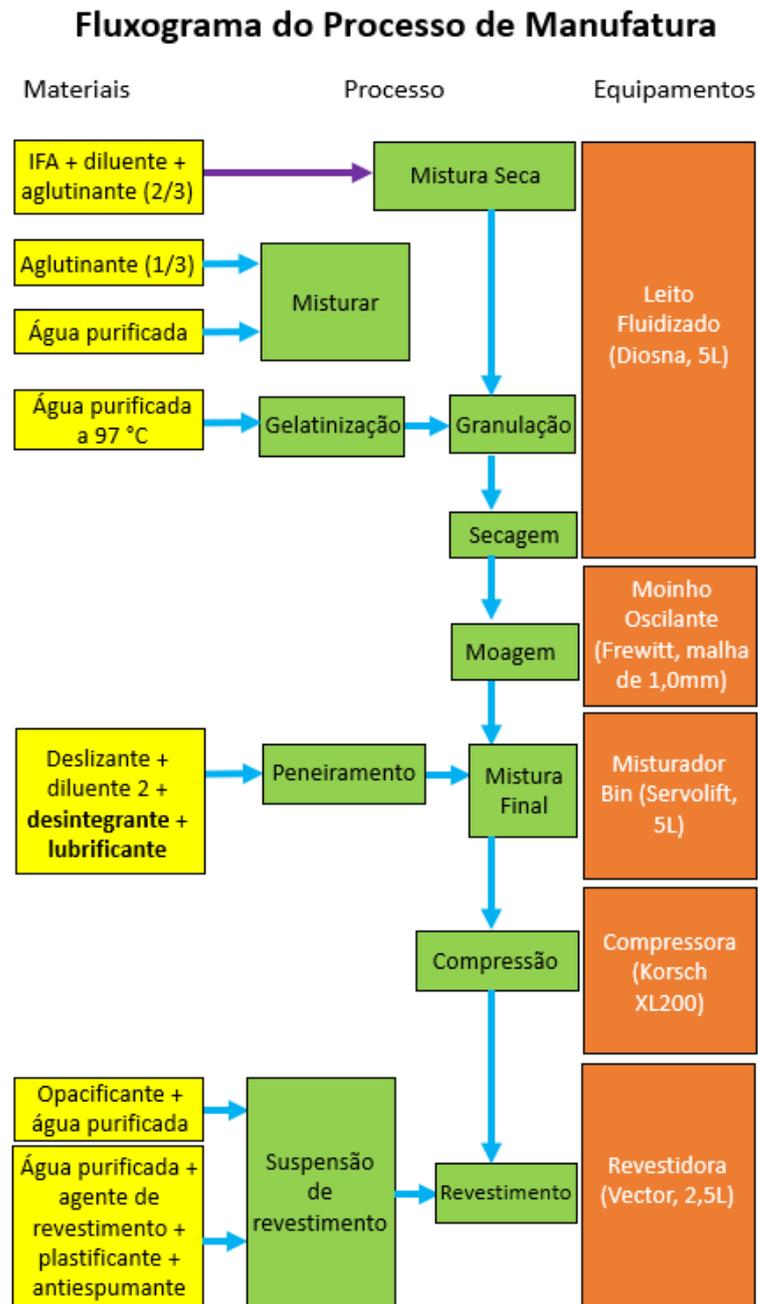
Tabela 2: Formulações dos comprimidos de fumarato de bisoprolol a serem utilizadas para verificação do poder discriminativo do ensaio de perfil de dissolução.

Componente	Proporção utilizada no comprimido (%)			
	Lote referência G03D051	Lote G03D052	Lote G03D053	Lote G03D054
IFA	1,44	1,44	1,44	1,44
Diluyente 1	76,98	76,98	76,98	76,98
Aglutinante	8,62	8,62	8,62	8,62
Deslizante	0,86	0,86	0,86	0,86
Diluyente 2	5,74	5,74	5,74	5,74
Desintegrante	3,16	0,34	0,34	3,16
Lubrificante	0,86	0,86	1,95	1,95

<b>Material do revestimento</b>	<b>Lote referência G03D051</b>	<b>Lote G03D052</b>	<b>Lote G03D053</b>	<b>Lote G03D054</b>
Agente de revestimento	1,26	1,26	1,26	1,26
Plastificante	0,30	0,30	0,30	0,30
Anti-espumante	0,06	0,06	0,06	0,06
Opacificante	0,70	0,70	0,70	0,70

O método de produção dos comprimidos ocorreu via granulação do IFA por spray em leite fluidizado. O granulado foi reduzido e então misturado aos demais excipientes, incluindo o desintegrante e o lubrificante, conforme observado no fluxograma (Figura 4). Posteriormente a mistura foi comprimida em compressora rotativa e os comprimidos foram revestidos em revestidora de tacho perfurado.

