

## Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio

### Quality Evaluation and Dissolution Test of Diclofenac Sodium From Tablets

Guilherme Costa Matsutani<sup>1</sup>  
Carla Siqueira Mitraud<sup>2</sup>  
Universidade de Mogi das Cruzes

**Resumo:** Para este estudo, foram avaliados três medicamentos, um de referência e dois genéricos (R, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>), de diclofenaco de sódio 50mg, segundo parâmetros de qualidade preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2002). Dentre os testes realizados, todos os comprimidos atenderam aos critérios farmacopeicos. No ensaio de dissolução, o lote de referência obteve uma média de dissolução em meio ácido de 3,76% e 97,44% em meio tampão fosfato pH 6,8. O lote genérico 1 foi de 6,64% em meio ácido e 98,70% na solução tampão. Por fim, o lote genérico 2 atingiu 8,87% dissolvido em meio ácido e 107,05% em meio tampão. É possível afirmar que os lotes analisados possuem equivalência farmacêutica, uma vez que sua dissolução *in vitro* em meio ácido foi abaixo de 10,0% do valor rotulado e a liberação do fármaco em meio tampão foi superior a 80,0% do valor rotulado.

**Palavras-chave:** Diclofenaco de Sódio; Comprimidos Gastro-Resistentes; Comprimidos Genéricos; Bioequivalência Terapêutica.

**Abstract:** For this study, three drugs, one reference and two generic (R, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>), of diclofenac sodium 50mg were evaluated according to quality parameters recommended by the Brazilian Pharmacopoeia (2002). Among the tests performed, all the tablets met the pharmacopoeial criteria. In the dissolution test, the reference batch obtained a mean acid dissolution of 3.76% and 97.44% in phosphate buffer pH 6.8. Generic batch 1 was 6.64% in acid medium and 98.70% in the buffer solution. Finally, generic batch 2 reached 8.87% dissolved in acid medium and 107.05% in buffer medium. It can be stated that the batches analyzed have pharmaceutical equivalence, since their *in vitro* dissolution in acid medium was below 10.0% of the labeled value and the release of the drug in buffer medium was higher than 80.0% of the labeled value.

**Keywords:** Diclofenac Sodium; Gastro-Resistant Tablets; Generic Tablets; Therapeutic Bioequivalence.

## Introdução

No presente estudo foram aplicados os métodos farmacopeicos aos medicamentos existentes no mercado, comparando-se os resultados obtidos entre medicamentos de referência e genéricos. A partir disso, foi calculada a eficiência da dissolução dos medicamentos por meio de ensaios comparativos de bioequivalência em medicamentos de referência e genéricos sob a forma farmacêutica sólida de

<sup>1</sup> Professor Orientador. Graduado em Farmácia, pela Universidade de Mogi das Cruzes, Mestre e Doutor em Fármacos e Medicamentos, pela Universidade de São Paulo. Docente do Curso Superior em Farmácia.

<sup>2</sup> Graduanda do Curso Superior em Farmácia.

revestimento entérico.

O comprimido é uma forma farmacêutica sólida que contém uma concentração única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes. Essa forma farmacêutica é obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas (ANVISA, 2011).

Os medicamentos são registrados no órgão sanitário competente conforme sua inovação no mercado farmacêutico. O medicamento de referência é um insumo inovador, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária. Sua eficácia, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente pelo órgão federal (ANVISA, 2009).

O medicamento genérico contém o mesmo princípio ativo, na mesma concentração e forma farmacêutica. A administração é feita pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica com relação ao medicamento de referência. A eficácia e segurança são comprovadas por testes de equivalência terapêutica, tais como comparação *in vitro* e *in vivo*, com estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dessa forma a intercambialidade do medicamento de referência pelo genérico pode ser feita de maneira segura (ANVISA, 2009).

A fim de garantir características padrões do órgão sanitário, é realizado o controle de qualidade de medicamentos. O controle de qualidade compreende operações de programação, coordenação e execução, a fim de verificar e assegurar que os produtos atendam as especificações de qualidade dos órgãos responsáveis, através de análises laboratoriais (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). O presente estudo aborda os principais ensaios qualitativos e quantitativos realizados em comprimidos de revestimento entérico.

