

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS
ÁREA DE PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS**

**DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS
ORAIS CONTENDO SULFONILURÉIAS COMERCIALIZADAS
NO BRASIL**

ÉRIKA DE CÁSSIA PRATES

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE**

**ORIENTADOR:
PROF. DR. HUMBERTO GOMES FERRAZ**

**SÃO PAULO
2003**



Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Prates, Érika de Cássia
P912d Dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais contendo
sulfoniluréias comercializadas no Brasil / Érika de Cássia
Prates. -- São Paulo, 2003.
80p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Comprimido : Farmacotécnica 2. Farmacotécnica 3.
Medicamento : Controle de qualidade I. T. II. Ferraz,
Humberto Gomes, orientador.

615.43 CDD

ÉRIKA DE CÁSSIA PRATES

**DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS
ORAIS CONTENDO SULFONILURÉIAS COMERCIALIZADAS
NO BRASIL**

**COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE**

**PROF. DR. HUMBERTO GOMES FERRAZ
ORIENTADOR/PRESIDENTE**

1º EXAMINADOR

2º EXAMINADOR

São Paulo, _____ de 2003

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

“Quando uma ciência está à beira de esgotar os argumentos, amplia o seu vocabulário”.

JACQUES DEVAL

ao Flávio, meu noivo, por toda dedicação e apoio

aos meus pais, por "TUDO"

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, pelo incentivo e orientação.

À amiga de "todas as horas" Lú , pelo apoio, força e dedicação.

Às grandes amigas Kátia e Arlúcia por todo o companheirismo e amizade.

Aos amigos Nelson, Nilson, Denilton e Fábio pelo apoio durante todo o tempo de elaboração deste trabalho.

À FURP Fundação para o remédio popular, pelo fornecimento dos padrões secundários de Clorpropamida e Glibenclamida.

À secretaria Bete por toda a ajuda, disponibilidade, simpatia e atenção sempre demonstrada.

Agradeço a todos que, de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho.

A Deus agradeço por mais esta conquista.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE QUADROS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	04
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	05
3.1. Diabetes	05
3.1.1. Generalidades.....	05
3.1.2. Tratamento.....	09
3.1.3. Aspectos Farmacológicos	11
3.1.4. Farmacocinética.....	12
3.1.5. Reações Adversas.....	13
3.1.6. Dissolução de Formas Farmacêuticas Sólidas contendo Clorpropamida e Glibenclamida	13

4. MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1. Material.....	19
4.1.1. Amostras	19
4.1.2. Equipamentos	20
4.1.3. Reagentes.....	20
4.1.4. Padrão de referência	20
4.2. MÉTODOS	21
4.2.1. CLORPROPAMIDA	21
4.2.1.2 Espectro de Absorção	21
4.2.1.3 Reta de Calibração.....	21
4.2.1.4 Quantificação.....	22
4.2.1.5 Teste de Dissolução	22
4.2.1.6 Perfil de Dissolução.....	23
4.2.1.6.1 Eficiência de Dissolução.....	24

4.2.2 GLIBENCLAMIDA.....	25
4.2.2.1 Espectro de Absorção	25
4.2.2.2 Reta de Calibração.....	26
4.2.2.3 Quantificação.....	26
4.2.2.4 Perfil de Dissolução.....	27
4.2.2.4.1 Desenvolvimento da Metodologia	27
4.2.2.4.2 Eficiência de Dissolução.....	30
4.2.2.4.3 Fatores de Diferença (F_1) e Similaridade (f_2).....	30
5. RESULTADOS	31
5.1 CLORPROPAMIDA	31
5.1.1 Quantificação	33
5.1.2 Teste de Dissolução	35
5.1.3 Perfil de Dissolução	36
5.1.3.1 Eficiência de Dissolução	38

5.2 GLIBENCLAMIDA.....	42
5.2.1 Quantificação	44
5.2.2 Perfil de Dissolução	53
5.2.2.1 Eficiência de Dissolução	56
5.2.2.3 Fatores de Diferença (F ₁) e Similaridade (F ₂).....	58
6. DISCUSSÃO	60
7. CONCLUSÃO.....	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
9. RESUMO	79
10. ABSTRACT	80

