

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Análise Comparativa de Medicamentos Contendo Diclofenaco
Sódico do Mercado Brasileiro

Rodrigo Rios Mendonça

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Prof.(a). Dr(a) Valentina Porta

São Paulo

2020

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
Comp	Comprimido
COX	Ciclo-oxigenase
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
EMA	European Medicines Agency
Fab	Fabricante
HCL	Ácido Clorídrico
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
Lot	Lote
Min	Minutos
N	Normalidade
Obs	Observação
Rec	Recuperação

SQR Substância química de referência

TRR Tempo de retenção relativo

Resumo

RIOS MENDONÇA, RRM. **Análise Comparativa de Medicamentos Contendo Diclofenaco Sódico do Mercado Brasileiro**. 2020. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave :Diclofenaco, Equivalência, gastro-resistência e Dissolução

INTRODUÇÃO: Os medicamentos genéricos e similares vêm proporcionando uma maior acessibilidade aos pacientes, seja pela competição de preço com a referência ou pelo aumento dos números de opções disponíveis. Porém no Brasil, mesmo após a implantação da lei 9.787 de 1999, a qualidade dos medicamentos intercambiáveis ainda é questionada pela população. Para que um medicamento seja eleito um intercambiável, ele deve atingir no mínimo parâmetros de equivalência farmacêutica, mas estes parâmetros são apenas avaliados no primeiro registro. Atualmente, o número de medicamentos intercambiáveis registrados no Brasil está por volta de 8.900 (ANVISA, 2020; ANVISA, 2019). Dentre esses se encontra o diclofenaco sódico 50 mg comprimido gastro-resistente, pertencente a classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, dispondo de uma tecnologia de liberação retardada, a fim de aliviar sintomas adversos. Um estudo recente sobre automedicação, lista o Diclofenaco dentre os 12 medicamentos mais consumidos, ocupando o quinto lugar (ARRAIS et al., 2016). Devido a esses motivos o Diclofenaco Sódico 50 mg comprimido revestido gastro-resistente, se torna uma escolha ideal para avaliação da intercambiabilidade dos medicamentos disposto em nosso mercado. **OBJETIVO:** Avaliar através de uma análise comparativa os medicamentos genéricos e similares intercambiáveis de diclofenaco sódico 50 mg comprimido gastro-resistente frente ao seu referência (Voltaren®). **MATERIAIS E MÉTODOS:** Os medicamentos usados na avaliação foram os seguintes: Voltaren® 50 mg (referência) - Novartis International AG; Biofenac® 50 mg (similar) - Aché Laboratórios Farmacêuticos; Neo química Com. E Ind. Ltda.(genérico); Sanofi Medley Farmacêutica Ltda (genérico). A análise comparativa se deu por ensaios e testes físico-químicos, de teor, dissolução, gastro-resistência e uniformidade de

conteúdo. RESULTADOS: O resultados do teste físico-químicos, dissolução e gastro-resistência para todos os produtos foram atendidos, os valores obtidos na análise de teor foram os seguintes: 103,133% Voltaren® (referência), 102,355% Biofenac® (similar), Medley 101,075% (genérico) e Neo química 100,074% (genérico).CONCLUSÃO: As exigências de equivalências farmacêuticas foram atendidas pelos quatro produtos analisados, os quais apresentam a qualidade exigida para atender o nosso mercado.

	4
Resumo	2
Lista de Figuras:.....	6
Lista de Tabelas:.....	6
2. Objetivo	10
3. Materiais.....	11
3.1 . Amostras e Placebo	11
3.2 Padrões de Referência.....	12
3.3 Solventes e Reagentes	13
4. Métodos	14
4.1 Desenvolvimento de método analítico para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos revestidos	14
4.2 Validação do método analítico para quantificação de diclofenaco sódico	19
4.3. Seletividade	20
4.3.1. Seletividade teor.....	20
4.3.2. Seletividade dissolução e gastro-resistência.....	20
4.4. Faixa de Trabalho	21
4.4 Linearidade	21
4.5. Precisão	21
4.6.1. Precisão teor	22
4.6.2. Precisão dissolução e gastro-resistência	22
4.7. Exatidão.....	22
4.7.1. Exatidão teor	23
4.7.2. Exatidão dissolução e gastro-resistência	23
4.8. Ensaio de equivalência farmacêutica.....	23
4.8.1. Peso médio.....	24
4.8.2. Dureza	24
4.8.3. Friabilidade	24
4.8.4. Desintegração.....	24
4.8.5. Teor	25
4.8.6. Dissolução	25
4.8.7. Uniformidade de Conteúdo.....	26
5. Resultados	27
5.1 Seletividade	27

5.1.1. Método de teor	27
5.1.2. Método de dissolução e gastro-resistência	29
5.2. Linearidade - Método de teor	30
5.3. Precisão	31
5.3.1. Método de teor	31
5.3.2. Método de dissolução e gastro-resistência	31
5.4. Exatidão	32
5.4.1. Método de teor	32
5.4.2. Método de dissolução e gastro-resistência	33
5.5. Faixa de Trabalho	33
5.5.1 Método de Teor	33
5.5.2 Método de dissolução e gastro-resistência	34
5.6. Peso médio	34
5.7. Dureza	37
5.8. Friabilidade	37
5.9. Desintegração	38
5.10. Teor de Diclofenaco Sódico em comprimidos gastro-resistente	38
5.11. Dissolução	39
5.12. Uniformidade de conteúdo	40
6. Discussão	42
7. Conclusão	44
8. Referências Bibliográficas	46
9. Anexos	50

Lista de Figuras:

Figura 1: Cromatograma de seletividade do padrão de diclofenaco sódico contaminado com placebo de Biofenac®.	27
Figura 2: Cromatograma de seletividade do padrão de diclofenaco sódico.	28
Figura 3: Sobreposição dos cromatogramas de seletividade: padrão contaminado e padrão de diclofenaco sódico.	28
Figura 4: Espectro de absorção a 276 nm da seletividade da dissolução, das amostras de padrão contaminado e placebo de Biofenac®.	29
Figura 5: Gráfico da plotagem das áreas dos picos x concentração, para cinco diferentes concentrações na linearidade e bem como os parâmetros estatístico.	30

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Concentrações das soluções de diclofenaco sódico empregadas para avaliação da linearidade do método analítico para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos revestidos.	21
Tabela 1: Resultados das concentrações de diclofenaco sódico obtidas para avaliação da linearidade.	30
Tabela 2: Concentração (%) das amostras de Voltaren® testadas para precisão do teor.	31
Tabela 3: Precisão - etapa ácida.	32
Tabela 4: Precisão - etapa básica.	32
Tabela 5: Resultados de exatidão.	33
Tabela 6: Exatidão - método de dissolução e gastro-resistência.	33
Tabela 7: Peso médio: Voltaren® – 50 mg comp. revestido	34
Tabela 8: Peso médio: Biofenac® – 50 mg comp. revestido	35
Tabela 9: Peso médio: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda – 50 mg comp. revestido	35
Tabela 10: Peso médio: Laboratório Neo Química Com. E Ind. Ltda.– 50 mg comp. revestido.	36
Tabela 11: Resultados de dureza em Newtons.	37
Tabela 12: Resultados de friabilidade em porcentagem (%).	37

Tabela 13: Tempos de desintegração em minutos.....	38
Tabela 14: Teores de Diclofenaco Sódico em comp. de 50 mg gastro-resistentes.	38
Tabela 15: Etapa Ácida – Dissolução em porcentagem (%)	39
Tabela 16: Etapa Básica – Dissolução em porcentagem (%)	39
Tabela 17: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Voltaren®	40
Tabela 18: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Biofenac®	40
Tabela 19: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Medley	41
Tabela 20: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Neo química.....	41

1. Introdução

A inclusão de medicamentos genéricos e similares no mercado farmacêutico mundial como uma alternativa de intercambialidade com o medicamento de referência tem proporcionado uma diminuição no custo de aquisição dos medicamentos para os pacientes, bem como uma maior adesão dos pacientes aos tratamentos medicamentosos.

Em 2009, a European Medicines Agency (EMA) aprovou o primeiro genérico para tratamento de HIV (lamivudina). Um estudo avaliou o impacto desta aprovação no custo da terapia antirretroviral para HIV no continente europeu, selecionando 14 países no período de 2006 a 2015. Após a implantação, foi observada uma redução de 93,7 euros na relação custo do tratamento/ano de vida ajustado à qualidade em relação aos medicamentos de referência (YAZDANPANA; SCHWARZINGER, 2016).