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua função farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (LOYD, POPOVICH, ANSEL, 2007).

A dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura em

caso de pressão radial. O aparelho para medir a dureza é denominado durômetro. O teste submete o comprimido a uma pressão diametral necessária para esmagá-lo. A força é medida em Kgf, com uma especificação de no mínimo 3,0 kgf (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O peso médio é um parâmetro quantitativo da qualidade de comprimidos através da correlação com a quantidade de princípio ativo declarada pelo fabricante. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados para comprimidos de 150,0 a 300,0 mg, em relação ao peso médio com um limite de variação de 7,5% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O teste de doseamento envolve a determinação da quantidade de substância ativa no fármaco. A partir da metodologia deste teste, a solução pode ser disposta a análises de identificação espectrométricas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2002).

A dissolução é o processo pelo qual as partículas de um fármaco dissolvem-se. No estado sólido, o ativo libera-se de sua forma farmacêutica, sendo que as moléculas da superfície são as primeiras a entrarem em solução. Na interface fármaco-solução, forma-se uma camada denominada estagnante, a partir da qual as moléculas dos fármacos difundidas através do solvente interagem com as membranas biológicas, tendo-se assim a absorção (ANDRADE; CARVALHO; FREITAS, 2013).

O teste de dissolução determina a quantidade de substância ativa que se dissolve no meio de dissolução submetido sob condições e aparelhagens específicas. O resultado é apresentado em porcentagem da quantidade descrita no rótulo do produto (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

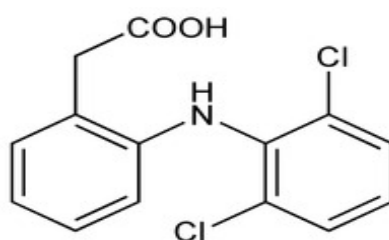
Muitos processos de fabricação do medicamento contribuem para diminuição de sua atividade biológica, principalmente em comprimidos. Nesse caso, a força de compressão e o exagerado tempo de mistura do produto na incorporação do aglutinante podem influenciar no tempo de desintegração (SILVA, 2013).

O teste de dissolução auxilia na produção de novos produtos farmacêuticos, na análise da estabilidade das formulações, na correlação *in vivo* - *in vitro*, como nos desvios de fabricação de cada lote de acordo com o tempo. Os resultados são usados para registro do produto e determinação de bioequivalência farmacêutica (ANDRADE; CARVALHO; FREITAS, 2013).

O fármaco submetido ao presente estudo é o diclofenaco de sódio ou

quimicamente denominado 2-[(2,6 Diclorofenil)amino]benzeno acetato de sódio é um pó cristalino, branco, levemente amarelado e pouco higroscópico. Levemente solúvel em água, solúvel em metanol e etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona e praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno. Sua faixa de fusão é aproximadamente 280°C, com decomposição (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2002). A Figura 1 apresenta a estrutura química desse fármaco.

**Figura 1:** Estrutura química do diclofenaco.



Fonte: Merck Index (2013).

A classe terapêutica do fármaco é a dos anti-inflamatórios não-esteroidais. Essa classe tem três efeitos terapêuticos principais, fundamentados na supressão da síntese de prostanoídes em células inflamatórias por inibição da ciclo-oxigenase (COX) do ácido araquidônico da cascata inflamatória. O efeito anti-inflamatório ocorre com a diminuição da prostaglandina E<sub>2</sub> e da prostaciclina, reduzindo assim a vasodilatação e, conseqüentemente, o edema. O efeito analgésico é a diminuição da produção de prostaglandinas que acarreta em menor sensibilização de terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios. O alívio da cefaleia ocorre da diminuição da vasodilatação provocada pelas prostaglandinas. Já o efeito antipirético é o impedimento da liberação de prostaglandinas pela interleucina-1 no sistema nervoso central, que elevam o ponto de ajuste hipotalâmico para o controle da temperatura, causando assim a febre (RANG *et al.*, 2011).

A escolha dos comprimidos genéricos foi realizada com base em marcas mais vendidas no mercado de medicamentos. O lote referência é referente ao lote 1529757 válido até agosto de 2017; o comprimido genérico 1 trata-se do lote 16030200 com validade até fevereiro de 2018; enquanto o comprimido genérico 2 refere-se ao lote B15J1802 com validade até setembro de 2017.

