



Avaliação dos Perfis de Dissolução do Cefadroxil a partir de Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata

Eunice K. KANO ^{1*}, Kyung H. CHANG ¹, Clarice M.B. ROLIM ², Eunice E.KOONO ¹,
Eder M.BENASSI ¹, Valentina PORTA ¹ & Cristina H.R. SERRA ¹

¹ Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Av. Professor Lineu Prestes, 580 Bloco 15 - CEP 05389-970 Cidade Universitária. São Paulo - SP - Brasil

² Departamento de Farmácia Industrial, Universidade Federal de Santa Maria. Faixa Camobi, Km. 9, Campus Universitário, Caixa Postal No. 248, 97.100 Santa Maria, RGS, Brasil

RESUMO. A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, da dissolução ou solubilização do mesmo em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Portanto, a dissolução *in vitro* é fundamental para prever o desempenho *in vivo* de formulações sólidas de uso oral. Foram avaliadas no presente estudo duas especialidades farmacêuticas (R e T) em dois diferentes lotes (R1, R2, T1 e T2) contendo cefadroxil. A partir dos perfis de dissolução foram determinados os modelos cinéticos de liberação de cefadroxil, a constante de velocidade de dissolução (k), meia-vida de dissolução (t_{50%}), o tempo para dissolver 85% de cefadroxil contido na formulação (t_{85%}), a quantidade de cefadroxil dissolvido em 30 min (Q30) e eficiência de dissolução (ED%). Em relação aos resultados observou-se que todos os produtos apresentaram cinética de primeira ordem. Os parâmetros cinéticos avaliados apontaram para um melhor desempenho dos produtos R1 e T2.

SUMMARY. "Evaluation of the Dissolution Profiles of the Cefadroxil from Immediate Release Solid Dosage Forms". The process of drug absorption from solid dosage forms following oral administration depends on drug delivery from dosage form, its dissolution in physiological conditions and permeability through gastrointestinal membrane. Therefore, *in vitro* dissolution is very important to predict the *in vivo* performance of a drug contained in a solid dosage form. The present study reports the dissolution kinetics and dissolution efficacy tests of two brands (R and T) in four batches (R1, R2, T1 and T2) containing cefadroxil. Through the dissolution profiles it was determined the kinetic models of cefadroxil release, dissolution rate constant (k), time to promote the dissolution of 50% of the drug in the pharmaceutical dosage form (t_{50%}), the percentage of cefadroxil dissolved at 30 min (Q30) and the efficiency of dissolution (ED%). According to the results it was verified that all the products showed first order dissolution kinetic and the other kinetic parameters evaluated showed better performance to R1 and T2.

INTRODUÇÃO

A extensão de absorção do fármaco depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, ou seja, pode-se estabelecer uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico, uma vez que, para difundir-se em líquidos do trato gastrointestinal e atravessar as membranas biológicas, o fármaco deve apresentar-se dissolvido ¹. Assim, a dissolução *in vitro* é uma etapa relevante para prever o desempenho *in vivo* do produto farmacêutico ².

Dentro deste conceito, o ensaio de dissolução é um requisito considerado fundamental na indústria farmacêutica para assegurar a qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso

oral. É utilizado para garantir a qualidade lote-a-lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento mesmo após determinadas modificações. Além disso, permite a otimização das mesmas na fase de desenvolvimento, estudos de estabilidade, monitoramento dos processos de fabricação, bem como o estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* ³⁻⁵.

Três categorias de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação imediata podem ser descritas - dissolução de ponto único, dissolução de dois pontos e perfil de dissolução.

O ensaio de dissolução de um único ponto

PALAVRAS CHAVE: Cefadroxil, Cinética de dissolução, Eficiência de dissolução, Perfil de dissolução.

KEY WORDS: Cefadroxil, Dissolution kinetic, Efficiency of dissolution, Dissolution profile.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: ekano@usp.br

corresponde a um teste de controle de qualidade de rotina para medicamentos contendo fármacos altamente solúveis. Para medicamentos com fármacos altamente solúveis que apresentam dissolução rápida, um teste de dissolução de um único ponto (60 min ou menos) que demonstre dissolução de, no mínimo, 85% é suficiente para controle da uniformidade lote-a-lote ^{3,6}.