No Brasil, a regulamentação de medicamentos intercambiáveis teve como origem a implantação da Lei 9.787 de 1999, Dispõe que o medicamento genérico deve ser identificado pela DCD ou DCI e os parâmetros para obtenção de registro e apenas em 2003 houve a regulamentação dos similares com RDC 134/2003 e RDC133/2003 (ARAÚJO et al., 2010). A partir da publicação dessas legislação para que um medicamento seja elegível como intercambiável ao medicamento de referência, se fez necessária a avaliação de sua qualidade farmacêutica (equivalência farmacêutica) e de seu desempenho *in vivo* (bioequivalência) (ARAÚJO et al., 2010; BENET, 1999).

No passado, os medicamentos eram considerados intercambiáveis desde que apresentassem o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da molécula, mesma via de administração e mesma quantidade do fármaco, sendo assim denominados equivalentes farmacêuticos e considerados com eficácia e segurança equivalentes. Porém, hoje, essa afirmação só é válida para formas farmacêuticas aquosas (parentais, orais e oftálmicas), gases, soluções oleosas parentais e medicamentos de aplicação tópica sem indicação sistêmica (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2007b; BRASIL, 2011). Isto não é válido para formas farmacêuticas que

precisam liberar seu fármaco para que este possa estar disponível para absorção sistêmica. Nesses casos, além de exigir um estudo de *in vitro* para quantificar e identificar o fármaco, é necessário que outros parâmetros sejam levados em conta, como tamanho de partículas, polimorfismo, presença de solvatos, hidratos ou anidros, força de compressão, tempo de desagregação e dissolução dos medicamentos e bem como a necessidade de avaliação do desempenho *in vivo* (STORPIRTIS et al., 1999). Dessa forma, a avaliação da dissolução dos medicamentos torna-se uma ferramenta importante para o desenvolvimento e avaliação da qualidade de medicamentos intercambiáveis, uma vez que a absorção depende da quantidade de fármaco dissolvida, caso a velocidade de liberação seja menor que a de absorção, a velocidade de liberação se torna um fator limitante no processo biodisponibilidade (AGUIAR et al., 2005; BRASIL, 2010).

Atualmente o número de medicamentos intercambiáveis com o medicamento referência registrados no Brasil é de cerca de 8.900 medicamentos, das quais aproximadamente 3.700 representam registro de genérico e 5.200 são produtos similares (ANVISA, 2020; ANVISA 2019).

Apesar da grande quantidade de medicamentos intercambiáveis registrados, portanto com estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência aprovados, a população ainda apresenta uma certa desconfiança em relação à eficácia frente ao referência (KARLA, A. et al, 2019). Além desta desconfiança, durante a vida do medicamento no mercado, nem são feitos testes de acompanhamento pela autoridade sanitária. (BRASIL, 2014).

Devido esses motivos relacionados a incerteza da qualidade dos medicamentos intercambiáveis, avaliação da intercambialidade dos medicamentos dispostos no mercado brasileiro, se torna uma ferramenta de estudo e de bate para implementações ou alterações de regulamentações vigentes, com intuito de garantir a qualidade dos mesmos durante sua vida no mercado. Dessa forma o estudo, avaliará comprimidos de diclofenaco sódico 50mg gastro-resistentes do mercado brasileiro, através de ensaios de equivalência farmacêutica.

O diclofenaco sódico é pertencente à classe de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e atua de forma não seletiva na inibição da ciclo-oxigenase (COX), diminuindo a produção de ácido araquidônico e aumentando sua captação, de modo a proporcionar um duplo efeito inibitório na COX e na lipoxigenase (SCHOLER et al., 1986). Esse efeito duplo permite uma ação farmacológica anti-inflamatória, antipirética e analgésica.

Dentre os efeitos adversos do diclofenaco sódico ressaltam-se os distúrbios gástricos devido à diminuição na produção de prostaglandina, que é responsável pela inibição da secreção de ácidos gástricos, causando diarreia, vômitos, gastrite e hemorragia (RANG et al., 2012). Uma estratégia para evitar os distúrbios gástricos é a adição de revestimento gastro-resistente. Comumente, são utilizados excipiente derivados de ácidos metacrílicos no processo de revestimento (ARAÚJO ROLIM et al., 2009)

“Outro fator a ser considerado é que o diclofenaco sódico não é um medicamento isento de prescrição, ou seja, só deveria ser dispensado mediante apresentação de prescrição, o que não ocorre na prática. Um estudo recente sobre automedicação no Brasil relata que os anti-inflamatórios representam 11,7% de todos os medicamentos utilizados na automedicação, sendo que o diclofenaco está entre 12 fármacos mais consumidos e ocupando o quinto lugar com 3,5% em relação ao todo (ARRAIS et al., 2016). Por se tratar de um medicamento amplamente utilizado pela população brasileira, sendo inclusive comumente administrado de forma incorreta, o diclofenaco sódico é um bom representante para a avaliação da qualidade dos medicamentos intercambiáveis do mercado brasileiro.

2. Objetivo

Este estudo tem como objetivo realizar uma análise comparativa entre o medicamento referência contendo diclofenaco sódico 50 mg (Voltaren®) e alguns de seus respectivos genéricos e similares disponíveis do mercado brasileiro na

forma farmacêutica de comprimidos gastro-resistentes. Para isso, foram realizados ensaios de equivalência farmacêutica, de dissolução e gastro-resistência

3. Materiais

3.1. Amostras e Placebo

No presente estudo, foram empregados comprimidos gastroresistentes contendo 50 mg de diclofenaco sódico dos seguintes fabricantes:

➤ **Novartis International AG**

Produto: Voltaren® 50 mg (medicamento referência)

Lote analisado: 1938986 (fabricado em julho de 2019)

➤ **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A**

Produto: Biofenac® 50 mg (medicamento similar)

Lote analisado: 1814872 (fabricado em dezembro de 2018)

➤ **Laboratório Neo Química Com. E Ind. Ltda.**

Produto: Diclofenaco Sódico 50 mg (medicamento genérico)

Lote: B191267 (fabricado em agosto de 2019)

➤ **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Produto: Diclofenaco Sódico 50 mg (medicamento genérico)

Lote: 9KP06705 (fabricado em maio de 2019)

Enquanto o placebo o utilizado para análise foi:

- Placebo Biofenac 50 mg comprimido revestido
Fab: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A**
Lot: 19D0334
Val: 04/2021

O placebo e os padrões foram cedidos pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

3.2 Padrões de Referência

Os padrões de referências usados para a análise do diclofenaco Sódico foram:

- Diclofenaco Sódico (padrão Secundário)
Lote:1811000781
Validade: 03/2021
Potência: 100,262%Padronização: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

- Dietilftalato 200mg
Lote: R085V0
Validade: 31/08/2019
Fabricante: USP
Potência: Não se aplica.

- Diclofenaco Composto Relacionado A

Lote: 3918

Validade: 05/2021

Fabricante: British Pharmacopoeia

Potência: Não se aplica.

3.3 Solventes e Reagentes

No decorrer das análises, os solventes e reagentes utilizados foram:

- Água purificada;
- Fosfato de sódio Monobásico Monoidratado - Fabricante: Synth® - Lote: 226799 – Validade: 28/06/23;
- Ácido fosfórico – Fabricante: Honeywell – Lot: H03900 – Validade: 17/07/20;
- Metanol HPLC – Fabricante: J.T.Baker – Lote: A20C33 – Validade:01/05/24;
- Ácido Clorídrico 37% - Fabricante: Synth – Lote: 226844 – Validade: 01/07/22;
- Fosfato de sódio Tribásico – Fabricante: J.T.Baker – Lote: Y46C03 – Validade: 14/11/2025.

3.4 Equipamentos e outros materias:

Os seguintes equipamentos foram utilizados:

- Balança Analítica Mettler Toledo. Modelo: XS205DU;
- pHmetro Mettler Toledo. Modelo: SevenCompact S220;

- Banho de ultrassom Brason. Modelo: 8800;
- Smart Test 50 pharmatron Dr. Schleuniger®;
- Friabilômetro ethiktechnology;
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent® 1260 infinity II composto por uma bomba quaternária 1260 infinity II, desgaseificador 1260 infinity II, amostrador de vial 1260 infinity II, termostato de multicolumnas 1260 infinity II, detector de matriz de diodo WR 1260 infinity II e detector de fluorescência 1260 infinity II;
- Coluna Agilent® Zorbax Eclipse XD8-C8 (250 mm x 4,6 mm x 5 µm);
- Dissolutores Vision® Elite 6 e 8 com aparatos II (USP);
- Espectrofotômetro Agilent® 8453;
- Desintegrador DisiTest 50 pharmatron Dr. Schleuniger®;
- HandyStep® electronic com pontas de pipeta 10 mL.
- Balões de 100 mL, 20 mL, 10 mL e 5 mL.
- Pipetar volumétricas de 3 mL, 2 mL e 1 mL.
- Provetas 2 L e 100 mL.