## **Métodos**

### **Teste de desintegração**

Utilizou-se seis comprimidos para o teste. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, e acionou-se o aparelho sem os discos, utilizando como meio ácido clorídrico 0,1 N. Decorridos 60 minutos, cessou-se o movimento e observou-se os comprimidos. Estes não devem estar desintegrados, rachados ou amolecidos. Colocou-se um disco em cada tubo e acionou-se o aparelho como meio um tampão fosfato pH 6,8. Após no máximo 45 minutos todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados, podendo restar somente fragmentos de revestimentos insolúveis (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2002).

### **Teste de dureza**

Determinou-se a dureza de cinco comprimidos e calculou-se a média das determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2002).

### **Peso médio**

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica e determinados seu peso médio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

### **Doseamento**

Pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos. Transferiu-se quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco de sódio para balão volumétrico de 200 mL. Adicionou-se cerca de 100 mL de metanol. Deixou-se a solução em banho de ultrassom por 15 minutos, completou-se o volume com o mesmo solvente. A solução foi homogeneizada e filtrada. Diluiu-se, sucessivamente, em metanol, até a concentração de 0,00125% (p/V). Preparou-se solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Mediu-se as absorbâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calculou-se o teor de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  na amostra, a partir das leituras obtidas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2002).

## **Teste de dissolução**

### *Etapa Ácida*

As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2002), utilizando pás a 50 RPM e 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M como meio de dissolução durante duas horas.

Após o teste, foram retirados os seis comprimidos ou a maior porção deles do interior da cuba, adicionou-se em cada uma 20 mL de hidróxido de sódio 5 M e homogeneizou-se por cinco minutos. Em seguida, foram retiradas alíquotas do meio de dissolução e filtradas. Mediu-se as absorvâncias das soluções em 276 nm, utilizando solução contendo ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 5 M (9:2) para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão preparada como descrito a seguir. Pesou-se exatamente cerca de 68 mg de diclofenaco sódico padrão e transferiu-se quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL contendo 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitou-se até completa solubilização, completou-se o volume com água destilada e homogeneizou-se. Transferiu-se 2 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL. Foi completado o volume com solução contendo ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 5 M (9:2) e foi homogeneizado. Essa solução contém 0,00136% (p/V) de diclofenaco sódico padrão.

### *Etapa básica*

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 RPM.

Tampão fosfato pH 6,8: dissolveu-se 76 g de fosfato de sódio tribásico em água para obter 1000 mL de solução. Misturou-se 250 mL desta solução com 750 mL de ácido clorídrico 0,1 M e, se fosse necessário, ajustar o pH para  $6,8 \pm 0,05$  com ácido clorídrico 2 M ou hidróxido de sódio 2 M.

Procedimento: utilizou-se os mesmos comprimidos submetidos à etapa ácida.

Após o teste, foi retirada alíquota do meio de dissolução, filtrada e diluída em tampão fosfato pH 6,8 até a concentração adequada. Mediu-se as absorvâncias das

soluções em 267 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão preparada como descrito a seguir. Pesou-se exatamente cerca de 68 mg do diclofenaco sódico padrão e transferiu-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL contendo 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitou-se até completa solubilização. Foi completado o volume com água destilada e homogeneizado. Transferiu-se 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completou-se o volume com o meio de dissolução e homogeneizou-se. Essa solução contém 0,00202% (p/V) de diclofenaco sódico padrão.

## Resultados e discussões

De acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira (1988), os comprimidos revestidos devem suportar 60 minutos do teste de desintegração em meio ácido sem desintegrar, rachar ou amolecer. Esses só podem desintegrar em meio tampão fosfato pH 6,8 em até 45 minutos, enquanto que, para o teste de dureza, os comprimidos devem suportar no mínimo 3 kgf em mola espiral. Todos os comprimidos dos três lotes avaliados atenderam a essas especificações como apresentado na tabela abaixo:

**Tabela 1:** Testes de qualidade

| TESTES                | DESINTEGRAÇÃO EM MEIO ÁCIDO                            | DESINTEGRAÇÃO TAMPÃO pH 6,8                                | DUREZA              |
|-----------------------|--|--|---------------------|
| Especificações        | Nenhuma unidade se desintegra após 1 hora em HCl 0,1 M | Todas as unidades se desintegram após 45 minutos em pH 6,8 | Mínimo de 3 Kgf n=5 |
| REFERÊNCIA GENÉRICO 1 | De acordo  | 19 min   | 14,0                |
| GENÉRICO 2            | De acordo  | 22 min   | 13,2                |
|                       | De acordo  | 25 min   | 11,2                |

A correlação entre a dureza dos comprimidos e sua respectiva desintegração não se deve somente à dureza propriamente dita da forma farmacêutica sólida, mas

também a outros fatores, tais como: a força de compressão do comprimido; tempo de mistura e secagem; solubilidade do fármaco, e os excipientes da sua formulação (STORPIRTIS, 2009). Tanto o comprimido referência quanto os genéricos apresentam agentes desagregantes em sua composição: lactose que se dissolve em água e abre o comprimido; amidoglicolato de sódio, que faz o comprimido intumescer quando em contato com a água, auxiliando a ruptura do invólucro para facilitar a distribuição de seu conteúdo, com isso há um aumento de superfície de contato com a água. O que difere nas três formulações são as concentrações desses agentes e dessa forma influenciam na velocidade de desagregação de cada um.

Os valores de peso médio dos lotes dos medicamentos testados foram bem diferenciados (Tabela 2). Entretanto, todos os lotes cumpriram a especificação da Farmacopeia Brasileira, quanto à uniformidade de peso (variação individual de  $\pm 7,5\%$  para comprimidos revestidos, com peso médio entre 150,0 e 300,0 mg). Esse resultado foi similar ao do trabalho realizado por Castro, Oliveira, Nunan e Campos (2005).

**Tabela 2:** Peso médio.

| <b>LOTE<br/>ESPECIFICAÇÕES</b> | <b>PESO MÉDIO<br/>150-300 mg: <math>\pm 7,5\%</math></b> | <b>DPR</b> |
|--------------------------------|--|------------|
| <b>REFERÊNCIA</b>              | 0,2200 g   | 0,64 %     |
| <b>GENÉRICO 1</b>              | 0,2820 g   | 1,20 %     |
| <b>GENÉRICO 2</b>              | 0,1960 g   | 5,06 %     |

O doseamento foi executado pelo método de espectrofotometria em U.V. de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010). Os três lotes alcançaram a faixa de porcentagem (90 a 110%) de princípio ativo especificada em relação ao valor rotulado na embalagem (Tabela 3), demonstrando que todos os comprimidos são capazes de atingir a concentração máxima no sangue, evitando assim subdoses terapêuticas ou doses tóxicas para o paciente. Se o conteúdo é ideal, teoricamente o tratamento farmacológico é eficaz e sana os sintomas da inflamação. Os resultados correspondem adequadamente à curva de calibração do diclofenaco de sódio, o que



aumenta a sensibilidade de detecção dos métodos.

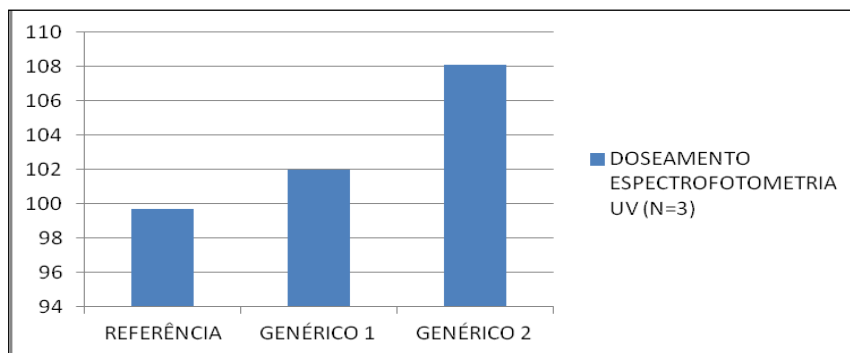
O doseamento foi calculado pela seguinte fórmula, de acordo com o respectivo peso médio (PM) de cada lote.