	LISTA DE FIGURAS	PÁG.
FIGURA 1	Estrutura química da clorpropamida.....	09
FIGURA 2	Estrutura da glibenclamida.....	10
FIGURA 3	Espectro de absorção na região ultravioleta (200 a 400 nm) da solução de padrão secundário de clorpropamida em ácido clorídrico 0,1 N.....	31
FIGURA 4	Reta de calibração obtida a partir de soluções de clorpropamida (padrão secundário) em ácido clorídrico 0,1 N nas concentrações de 3 à 24 µg/mL submetidas a leitura espectrofotométrica no UV em 230 nm.....	32
FIGURA 5	Teor obtido para cada produto contendo clorpropamida segundo porcentagem do valor rotulado (% VR).....	34
FIGURA 6	Perfil de dissolução dos produtos CLO1, CLO2 e CLO3.....	37
FIGURA 7	Valores de ED (%) obtidos para cada produto contendo clorpropamida.....	39

FIGURA 8	Espectro de absorção de glibenclamida em ácido clorídrico 0,1 N em metanol.....	42
FIGURA 9	Reta de calibração para glibenclamida em ácido clorídrico 0,1 N em metanol.....	43
FIGURA 10	Teor obtido para cada produto contendo glibenclamida segundo porcentagem do valor rotulado (% VR).....	46
FIGURA 11	Reta de calibração para glibenclamida em ácido clorídrico 0,01 M.....	47
FIGURA 12	Reta de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,1%.....	48
FIGURA 13	Reta de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5%.....	48
FIGURA 14	Reta de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 1,0 %.....	49
FIGURA 15	Reta de calibração para glibenclamida em água deionizada.....	49
FIGURA 16	Perfil de dissolução do produto GL11 nos meios de dissolução propostos.....	51

FIGURA 17	Perfil de dissolução do produto GLI1 no meio de dissolução selecionado, empregando-se os aparatos 1 e 2 nas velocidades de 50 e 100 RPM.....	52
FIGURA 18	Espectro de absorção de glibenclamida em solução de lauril sulfato de sódio 0,5%.....	53
FIGURA 19	Perfis de dissolução obtidos para os produtos contendo glibenclamida.....	55
FIGURA 20	Valores de ED(%) obtidos para cada produto contendo glibenclamida.....	57

	LISTA DE QUADROS	PÁG.
QUADRO 1	Secreção e função das principais células da porção endócrina do pâncreas.....	06
QUADRO 2	Características principais do diabetes tipos I e II.....	08
QUADRO 3	Comparação entre estudos realizados para melhoria da solubilidade e /ou dissolução de clorpropamida.....	15
QUADRO 4	Estudos realizados para melhoria da solubilidade e/ ou dissolução da glibenclamida utilizando-se dispersões sólidas.....	18

	LISTA DE TABELAS	PÁG.
TABELA 1	Condições utilizadas para a execução do teste de dissolução de comprimidos de clorpropamida, segundo USP 24 (2000).....	14
TABELA 2	Produto, designação adotada e número de lote das especialidades farmacêuticas analisadas, solb a forma de comprimidos de clorpropamida 250 mg e comprimidos de glibenclamida 5 mg.....	19
TABELA 3	Condições utilizadas para o teste de dissolução de comprimidos de clorpropamida 250 mg.....	23
TABELA 4	Condições utilizadas para a determinação do perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida 5 mg.....	28
TABELA 5	Condições empregadas para determinação do tipo de aparato e velocidade de agitação mais adequados para a execução do perfil de dissolução.....	29
TABELA 6	Concentrações de clorpropamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração para a quantificação de clorpropamida.....	33
TABELA 7	Teor de clorpropamida obtido para os produtos CLO1, CLO2 e CLO3.....	34

TABELA 8	Valores de porcentagem dissolvida de clorpropamida obtidos a partir do teste de dissolução preconizado pela USP 24 (2000).....	35
TABELA 9	Valores de porcentagem dissolvida de clorpropamida em função do tempo para os produtos analisados.....	36
TABELA 10	Valores individuais, médias, desvios-padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os produtos CLO1, CLO2 e CLO3.....	38
TABELA 11	Valores de f_1 e f_2 calculados a partir do perfil de dissolução dos produtos CLO1, CLO2 e CLO3.....	40
TABELA 12	Análise da variância de valores de ED para cada comprimido de clorpropamida.....	40
TABELA 13	Teste de Tukey aplicado aos valores de ED obtidos para os produtos contendo clorpropamida.....	41
TABELA 14	Concentrações de glibenclamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração para cálculos de teor.....	44
TABELA 15	Concentrações de glibenclamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração para cálculos de porcentagem dissolvida.....	45