4. Métodos

4.1 Desenvolvimento de método analítico para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos revestidos

Optou-se por utilizar como base de desenvolvimento da metodologia deste estudo a 38ª edição da farmacopeia americana, uma vez que suas metodologias estão de acordo com a tecnologia de liberação empregada na apresentação (United States Pharmacopoeia, 2018^a).

Teor de Comprimidos de diclofenaco Liberação Retardada

1. Sistema Cromatográfico:

Fase Móvel: misturar de metanol e tampão fosfato, pH 2,5, na proporção 7:3, homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 μm .

Diluyente: água purifica 7:3 metanol.

Condições Cromatográficas:

Coluna: Zorbax C8 (250 mm x 4,6 mm x 5 μm)

Temperatura da coluna: 25 °C

Detector: UV a 254 nm

Fluxo: 1,0 mL/min

Volume de injeção: 10 μL

2. Preparo de soluções:

Diluyente: preparar uma mistura de água purificada e metanol na proporção de 7:3 respectivamente.

Solução Estoque dietilftalato:

Pesar cerca de 2,0 mg de dietilftalato padrão para um balão de 10 mL, adicionar 5 mL de diluyente e levar ao banho de ultrassom por 5 min. Esperar resfriar e completar o balão.

Solução estoque diclofenaco composto relacionado A:

Pesar aproximadamente 3,75 mg para um balão de 5 mL, adicionar 2 mL de diluyente e levar ao banho de ultrassom por 5 min. Esperar resfriar e completar o balão. Pipetar 1 mL para um balão de 10 ml.

Solução Resolução:

Pesar em torno de 7,5 mg de diclofenaco sódico padrão para um balão de 10 mL, adicionar 5 ml de diluente e levar ao banho de ultrassom por 5 min. Esperar esfriar, adicionar 1 mL de ambas soluções estoques acima e completar. Por fim, filtrar através de filtro de seringa 0,45 µm PVDF para um vial de HPLC.

Solução Padrão Trabalho (0,75 mg/mL):

Pesar 75 mg de diclofenaco sódico padrão para um balão de 100 mL, adicionar cerca 70 mL de diluente e levar em banho de ultrassom até completa diluição. Esperar esfriar completar com diluente e filtrar através de filtro de seringa 0,45 µm PVDF para um vial de HPLC.

Solução Amostra:

Macerar, com auxílio de grau e pestilo, 20 comprimidos utilizados no teste de peso médio, pesar 1,5 vezes o peso médio obtido para um balão de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL de diluente, levar em banho de ultrassom por 30 min. Esperar esfriar completar com diluente e filtrar através de filtro de seringa 0,45 µm PVDF para um vial de HPLC.

3. Avaliação da adequação do sistema:

Realizar a injeção da solução resolução e avaliar o TRR entre dietilftalato e diclofenaco sódico, TRR entre diclofenaco composto relacionado A e diclofenaco, bem como as resoluções entre os picos. Caso os TRR entre dietilftalato e diclofenaco sódico estiverem próximos de 0,5, o TRR entre diclofenaco composto relacionado A e diclofenaco estiver próximo de 0,6, e as resoluções estiverem em torno de 2,2 e 6,5, respectivamente, proceder com as injeções do padrão.

Após injetar cinco padrões, avaliar o DPR. Caso ele esteja abaixo de 2,0%, prosseguir com a injeção das amostras.

Equações:

$$\frac{Absa}{Absp} \times \frac{mp}{100} \times f \times \frac{100}{ma} \times \frac{PM}{50} \times 100 = \% \text{ Diclofenaco Sódico}$$

Onde:

Absa: absorvância da amostra em 254 nm.

Absp: absorvância do padrão em 254 nm.

mp: massa do padrão em mg.

ma: massa da amostra em mg.

f: fator do padrão.

PM: peso médio.

Dissolução e gastro-resistência

Meios de Dissolução:

Ácido Clorídrico 0,1N (etapa ácida)

Tampão Fosfato pH 6,8 (etapa básica)

Diluyente etapa ácida: mistura de HCl 0,1 N e NaOH 5N na proporção 9:2

Condições etapa ácida:

Meio: 900 mL de ácido clorídrico 0,1 N a 37 °C ± 0,5 °C

Aparto: II (pás)

Rotação: 50 rpm

Tempo: 2 horas

Condições etapa básica:

Meio: 900 mL do Tampão Fosfato pH 6,8 a 37 °C ± 0,5 °C

Aparato: II (pás)

Rotação: 50 rpm

Tempo: 45 minutos

2. Preparo das soluções

Solução padrão:

Diluyente etapa ácida: mistura de HCl 0,1 N e NaOH 5N na proporção 9:2

Etapa Ácida (13,6 µg/mL): Pesar cerca de 68,0 mg para um balão 100 mL, acrescentar 10 mL de NaOH 0,1N e agitar até completa solubilização. Completar com água purificada e homogeneizar. Pipetar 2,0 mL para um balão de 100 mL e completar com o diluyente.

Etapa Básica (20,4 µg/mL): Pesar cerca de 68,0 mg para um balão 100 mL, acrescentar 10 mL de NaOH 0,1N e agitar até completa solubilização. Completar com água purificada e homogeneizar. Pipetar 3,0 mL para um balão de 100 mL e completar com tampão fosfato pH 6,8.

Solução Amostra:

Etapa Ácida: Adicionar a 900 mL da solução de HCL 0,1N em seis cubas do dissolutor. Aquecer o meio até 37 °C. Em seguida, adicionar, em cada cuba, um comprimido e acionar imediatamente a rotação. Após 2 horas de dissolução, parar a rotação e, com auxílio de uma pinça, retirar os comprimidos ou a maior parte deles da cuba. Adicionar 20 mL de NaOH 5N em cada cuba e acionar novamente a rotação por 5 min. Com auxílio de uma cânula e seringa, filtrar através de filtro 0,45 µm cerca de 20 mL de cada cuba e transferir para um tubo de centrifuga. Pipetar 5 mL desta solução para balão de 20 mL, completar com diluyente e homogeneizar.

Etapa Básica: Adicionar 900 mL do tampão fosfato 6,8 para seis cubas do dissolutor. Aquecer o meio até 37°C. Em seguida, adicionar em cada cuba um comprimido retirado da etapa anterior e acionar imediatamente a rotação. Após 45 min

de dissolução, parar a rotação e, com auxílio de uma cânula e seringa, filtrar, por meio de um filtro 0,45 µm, cerca de 20 mL de cada cuba e transferir para tubo de centrifuga. Pipetar 7 mL desta solução para um balão de 20 mL, completar com o tampão e homogeneizar.

3. Leitura das absorvâncias :

Determinar absorvâncias das soluções padrão e amostra a 276 nm em espectrofotômetro UV utilizando como branco o diluente na etapa ácida e o tampão na etapa básica.

Cálculos:

Etapa ácida:

$$\frac{Absa}{Absp} \times \frac{mp}{100} \times \frac{2}{100} \times f \times \frac{920}{50} \times \frac{5}{20} \times 100 = \% \text{ Diclofenaco Sódico}$$

Etapa básica:

$$\frac{Absa}{Absp} \times \frac{mp}{100} \times \frac{3}{100} \times f \times \frac{900}{50} \times \frac{7}{20} \times 100 = \% \text{ Diclofenaco Sódico}$$

Onde:

Absa: absorvância da amostra em 276 nm.

Absp: absorvância da amostra em 276 nm.

mp: massa do padrão.

f: fator do padrão.

4.. Validação do método analítico para quantificação de diclofenaco sódico

A validação de um método analítico é uma evidência documentada de que o método utilizado é capaz e adequado para sua finalidade. Os parâmetros para a

validação foram selecionados com base na resolução vigente no Brasil no momento da realização deste estudo, sendo eles a seletividade, linearidade, precisão e exatidão (BRASIL, 2017).

Para o método quantificação de diclofenaco no método de dissolução, foi feita apenas a validação parcial por se tratar de um método descrito em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA. Os parâmetros avaliados foram apenas a seletividade, precisão e exatidão (BRASIL, 2017).

4.3. Seletividade

O parâmetro da seletividade tem como finalidade avaliar se os componentes presentes na amostra (impurezas, a matrizes da amostra e diluente) podem interferir na resposta do analito de interesse, mostrando que o método é capaz de identificar e quantificar o analito de interesse (BRASIL, 2017).

4.3.1. Seletividade teor

Para avaliação destes interferentes, foi feito a sobreposição dos cromatogramas de uma amostra de placebo contaminada com o padrão e de uma amostra de padrão.

4.3.2. Seletividade dissolução e gastro-resistência

Foram analisadas duas amostras, sendo a primeira uma amostra de placebo contaminada com padrão de diclofenaco de sódio e a segunda, uma amostra de padrão de diclofenaco de sódio, ambas diluídas em tampão fosfato pH 6,8.