O ensaio de dissolução de dois pontos é empregado para caracterizar a qualidade do medicamento e como um teste de controle de qualidade de rotina para certos tipos de medicamentos (por exemplo, fármacos pouco solúveis em água). Medicamentos contendo fármacos pouco solúveis em água, que se dissolvem lentamente, recomenda-se um ensaio de dissolução de dois pontos, ou seja, um a 15 min e outro a 30, 45 ou 60 min, para assegurar 85% de dissolução, ou um perfil de dissolução ^{3,6}.

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e é aplicado para avaliar e comparar a cinética de dissolução de produtos farmacêuticos. A determinação da cinética de dissolução permite melhores conclusões a respeito do processo de dissolução de uma formulação por descrever a velocidade deste processo e os pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução. Vários parâmetros cinéticos podem ser descritos a partir desta relação, tais como: constante de velocidade de dissolução (k), meia vida de dissolução ($t_{50\%}$), quantidade dissolvida em determinado tempo (Q_t), e eficiência de dissolução (ED%). Assim, a avaliação do perfil de dissolução é fundamental para descrever as características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinadas formulações ^{2,7}.

Assim, embora afirmações definitivas a cerca da absorção de fármacos só possa ser feita a partir de um estudo clínico, a avaliação do perfil de dissolução representa uma técnica relativamente rápida e de baixo custo para prever o desempenho *in vivo* de um produto farmacêutico ⁸.

O cefadroxil é uma cefalosporina semi-sintética de primeira geração, similar a cefalexina e cefradina em estrutura e espectro de atividade antibacteriana, mas possui propriedades farmacocinéticas diferenciadas. É obtido a partir de uma alteração química da molécula de cefalexina, na qual a inserção de um grupo hidroxila na posição "para" do anel aromático da cefalexina origina o cefadroxil (Fig. 1). Possui uma cadeia lateral de fenil-glicina que é responsável pela excelente absorção oral ^{9,10}.

Dentro desse contexto, o presente trabalho teve por objetivo comparar os perfis de disso-

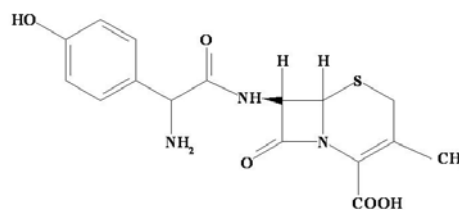


Figura 1. Estrutura química do cefadroxil.

lução de formulações contendo cefadroxil obtidos a partir de produtos distintos, sob a forma de cápsulas de liberação convencional, utilizando estudos de cinética de dissolução e eficiência de dissolução.

MATERIAL E MÉTODOS

Substância química de referência

Todas as análises foram realizadas utilizando-se padrão secundário de cefadroxil monohidratado lote 1017090609, teor de pureza 92,97%, fornecido por Ribbon Pharmaceutical and Chemical Products.

Amostras

Foram avaliados dois diferentes lotes contendo cefadroxil provenientes de dois laboratórios farmacêuticos distintos. As amostras foram designadas de produto referência R1 (lote 135134) e R2 (lote 135133) do laboratório Bristol-Myers Squibb Brasil, e produto teste T1 (lote 00/4393) e T2 (lote 00/3559) do Laboratório EMS Indústria Farmacêutica LTDA.

Validação do método espectrofotométrico para quantificação de cefadroxil

A validação da metodologia analítica, através de estudos experimentais, deve garantir que o método analítico empregado atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a qualidade e a confiabilidade dos resultados. A validação da metodologia foi realizada conforme os critérios estabelecidos pela Resolução no. 899 e Farmacopéia Americana através da determinação dos parâmetros: especificidade, limite de quantificação, linearidade, exatidão e precisão ^{11,12}.

Especificidade

A especificidade da metodologia foi avaliada através da análise dos espectros de absorção das cápsulas vazias após diluição em 900 mL de água degaseificada (volume de meio utilizado na análise do perfil de dissolução). Foi verificada a existência ou não de interferência com o cefadroxil no comprimento de onda utilizado no método de quantificação (263 nm).

Limite de quantificação

O limite de quantificação (LQ) foi determinado pela equação [1]:

$$LQ = \frac{DP \times 10}{IC} \quad \text{Eq. [1]}$$

em que DP = desvio-padrão da resposta de concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação e IC = é a inclinação da curva de calibração.