Figura 4: Fluxograma do Processo de Manufatura de comprimidos de Fumarato de Bisoprolol.



Fonte: AUTOR, 2020.

### 2.1.3 Ensaios do Perfil de Dissolução

Após manufatura, os lotes dos comprimidos de fumarato de bisoprolol, G03D051, G03D052, G03D053 e G03D054, foram submetidos ao ensaio de perfil de dissolução, utilizando o equipamento dissolutor Sotax®, modelo AT8XTend, composto de 8 cubas, bomba peristáltica, banho, circulador/aquecedor e alíquotagem

automática. O método utilizado na avaliação foi baseado no método proposto pela BP (BRITISH, 2020). Assim, as seguintes condições e parâmetros foram utilizados (Tabela 3):

Tabela 3: Metodologia da BP para perfil de dissolução de comprimidos de fumarato de bisoprolol.

Amostra	Meio de Dissolução	Temperatura	Aparato	Rotação	Tempos de alíquotagem (em min)
6 comprimidos	900 mL de água	37°C	Pá	50 RPM	5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60

A quantificação do fumarato de bisoprolol nas alíquotas coletadas foi realizada utilizando a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), de acordo com método farmacopeico britânico (BRITISH, 2020). O equipamento utilizado foi o Cromatógrafo líquido Agilent®, modelo 1260 Infinity II, equipado com bomba quaternária G7111B, auto-amostrador G7129A, detector de arranjo de diodos (DAD) G7117C, forno para coluna G7116A e software Open Lab EZChrom. As seguintes condições cromatográficas foram empregadas (Tabela 4):

Tabela 4: Metodologia da BP para quantificação de bisoprolol em comprimidos de fumarato de bisoprolol.

Coluna cromatográfica	Temperatura do forno	Fase móvel (eluição isocrática)	Fluxo	Comprimento de onda de detecção	Volume de injeção
Pecosphere® 3CR C8, 3.3cm x 4,6mm, em aço inox, Part Number: 02580191	25°C	2 volumes de trietilamina, 68 volumes de metanol e 100 volumes de água, com pH previamente ajustado para 4.0, utilizando ácido ortofosfórico	1 mL por minuto	227 nm	50 µL de cada solução

### 2.1.4 Cálculo de F1, F2 e Eficiência de Dissolução (ED%)

Após a quantificação de IFA dissolvido em meio de dissolução, os perfis obtidos foram comparados através da determinação dos fatores F1 e F2, fatores de diferença e semelhança, respectivamente, utilizando-se o lote G03D051 como referência na comparação. O cálculo de F2 foi feito de acordo com o proposto pela RDC 31 (BRASIL, 2010), através da fórmula:

$$f_2 = 50 * \log \{ [(1+1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

Apesar do cálculo de F1 não ser determinante para reprovação do perfil de dissolução, de acordo com a legislação, seu cálculo foi feito com o objetivo de observar se os resultados validariam aqueles obtidos no cálculo de F2; através da fórmula:

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt] \} * 100$$

A Eficiência de Dissolução (ED%) foi calculada através do método dos trapezoides (KHAN, RHODES, 1975) a partir da razão da área sob a curva (ASC<sub>0-60min</sub>) de dissolução de comprimidos de fumarato de bisoprolol no intervalo de tempo (t) compreendido entre 0 e 60 minutos e a área total do retângulo (ASC<sub>TR</sub>). O resultado foi expresso em porcentagem e obtido a partir da seguinte equação:

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

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.2.1 Avaliação do Porcentual Médio Dissolvido e do Desvio Padrão Relativo

Em virtude de existir mais de um método de perfil de dissolução previsto em monografia por farmacopeia vigente – monografias essas amplamente utilizadas no universo da indústria farmacêutica –, e por não estar incluída na harmonização das farmacopeias estrangeiras, a BP ficou destacada, tornando-se um provável objeto de estudo. Seus métodos ficaram mais notáveis, transformando-se em possíveis alvos, dada a exposição.

A formulação vigente foi avaliada para que modificações pudessem ser propostas baseadas no entendimento da função farmacotécnica de cada excipiente e sua concentração na formulação. O início da avaliação foi embasado em uma correlação clássica entre função do excipiente *versus* impacto desse excipiente no perfil de dissolução do comprimido. Após uma avaliação criteriosa do *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition* (ROWE, 2009), cada excipiente teve sua função facilmente associada a um possível impacto ou modulação do perfil de dissolução do comprimido de acordo com a sua concentração na fórmula farmacêutica, permitindo assim que os alvos de modificação fossem escolhidos.