4.4. Faixa de Trabalho

A determinação da faixa de trabalho, é estabelecida a partir dos parâmetros de linearidade, precisão e exatidão e bem com aplicação pretendida. A faixa a ser considerada para o teor é de 80% a 120% da concentração de análise (0,75 mg/mL) e para dissolução -20% da menor concentração e +20% da maior concentração esperada.

4.4 Linearidade

A linearidade deve se demonstrada através da capacidade do método fornecer uma resposta analítica diretamente proporcional a concentração conhecida do analito (BRASIL, 2017).

Na avaliação da linearidade, foi construída uma curva de calibração utilizando no mínimo cinco soluções com concentrações diferentes de padrão de diclofenaco sódico com potência conhecida, dentro da faixa de trabalho analisadas em triplicata (BRASIL, 2017). A Tabela 1 apresenta as concentrações das soluções empregadas para avaliação da linearidade

Tabela 1: Concentrações das soluções de diclofenaco sódico empregadas para avaliação da linearidade do método analítico para quantificação de diclofenaco sódico em comprimidos revestidos.

70%	80%	100%	120%	150%
0,525 mg/mL	0,600 mg/mL	0,750 mg/mL	0,900 mg/mL	1,125 mg/mL

4.5. Precisão

A precisão é um parâmetro que permite avaliar a dispersão dos resultados obtidos por repetições de uma mesma (BRASIL, 2017).

A precisão dos resultados obtidos por meio da repetibilidade, utilizando seis amostras preparadas de maneira independente, sendo analisadas em um mesmo equipamento e em uma mesma corrida cromatográfica (BRASIL, 2017).

4.6.1. Precisão teor

A precisão foi obtida por meio da repetibilidade. Foram preparadas seis amostras para quantificação de diclofenaco sódico no produto Voltaren®, na mesma concentração de 0,75 mg/mL e analisadas na mesma corrida cromatográfica.

4.6.2. Precisão dissolução e gastro-resistência

A precisão do método de dissolução foi estimada com base na repetibilidade dos resultados. Portanto, seis amostras para quantificação de diclofenaco sódico no produto Voltaren® foram testadas nas mesmas condições (etapa ácida e etapa básica).

4.7. Exatidão

O parâmetro de exatidão indica a capacidade do método analítico de fornecer um resultado próximo ao valor real. A medida da exatidão se dá por meio do teste de recuperação, que é a capacidade do método recuperar uma certa quantidade de analito adicionada a uma amostra ou matriz do produto acabado (BRASIL, 2017).

Nesta análise, foi avaliada a recuperação da analito adicionada a um placebo em três diferentes concentrações (baixa, média, alta), em triplicata, levando em consideração a faixa de trabalho (BRASIL, 2017).

A recuperação é calculada da seguinte forma:

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Concetração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100\%$$

4.7.1. Exatidão teor

A avaliação da exatidão foi obtida por meio da diluição de uma amostra de diclofenaco sódico padrão contaminado com placebo de Biofenac® na contração 200%, em três concentrações diferentes (baixa, média e alta) preparadas em triplicata.

4.7.2. Exatidão dissolução e gastro-resistência

No método de dissolução, por apresentar duas etapas, a faixa de trabalho deve ser representativa para ambas as etapas. As contrações foram preparadas a partir de uma solução de concentração 0,683 mg/mL de diclofenaco sódico padrão em triplicata nas seguintes concentrações: 5%, 50% e 100% da concentração do padrão utilizado na leitura da dissolução.

4.8. Ensaio de equivalência farmacêutica

Dentre os ensaios requisitados para a comprovação da equivalência farmacêutica, a RDC nº31/2010 dispõe os ensaios que sejam os mesmos presentes na monografia do medicamento, seja na farmacopeia brasileira ou em outros compêndios oficiais (BRASIL, 2010), sendo alguns ensaios informativos, como aspecto e peso médio.

Aplicaram-se métodos descritos na monografia de comprimidos de diclofenaco de sódio das farmacopeia americana (United States Pharmacopoeia, 2018a) e os métodos gerais da brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

4.8.1. Peso médio

Para a avaliação do peso médio, tomou-se como base o método geral presente na farmacopeia brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

Foram testados 20 comprimidos. O limite de variação aceito para comprimidos com menos de 250 mg é de $\pm 7,5 \%$ e para comprimidos acima de 250 mg, $\pm 5,0 \%$, sendo tolerado apenas que dois comprimidos estejam fora do limite de variação (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

4.8.2. Dureza

O teste de dureza é um teste mecânico que avalia o grau de resistência do comprimido sob pressão, e é um parâmetro de qualidade informativo.

O teste foi conduzido com 10 comprimidos, e seu resultado de força deve ser expresso em Newtons (N) (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

4.8.3. Friabilidade

Assim como teste de dureza, a friabilidade é um teste mecânico, que tem como objetivo avaliar a abrasão do comprimido quando submetido a impacto.

Para este teste, foram utilizados 20 comprimidos. Uma vez que cada comprimido possui massa inferior a 0,65 g, os comprimidos foram pesados juntos e submetidos a um friabilômetro a 25 rpm por 4 minutos. Foram pesados, tendo como critério de perda de no máximo 1,5 % peso inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

4.8.4. Desintegração

O parâmetro de desintegração permite avaliar o tempo necessário para que o comprimido se desintegre.

Foram testadas seis unidades e os limites estão pré-estabelecidos no método geral da Farmacopeia Brasileira, podendo variar dependendo da característica do medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

No caso de comprimidos gastro-revestidos, é necessária uma pré-desintegração de 60 min em HCL 0,1N para desgastar o revestimento. Em seguida, submetê-lo a uma nova etapa usando como solução um tampão de pH 6,8 e tendo como critério de aceitação a desintegração em até 45 min nesta etapa (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

4.8.5. Teor

Empregou-se método analítico previamente desenvolvido e validado, avaliando em duplicata cada amostra dos laboratórios testados e tendo como critério de aceitação um DPR de 5% entre as duplicatas. O critério de aceitação para o teor, a concentração de diclofenaco sódico deve estar dentro da faixa de 90,0 % a 110,0 % da quantidade de diclofenaco sódico presente nos comprimidos conforme descrito na farmacopeia americana (United States Pharmacopoeia, 2018a).

4.8.6. Dissolução

No ensaio de dissolução, a metodologia foi seguida de acordo com monografia disposta na farmacopeia americana (United States Pharmacopoeia, 2018a), sendo desenvolvido em duas etapas. Os critérios de aceitação foram:

- Etapa Ácida: por se tratar de ensaio de equivalência farmacêutica foi aceito apenas o 1º estágio de dissolução, no qual é aceita uma perda de no máximo 10% do ativo, conforme descrito na farmacopeia (United States Pharmacopoeia, 2018b).
- Etapa básica: foi utilizado o mesmo critério em relação à aceitação de apenas o 1º estágio de dissolução, com critério de aceitação de no mínimo 75% + Q do ativo, onde Q = 5% (United States Pharmacopoeia, 2018b; United States Pharmacopoeia, 2018a).

4.8.7. Uniformidade de Conteúdo

A uniformidade de dose foi obtida por meio do ensaio de variação de peso, como descrito na Farmacopeia Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019). Esta etapa consistiu em pesar 10 comprimidos e, a partir dos pesos individuais e do valor de teor, calcular o valor para cada comprimido da seguinte forma:

$$\frac{P_i \times T}{P_m} = \% \text{ de diclofenaco sódico}$$

Onde:

P_i: peso individual;

T: teor de Diclofenaco Sódico em porcentagem (obtido no teste de teor);

P_m: peso médio dos comprimidos.

Critério de aceitação:

Com os resultados obtidos a partir da equação acima, determinar o Valor de aceitação (VA) conforme equação abaixo:

$$|M - X| + ks = VA$$

Onde:

X: Média dos valores de teor de diclofenaco sódico obtidos a partir dos pesos individuais;

M: valor de referência: Se $98,5\% \leq X \leq 101,5\% \rightarrow M = X$

Se $x < 98,5\% \rightarrow M = 98,5\%$

Se $x > 101,5\% \rightarrow M = 101,5\%$

k: constante de aceitabilidade: Se o número de unidades testadas é 10 $\rightarrow K = 2,4$

Se o número de unidades testadas é 30 $\rightarrow K = 2,0$

s: desvio padrão entre as 10 unidades testadas.

Sendo testadas apenas 10 unidades, o valor de aceitação deve ser ≤ 15 .