Linearidade

Esse parâmetro foi determinado por meio da construção de cinco retas de calibração com soluções-padrão de cefadroxil em concentrações que variaram 0,2 µg/mL a 100,0 µg/mL. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados.

Exatidão

A exatidão, expressa em termos de porcentagem de recuperação, foi determinada avaliando-se a concentração de cefadroxil final após a adição de quantidades crescentes de solução-padrão de cefadroxil às soluções-amostra, preparadas com o produto em estudo. A porcentagem recuperada foi determinada comparando-se os valores obtidos na análise das soluções-amostra, anterior e posterior à adição de concentração conhecida de padrão.

Precisão

Esse parâmetro foi avaliado a partir da análise de três diferentes concentrações, compreendidas na faixa da linearidade, em réplicas de cinco. Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação dos resultados destas análises.

Teste de dissolução de cápsulas contendo cefadroxil

Para análise do teste de dissolução de cápsulas contendo cefadroxil foi utilizado o equipamento de dissolução Vankel, modelo VK 7010, equipado com seis cubas e espectrofotômetro Vankel, modelo Cary 50 UV Vis, sob as seguintes condições: aparato 1 (cesto); 900 mL de água degaseificada, obtida por aquecimento a 42 °C e filtração a vácuo por membrana com 47 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm; rotação de 100 rpm; e temperatura de 37 °C ± 0,5 °C ¹².

Amostras de 10 mL foram retiradas da cuba de dissolução ao final de 30 min e filtradas por unidades filtrantes Full Flow™, com poro de 35 µm. A quantificação de cefadroxil no meio de dissolução foi realizada diluindo-se adequadamente estas amostras filtradas com água desmi-

neralizada para posterior leitura em espectrofotômetro a 263 nm.

Perfil de dissolução de cápsulas contendo cefadroxil

O perfil de dissolução, determinado para avaliação da cinética de dissolução, foi realizado avaliando-se seis cápsulas de cada lote para ambos os fabricantes utilizando-se as mesmas condições empregadas para o teste de dissolução descritas anteriormente. Coletaram-se amostras de 10 mL nos intervalos de tempos: 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40 e 50 min.

Após filtração das amostras por unidades filtrantes Full Flow™, com poro de 35 µm, procedeu-se a quantificação de cefadroxil no meio de dissolução através de diluições adequadas e leitura espectrofotométrica a 263 nm.

Avaliação da cinética de dissolução de cápsulas contendo cefadroxil

Os seguintes modelos foram aplicados para o estudo da cinética de dissolução:

Ordem zero

Foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo (t) *versus* quantidade total de cefadroxil (Qt) subtraída da quantidade dissolvida de cefadroxil (Qdis).

Primeira Ordem

Foram traçados, para cada produto, gráficos de tempo (t) *versus* logaritmo neperiano (ln) da porcentagem de cefadroxil não dissolvido. Este modelo foi aplicado através do método descrito por El Yazigi ¹³, que consiste em método gráfico simples para análise da desintegração e dissolução de cápsulas e comprimidos a partir de dados de quantidade dissolvida (%) em função do tempo. Este método permite estimar as constantes de desintegração e dissolução, através da equação [2]:

$$100 - f_s \frac{100 \times kd \times e^{-ksxt}}{kd - ks} - \frac{100 \times ks \times e^{-ksxt}}{kd - ks} \quad \text{Eq. [2]}$$

no qual f_s = quantidade dissolvida de cefadroxil acumulada (%) no tempo t ; kd = constante de velocidade de desintegração; ks = constante de velocidade de dissolução

A desintegração das cápsulas contendo cefadroxil foi bastante rápida em todos os produtos analisados, permitindo uma simplificação do método, ou seja, pode-se considerar que kd tende ao infinito ($kd \rightarrow \infty$). Assim a equação pode ser simplificada a (equação [3]):

$$100 - f_s = 100 \times e^{-ksxt} \quad \text{Eq. [3]}$$

Uma reta com inclinação equivalente a $-k$ pode ser obtida com a construção do gráfico “logaritmo neperiano (ln) da quantidade de fármaco não dissolvida (%) versus tempo”. Outros parâmetros relativos à cinética de dissolução como meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) e tempo médio para dissolução de 85% do fármaco presente nas cápsulas ($t_{85\%}$) também foram determinados.

A meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) foi calculada após obtenção dos valores de k correspondentes, empregando-se as fórmulas, de acordo com a cinética do processo de dissolução. Desta forma, os valores de k podem ser calculados pela equação [4] quando a cinética é de primeira ordem, e pela equação [5] quando a cinética é de zero ordem:

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{k} \quad \text{Eq. [4]} \quad \frac{Q_{\infty}}{2 \times k_0} \quad \text{Eq. [5]}$$

no qual: k = constante de velocidade de dissolução de primeira ordem; t = tempo (min); Q_{∞} = quantidade total dissolvida; k_0 = constante de velocidade de dissolução de zero ordem.

A eficiência de dissolução (ED%) foi calculada a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido versus tempo (perfil de dissolução). Obtendo-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico (superfície), a ED foi calculada pela razão entre estes dois parâmetros e expressa em porcentagem ¹⁴.

Considerando-se apenas os pontos ascendentes do perfil de dissolução selecionou-se o modelo cinético mais adequado após a análise de regressão, avaliando-se o parâmetro de coeficiente de correlação (r). Para avaliação da efi-

Parâmetro da validação	Metodologia espectrofotométrica
Especificidade	Ausência de interferentes
Limite de quantificação	0,2 µg/mL
Linearidade	0,2 µg/mL a 100 µg/mL, $r^2 = 0,9999$
Exatidão	99,40 % a 101,53 %
Precisão	0,50 % a 1,24 %

Tabela 1. Resultados da validação do método espectrofotométrico para quantificação de cefadroxil em meio de dissolução para estudo da cinética de dissolução.

ciência de dissolução (ED%) considerou-se o parâmetro da significância da correlação (p).

RESULTADOS

A validação do método espectrofotométrico para quantificação de cefadroxil em meio de dissolução para estudo da cinética de dissolução apresentou resultados dentro das especificações exigidas. A Tabela 1 apresenta os resultados da validação do método espectrofotométrico para quantificação de cefadroxil.

O teste de dissolução para os quatro lotes avaliados cumpriram com as especificações farmacopeicas ¹².

Os perfis de dissolução foram obtidos através de coletas seriadas em intervalos de tempo pré-determinados. Os resultados desta análise para os produtos referência (R1 e R2) são apresentados na Tabela 2.

A Tabela 3 apresenta os resultados dos produtos teste (T1 e T2). O comportamento de dis-

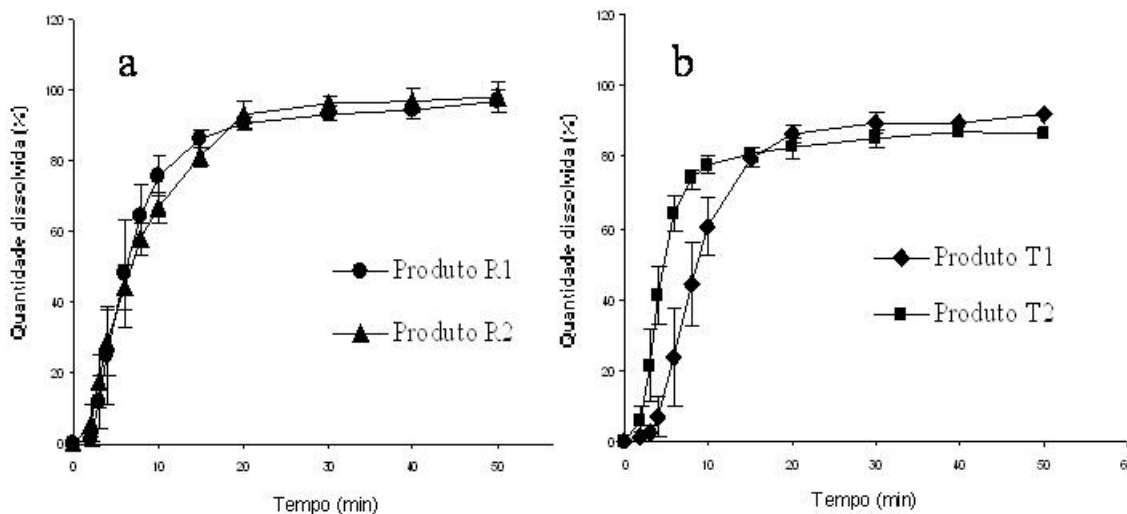


Figura 2. Perfis médios de dissolução obtidos ao se submeter as cápsulas de cefadroxil ao ensaio de dissolução (aparato 1, água, 100 rpm e 37 °C). (a) Produto de referência (R1 e R2), (b) Produto teste (T1 e T2). As barras verticais indicam o desvio-padrão.