Desintegrantes são substâncias ou misturas de substâncias adicionadas à formulação do medicamento que facilitam a separação ou desintegração do conteúdo do comprimido ou cápsula em partículas menores que se dissolvem mais rapidamente do que na ausência de desintegrantes (RAHMAN *et al.*, 2011). Os lubrificantes, reduzem a adesão entre os pós e as partes metálicas dos equipamentos, podendo ter, algumas vezes, um efeito sobre a liberação do fármaco (AULTON, 2005). O lubrificante da formulação é um lubrificante extremamente utilizado e fortemente hidrofóbico. Se sua concentração em um comprimido for suficientemente alta, a penetração de água no comprimido é dificultada. Em concentrações mais baixas, seus efeitos – menos extremos –, são o prolongamento do tempo de desintegração do comprimido e diminuição na taxa de dissolução dos constituintes do comprimido (GANDERTON, 1969). Vale ressaltar que a concentração usual desse excipiente nas formulações farmacêuticas, orientada pelo *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition* (ROWE, 2009) vai de 0,25 a 5% peso/peso; qualquer valor superior a 5% pode gerar comprimidos altamente friáveis e com baixa dureza, reduzindo o tempo de desintegração do comprimido.

Nessa conjuntura, lotes “defeituosos” propositadamente foram fabricados, ou seja, com modificações na formulação original, nos alvos que, após avaliação, foram classificados como os diretamente capazes de influenciar a taxa de perfil de dissolução: o desintegrante e o lubrificante. Além do lote referência (G03D051), em que nenhuma modificação na fórmula farmacêutica foi feita, outros três lotes foram propostos (G03D052, G03D053 e G03D054). O primeiro lote (G03D052) sofreu uma significativa redução do desintegrante em 2,82%. A formulação referência continha 3,16% de desintegrante e, após a modificação feita no lote G03D052, a fórmula

passou a conter 0,34% desse excipiente, conforme detalhado anteriormente na Tabela 1.

A segunda modificação feita na formulação, de forma simultânea, foi a redução da concentração do desintegrante e o aumento da concentração do lubrificante. Esperava-se que a redução do desintegrante, por si só, já garantisse uma modificação significativa no perfil de dissolução, tornando a performance do fármaco mais lenta no perfil de dissolução, ou seja, fazendo com que o comprimido liberasse menos IFA em um período mais longo de tempo. O aumento do lubrificante impactaria da mesma forma, retardando o perfil de dissolução, reduzindo a performance do comprimido no teste por estender o tempo de dissolução total do IFA. O lote G03D053 almejava um efeito sinérgico entre as modificações. A concentração de desintegrante foi mantida então em 0,34% e a de lubrificante sofreu um aumento de 1,09%, passando de 0,86% para 1,95%.

A quarta e última modificação na formulação gerou o lote G03D054 que contemplou apenas o aumento da concentração do lubrificante. Nesse contexto, o desintegrante foi mantido na sua concentração da fórmula referência, enquanto o lubrificante sofreu o mesmo aumento do lote anterior de 0,86% para 1,95%, para que, desse modo, o efeito de cada modificação pudesse ser avaliado tanto individualmente quanto simultaneamente, confirmando ou não a relevância da escolha dos alvos de modificação e se houve sinergismo no lote G03D053.

Após submeter as amostras de cada lote à perfil de dissolução de acordo com a metodologia proposta da BP (BRITISH, 2020), os seguintes resultados de média de IFA dissolvido no intervalo de tempo (em minutos) e desvio padrão relativo (DPR), observados na Tabela 5 abaixo, foram obtidos:

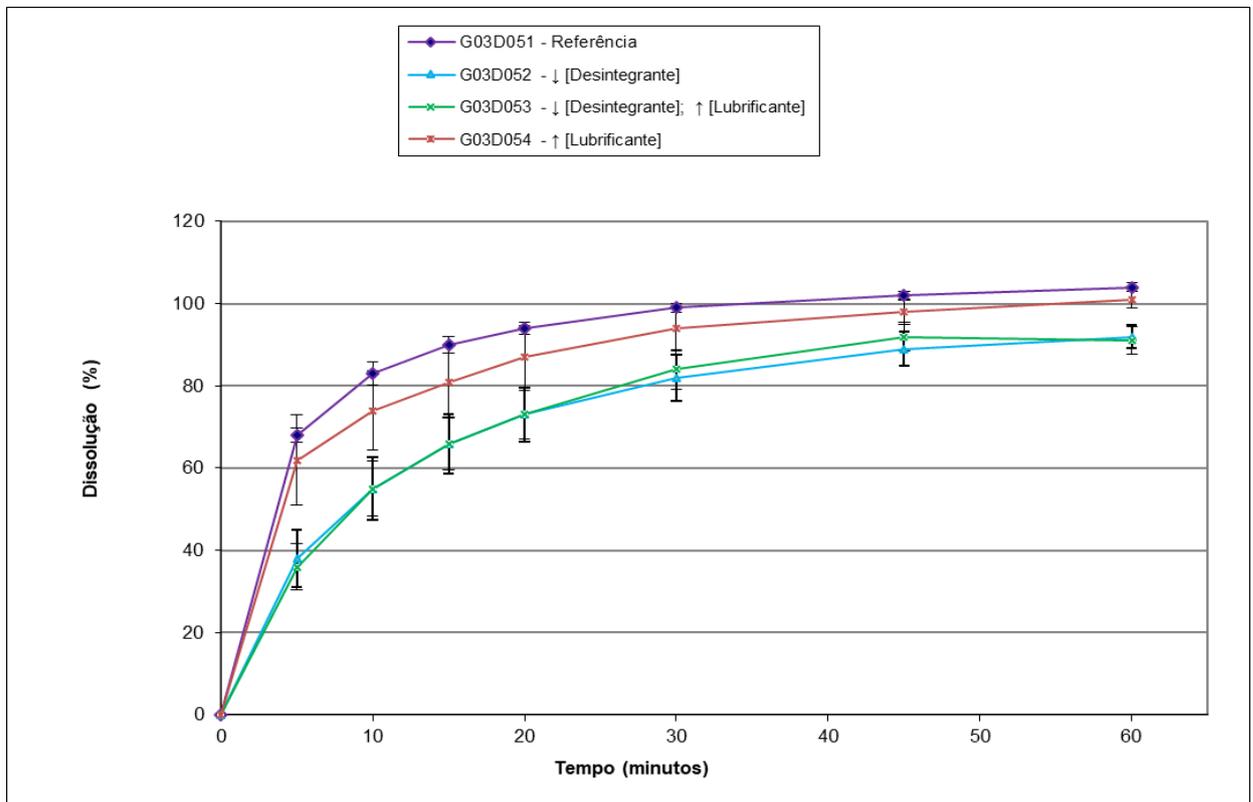
Tabela 5: Médias e Desvios Padrões Relativos (DPRs) dos perfis de dissolução dos lotes de comprimidos de fumarato de bisoprolol.

Tempo (minutos)	(% Dissolvido)							
	G03D051*		G03D052*		G03D053*		G03D054*	
	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR	Média	DPR
5	67,50	5,85	38,17	31,05	36,00	38,09	62,00	42,92
10	82,50	8,86	54,83	33,81	54,50	29,36	73,67	32,33
15	89,50	5,33	65,67	26,65	65,83	24,33	81,00	26,48
20	93,83	4,01	72,67	21,81	72,50	19,91	87,17	21,08
30	98,50	2,30	82,17	16,57	84,00	13,93	94,00	14,05
45	102,00	2,62	89,00	11,47	91,83	8,84	98,33	7,74
60	103,50	2,76	92,33	7,60	91,33	9,09	101,00	4,91

\*Vide fórmula na Tabela 1.

Sumarizando os resultados obtidos pelos lotes submetidos ao ensaio de perfil de dissolução sob as mesmas condições propostas pela BP, é possível chegar ao gráfico observado na Figura 5 abaixo:

Figura 5: Gráfico da curva de perfil de dissolução (média  $\pm$  erro padrão percentual) dos lotes G03D051, G03D052, G03D053 e G03D054.



Fonte: Autor, 2020.

O resultado do perfil de dissolução do lote referência terá a função de amostra controle das análises seguintes. O DPR, em porcentagem, para os primeiros tempos de coleta (40% do total de pontos), não deve ser superior a 20%, e nos demais tempos não deve ultrapassar 10%, de acordo com a RDC 31 de 11 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010). Nesse contexto, considerando os 7 pontos de coleta realizados, nos tempos de 5, 10 e 15 minutos o valor de DPR deve ser inferior a 20% e inferior a 10% nos minutos complementares da curva do perfil de dissolução. No lote referência (G03D051), os resultados cumprem os requisitos propostos e apresentam um perfil de dissolução muito rápido – dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos –, baseado na mesma resolução, chegando ao valor máximo de fármaco dissolvido em meio de dissolução antes do último tempo de coleta de amostra. Deve-se salientar que, por apresentar perfil de dissolução muito rápido, o lote referência deve apresentar DPR inferior a 10% no tempo de 15 minutos, cumprindo também essa exigência (DPR de 5,3%).

Após exposição de seis comprimidos do lote G03D052, reduzido em concentração de desintegrante, ao mesmo método de perfil de dissolução, pôde-se observar que o DPR só cumpriu os requisitos pré-definidos na resolução no último tempo de coleta. Durante todo o perfil, observa-se um DPR muito alto entre os comprimidos. Partindo do pressuposto que a amostragem foi representativa, tendo os comprimidos sido retirados do fundo, meio e topo do lote, o alto DPR é justificado pela ausência de modificações no processo de produção a partir das modificações. Não foi alterado o procedimento, tendo sido mantido o mesmo tempo de granulação, de redução do granulado, de mistura no equipamento, ou seja, não foi feita uma revalidação do método de produção para contemplar as mudanças realizadas.