5. Resultados

5.1 Seletividade

5.1.1. Método de teor

As figuras 1 e 2 mostram os cromatogramas na faixa de 254 nm UV, utilizando os parâmetros cromatográficos referentes ao método de teor, sendo uma injeção de padrão de diclofenaco sódico contaminado com placebo de Biofenac® (Figura 1) e outra de padrão diclofenaco sódico (Figura 2) preparados nas condições do método de teor. Para melhor visualização do efeito da matriz, a Figura 3 mostra a sobreposição dos cromatogramas.

Figura 1: Cromatograma de seletividade do padrão de diclofenaco sódico contaminado com placebo de Biofenac®.

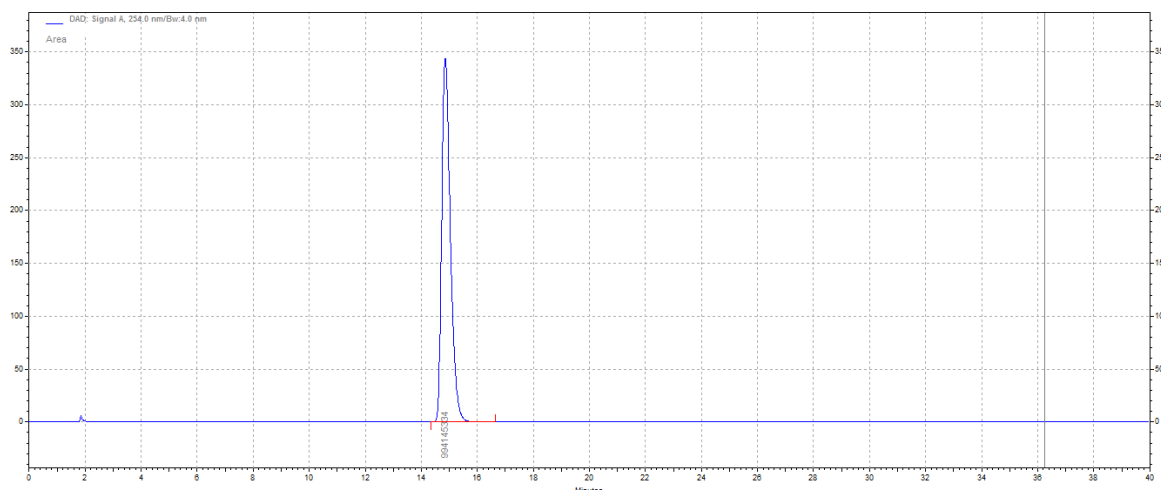


Figura 2: Cromatograma de seletividade do padrão de diclofenaco sódico.

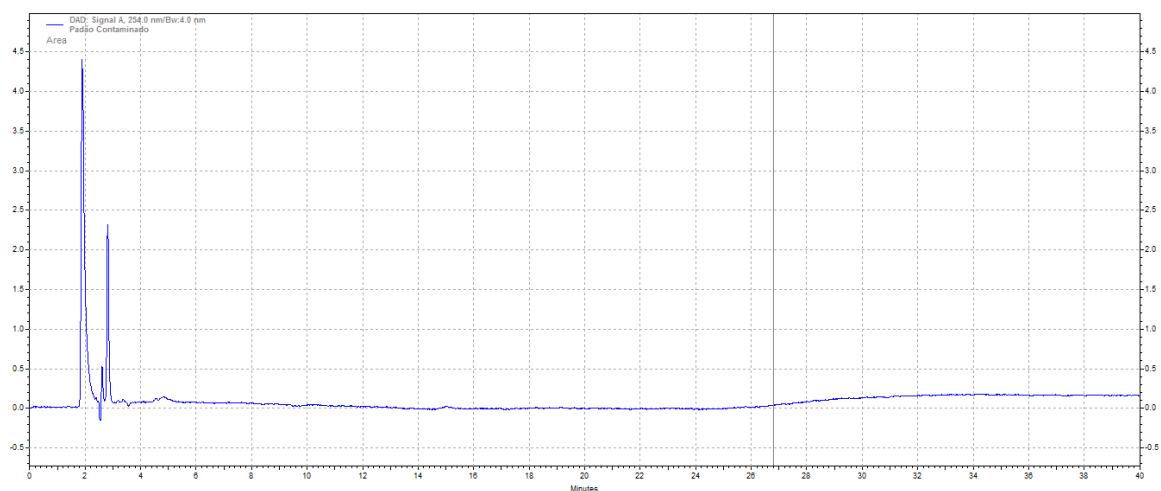
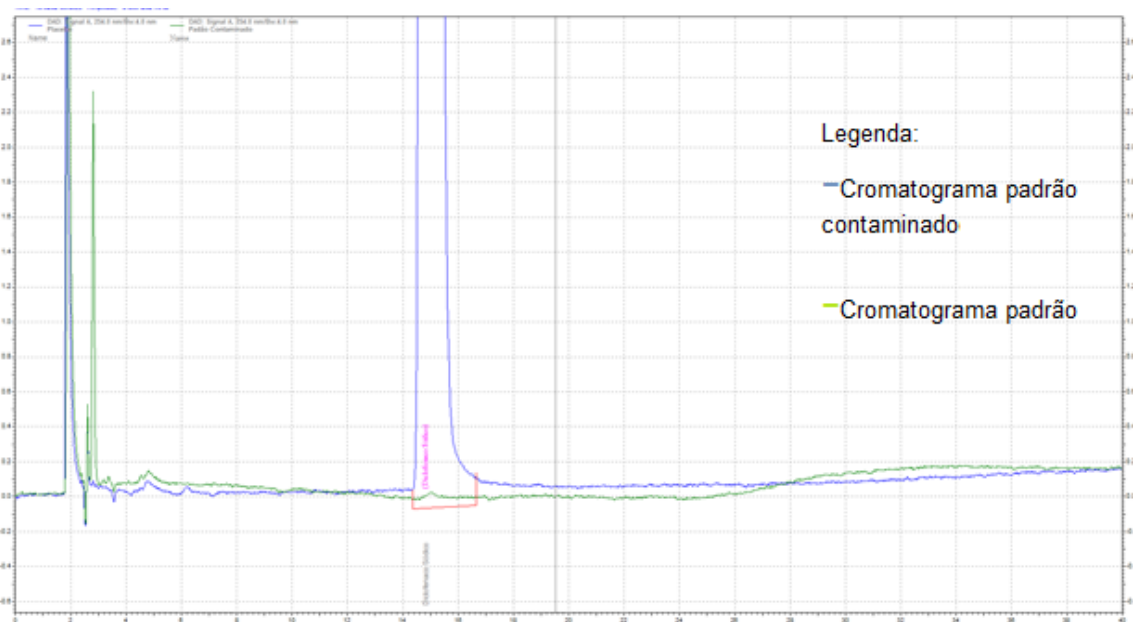


Figura 3: Sobreposição dos cromatogramas de seletividade: padrão contaminado e padrão de diclofenaco sódico.

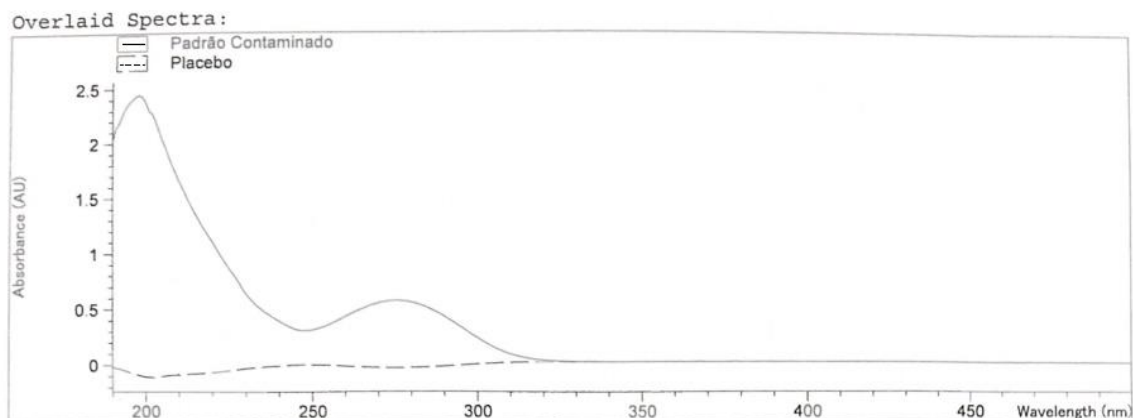


A sobreposição dos cromatogramas deixa evidente que o método se mostrou seletivo para identificação e quantificação de diclofenaco sódico.

5.1.2. Método de dissolução e gastro-resistência

O seguinte espectro de absorção foi obtido:

Figura 4: Espectro de absorção a 276 nm da seletividade da dissolução, das amostras de padrão contaminado e placebo de Biofenac®.