Tempo (min)	R1			R2		
	Média	D.P.	C.V. (%)	Média	D.P.	C.V. (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,25	0,62	49,30	5,34	6,07	113,55
3	11,93	7,54	63,24	17,35	7,54	43,44
4	25,11	13,85	55,17	28,77	9,35	32,50
6	48,16	14,79	30,72	44,38	6,55	14,75
8	64,65	8,21	12,69	58,08	4,66	8,03
10	75,45	5,57	7,38	66,93	4,25	6,35
15	86,18	2,58	2,99	81,03	2,91	3,59
20	90,61	2,15	2,37	93,18	3,98	4,27
30	93,31	2,29	2,46	96,32	2,10	2,18
40	94,31	2,60	2,76	97,07	3,28	3,38
50	96,89	3,40	3,51	98,08	4,13	4,21

Tabela 2. Valores médios de porcentagem de cefadroxil dissolvido em função do tempo, a partir de amostras do produto R1 e R2. D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação. Os valores correspondem à média de seis determinações.

Tempo (min)	T1			T2		
	Média	D.P.	C.V. (%)	Média	D.P.	C.V. (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,73	1,02	139,65	5,49	4,15	75,52
3	2,41	2,19	90,99	21,25	10,27	48,35
4	6,70	5,55	82,85	40,99	8,21	20,04
6	23,89	13,68	57,27	64,27	5,00	7,78
8	44,11	12,03	27,28	73,71	2,97	4,03
10	60,45	8,16	13,50	77,71	2,29	2,94
15	79,85	2,75	3,44	80,72	2,27	2,82
20	86,14	2,48	2,88	82,61	2,75	3,33
30	89,43	3,03	3,39	85,27	2,40	2,81
40	86,86	2,59	2,98	89,80	2,48	2,77
50	86,42	2,43	2,81	91,98	3,43	3,73

Tabela 3. Valores médios de porcentagem de cefadroxil dissolvido em função do tempo, a partir de amostras do produto T1 e T2. D.P. = desvio-padrão; C.V. = coeficiente de variação. Os valores correspondem à média de seis determinações.

solução dos produtos referência e teste, nas condições experimentais adotadas são ilustrados, comparativamente, na Fig. 2.

Os modelos de cinética de ordem zero e primeira ordem foram aplicados aos perfis de dissolução. Estudos estatísticos da reta de regressão, resultante da cinética de dissolução de cefadroxil dos produtos referência, R1 e R2, e teste T1 e T2, revelaram que o modelo matemático que mais se ajustou a esses perfis foi o de primeira ordem (Tabela 4). Os parâmetros estatísticos apontaram para esse modelo, pois, tanto o índice de correlação (r) foi maior, quanto os valores de F foram superiores.

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir das equações da reta determinada pelo modelo de primeira ordem (k = constante da velocidade de dissolução; $t_{50\%}$ = meia vida de dissolução, $t_{85\%}$

= tempo para dissolver 85% de cefadroxil contido na amostra, Q_{30} = quantidade de cefadroxil dissolvido em 30 min), para os produtos referência (R1 e R2) e teste (T1 e T2) são apresentados na Tabela 5.

A eficiência de dissolução (ED %) para os dois lotes dos produtos referência e teste está apresentada na Tabela 6.

DISCUSSÃO

O teste de dissolução para os quatro lotes avaliados cumpriram com as especificações no primeiro estágio, uma vez que a dissolução de todos foi superior a 80% da quantidade declarada no rótulo após trinta min de teste, não sendo necessário realizar os estágios subsequentes, conforme recomendado pela Farmacopéia Americana¹². O coeficiente de variação observado

Modelo	R1		R2		T1		T2	
	r	F	r	F	r	F	r	F
Ordem zero	0,86	0,01	0,92	0,01	0,71	0,01	0,93	0,02
Primeira ordem	0,97	39,16	0,97	68,33	0,83	27,22	0,97	90,68

Tabela 4. Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando cinética de ordem zero e cinética de primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução dos produtos referência (R1 e R2) e teste (T1 e T2). r = índice de correlação; F = relação de variância maior e menor.