A diminuição do desintegrante nessa concentração impactou diretamente no perfil de dissolução, que foi perceptivelmente modificado: de muito rápida, a dissolução não atingiu nem a característica de uma dissolução rápida de acordo com a RDC 31, que para tanto, precisaria apresentar até 85% de substância ativa dissolvida no meio em até 30 minutos. O lote referência apresentou, em 30 minutos, uma média de 99% de IFA dissolvido em meio de dissolução, enquanto o lote reduzido em desintegrante não atingiu esse valor nem em 60 minutos. O máximo de IFA dissolvido no meio atingido foi, em média, 92%. O alvo mostrou-se eficiente em modificar o perfil de dissolução do produto na concentração proposta, tornando-o, de

fato, menos capaz. A performance dos comprimidos foi significativamente reduzida e o método foi discriminativo nessa circunstância.

O terceiro lote, G03D053, com objetivo de apresentar um efeito sinérgico através das modificações e, conseqüentemente, um perfil de dissolução ainda mais crítico foi exposto ao mesmo processo e, como resultado, é possível observar que o aumento da concentração do lubrificante e a diminuição do desintegrante também causaram uma modificação perceptível na curva de dissolução do produto. O DRP se manteve bem alto durante todas as coletas de amostra, tendo atendido aos requisitos da RDC 31 apenas nos dois últimos tempos, como consequência das modificações, exatamente como observado no lote G03D052.

A dissolução também não atingiu o mesmo perfil do lote referência, ou seja, não pode ser classificada como muito rápida, por não ter atingido os 85% de IFA dissolvido em 15 minutos, e nem rápida, porque não conseguiu atingir os 85% de IFA dissolvido nos 30 primeiros minutos. Entretanto, surpreendentemente, o efeito sinérgico não pôde ser observado, porque aos 30 minutos, o lote G03D053, contando com as duas modificações – uma concentração aumentada de lubrificante, substância altamente hidrofóbica, e uma concentração diminuída de desintegrante, substância que auxilia na desintegração do comprimido –, apresentou perfil muito semelhante àquele que continha apenas a redução do desintegrante. Exatamente como o lote G03D052, o lote G03D053 atingiu um máximo de IFA dissolvido no meio de dissolução, em média, 92%, o que sugeriu que a modificação feita na concentração do lubrificante não teve o impacto esperado na capacidade do perfil de dissolução.

Para avaliar, então, de forma individual o impacto da modificação na concentração do lubrificante, os últimos seis comprimidos referentes ao lote G03D054 foram submetidos à perfil de dissolução tal qual os lotes anteriores, de acordo com o método proposto pela BP, e como resultado é possível observar que o aumento do lubrificante, sozinho, de fato, não causou o impacto esperado na performance dos comprimidos no ensaio de perfil de dissolução. Apesar do alto DPR, facilmente justificado pela forma como as modificações foram feitas: sem testes adicionais, sem avaliação farmacotécnica e microscopia eletrônica de varredura dos demais excipientes e IFA da formulação, a dissolução atingiu um perfil rápido, chegando a 94% de IFA dissolvido em meio de dissolução aos 30 minutos. O valor máximo atingido de IFA dissolvido foi, em média, 101%, muito próximo daquele observado no lote referência (G03D051), que obteve o valor máximo atingido de 104%.

Visto que o lubrificante tem capacidade de alterar a taxa de dissolução de componentes da formulação, o impacto das modificações feitas nos lotes G03D053 e G03D054 não foi o esperado no que tange o perfil de dissolução. Uma vez que o menor dos efeitos esperados pelo aumento da concentração do lubrificante é o aumento do tempo de dissolução e dado o alto poder hidrofóbico do lubrificante contido na fórmula farmacêutica em teste, esperava-se que o perfil de dissolução sofresse um significativo aumento de tempo total do ensaio, não atingindo os 100% de IFA dissolvido no meio de dissolução. Entretanto, não é possível dizer que o lubrificante não teve efeito nenhum sobre o perfil de dissolução, porque além de alteração da dissolução de muito rápida para rápida, apenas alcançou o DPR previsto pela RDC 31 nos dois últimos tempos.

Empiricamente, o lubrificante não pode ser descartado como um bom alvo capaz de modular o perfil de dissolução, já que, apesar de não ter obtido resultados tão significativos quanto os observados pela redução da concentração do desintegrante, ainda assim permitiu que diferenças fossem observadas considerando o método de dissolução da BP em estudo.

### **2.2.2 Avaliação dos fatores F1 e F2 e da Eficiência de Dissolução**

Os fatores F1 e F2 – fator que corresponde a uma medida de diferença e fator que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de perfis comparativos, respectivamente, de acordo com a RDC 31 – foram calculados. Embora o cálculo de F2 não possa ser considerado, na prática, devido aos altos DPRs observados, ainda assim o cálculo foi aplicado para realizar a avaliação do modelo matemático, uma vez que as alterações quantitativas na formulação tiveram por objetivo avaliar o poder discriminativo do método testado.