#	Name	Abs<276nm>	#	Name	Abs<276nm>
1	Padrão Contamina	0.57874	2	Placebo	-2.3838E-2

Os valores de absorvância e os espectros de absorção obtidos para a o padrão contaminado 0,57874 e para o placebo $-2,3838 \times 10^{-2}$ deixam evidente a seletividade do método em relação ao diclofenaco sódico.

5.2. Linearidade - Método de teor

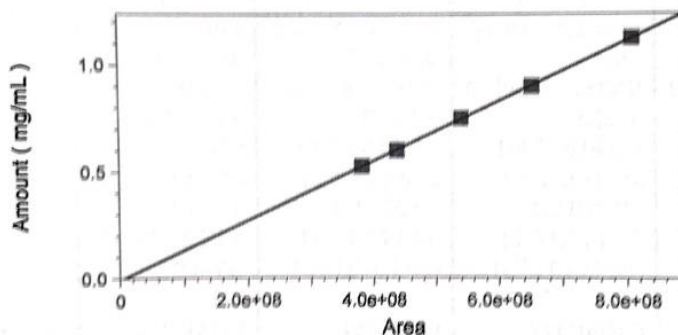
Com os resultados obtidos das cinco concentrações avaliadas na linearidade, foi construída uma curva de calibração (área do pico x concentração). A Tabela 2 e Figura 5 mostram os resultados obtidos na avaliação de linearidade:

Tabela 2: Resultados das concentrações de diclofenaco sódico obtidas para avaliação da linearidade.

Porcentagem	Concentração (mg/mL)	Área
70%	0,525 mg/mL	382979792
70%	0,525 mg/mL	381316660
70%	0,525 mg/mL	380605969
80%	0,600 mg/mL	437411189
80%	0,600 mg/mL	436346262
80%	0,600 mg/mL	439796556
100%	0,750 mg/mL	541509208
100%	0,750 mg/mL	541302209
100%	0,750 mg/mL	540085692
120%	0,900 mg/mL	649557029
120%	0,900 mg/mL	651691105
120%	0,900 mg/mL	659312405
150%	1,125 mg/mL	810897474
150%	1,125 mg/mL	811406045
150%	1,125 mg/mL	811080306

Figura 5: Gráfico da plotagem das áreas dos picos x concentração, para cinco diferentes concentrações na linearidade e bem como os parâmetros estatístico.

Diclofenaco Sódico (DAD: Signal A, 254.0 nm/Bw:4.0 nm)
 Average RF: 1.37930e-009 RF StDev: 7.20236e-012 RF %RSD: 0.522174
 Scaling: None LSQ Weighting: None Force Through Zero: Off
 Replicate Mode: Wt Average (Weight: 100)
 Fit Type: Linear
 $y = 1.39670e-009x - 0.00916073$
 Goodness of fit (r^2): 0.999851
 Peak: Diclofenaco Sódico -- ESTD -- DAD: Signal A, 254.0 nm/Bw:4.0 nm



5.3. Precisão

5.3.1. Método de teor

O A precisão do método, avaliada pelo DPR, foi de 0,21%, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Concentração (%) das amostras de Voltaren® testadas para precisão do teor.

Voltaren® - A1	102,610
Voltaren® - A2	102,794
Voltaren® - A3	102,711
Voltaren® - A4	102,414
Voltaren® - A5	102,304
Voltaren® - A6	102,291
Média	102,521
D. P.	0,214
DPR (%)	0,21

5.3.2. Método de dissolução e gastro-resistência

A precisão do método de gastro-reistência, foi avaliada pelo DP de 2,28% (tabela 4) e avaliação do método de dissolução se deu pelo DPR de 2,75% para etapa básica (Tabela 5).

Tabela 4: Precisão - etapa ácida.

Cubas:	Concentração (%):
Cuba -1	5,62
Cuba -2	2,77
Cuba -3	7,13
Cuba -4	1,08
Cuba -5	4,34
Cuba -6	2,13
Média	3,85
DP	2,28
DPR (%)	59,22

Tabela 5: Precisão - etapa básica.

Cubas:	Concentração (%):
Cuba -1	96,31
Cuba -2	93,93
Cuba -3	96,15
Cuba -4	96,90
Cuba -5	89,42
Cuba -6	94,32
Média	94,50
DP	2,75
DPR (%)	2,91

5.4. Exatidão

5.4.1. Método de teor

Os valores de recuperação obtidos após análise das três diferentes concentrações de padrão contaminado, são apresentados na Tabela 6

Tabela 6: Resultados de exatidão.

Concentração de diclofenaco sódico (%)							
Teórico	Experimental			Média (%)	Rec. Média (%)	DP Rec.	DPR (%) Rec.
80	82,43	82,26	82,28	82,32	102,90	0,12	0,14
100	101,37	101,64	101,38	101,46	101,46	0,16	0,15
120	122,60	122,29	121,96	122,28	101,90	0,27	0,22

5.4.2. Método de dissolução e gastro-resistência

Os valores de recuperação obtidos após análise, das três diferentes concentrações de padrão contaminada como placebo, tomando com base de 100% de diclofenaco dissolvidos, são apresentados na Tabela 7:

Tabela 7: Exatidão - método de dissolução e gastro-resistência.

Concentração de diclofenaco sódico (%)							
Teórico	Experimental			Média (%)	Rec. Média (%)	DP Rec.	DPR (%) Rec.
5	4,71	4,53	4,50	4,58	91,6	2,27	2,48
50	51,266	51,122	51,04	51,14	100,7	1,59	1,58
100	99,782	99,692	99,80	99,76	99,9	0,16	0,17

5.5. Faixa de Trabalho

5.5.1 Método de Teor

A partir dos resultados de linearidade, exatidão e preciso para o método de teor, pode se afirma que método é capaz de entregar resultados satisfatórios na faixa de 80% a 120% da contração de analito de trabalho (0,75 mg/ mL).

5.5.2 Método de dissolução e gastro-resistência

A partir dos resultados de exatidão e preciso para o método de dissolução e gastro-resistência, pode-se afirmar que o método é capaz de entregar resultados satisfatórios na faixa de 5% a 100% da contração de analito de trabalho (20,4 µg/mL).

5.6. Peso médio

Nas tabelas 7, 8, 9, 10 estão dispostos os resultados de peso médio dos comprimidos revestido 50 mg de diclofenaco sódico Voltaren® - Novartis International AG, Biofenac® - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, Sanofi Medley Farmacêutica Ltda e Laboratório Neo Química Com. E Ind. Ltda respectivamente.

Tabela 8: Peso médio: Voltaren® – 50 mg comp. revestido

Unidade testada	Peso médio	Varição do peso médio
1	217,9 mg	1,1%
2	211,9 mg	-1,7%
3	214,5 mg	-0,5%
4	207,9 mg	-3,5%
5	213,8 mg	-0,8%
6	216,1 mg	0,3%
7	214,3 mg	-0,6%
8	217,0 mg	0,7%
9	219,5 mg	1,9%
10	222,4 mg	3,2%
11	218,6 mg	1,4%
12	214,5 mg	-0,5%
13	212,7 mg	-1,3%
14	216,4 mg	0,4%
15	211,8 mg	-1,7%
16	218,5 mg	1,4%
17	213,4 mg	-1,0%
18	218,0 mg	1,2%
19	215,7 mg	0,1%
20	215,0 mg	-0,2%
Média	215,5 mg	

DP	3,25
DPR (%)	1,51

Tabela 9: Peso médio: Biofenac® – 50 mg comp. revestido

Unidade testada	Peso médio	Varição do peso médio
1	208,1 mg	2,9%
2	197,9 mg	-2,2%
3	198,2 mg	-2,0%
4	203,7 mg	0,7%
5	202,1 mg	-0,1%
6	197,9 mg	-2,2%
7	201,7 mg	-0,3%
8	198,6 mg	-1,8%
9	203,8 mg	0,7%
10	204,9 mg	1,3%
11	194,6 mg	-3,8%
12	208,2 mg	2,9%
13	204,1 mg	0,9%
14	203,7 mg	0,7%
15	211,5 mg	4,5%
16	203,6 mg	0,6%
17	199,5 mg	-1,4%
18	203,7 mg	0,7%
19	199,7 mg	-1,3%
20	200,7 mg	-0,8%
Média	202,3 mg	
DP	4,10	
DPR (%)	2,03	

Tabela 10: Peso médio: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda – 50 mg comp. revestido

Unidade testada	Peso médio	Varição do peso médio
1	284,1 mg	0,9%
2	276,4 mg	-1,9%
3	279,2 mg	-0,9%