TABELA 16	Teor de glibenclamida obtido para os produtos GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10.....	46
TABELA 17	Valores de porcentagem dissolvida \pm desvio-padrão <i>versus</i> tempo para o produto GLI1 nos meios de dissolução propostos.....	50
TABELA 18	Valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 em LSS 0,5% em água deionizada.....	52
TABELA 19	Valores de porcentagem dissolvida de glibenclamida \pm desvio-padrão <i>versus</i> tempo para os produtos analisados....	54
TABELA 20	Valores individuais, médias, desvios-padrão e coeficiente de variação da eficiência de dissolução (ED) para os produtos contendo glibenclamida.....	56
TABELA 21	Valores de f_1 e f_2 calculados a partir do perfil de dissolução dos produtos contendo glibenclamida.....	58
TABELA 22	Análise de variância de valores de ED para os produtos contendo glibenclamida.....	59
TABELA 23	Teste de Tukey aplicado aos valores de ED obtidos para os produtos contendo glibenclamida.....	59

1- INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* é um distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, caracterizado pela resposta defeituosa ou deficiente de insulina, que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos, com conseqüente hiperglicemia. Existem duas formas principais de diabetes mellitus: tipo I, ou insulino-dependente e tipo II ou não insulino-dependente. No diabetes tipo II ocorre resistência à insulina e comprometimento na regulação desta, o tratamento neste caso se dá na maioria dos casos, com hipoglicemiantes orais. Cerca de 3 % da população mundial sofre de diabetes, sendo portanto, uma das doenças não-contagiosas mais comuns (COTRAN *et al.*, 2000; RANG, 2001).

Por outro lado, a formulação farmacêutica desempenha papel crucial em todo o sistema que vai desde a administração do fármaco, até o momento que este exerce sua ação farmacológica. Todas as etapas que seguem a fabricação da forma farmacêutica, podem influenciar de maneira importante na liberação do fármaco e, conseqüentemente na absorção do mesmo, daí a importância dos estudos biofarmacêuticos (DAVIS, 1972; FERRAZ, 1993 ; RITSCHER, 1973; FERRAZ, 1998).

No Brasil, essa questão é bastante crítica, pois grande é o número de especialidades farmacêuticas contendo o mesmo princípio ativo, fabricadas por laboratórios distintos (os chamados "similares") para os quais o ensaio de bioequivalência não era, até então, exigido quando do seu lançamento no mercado. Porém, este quadro pode mudar na medida em que, com a publicação da RDC 133, o registro de medicamentos similares deve mudar drasticamente no país. (BRASIL, 2003)

As limitadas possibilidades de dissolução de princípios ativos insolúveis em água ou nos meios fisiológicos, tem sido, um problema para a indústria farmacêutica, devido a influência da velocidade de dissolução sobre as características de absorção destes (CID, 1981; FERRAZ, 1994; STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

Atualmente é bastante conhecido o fato de que, quando um fármaco é administrado por via oral, na forma de comprimido, cápsula ou suspensão, a velocidade de absorção é geralmente controlada pelo tempo que o fármaco leva para se dissolver nos fluidos biológicos do sítio de absorção, ou seja, a velocidade de dissolução é freqüentemente limitante para o processo de absorção, neste caso, diz-se que a absorção é limitada pela dissolução (BLANCHARD, 1978; CONSIGLIERE *et al.*, 2000; GORDON *et al.*, 1990).

O ensaio de dissolução é, sem dúvida, uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de medicamentos sob a forma sólida, já que a liberação do fármaco da forma farmacêutica é fator crucial para que o mesmo possa ser absorvido pelo organismo e promover sua ação (DAVIS, 1972; FERRAZ, 1993; ABDU, 1995; ANSEL, 2000; COX *et al.*, 1979).

Vários estudos realizados no Brasil mostram problemas quanto a liberação de fármacos contidos em formas farmacêuticas sólidas. Como exemplo, pode-se citar: comprimidos de hidroclorotiazida e cloridrato de propranolol (SANTORO *et al.*, 1991), aminofilina (STORPIRTIS *et al.*, 1995), nimodipina (SERRA *et al.*, 1995), cloridrato de diltiazem (YUGUE *et al.*, 1996), piroxicam (DEL COMUNE *et al.*, 1996), diclofenaco potássico (FERRAZ *et al.*, 1997), cimetidina (FERRAZ *et al.*, 1997), ampicilina (FERRAZ *et al.*, 1998), ibuprofeno (STORPIRTIS *et al.*, 1999), cloreto de

potássio (FERRAZ *et al*, 1999) e diclofenaco sódico (CARVALHO *et al.*, 2000), entre outros.