$$\frac{A_a}{A_{pd}} \cdot \frac{C_{pd}}{C_a} \cdot \text{pot. pd} \cdot \text{PM}$$

**Tabela 3:** Doseamento Espectrofotometria UV.

| LOTE           | DOSEAMENTO ESPECTROFOTOMETRIA UV (N=3) |
|----------------|--|
| ESPECIFICAÇÕES | 90 a 110% VR                           |
| REFERÊNCIA     | 99,66                                  |
| GENÉRICO 1     | 101,96                                 |
| GENÉRICO 2     | 108,08                                 |

**Gráfico 1:** Doseamento Espectrofotometria UV.



A quantidade de princípio ativo liberada na dissolução foi calculada pela fórmula:

$$\frac{A_a}{A_{pd}} \cdot \frac{C_{pd}}{C_a} \cdot \text{pot. pd}$$

A dissolução das seis unidades de comprimidos dos três lotes testados em meio ácido clorídrico 0,1 M durante duas horas, com uma rotação por minuto de 50 RPM a 37 °C (temperatura fisiológica) foi satisfatória, uma vez que as totalidades de

amostras não liberaram para o meio 10,0% ou mais do valor rotulado de princípio ativo, sendo este o limite recomendado pela Farmacopeia Brasileira (2002). A média da quantidade liberada pelo lote referência foi de 1,83 mg, o que corresponde a 3,76% do conteúdo total do fármaco (Tabela 4). Já o lote genérico 1 obteve uma dissolução ácida de 3,32 mg, o que equivale a 6,64% do comprimido (Tabela 6). Enquanto isso, o lote genérico 2 alcançou 4,43 mg liberadas, o que representa 8,87% da porção total (Tabela 8). Esses resultados demonstram que, apesar das variações entre os lotes, os mesmos são capazes de suportar o meio ácido do suco gástrico liberando uma pequena fração do comprimido, isso indica que seu revestimento entérico é eficaz e o torna apto para liberação completa do fármaco no intestino, conseqüentemente acarretando em um efeito terapêutico ideal.

Na etapa que simula o meio entérico pela utilização do tampão fosfato de sódio pH 6,8 0,1 M com 50 RPM em 45 minutos a 37° C, os lotes analisados resultaram em uma dissolução apropriada, visto que a Farmacopeia Brasileira (2002) recomenda uma porcentagem mínima dissolvida de 80,0% por unidade. A média da quantidade liberada pelo lote referência foi de 48,72 mg, o que corresponde a 97,44% do conteúdo total do fármaco (Tabela 5). Já o lote genérico 1 obteve uma dissolução ácida de 49,35 mg, o que equivale a 98,70% do comprimido (Tabela 7). Enquanto isso, o lote genérico 2 alcançou 53,52 mg liberadas, o que representa 107,05% da porção total (Tabela 9).

**Tabela 4:** Dissolução comprimidos Referência em meio ácido.

| <b>ETAPA ÁCIDA: HCl 0,1 M/ 50 RPM/ 2 Horas/ 37° C</b> |                    |                                     |                     |
|---|--------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <b>AMOSTRAS R</b>                                     | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA mg/cpr</b> | <b>% Dissolvida</b> |
| Padrão  | 0,136              |                                     |                     |
| A <sub>1</sub>  | 0,020              | 1,83                                | 3,66                |
| A <sub>2</sub>  | 0,018              | 1,65                                | 3,30                |
| A <sub>3</sub>  | 0,021              | 1,93                                | 3,86                |
| A <sub>4</sub>  | 0,023              | 2,11                                | 4,22                |
| A <sub>5</sub>  | 0,020              | 1,83                                | 3,66                |
| A <sub>6</sub>  | 0,021              | 1,93                                | 3,86                |
| <b>MÉDIA</b>  | <b>0,035</b>       | <b>1,88</b>                         | <b>3,76</b>         |

