

## **INVESTIGAÇÃO DA CINÉTICA DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE BESILATO DE ANLODIPINO COMERCIALIZADOS EM SALVADOR/BA, EMPREGANDO PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL FATORIAL**

Fernanda de S. Dias<sup>1\*</sup>, Gilmar A. C. Teles Júnior<sup>1</sup>, João L. S. de Oliveira<sup>1</sup>, Desirée A. Bonfim<sup>1</sup>, Jéssica A. Santos<sup>1</sup>, Laura B. S. Souza<sup>1</sup>, Anderson S. de Oliveira<sup>2</sup> e Aníbal de F. Santos Júnior<sup>3</sup>

1. Estudante da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Departamento de Ciências da Vida – Farmácia.
2. Estudante da UNEB, Departamento de Ciências Exatas e da Terra – Mestrado de Química.
3. Professor e pesquisador da UNEB, Departamento de Ciências da Vida – Farmácia/Orientador.

### **Resumo**

O besilato de anlodipino é um bloqueador dos canais de cálcio utilizado para hipertensão arterial e angina. Para o controle de qualidade dessa forma farmacêutica foram realizados testes como: uniformidade de peso, friabilidade, desintegração e ensaios de dissolução nas três especialidades (referência, genérico e similar). Os ensaios de dissolução foram baseados em planejamento experimental fatorial para determinação das condições das variáveis desse teste e os parâmetros de aceitação de acordo com a Farmacopeia Americana (2018). Demais testes seguiram condições e parâmetros da Farmacopeia Brasileira (2019). Foram avaliadas as propriedades organolépticas e os excipientes presentes na bula (funções farmacotécnicas). A eficiência de dissolução (parâmetro de avaliação da equivalência farmacêutica) foram calculados a partir dos perfis de dissolução. Por fim, foi realizado um estudo da influência do pH no perfil de dissolução do besilato de anlodipino genérico.

**Palavras-chave:** formas farmacêuticas sólidas orais; controle de qualidade; UV-Vis.

**Apoio financeiro:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**Trabalho selecionado para a JNIC:** UNEB

### **Introdução**

A hipertensão arterial ou pressão alta é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Ela acontece quando os valores das pressões máxima e mínima são iguais ou ultrapassam os 140/90 mmHg (ou 14 por 9). A pressão alta faz com que o coração tenha que exercer um esforço maior do que o normal para fazer com que o sangue seja distribuído corretamente no corpo. A pressão alta é um dos principais fatores de risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral, enfarte, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca (BRASIL, 2019).

Sendo assim, fármacos vasodilatadores, a exemplo do besilato de anlodipino, são utilizados na prevenção e tratamento de cardiopatias. O anlodipino é um diidropiridino de terceira geração que age bloqueando os canais de cálcio com longo tempo de ação usado para redução da pressão arterial e a resistência do sistema cardiovascular, sendo assim, amplamente utilizado para hipertensão e angina (Rabhiet al, 2019).

Portanto, ao se considerar a complexidade da produção de uma forma farmacêutica, faz-se, então, necessário a realização de testes físicos e físico-químicos, contidos nas Farmacopeias e resoluções específicas, para a garantia da qualidade das formas farmacêuticas e seus efeitos terapêuticos adequados. Destes ensaios,

destacam-se: uniformidade de peso, friabilidade, desintegração, dissolução e análise do perfil de dissolução, com quantificação do princípio ativo (ALDERBORN, 2005).

Partindo dessas características, os estudos de equivalência farmacêutica que possibilitam a comparação química e físico-química dos produtos de diferentes especialidades são de grande importância. Portanto, a análise do perfil de dissolução torna-se fundamental, pois o mesmo tende a fornecer informações acerca da biodisponibilidade *in vitro*, parâmetro este, de suma importância para que o fármaco tenha a esperada atividade terapêutica.

Dessa forma objetiva-se avaliar a cinética de dissolução de comprimidos comercializados em Salvador-BA e desenvolver condições a serem utilizadas no teste de dissolução do fármaco em comprimidos.

## Metodologia

Foram utilizados, nesse estudo, amostras de comprimidos de Anlodipino 5 mg, adquiridos em drogarias localizadas em Salvador-BA sendo eles das três especialidades: referência, genérico e similar. O ácido clorídrico 0,1 mol L<sup>-1</sup> (v v<sup>-1</sup>) fosfato de potássio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), fosfato dibásico (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), cloreto de sódio (NaCl) e água destilada como reagentes de grau analítico. O padrão secundário do fármaco, anlodipino foi adquirido em uma farmácia magistral. Os ensaios de uniformidade de peso, friabilidade, desintegração empregados seguiram os procedimentos e parâmetros de aceitação estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010). O teste e o perfil de dissolução foram empregados baseados em planejamento experimental fatorial para determinação das condições das variáveis desse teste e os parâmetros de aceitação de acordo com a Farmacopeia Americana (2018). Foram avaliadas as propriedades organolépticas e realizado a análise dos excipientes através da leitura da bula e caracterização das suas funções nas três especialidades farmacêuticas de Anlodipino. A partir dos perfis de dissolução foram calculados a eficiência de dissolução (ED) que é um parâmetro na avaliação de equivalência farmacêutica. E para complementar o estudo do perfil de dissolução foram realizados testes perante a influência do pH na solubilidade do besilato de anlodipino genérico.