As sulfoniluréias, dentre elas, a clorpropamida e glibenclamida são fármacos pouco solúveis em água, e baseados neste propósito, é esperado que os mesmos apresentem deficiências quanto a dissolução a partir de suas formas farmacêuticas sólidas. A existência de um número muito grande de especialidades farmacêuticas, contendo estes fármacos, em diversos países, pode ocasionar problemas de bioequivalência.

Diante deste quadro e considerando-se a necessidade do uso contínuo dos hipoglicemiantes orais por pessoas portadoras do Diabetes tipo II, o presente trabalho propõe avaliar o perfil de dissolução de comprimidos de clorpropamida e de comprimidos de glibenclamida comercializados no Brasil, de modo a caracterizar a liberação do fármaco a partir de cada uma das especialidades farmacêuticas avaliadas, servindo, portanto, como um parâmetro para avaliar a qualidade de tais formulações.

2- OBJETIVOS:

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a liberação *in vitro*, por intermédio do ensaio de dissolução, de formulações de comprimidos contendo os fármacos clorpropamida e glibenclamida, existentes no mercado farmacêutico brasileiro.

São, também, objetivos deste trabalho:

✓ Avaliar a conformidade, em relação ao teste de dissolução preconizado pela Farmacopéia Americana das amostras de clorpropamida.

✓ Desenvolver um método para avaliar o perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida.

✓ Indicar quais as formulações apresentam maior semelhança entre si, em relação ao perfil de dissolução.

✓ Verificar se as formulações avaliadas contendo clorpropamida estão em conformidade com a Farmacopéia Americana e os produtos contendo glibenclamida, em conformidade com a Farmacopéia Britânica em relação ao ensaio de teor dos fármacos.

3-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1- DIABETES

3.1.1- GENERALIDADES

A porção endócrina do pâncreas (ilhotas de Langerhans) contém quatro tipos principais de células: as células B que secretam insulina, as células A que secretam glucagon, as células D que secretam somatostatina e as células PP que secretam um polipeptídeo pancreático. As células B secretam além da insulina, um polipeptídeo amilóide das ilhotas, ou amilina, cuja ação opõe-se a da insulina, visto que estimula a degradação do glicogênio no músculo estriado e retarda o esvaziamento gástrico, inibindo assim a secreção de insulina (RANG, 2001; COTRAN *et al.*, 2000).

A insulina, que é produzida pelas células B das ilhotas de Langerhans, controla o metabolismo dos carboidratos, dos lipídios e das proteínas e normalmente determina o nível de glicemia. É o mais importante dos hormônios controladores do metabolismo energético (GOODMAN *et al.*, 2000).

O glucagon, ao contrário da insulina, que age no sentido de armazenar reservas metabólicas, promove a degradação destas, especialmente de glicogênio, mas também de gordura. Seu principal local de ação é o fígado, onde estimula a glicogenólise e a neoglicogênese, acelerando portanto a liberação de glicose para a circulação (RANG, 2001; STEVENS *et al.*, 1998).

A somatostatina, secretada pelas células D das ilhotas de Langerhans, é também um fator de inibição da liberação do hormônio do crescimento produzido no hipotálamo. Determina a regulação inibitória parácrina local da liberação de insulina e de glucagon no interior das ilhotas (COTRAN *et al.*, 2000; FILHO, 2000).

As células PP das ilhotas de Langerhans secretam um polipeptídeo pancreático peculiar, que exerce vários efeitos gastrintestinais, como estimulação da secreção das enzimas gástricas intestinais e inibição da motilidade intestinal (RANG, 2001).

QUADRO 1: Secreção e função das principais células da porção endócrina do pâncreas (ilhotas de Langerhans).