4	284,0 mg	0,8%
5	282,2 mg	0,2%
6	282,9 mg	0,4%
7	278,7 mg	-1,1%
8	286,3 mg	1,6%
9	285,6 mg	1,4%
10	279,1 mg	-0,9%
11	282,8 mg	0,4%
12	283,2 mg	0,5%
13	284,4 mg	1,0%
14	279,3 mg	-0,8%
15	282,1 mg	0,2%
16	280,0 mg	-0,6%
17	281,3 mg	-0,1%
18	282,1 mg	0,2%
19	281,2 mg	-0,2%
20	278,6 mg	-1,1%
Média	281,7	
DP	2,61	
DPR (%)	0,92	

Tabela 11: Peso médio: Laboratório Neo Química Com. E Ind. Ltda.– 50 mg comp. revestido

Unidade testada	Peso médio	Variação do peso médio
1	204,1 mg	-1,3%
2	205,0 mg	-0,8%
3	205,2 mg	-0,7%
4	206,3 mg	-0,2%
5	210,3 mg	1,7%
6	209,8 mg	1,5%
7	208,8 mg	1,0%
8	203,1 mg	-1,8%
9	203,2 mg	-1,7%
10	206,3 mg	-0,2%
11	204,9 mg	-0,9%
12	208,2 mg	0,7%
13	204,0 mg	-1,3%
14	211,7 mg	2,4%
15	201,7 mg	-2,4%

16	209,3 mg	1,2%
17	208,4 mg	0,8%
18	206,7 mg	0,0%
19	211,6 mg	2,4%
20	205,8 mg	-0,4%
Média	206,7	
DP	2,92	
DPR (%)	1,41	

5.7. Dureza

Os valores obtidos no ensaio de dureza dos comprimidos revestidos de 50 mg de diclofenaco sódico dos 4 laboratórios estão descritos abaixo:

Tabela 12: Resultados de dureza em Newtons

Unidade testada	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
1	181,4	140,2	119,6	120,6
2	154,9	126,5	123,6	124,5
3	174,6	130,4	122,6	127,5
4	151,0	151,0	128,5	119,6
5	158,9	131,4	118,7	131,4
6	165,7	126,5	133,4	124,5
7	184,4	123,6	117,7	114,7
8	120,6	116,7	131,4	108,9
9	172,6	141,2	123,6	136,3
10	178,5	118,7	116,7	129,4
Média	164,3	130,6	123,6	123,8
DPR (%)	11,6	8,2	4,7	6,6

5.8. Friabilidade

Dez comprimidos de cada lote testado foram submetidos a este teste. Todos se comportaram dentro do parâmetro especificado de, no máximo, 1,5% de perda.

Tabela 13: Resultados de friabilidade em porcentagem (%)

Somatória dos comprimidos	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
Inicial	2377,0	2234,2	2815,5	2278,6
Final	2356,2	2222,0	2808,0	2270,0
Perda (%)	0,877	0,544	0,268	0,377

5.9. Desintegração

Todos os comprimidos resistiram à etapa ácida da desintegração. Os valores obtidos na etapa básica foram semelhantes entre si.

Tabela 14: Tempos de desintegração em minutos

Número de comprimidos testado	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
1	05:20	03:45	04:23	06:12
2	04:43	03:23	04:12	05:12
3	04:32	04:12	05:12	05:34
4	05:48	02:56	06:12	05:12
5	03:45	05:10	05:14	03:14
6	04:01	05:12	03:10	04:33
Média	04:41	04:06	04:43	04:59

5.10. Teor de Diclofenaco Sódico em comprimidos gastro-resistente

Os valores de teor de diclofenaco de sódio obtidos para os comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio produzidos foram Voltaren®, Biofenac®, Diclofenaco Sódico 50 mg - Sanofi Medley e Neo Química foram respectivamente: 103,133%, 102,355%, 101,075% e 100,074% e estão apresentados na tabela 15

Tabela 15: Teores de Diclofenaco Sódico em comp. de 50 mg gastro-resistentes.

Número de Repetições	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
1 (%)	102,663	102,940	100,839	102,113

2 (%)	103,603	101,770	101,321	98,035
Média (%)	103,133	102,355	101,075	100,074
Média(mg)	51,567	51,178	50,538	50,037
DP (%)	0,665	0,827	0,348	2,884
DPR (%)	0,64	0,81	0,34	2,88

5.11. Dissolução

A dissolução em ambas as etapas está dentro dos critérios de aprovação para os quatro produtos de acordo com a monografia disposta na USP para diclofenaco sódico com liberação retardada. Os valores de porcentagem dissolvida de diclofenaco de sódio a partir de comprimidos gastro-resistentes obtidos em cada etapa estão expostos nas Tabelas 16 e 17.

Tabela 16: Etapa Ácida – Dissolução em porcentagem (%)

Cuba	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
1	5,6191	1,3748	3,3015	0,9950
2	2,7699	1,7324	2,3796	1,5741
3	7,1293	4,4500	1,0719	1,6283
4	1,0772	3,6643	1,9137	1,756
5	4,3435	3,7661	6,764	1,6284
6	2,1338	0,3080	3,583	4,9286
Média	3,8455	2,5493	3,1690	2,0851
DP (%)	2,277	1,637	1,985	1,418
DPR (%)	59,22	64,23	62,65	68,03

Tabela 17: Etapa Básica – Dissolução em porcentagem (%)

Cuba	Voltaren®	Biofenac®	Medley	Neo química
1	96,3090	88,3820	87,2270	96,2370
2	93,9260	87,8270	88,1120	95,5640
3	96,1520	91,6370	89,5350	88,6850
4	96,8990	91,5730	86,4600	88,4940
5	89,4220	86,7720	88,7150	88,2370
6	94,3150	90,6540	90,7840	91,6210
Média	94,5038	89,4742	88,4722	91,4730

DP (%)	2,753	2,082	1,566	3,649
DPR (%)	2,91	2,33	1,77	3,99

5.12. Uniformidade de conteúdo

Os valores de teor de diclofenaco sódico em comprimidos gastro-resistêntes de 50 mg, são apresentados nas tabelas 18, 19, 20 e 21.

Tabela 18: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Voltaren®

Comprimido.	Teor (%)	Peso (mg)
1	104,282	217,9
2	101,410	211,9
3	102,654	214,5
4	99,496	207,9
5	102,319	213,8
6	103,420	216,1
7	102,559	214,3
8	103,851	217,0
9	105,047	219,5
10	106,435	222,4
Média de teor (X)	103,147	
DP (%)	1,941	
Valor de Aceitação (VA)	6,305	

Tabela 19: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Biofenac®

Número de Comp.	Teor (%)	Peso (mg)
1	105,290	208,1
2	100,129	197,9
3	100,281	198,2
4	103,063	203,7
5	102,254	202,1
6	100,129	197,9

7	102,051	201,7
8	100,483	198,6
9	103,114	203,8
10	103,670	204,9
Média de teor (X)	102,046	
DP (%)	1,773	
Valor de Aceitação (VA)	4,801	

Tabela 20: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Medley

Número de Comp.	Teor (%)	Peso (mg)
1	101,936	284,1
2	99,173	276,4
3	100,178	279,2
4	101,900	284,0
5	101,254	282,2
6	101,506	282,9
7	99,999	278,7
8	102,725	286,3
9	102,474	285,6
10	100,142	279,1
Média de teor (X)	101,129	
DP (%)	1,190	
Valor de Aceitação (VA)	2,856	

Tabela 21: Uniformidade de conteúdo por variação de peso - Neo química

Número de Comp.	Teor (%)	Peso (mg)
1	98,815	204,1
2	99,251	205,0
3	99,348	205,2
4	99,880	206,3
5	101,817	210,3
6	101,575	209,8
7	101,091	208,8

8	98,331	203,1
9	98,379	203,2
10	99,880	206,3
Média de teor (X)	99,837	
DP (%)	1,271	
Valor de Aceitação (VA)	3,050	

6. Discussão

O método analítico para quantificação de diclofenaco de sódio em comprimidos revestidos de teor de diclofenaco sódico comprimido revestido de 50 mg utilizando a técnica HPLC se mostrou válido, apresentando resultados de seletividade, linearidade, precisão e exatidão adequados.

Os cromatogramas da seletividade (figura 1, 2 e 3) mostram a eficácia do método cromatográfico na separação do pico de interesse, sem nenhum tipo de interferência da matriz ou do próprio diluente.

A linearidade do método de teor encontra-se entre o intervalo de 0,525 mg/mL e 1,125 mg/mL, de modo que o coeficiente de correlação (r) foi de, aproximadamente, 0,9999. Estes valores estão de acordo com a regulação vigente, estando o intervalo linear dentro da faixa de quantificação para teor de 80% (0,6 mg/mL) a 120% (0,9 mg/mL) em relação a concentração do padrão trabalho e o coeficiente de correlação acima de 0,990 (BRASIL, 2017).

No parâmetro de precisão do método de teor, foi obtido um desvio padrão relativo de 0,21%, o que representa um valor de incerteza pequeno, portanto, o método é preciso.