## Resultados e Discussão

Na análise das características organolépticas, não foram observadas alterações referentes ao aspecto, cor e odor das amostras de comprimidos de besilato de anlodipino analisadas. Na análise da função dos excipientes utilizados para cada medicamento e especialidade foi possível observar uma diferença dos excipientes da apresentação referência em relação ao similar e genérico. Sendo o estearato de magnésio que tem a função de lubrificante e a celulose microcristalina que tem a função de desagregante são os únicos excipientes presentes nas três especialidades. O peso médio é um ensaio que permite prever, de forma indireta, a uniformidade da dose. As massas dos comprimidos de anlodipino se encontraram dentro dos valores preconizados pela farmacopeia brasileira (2010) que possibilita a variação de  $\pm 10\%$  para comprimidos abaixo de 250 mg. Sendo encontradas variações de no máximo 2,02%. A friabilidade é a tendência de um comprimido perder partículas de sua composição como resultado da abrasão e choque mecânico. Os resultados encontrados estão dentro dos valores estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) que é uma perda de massa até  $\pm 1,5\%$ . A desintegração é um teste de qualidade que visa avaliar o tempo em que um comprimido se desintegra em fragmentos menores. Os resultados dos comprimidos de anlodipino se enquadram no tempo máximo permitido de 30 minutos estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010).

Os testes de dissolução executados a partir do planejamento fatorial 2<sup>3</sup>, o qual mostrou que nenhuma das

variáveis em estudo são significativas, pois  $p > 0,05$ .

Considerando o princípio da química verde e a redução de impactos ambientais, as condições mínimas (HCl 0,001 mol l<sup>-1</sup>; 500 mL e 50 rpm) foram estabelecidas para o teste de dissolução, bem como para traçar o perfil de dissolução do besilato de anlodipino. A farmacopeia americana (USP41) preconiza que não menos de 75% do fármaco besilato de anlodipino 5mg seja liberado em 30 minutos. No teste de dissolução observou-se que no tempo de 30 minutos o besilato de anlodipino 5mg (referência, genérico e similar) tiveram liberação de fármaco de 115,0%, 97,2% e 91,7%, respectivamente. Com isso, as três especialidades (referência, genérico e similar) podem ser consideradas bioequivalentes. A eficiência de dissolução (ED) que é um parâmetro que determina a quantidade real de fármaco dissolvido no meio de dissolução possibilita uma maior pressuposição a resultados encontrados *in vivos*. Os resultados de ED para os medicamentos de referência, genérico e similar foram respectivamente 73,64%, 61,34% e 59,14%. A influência do pH na dissolução do besilato de anlodipino demonstra uma melhor liberação do fármaco em meio ácido e com o aumento do pH essa liberação é mais lenta, ou seja, tem uma menor solubilidade.

## Conclusões

O besilato de anlodipino é medicamento amplamente utilizado no Brasil para hipertensão arterial e angina. Os testes de uniformidade de peso, desintegração e dissolução estão conforme preconizados pela farmacopeia brasileira (2010) e farmacopeia americana (2018) conferindo a possibilidade de intercambialidade entre os medicamentos de referência, genérico e similar. Sendo a sustentabilidade de interesse global, o planejamento fatorial desenvolvido viabilizou a redução de resíduos gerados e, com isso, os testes propostos seguiram os princípios da química verde. Ademais, como não constam metodologias para ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais contendo besilato de anlodipino, na Farmacopeia Brasileira (2019), este trabalho mostrou-se relevante para desenvolver e validar metodologia para a dissolução de comprimidos contendo esse medicamento. O método proposto mostrou-se linear, com precisão e exatidão adequadas, contribuindo, portanto para o controle de qualidade de medicamentos e para a Farmacopeia Brasileira.

## Referências bibliográficas

1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão (pressão alta): o que é, causas, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/hipertensao>> Acesso em: ago. 2019.
2. S. Rabhi, H. Belkacemi, M. Bououdina, A. Kerrami, L. A. Brahem, E. Sakher, 3. Effect of Ag doping of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on anatase-rutile phase transformation and excellent photodegradation of amlodipine besylate, **Materials Letters**. 236 (2019) 640–643.
4. ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, Michael E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
5. FARMACOPÉIA Brasileira. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
6. The United States Pharmacopeial Convention – USP 41, 2018.
7. WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 8, p. 143-144.
8. PEIXOTO, M. M; SANTOS JÚNIOR A. F; ALVES SANTOS, C. A; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – Bahia. Revista Infarma. v.16, p. 13-14, 2005.
9. Prista, L. N.; Alves, A. C.; Morgado, R. M. R.; Tecnologia Farmacêutica v. 1, 5ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2009, p. 2142.

10. OSEI-YEBOAH, F; SUN, C. C. Validation and applications of an expedited tablet friability method. **International Journal of Pharmaceutics**. Volume 484, n. 1–2, p. 146-155. 2015.