CÉLULAS	SECREÇÃO	FUNÇÃO
A (Alfa)	glucagon	estimulam a glicogenólise hepática, resultando em hiperglicemia
B (Beta)	insulina	controle do metabolismo energético
D (Delta)	somatostatina	inibe a secreção de insulina e glucagon
PP (F)	polipeptídeo pancreático	estimulação da secreção das enzimas gástricas e inibição da motilidade intestinal

O *diabetes mellitus* é um distúrbio crônico do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, caracterizado pela resposta secretória defeituosa ou deficiente de insulina, que se manifesta na utilização inadequada dos carboidratos, com conseqüente hiperglicemia. Caracteriza-se por transtorno metabólico complexo e primário dos carboidratos, que envolve secundariamente, porém de forma importante, também lipídios e proteínas. A doença associa-se a resistência à insulina e/ou sua deficiência, absoluta ou relativa (FILHO, 2000; GOODMAN *et al.*, 2000).

Existem duas formas principais de *diabetes mellitus*: diabete tipo I, conhecida como insulino-dependente ou diabete de início juvenil e diabete tipo II, conhecida como não insulino-dependente ou diabete de início na maturidade. Cerca de 3% da população mundial sofre de diabetes, tornando-a uma das doenças não-contagiosas mais comuns (MUTSCHLER, 1995).

No diabete tipo I, verifica-se uma deficiência absoluta de insulina decorrente da destruição auto-imune das células B e, portanto, o tratamento com insulina é indispensável. Em geral, esses pacientes são jovens (crianças ou adolescentes) e não obesos quando os sintomas aparecem pela primeira vez (RANG, 2001; STEVENS, 1998).

No diabete tipo II, ocorre resistência a insulina e comprometimento na regulação da secreção desta. Em geral, esses pacientes são obesos e a doença costuma ocorrer na vida adulta, verificando-se aumento progressivo da incidência com a idade, à medida que a função das células B declina. A princípio o tratamento é dietético; todavia, os agentes hipoglicemiantes orais suplementares ou a insulina tornam-se freqüentemente necessários (COTRAN *et al.*, 2000; KOROLKOVAS, 2001).

O *diabetes mellitus* tipo II é quatro ou cinco vezes mais comum do que o tipo I e, diferentemente do diabetes tipo I, onde há ausência total de insulina, no diabetes tipo II os níveis plasmáticos de insulina são inicialmente normais ou podem até aumentar nos estágios iniciais antes de decrescer a níveis abaixo do normal (GOODMAN *et al.*, 2000).

Quadro 2: Características principais do diabetes tipo I (insulino-dependente ou diabetes juvenil) e do tipo II (não-insulino dependente ou diabetes senil).

DIABETE TIPO I	DIABETE TIPO II
Manifestação na infância e adolescência	Manifestação tardia na meia-idade ou velhice
Peso normal	Obesidade
Cetoacidose comum	Cetoacidose rara
Deficiência grave de insulina	Deficiência relativa e resistência orgânica final
Anticorpos para as células das ilhotas	Não há anticorpos para células das ilhotas
Mecanismo auto-imune	Sem mecanismo auto-imune

Pacientes diabéticos têm uma tendência aumentada a desenvolver infecções, usualmente bacteriana ou fúngica. Os órgãos-alvo principais são a pele, as mucosas oral e genital, e o trato urinário (STEVENS *et al.*, 1998).

3.1.2- TRATAMENTO

No diabetes tipo I, o tratamento com insulina é indispensável, uma vez que houve a destruição das células produtoras de insulina. No diabetes tipo II, o tratamento se dá principalmente com agentes hipoglicemiantes orais, como exemplo, as biguanidas (p. ex. metformina) e as sulfoniluréias (p. ex. tolbutamida, glibenclamida, clorpropamida, glipizida, gliclazida). Esse tipo de medicação é apenas eficaz quando as células B são funcionais (P.R. VADE MÉCUM, 2002; KOROLKOVAS, 2001; RANG, 2001).

A clorpropamida, quimicamente denominada 4-cloro-*N*-[(propilamino)carbonil]benzenossulfonamida (MERCK INDEX, 2001; KOROLKOVAS, 1999), é um pó cristalino, branco, com odor leve, praticamente insolúvel em água. Em soluções alcalinas, forma sais hidrossolúveis; é mais resistente à metabolização que a tolbutamida e, conseqüentemente, exerce ação por tempo mais prolongado. O fármaco encontra-se descrito em várias farmacopéias: britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1993), americana (USP 24 ed., 2000), brasileira (F.B. 4 ed.,). A fórmula estrutural da clorpropamida está representada na FIGURA 1.