Como orientado pela legislação, para a comparação de perfis de dissolução em equivalência farmacêutica, o valor de F1 não é considerado como critério de diferença, sendo a avaliação feita apenas pelo F2, que apresenta maior relevância da análise. Para que o perfil de dissolução seja considerado semelhante, o valor obtido no cálculo deve estar compreendido entre 50 a 100 (BRASIL, 2010). Ademais, a eficiência de dissolução (ED%) também foi calculada. Este parâmetro é avaliado através da área sob a curva do perfil de dissolução, sendo expresso em porcentagem (RODRIGUES *et al.*, 2006). A ED% permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos. Além

disso, este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (SKOUG; *et al.*, 1997; OFOEFULE; *et al.*, 2001).

Tabela 6: Avaliação de F1, F2 e eficiência de dissolução (ED%) por lote.

<b>Lotes</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>ED%</b>
G03D051	NA*	NA*	90,65 ± 2,84
G03D052	29,29	29,49	73,22 ± 12,52
G03D053	28,11	29,43	73,97 ± 10,82
G03D054	7,20	55,47	85,74 ± 13,27

\* NA = Não aplicável.

De fato, é possível observar na Tabela 6 que, ao se comparar o perfil G03D052 com o perfil de dissolução da nossa amostra controle (o lote referência G03D051), o resultado obtido foi um perfil de dissolução não semelhante com o valor de F2 sendo 29,49. Ao continuar os cálculos, foram comparadas as médias de IFA dissolvido do lote G03D053 com o lote referência para cálculo de F2. O resultado obtido, mais uma vez, reafirmou que os perfis não são semelhantes, com o valor de F2 sendo 29,43. Por fim, o lote G03D054 teve seus resultados comparados com os do lote referência para cálculo de F2 e esse, sim, obteve um resultado de perfil semelhante à amostra controle, com o valor de F2 sendo 55,47. O F2 nesse caso não pode ser matematicamente decisivo na equivalência farmacêutica, porque a modificação do perfil de liberação do fármaco, de muito rápido para rápido, já classifica os perfis como diferentes. Entretanto, considerando-se o valor de F2, sem levar em consideração a alteração do padrão do perfil de dissolução: muito rápido para rápido; além dos DPRs, os resultados ratificam que, dentre as modificações na formulação, a redução do desintegrante foi mais assertiva do que o aumento do lubrificante.

Como o perfil de dissolução do lote referência ocorre em uma velocidade muito rápida, se o perfil dos demais lotes mantivesse a velocidade de dissolução, o F2 perderia o poder discriminativo e o coeficiente de variação deveria ser utilizado como critério de decisão na comparação dos perfis, entretanto, todos os lotes modificados sofreram uma redução considerável na velocidade de dissolução, permitindo que a avaliação do F2 pudesse ser considerada. Os DPRs calculados previamente, no caso de ambos os medicamentos a serem comparados apresentarem

perfil de dissolução muito rápido, não deveriam passar de 10% em 15 minutos, o que só pode ser observado, de fato, no lote referência. Apesar do F1 não ser decisivo, os resultados obtidos no cálculo corroboram com o que foi visto no cálculo de F2.

Para uma comparação mais assertiva da quantidade de IFA dissolvido no meio, independente do tempo de dissolução, o ED% pôde ser avaliado demonstrando a quantidade total atingida de fármaco dissolvido em meio de dissolução, em porcentagem, ao longo dos 60 minutos de ensaio. Ao observar o resultado alcançado pelo lote referência (G03D051), em comparação aos demais, é perceptível que nenhum dos lotes teste, modificados, conseguiu obter o mesmo resultado de 90,65%. O lote que mais se aproxima é o lote cuja modificação foi apenas o aumento do lubrificante (G03D054), que modificou o perfil de liberação de forma mais sutil. Os demais lotes que sofreram a redução do desintegrante (G03D052) e a modificação simultânea da redução do desintegrante e aumento do lubrificante (G03D053), obtiveram resultados de ED% bem aquém daquele alcançado pelo lote referência, sendo 73,22% e 73,97%, respectivamente, o que testifica a modificação substancial do perfil de dissolução observado nas demais avaliações. Não foi feita uma avaliação estatística porque os altos DPRs percentuais observados em todas as amostras, exceto a referência, torna a avaliação inexata e pouco precisa, entendendo que todos os dados fazem parte de uma mesma população, ainda que incluindo curvas distintas de distribuição normais e não normais.