**Tabela 5:** Dissolução comprimidos Referência em meio tampão.

| <b>ETAPA TAMPÃO FOSTATO pH 6,8 0,1 M/ 50 RPM/ 45 min./ 37° C</b> |                    |   |  |
|--|--------------------|---|--|
| <b>AMOSTRAS</b><br><b>R</b>                                      | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA</b><br><b>mg/cpr</b> | <b>Somatório Dissolvida</b><br><b>mg/cpr - %</b> |
| Padrão   | 0,085              |   |  |
| A <sub>1</sub>   | 0,090              | 48,55   | 50,38 - 100,76                                   |
| A <sub>2</sub>   | 0,090              | 48,55   | 50,20 - 100,40                                   |
| A <sub>3</sub>   | 0,086              | 46,39   | 48,32 - 96,64                                    |
| A <sub>4</sub>   | 0,083              | 44,77   | 46,88 - 93,76                                    |
| A <sub>5</sub>   | 0,084              | 45,31   | 47,14 - 94,28                                    |
| A <sub>6</sub>   | 0,088              | 47,47   | 49,40 - 98,80                                    |
| <b>MÉDIA</b>   | <b>0,085</b>       | <b>46,84</b>                                  | <b>48,72 - 97,44</b>                             |

**Tabela 6:** Dissolução comprimidos Genérico 1 em meio ácido.

| <b>ETAPA ÁCIDA: HCl 0,1 M/ 50 RPM/ 2 Horas/ 37° C</b> |                    |   |                     |
|---|--------------------|---|---------------------|
| <b>AMOSTRAS</b><br><b>G<sub>1</sub></b>               | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA</b><br><b>mg/cpr</b> | <b>% Dissolvida</b> |
| Padrão  | 0,136              |   |                     |
| A <sub>1</sub>  | 0,024              | 2,20  | 4,40                |
| A <sub>2</sub>  | 0,032              | 2,94  | 5,88                |
| A <sub>3</sub>  | 0,046              | 4,22  | 8,44                |
| A <sub>4</sub>  | 0,037              | 3,40  | 6,80                |
| A <sub>5</sub>  | 0,042              | 3,86  | 7,72                |
| A <sub>6</sub>  | 0,036              | 3,30  | 6,60                |
| <b>MÉDIA</b>  | <b>0,036</b>       | <b>3,32</b>                                   | <b>6,64</b>         |

**Tabela 7:** Dissolução comprimidos Genérico 1 em meio tampão.

| <b>ETAPA TAMPÃO FOSTATO pH 6,8 0,1 M/ 50 RPM/ 45 min./ 37° C</b> |                    |   |  |
|--|--------------------|---|--|
| <b>AMOSTRAS</b><br><b>G<sub>1</sub></b>                          | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA</b><br><b>mg/cpr</b> | <b>Somatório Dissolvida</b><br><b>mg/cpr - %</b> |
| Padrão   | 0,085              |   |  |
| A <sub>1</sub>   | 0,089              | 48,01   | 50,21 - 100,42                                   |
| A <sub>2</sub>   | 0,090              | 48,55   | 51,49 - 102,98                                   |
| A <sub>3</sub>   | 0,080              | 43,16   | 47,38 - 94,76                                    |
| A <sub>4</sub>   | 0,082              | 44,24   | 47,64 - 95,28                                    |
| A <sub>5</sub>   | 0,087              | 46,93   | 50,79 - 101,58                                   |
| A <sub>6</sub>   | 0,084              | 45,31   | 48,61 - 97,22                                    |
| <b>MÉDIA</b>   | <b>0,085</b>       | <b>46,03</b>                                  | <b>49,35 - 98,70</b>                             |

**Tabela 8:** Dissolução comprimidos **Genérico 2** em meio ácido.

| <b>ETAPA ÁCIDA: HCl 0,1 M/ 50 RPM/ 2 Horas/ 37° C</b> |                    |                                     |                     |
|---|--------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <b>AMOSTRAS G<sub>2</sub></b>                         | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA mg/cpr</b> | <b>% Dissolvida</b> |
| Padrão  | 0,136              |                                     |                     |
| A <sub>1</sub>  | 0,048              | 4,41                                | 8,82                |
| A <sub>2</sub>  | 0,045              | 4,13                                | 8,26                |
| A <sub>3</sub>  | 0,049              | 4,50                                | 9,00                |
| A <sub>4</sub>  | 0,047              | 4,32                                | 8,64                |
| A <sub>5</sub>  | 0,050              | 4,59                                | 9,18                |
| A <sub>6</sub>  | 0,051              | 4,68                                | 9,36                |
| <b>MÉDIA</b>  | <b>0,036</b>       | <b>4,43</b>                         | <b>8,87</b>         |