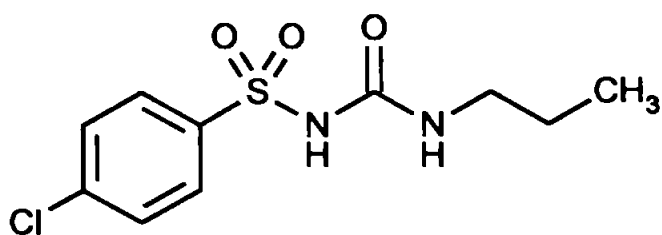


FIGURA 1: Estrutura química da clorpropamida

A glibenclamida, quimicamente denominada 5-cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)-carbonil]amino]sulfonil]fenil]-etil]-2-metoxibenzamida (KOROLKOVAS, 1999; MERCK INDEX, 2001) é um pó branco cristalino, quase insolúvel em água, mas solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Também encontra-se descrita em várias farmacopéias: britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1993), americana (USP 24 ed., 2000), brasileira (F.B. 4 ed.,). A fórmula estrutural da glibenclamida está representada na FIGURA 2:

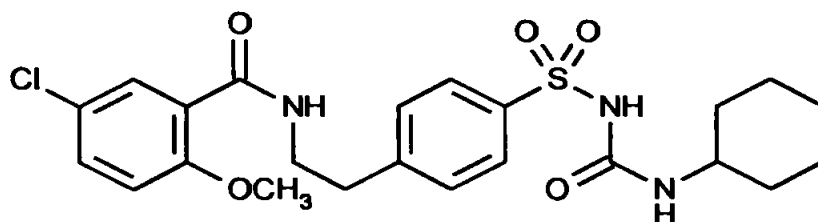


FIGURA 2: Estrutura química da glibenclamida

A clorpropamida e a glibenclamida são agentes hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II ou não insulino-dependente. A clorpropamida é utilizada na terapêutica na concentração de 250 mg e a glibenclamida na concentração de 5 mg (P. R. VADE MÉCUM, 2002; MARTINDALE, 1996; MERCK INDEX, 2001; KOROLKOVAS, 2001).

3.1.3- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E MECANISMO DE AÇÃO

As sulfoniluréias exercem a sua ação principal sobre as células B das ilhotas de Langerhans no pâncreas, estimulando a secreção de insulina e reduzindo assim a concentração plasmática de glicose. Determinam ainda diminuição da liberação de glicose pelo fígado através da inibição da glicogenólise e da gliconeogênese. (P. R. VADE MÉCUM, 2002;).

As primeiras sulfoniluréias utilizadas na terapêutica foram a tolbutamida e a clorpropamida. As denominadas sulfoniluréias de segunda geração (p. ex. glibenclamida, glipizida e glicazida) são mais potentes, na ordem de miligramas, porém seus efeitos hipoglicêmicos máximos não são maiores (RANG, 2001).

A glibenclamida deve ser evitada em pessoas idosas, bem como em indivíduos com leve comprometimento renal, devido ao risco de hipoglicemia, visto que vários de seus metabólitos são excretados na urina e são moderadamente ativos (RANG, 2001; P.R. VADE MÉCUM, 2002; MARTINDALE, 1996).

Vários fármacos aumentam o efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias e algumas destas interações são potencialmente importantes do ponto de vista clínico. Os agentes antiinflamatórios não-esteróides (incluindo azapropazona, fenilbutazona e salicilatos), os cumarínicos, o álcool, os inibidores da monoamina oxidase, alguns agentes antibacterianos, antifúngicos produzem hipoglicemia grave quando administrados com as sulfoniluréias. A provável causa dessa interação consiste na competição pelas enzimas metabolizantes, mas a interferência na ligação às proteínas plasmáticas ou na excreção pode exercer algum efeito. Os agentes que

reduzem a ação das sulfoniluréias, incluem diuréticos (tiazidas e diuréticos de alça) e corticosteróides (P. R. VADE MÉCUM, 2002; RANG, 2001).

3.1.4- FARMACOCINÉTICA

A clorpropamida e a glibenclamida são rapidamente absorvidas pelo trato gastrointestinal , e uma hora após a administração de dose oral única são rapidamente detectáveis no sangue, sendo que os níveis séricos máximos são alcançados de duas a quatro horas. São metabolizadas e excretadas na urina como drogas inalteradas e como metabólitos hidroxilados ou hidrolizados. A meia - vida biológica destes medicamentos é, em média, de 36 horas. Nas primeiras 96 horas, 80 a 90% de uma dose oral única são excretados na urina. No entanto, a administração a longo prazo de doses terapêuticas não produz acúmulo no sangue, uma vez que as taxas de absorção e excreção se tornam estáveis em aproximadamente cinco a sete dias após o início do tratamento. Esses fármacos, em pacientes normais, exercem seu efeito dentro da primeira hora, tomando-se máximo de três a seis horas, persistindo no mínimo por 24 horas (RANG,2001; MUTSCHLER, 1995; P.R. VADE MÉCUM, 2002).