Comparando todos os resultados, simultaneamente, é visível o quanto o efeito da modificação na concentração do desintegrante resultou em uma expressiva redução da taxa de dissolução dos comprimidos, enquanto as modificações realizadas simultaneamente nos dois alvos de modificação (desintegrante e lubrificante) não obtiveram, efetivamente, efeito sinérgico. O efeito do aumento da concentração do lubrificante resultou em uma leve modulação do perfil, mantendo a curva bem similar ao lote referência, entretanto apresentando valores de dissolução inferiores, a ponto de modificar o perfil da dissolução para rápida em vez de muito rápida e aumentar o DPR de forma relevante. Vale ressaltar que todos os lotes submetidos à metodologia proposta pela BP para comprimidos de fumarato de bisoprolol reprovaram no ensaio de perfil de dissolução pelo DPR após as modificações, exceto o lote referência.

O sutil resultado observado a partir da modificação na concentração do lubrificante poderia ser consequência de duas hipóteses: a modificação, em concentração de excipiente, ter sido insuficiente para causar os efeitos químicos

esperados pela matéria-prima ou o método não ter sido, na prática, discriminativo para a modificação realizada nesse alvo. Conforme discutido anteriormente, a capacidade de modulação do perfil de dissolução pelo alvo de modificação foi reafirmado pelo resultado observado na Tabela 2 e Figura 5; entretanto, o motivo pelo qual o perfil não obteve um resultado ainda menor do que o observado e, indo além, não obteve uma redução ainda maior da capacidade do ensaio por sinergia do efeito da modificação de ambos os alvos, tanto o lubrificante, quanto o desintegrante, no lote G03D053, não pôde ser justificado apenas pelos resultados.

O método é entendido como discriminativo quando ele consegue detectar modificações sofridas pelo produto ao longo do tempo, seja na formulação ou no processo, de modo que o perfil de dissolução expresse essa modificação em curva de IFA dissolvido em porcentagem no meio. Para todas as modificações realizadas na formulação, o método identificou, a partir da comparação dos resultados dos lotes modificados com o lote referência, que é o resultado controle, que nenhum deles alcançou o mesmo resultado. Ainda que o lote G03D054 tenha apresentado uma curva brevemente semelhante, o perfil decresceu o suficiente para ser reprovado no ensaio. Os três lotes expostos as modificações propostas não obtiveram a mesma performance do lote referência e esse resultado foi constatado pelo método da BP.

Quanto ao aumento da concentração do lubrificante, Shadangi *et al*, em 2012, concluiu que ao aumentar a concentração desse lubrificante de 0,75% para 1,25%, por exemplo, o tempo total de dissolução, iniciada pela desintegração inicial do comprimido, aumentou ligeiramente (SHADANGI *et al*, 2012), o que sugere que o impacto direto do aumento do lubrificante na formulação está diretamente relacionado à concentração do mesmo. Como o aumento da concentração se deu de forma substancial, para um valor ainda inferior a 2%, conforme ocorreu no estudo de Shadangi em 2012, o tempo de desintegração aumentou ligeiramente, de forma sutil, e não de forma expressiva. A natureza hidrofóbica do lubrificante resultou em uma molhabilidade mais lenta (UZONOVIC, A.; VRANIC, E., 2007), mas o aumento da concentração não foi suficientemente alto para permitir que fosse criado um filme ao redor do IFA altamente solúvel, que impedisse a penetração da água, reduzindo de forma significativa a taxa de dissolução.

### 3 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos nos resultados e discussão do presente trabalho, é possível observar que as modificações sofridas nas concentrações do desintegrante e lubrificante dos lotes teste de comprimidos de fumarato de bisoprolol implicaram em um remodelamento dos seus perfis de dissolução ao compara-los com os comprimidos do lote referência G03D051, feito tal qual a fórmula propõem, sem alteração nas quantidades dos excipientes. Ambos os lotes que sofreram a redução do desintegrante demonstraram uma diminuição da performance do ensaio bastante expressiva, ratificando a importância desse alvo de modificação.

Ainda que o lote G03D053 tenha sofrido alterações nos dois alvos de modificação, não foi possível observar um efeito sinérgico potencial no perfil de dissolução, o que foi reafirmado pelo lote G03D054, que com o aumento da concentração do lubrificante somente, não foi capaz de modular o ensaio de forma tão relevante quanto a redução do desintegrante. Embora o aumento do lubrificante, unicamente, não tenha impactado substancialmente, a variação proporcionada por essa modificação, ainda que inferior a ideal, foi percebida pelo método, sendo significativa o suficiente para modificar o perfil de liberação de muito rápido para rápido.

Em uma esfera mais prática, o método foi capaz e discriminativo o suficiente para captar todas as modificações feitas na formulação referência, ainda que essas modificações não tenham sido feitas em escala de grandeza satisfatória para gerar resultados consideráveis. A porcentagem de lubrificante na formulação não foi acrescida de quantidade suficiente para provocar uma modificação mais expressiva no perfil de dissolução. Mesmo assim, o método conseguiu evidenciar a modificação através dos resultados razoáveis observados. Nenhum lote teste alcançou o perfil de liberação do lote referência. Conclui-se que nenhuma semelhança de curva fez com que os perfis se sobrepussem, havendo, então, uma diferença perceptível e facilmente captada pelo método, que pôde ser entendido como um método, de fato, discriminatório.