**Tabela 9:** Dissolução comprimidos **Genérico 2** em meio tampão.

| <b>ETAPA TAMPÃO FOSTATO pH 6,8 0,1 M/ 50 RPM/ 45 min./ 37° C</b> |                    |                                     |  |
|--|--------------------|-------------------------------------|--|
| <b>AMOSTRAS G<sub>2</sub></b>                                    | <b>ABSORBÂNCIA</b> | <b>QUANTIDADE DISSOLVIDA mg/cpr</b> | <b>Somatório Dissolvida mg/cpr - %</b> |
| Padrão   | 0,085              |                                     |  |
| A <sub>1</sub>   | 0,091              | 49,09                               | 53,50 - 107,00                         |
| A <sub>2</sub>   | 0,092              | 49,63                               | 53,76 - 107,52                         |
| A <sub>3</sub>   | 0,092              | 49,63                               | 54,13 - 108,26                         |
| A <sub>4</sub>   | 0,090              | 48,55                               | 52,87 - 105,74                         |
| A <sub>5</sub>   | 0,089              | 48,01                               | 52,60 - 105,20                         |
| A <sub>6</sub>   | 0,092              | 49,63                               | 54,31 - 108,62                         |
| <b>MÉDIA</b>   | <b>0,085</b>       | <b>49,09</b>                        | <b>53,52 - 107,05</b>                  |

**Tabela 10:** Dissolução média dos lotes de Diclofenaco de Sódio.

| <b>LOTE</b>           | <b>DISSOLUÇÃO HCl 0,1 M</b>                         | <b>DISSOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8</b>                               |
|-----------------------|---|---|
| <b>ESPECIFICAÇÕES</b> | <b>Mínimo de 10% por unidade após 2 horas (n=6)</b> | <b>Mínimo de 80% (T+5%) por unidade após 45 minutos (n=6)</b> |
| <b>REFERÊNCIA</b>     | De acordo   | 97,44   |
| <b>GENÉRICO 1</b>     | De acordo   | 98,70   |
| <b>GENÉRICO 2</b>     | De acordo   | 107,05  |

## Conclusão

Por meio da interpretação estatística dos dados obtidos nos testes de qualidade descritos, há variação entre os lotes avaliados, entretanto isso não significa comprometimento dos critérios farmacopeicos de qualidade avaliados, pois todas as unidades analisadas foram aprovadas nos ensaios qualitativos para formas farmacêuticas sólidas. Desse modo, pode-se concluir que os comprimidos genéricos de diclofenaco de sódio 50 mg possuem equivalência farmacêutica ao lote do comprimido referência de mesma concentração. Isso indica que é possível intercambiar esses medicamentos sem interferir na aptidão terapêutica dos mesmos, visto que eles apresentam a mesma qualidade para o sucesso do tratamento.

## Referências

ANDRADE, Diego Ferraz; CARVALHO, Jennifer Soares; FREITAS, Maria Betânia de. Qualidade de cápsulas de fluoxetina disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde: estudo in vitro das condições do ensaio de dissolução. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Belo Horizonte, v. 34, n. 2, p.199-205, 2013.

Disponível em:

<[http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/view/2270/1401](http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2270/1401)>. Acesso em: 10 abr. 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos de referência**. Brasília, 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos**. Brasília, 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos>>. Acesso em 10 abr. 2016.

CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M.A.; NUNAN, E.A.; CAMPOS, L.M.M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastroresistentes de diclofenaco sódico 50 mg comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, Belo Horizonte, v. 86, n.1, p.45-50, 2005.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4.ed. Brasília: Anvisa, 2002.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.

LOYD, Jr Allen; POPOVICH, Nichola; ANSEL, Howard. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed., Porto Alegre: Artmed, 2007.

MERCK INDEX, 2013. **Diclofenac**. Disponível em: <<https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m4361/diclofenac%20derivative%20sodium%20salt?q=unauthori>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 7.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVA, Janaína Alves. Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam. **Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos / FIOCRUZ**. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7772/2/8.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2016.

STORPIRTIS, Sílvia. **Ciências farmacêuticas: biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.