Parâmetro cinético	R1	R2	T1	T2
k (min ⁻¹)	0,149	0,119	0,116	0,173
Q30 (%)	98,61	96,86	96,02	99,37
t _{50%} (min)	4,65	5,82	5,98	3,99
t _{85%} (min)	14,02	16,85	18,54	11,76

Tabela 5. Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k), quantidade em porcentagem de cefadroxil dissolvida em 30 min (Q30) e tempo médio necessário para dissolução de 50% (t_{50%}) e 85% (t_{85%}) de cefadroxil presente nas cápsulas dos produtos referência R1 e R2, e teste T1 e T2 ao submetê-los à dissolução (aparato 1, água, 100 rpm e 37 °C).

	R1	R2	p	T1	T2	p
ED (%)	70,61 ± 4,30	69,78 ± 2,72	0,845	61,78 ± 3,05	69,61 ± 2,12	0,023

Tabela 6. Valores de eficiência de dissolução (ED%) dos produtos referência lotes R1 e R2, e teste lotes T1 e T2 ao submetê-los à dissolução (aparato 1, água, 100 rpm e 37 °C) p = índice de significância (se p<0,05 há diferença significativa). Os valores representam a média de seis determinações ± desvio padrão.

foi menor que 5% para todos os ensaios. Não foram observadas diferenças significativas entre as porcentagens de dissolução dos dois lotes do produto referência (lote R1 = 95,70% ± 1,48; lote R2 = 97,06% ± 1,59). O produto teste, em seus dois lotes avaliados, apresentou porcentagens de dissolução inferiores ao produto referência (lote T1 = 90,67% ± 1,63; lote T2 = 92,52% ± 1,86). Em relação ao teste de dissolução observou-se que entre os produtos referência e teste os que mais se assemelharam foram R1 e T2.

A avaliação dos perfis de dissolução obtidos a partir dos produtos em estudo indica que os produtos referência R1 e R2 são os que mais se aproximaram, mostrando que o produto, independentemente do lote apresenta-se bastante homogêneo. Por outro lado, a visualização dos perfis de dissolução dos lotes do produto teste sugere que, dependendo do lote, os perfis apresentaram-se de forma diferenciada, indicando possíveis problemas de produção e/ou qualidade das matérias-primas empregadas para fabricação de cada um deles. Desta forma, foi possível observar que os dois lotes do produto referência analisados comportaram-se de forma mais homogênea que os dois lotes do produto teste. Apesar destas diferenças, o percentual de

cefadroxil dissolvido, para todos os lotes avaliados, aos 30 min, cumpriu com as especificações farmacopeicas.

Para o cálculo dos parâmetros cinéticos, inicialmente, determinou-se o modelo cinético que melhor representou o processo de dissolução. Esta definição foi obtida através da regressão linear dos resultados do perfil de dissolução, empregando-se os modelos de ordem zero e modelo de primeira ordem. O coeficiente de correlação (r) determinado na análise estatística da regressão da reta indicou o modelo cinético que melhor se ajustou ao perfil de dissolução dos produtos avaliados.

De acordo com os dados estatísticos obtidos, os perfis de dissolução de todos os produtos avaliados seguiram cinética de dissolução de primeira ordem (Tabela 4). O modelo cinético de primeira ordem é baseado na relação da função ln da porcentagem não dissolvida do fármaco com o tempo, e está principalmente relacionado com formulações de liberação convencional¹⁶.

Embora os valores de k não possam ser utilizados para comparação direta, uma vez que os mesmos variam consideravelmente entre os modelos cinéticos, sua importância reside no fato

de que são empregados nos cálculos de $t_{50\%}$. Este último, entretanto, é de extrema importância, na medida em que se estabelece o tempo necessário para que 50% do fármaco esteja dissolvido. Assim, os produtos que liberam o fármaco rapidamente apresentam valores mais baixos de $t_{50\%}$. Nota-se que para este parâmetro, todos os lotes analisados apresentaram valores bastante próximos variando de 3,99 a 5,98 min. Esta observação sugere que num curto espaço de tempo, a forma farmacêutica libera metade da quantidade do fármaco contido, fato este, realmente adequado para uma forma farmacêutica de pronta liberação. Os valores obtidos de $t_{50\%}$ e k apontaram para um desempenho melhor os produtos referência R1 e teste T2. A quantidade dissolvida aos 30 min (Q30), calculada pela equação indicou maior porcentagem de dissolução para o produto referência R1 (Q30 = 98,61%) e teste T2 (Q30 = 99,37%).