## REFERÊNCIAS

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AMIDON, G. L.; *et al.* A theoretical basis for a Biopharmaceutic drug classification: The correlation of In vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p. 413-42. 1995.

ANVISA. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=HEMIFUMARATO%20DE%20BISOPROLOL>>. Acesso em 19 de janeiro de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. [S.l.: s.n.], 2018. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2011\\_fatores\\_risco\\_doencas\\_cronicas.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf)>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

BRASIL. [RDC nº 166 (2017)]. **Resolução da diretoria colegiada de 24 de julho de 2017**. Brasília, DF, [2017]. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412)>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

BRASIL. [RDC nº 31 (2010)]. **Resolução da diretoria colegiada de 11 de agosto de 2010**. Brasília, DF, [2010]. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031\\_11\\_08\\_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8)>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

BRITISH Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission: Stationery Office. 2020.

CHAROO, N. A.; *et al.* Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Bisoprolol fumarate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 2, p. 378-391. 2013.

DRESSMAN, J.; KRÄMER, J. **Pharmaceutical dissolution testing**. Taylor & Francis Group: Boca Raton, Florida. 2005.

FARMACOPEIA Brasileira. 6 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019. v. 1. p. 82-74.

FORTUNATO, D. Dissolution Method Development for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. **Dissolution Technologies**, v. 12, n. 3, p. 12–14. 2005.

FRIEDEL, H. D.; *et al.* FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 12, p. 2995-3002. 2018.

GANDERTON, D. The effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 21, n. S1, p. 9S-18S. 1969.

GOTTWALD-HOSTALEK, U.; *et al.* Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 6, n. 1, p. 9-18. 2017.

ICH (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE), Harmonised Tripartite Guideline. **Validation of analytical procedures: methodology**. London: 1996.

KEATING, G. M.; JARVIS, B. Carvedilol: A Review of its Use in Chronic Heart Failure. **Drugs**, v.63, n.16, p. 1697-1741. 2003.

KHAN, K. A; RHODES, C. T. The Concept of Dissolution Efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v.27, p. 48- 49. 1975.

KOHLMANN JR, O.; *et al.* III Consenso Brasileiro de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 4, p. 257-286. 1999.

NCBI (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION). PubChem Compound Summary for CID 2405, Bisoprolol. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bisoprolol>>. Acesso em: 30 de outubro de 2020.

OFOEFULE, S.I.; *et al.* Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Bolletino Chimico Farmaceutico**, Milano, v. 140, n.3, p. 187-191. 2001.

RAHMAN, M.; *et al.* Effect of Mode of Addition of Desintegrants on Dissolution of Model Drug From Wet Granulation Tablets. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 2, n. 2, p. 84-92. 2011.

RODRIGUES, P.; *et al.* Equivalência Farmacêutica Entre Comprimidos de Propranolol Comercializados no Mercado Nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3/4. 2006.

ROWE, R. C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6. ed. London: APhA, Pharmaceutical Press, p. 404-406. 2009.

SHADANGI, M.; *et al.* Critical Roles Play of Magnesium Stearate in Formulation Development of Highly Soluble Drug Metformin Hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 4, p. 1188-1193. 2012.

SHAH, V. P. Dissolution: A quality control test vs. A bioequivalence test. **Dissolution Technologies**, v. 8, n. 4, p. 6-7. 2001.

SHAH, V. P.; *et al.* FDA Guidance for Industry 1 Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. **Dissolution Technologies**, v. 4, n. 4, p. 15-22. 1997.

SILVA FILHO, E. Q. **Estudo de Propriedades Físico-Químicas da Glibenclamida que Influem Sobre Resultados do Ensaio de Dissolução para Medicamento Similar e Genérico**. 91p. Dissertação Mestrado Profissional. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2011.

SKOUG, J. W.; *et al.* Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharmaceutical Technology**, São Paulo, n. 1, p. 34-43. 1997.

UDDIN, R.; SAFFOON, N.; SUTRADHAR, K. B. Dissolution and dissolution apparatus: a review. **International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research**, v. 1, n. 4, p. 201-207. 2011.

UZUNOVIC, A.; VRANIC, E. Effect of Magnesium Stearate Concentration On Dissolution Properties Of Ranitidine Hydrochloride Coated Tablets. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 7, n. 3, p. 279-287. 2007.

VISLOUS, O. O.; *et al.* Development of the "Dissolution" test for bisoprolol tablets. **News of Pharmacy**, v. 1, n. 77, p. 49-53. 2014.