Na exatidão do método de teor, a recuperação foi de aproximadamente 102%. Apesar de apresentar um valor de erro de 2%, este valor não é tão relevante, uma vez que a especificação para teor é de 90% a 110% de diclofenaco sódico.

A faixa de trabalho para método de teor, obtida através dos parâmetros favoráveis de linearidade, precisão e exatidão, foi de 80% - 120% da concentração

de trabalho do método de teor (0,75mg/ ml), sendo ela aqueda para o fim do método analítico.

No método de dissolução, foram avaliados apenas a seletividade, precisão e exatidão por se tratar de um método disposto na USP, um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa (BRASIL, 2017).

A seletividade do método de dissolução está evidente na comparação dos espectros de absorção do padrão contaminado com placebo em relação ao placebo (figura 4). Não há interferência no comprimento de onda de absorção do diclofenaco.

Na precisão de cada método foram obtidos os valores de desvio padrão de 2,28%, com DPR de 59,22% na etapa ácida e de 2,91% na etapa básica. Na etapa ácida, os valores de desvio são relativamente altos, mas por se tratar de um método de dissolução, onde é avaliado somente um comprimido por cuba, a variação tende a ser maior. Além disso, o valor de aceitação foi de 10% conforme descrito na USP (United States Pharmacopoeia, 2018b). Já na etapa básica, o valor de DPR foi relativamente pequeno, mesmo havendo uma variabilidade de cada comprimido testado, além do valor amplo de especificação superior a 80% no 1º estágio (United States Pharmacopoeia, 2018b; United States Pharmacopoeia, 2018a).

O método apresentou resultados satisfatórios para exatidão. Foi obtida uma recuperação de 91% para concentrações na faixa da etapa ácida e de cerca de 100% na etapa básica. Estes valores são adequados para a finalidade do método.

A faixa de trabalho para método de dissolução e gastro-resistência, obtida através dos parâmetros, precisão e exatidão, foi de 5% - 100% da concentração de trabalho do método dissolução (20,4 µg/ ml), que se refere ao comprimido 100% dissolvido no fim da dissolução, sendo ela aqueda para o fim do método analítico

Em relação aos testes físicos realizados nos comprimidos revestido de diclofenaco sódico 50 mg Voltaren® - Novartis International AG, Biofenac® - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, Diclofenaco Sódico 50 mg - Sanofi Medley Farmacêutica Ltda e Diclofenaco Sódico 50 mg - Laboratório Neo Química Com. E Ind. Ltda , os resultados de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração estão

de acordo com os métodos gerais descritos na farmacopeia brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

Os resultados de teor de diclofenaco sódico Voltaren®, Biofenac®, Medley e Neo química apresentaram uma pequena variação nas duplicatas, e os valores encontravam-se dentro da faixa especificada em sua monografia. Além disso, os equivalentes farmacêuticos testados apresentaram uma variação abaixo de 5% de 5% de teor em relação à referência (Biofenac® - 0,778%. Medley – 2,058%, Neo química 2,393%), valor que é recomendado para um equivalente testado (BRASIL, 2010).

No ensaio de dissolução, os resultados foram obtidos em um único estágio de dissolução. Na etapa ácida, não houve perdas maiores que 10%, enquanto na etapa básica, não houve valores menores que 80% (United States Pharmacopoeia, 2018a).

Por fim, a uniformidade de dose por variação de peso para todos os quatro laboratórios testados apresentou valor de aceitação abaixo de 15 para 10 unidades testadas. Portanto, os comprimidos revestidos de diclofenaco sódico 50 mg dos quatro laboratórios apresentam conteúdo uniforme (MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, 2019).

7. Conclusão

A partir dos resultados apresentado conclui-se que:

- Os métodos utilizados para os ensaios de dissolução e teor dos mde diclofenaco sódico comprimido revestido de liberação retardada se mostraram válidos para a finalidade do estudo;

- É possível afirmar que os comprimidos revestidos de diclofenaco sódico de 50 mg, Biofenac® - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, Sanofi Medley Farmacêutica Ltda e Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda são equivalentes farmacêuticos do seu referência Voltaren® - Novartis International AG.
- Por fim, os lotes analisados dos quatros laboratórios atingem aos requisitos de qualidade para estarem disponíveis em nosso mercado.

8. Referências Bibliográficas

1. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson G. Rang & Dale. Farmacologia. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.322 p
2. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Resolução RDC n. 58, 10 outo 2014. **Diário Oficial da União**, Brasília (2014 out. 10).
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Resolução RDC n. 31, 11 agosto 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília (2010 ago. 12).
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Resolução RDC n. 37, 3 agosto 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília (2011 ago. 11).
5. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Resolução RDC n. 17, 2 março 2007b. **Diário Oficial da União**, Brasília (2007 mar. 07).

6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos**. *Resolução RDC n. 16*, 2 março 2007a. Diário Oficial da União, Brasília (2007 mar. 05).
7. AGUIAR, G. et al. Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 4, p. 451–458, 2005.
8. ARAÚJO, L. U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil : panorama histórico e legislação. v. 28, n. 5, p. 480–492, 2010.
9. ARAÚJO ROLIM, L. et al. Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica Coating applications of solid pharmaceutical forms in pharmaceutical industry. **Rev. Bras. Farm. Rev. Bras. Farm**, v. 90, n. 903, p. 224–230, 2009.
10. ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saude Publica**, v. 50, n. supl 2, p. 1–11, 2016.
11. BENET, L. Z. Understanding bioequivalence testing. **Transplantation Proceedings**, v. 31, n. 3 SUPPL. 1, p. 9–11, 1999.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, A. N. DE V. S.-A. Farmacopeia Brasileira, 6^a edição. **Farmacopeia Brasileira, 6^a edição**, v. 1, p. 60–61, 2019.

13. SCHOLER, D. W. et al. Pharmacology of diclofenac sodium. **The American Journal of Medicine**, v. 80, n. 4 SUPPL. 2, p. 34–38, 1986.
14. STORPIRTIS, S. et al. Biopharmaceutical considerations in the manufacturing of generic drug products: Aspects related to drug dissolution and absorption. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 1–16, 1999.
15. YAZDANPANA, Y.; SCHWARZINGER, M. Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 46, n. 2, p. 67–71, 2016.
16. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Resolução RDC n. 166, 25 julho 2017. **Diário Oficial da União**, Brasília (2017 jul. 25).
17. UNITED States Pharmacopoeia 38 ed vol 3. Rockville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2018a. p. 3088-3089.
18. UNITED States Pharmacopoeia 38 ed vol 1. Rockville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 2018b. p. 710-711
19. KARLA, A. et al. A IMPORTÂNCIA DA INTERCAMBIALIDADE E DOS THE IMPORTANCE OF INTERCAMBIALITY AND GENERIC AND SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS. v. 02, p. 8–21, 2019.

20. ANVISA. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58 / 2014. **Portal Anvisa.**

Disponível

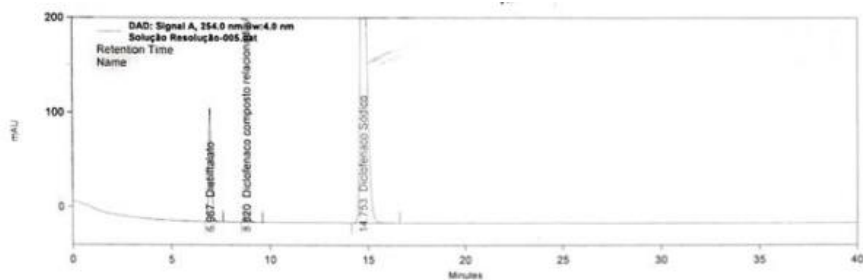
em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>. Acesso em: 20/05/2020

21. ANVISA. Medicamentos Genéricos Registrados Por ordem alfabética do nome do medicamento de referência. **Portal Anvisa.** Disponível em: <

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.2+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+refer%C3%Aancia+27-08-2019/e1b3712f-5282-4e8c-b96d-2da759708735>>. Acesso em: 20/05/2020

9. Anexos

Anexo 1: Avaliação do padrão resolução do sistema cromatográfico



DAD:
 Signal A,
 254.0
 nm/Bw:4.0
 nm Results

Nome	TR	Área	FR Médio	Resultado	% Área	Relative RT	Resolution (USP)
Dietilftalato	6.97	154648392	0.00000	0.00000	12.75170	0.725	0.00000
Diclofenaco composto relacionado	8.82	17563094	0.00000	0.00000	1.44818	1.000	6.50234
A Diclofenaco Sódico	14.75	1040555653	0.00000	191.68497	85.80012	0.000	13.43101

Rem

São Paulo, 26 de junho de 2020

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Valentim".

São Paulo, 26 de junho de 2020