Uma outra técnica que permite comparar adequadamente os perfis de dissolução de fármacos é a eficiência de dissolução. Este parâmetro, denominado eficiência de dissolução (ED%) pode ser definido como a área sob a curva de dissolução em um tempo específico, e é expressa como percentual da área do retângulo descrito por 100% de dissolução nesse tempo. Esse parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo*¹⁴. Vários pesquisadores têm utilizado este recurso para comparar formulações farmacêuticas ou método de dissolução.

Em relação à ED%, os produtos que mostraram um melhor desempenho na eficiência de dissolução foram referência lote R1 e teste lote T2. A comparação da ED% entre os lotes do produto referência (R1 e R2) mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. Por outro lado, a comparação entre os produtos teste T1 e T2 revelou que existe diferença significativa entre estes lotes (Tabela 6).

Com base nos resultados expostos, pode-se concluir que, apesar dos produtos apresentarem algumas diferenças com relação ao perfil de dissolução, essas não foram significativas do ponto de vista da cinética. Observou-se ainda que os produtos referência R1 e teste T2 foram os que mais se assemelharam. Entretanto, para concluir se essas especialidades farmacêuticas comportam-se como equivalentes do ponto de vista biológico, são necessários os estudos de bioequivalência.

CONCLUSÃO

A partir da análise estatística da regressão linear pode-se concluir que todas as formulações liberam o fármaco segundo modelo de primeira ordem. Além disso, a análise estatística dos valores de ED% obtidos não apontou diferenças significativas entre os perfis de dissolução dos produtos R1 e R2, entretanto observou-se diferença significativa entre os valores de ED% para os produtos T1 e T2. Os parâmetros cinéticos obtidos (k , $t_{50\%}$, Q30) apontaram para melhor desempenho do produto referência lote R1 e teste lote T2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdou, H. M. (1995) "Dissolution" em "Remington's pharmaceutical sciences", (19, ed.), Easton: Mack, págs. 593-604.
2. Storpirtis, S. (1999) *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo.
3. Adams, E., D. Coomans, J. Smeyers-Verbeke & D.L. Massart (2001) *Int. J. Pharm.* **226**: 107-25.
4. Dressman, J.B., G.L. Amidon, C. Reppas & V.P. Shah (1998) *Pharm. Res.* **15**: 11-22.
5. Skoug, J.W., G.W. Halstead, D.L. Theis, J.E. Freeman, D.T. Fagam & B.R. (1996) *Pharm. Technol.* **20**: 58-72.
6. Resolução RE N° 484 (2002) "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSLI)" em "Diário Oficial da União", Brasília, Seção 1, págs. 116-8.
7. Polli, J.E., G.S. Rekhi & V.P. Shah (1996) *Drug Inf. J.* **30**: 1113-20.
8. Moore, J.W. & H.H. Flanner (1996) *Pharm. Techn.* **20**: 64-74.
9. Barbhaiya, R.H. (1996) *Biopharm. Drug Dispos.* **17**: 319-30.
10. Tanrisever, B. & P.J. Santella (1986) *Drugs* **32**: 1-16.
11. Resolução RE n.899 (2003) "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" em "Diário Oficial da União", Brasília, Seção 1, págs. 56-9.
12. The United States Pharmacopoeia (2005) 28th ed., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.
13. El-Yazigi, A. (1981) *J. Pharm. Sci.* **70**: 535-7.
14. Khan, K.A & C.T. Rhodes (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48-9.
15. Storpirtis, S., P.G. Oliveira, D. Rodriguez & D. Maranhão (1999) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **35**: 1-16.
16. Ishi, K., R. Saitou, R. Yamada, S. Itai & M. Nemoto (1996) *Chem. Pharm. Bull.* **44**: 1550-5.