3.1.5- REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas para as sulfoniluréias, especialmente a clorpropamida e a glibenclamida, estão relacionadas à dose, são transitórias e respondem bem à redução da dose ou à retirada do medicamento. A seleção de pacientes, dose e administração adequada são importantes para evitar quadros de hipoglicemia, pois se trata da reação adversa mais importante observada para esta categoria de fármacos. Reações associadas à hipersensibilidade, reações dermatológicas, hematológicas, metabólicas, endócrinas e gastrintestinais podem ocorrer, embora em menor proporção (P.R. VADE MÉCUM, 2002; STEVENS *et al.*, 1998).

As sulfoniluréias atravessam a placenta e estimulam a liberação de insulina pelas células B, causando hipoglicemia grave ao nascimento, em consequência, seu uso é contra-indicado durante a gravidez e o diabetes gestacional é tratado por dieta suplementada, e quando necessário, com insulina (RANG, 2001).

3.1.6- DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS CONTENDO CLORPROPAMIDA E GLIBENCLAMIDA.

Considerando-se que ambos os fármacos são pouco solúveis, a dissolução de formas farmacêuticas sólidas que os contenham é uma grande preocupação. Assim, diversos estudos têm tratado a questão, propondo métodos para melhorar a dissolução e conseqüentemente, a biodisponibilidade dos mesmos (REDDY *et al.*, 1990, EL-MASSIK *et al.*, 1996).

Para avaliar a dissolução de comprimidos de clorpropamida a Farmacopéia americana (USP 24 ed., 2000) descreve um método que emprega as condições descritas na TABELA 1.

TABELA 1: Condições utilizadas para execução do teste de dissolução de comprimidos de clorpropamida, segundo USP 24 ed. (2000).

Sistema de agitação	aparato 2 (pá)
Velocidade de agitação	50 rpm
Volume de meio	900 mL
Meio de dissolução	água deionizada
Detecção (método)	Espectrofotometria UV ($\lambda=230\text{nm}$)

Uma questão bastante discutida com relação a clorpropamida é a existência de formas polimórficas, que podem, então, apresentar solubilidades diferentes e comprometer a dissolução de suas formas farmacêuticas sólidas (AL-SAIEQ *et al.*, 1982).

AL-SAIEQ & RILEY (1982) prepararam e caracterizaram cinco formas polimórficas de clorpropamida e verificaram que a forma designada por IV foi a que se apresentou mais estável, em comparação às outras, consideradas metaestáveis. Esta forma foi exatamente aquela que dissolveu-se mais lentamente.

Em outro estudo, SIMMONS *et al.*, (1974) isolaram e identificaram três formas polimórficas da clorpropamida, entretanto, estudos de dissolução e níveis séricos de glicose e de clorpropamida não mostraram diferenças significativas entre as mesmas.

Vários estudos contemplam metodologias para a melhoria da solubilidade e/ ou dissolução da clorpropamida, na tentativa de aumentar sua biodisponibilidade utilizando estratégias, tais como o preparo de dispersões sólidas, adição de tensoativos, dentre outros (QUADRO 3)

QUADRO 3: Comparação entre estudos realizados para melhoria da solubilidade e/ ou dissolução de clorpropamida.

Autor / ano	Estratégia adotada	Resultados obtidos
El-Bary <i>et al.</i> , 1990	Cristalização do fármaco em soluções de polissorbato 80, PVP ou PEG	Melhoria na solubilidade do fármaco proporcional ao peso molecular do polímero
Reddy <i>et al.</i> , 1990	Emprego de polissorbato, em várias concentrações, em formulações de comprimidos	Melhoria na dissolução
Deshpande <i>et al.</i> , 1990	Cristalização do fármaco com PVP	Complexação (PVP + clorpropamida) melhorou a liberação do fármaco
Boraie <i>et al.</i> , 1983	Emprego de Veegum HV [®]	Melhoria na dissolução
Ford <i>et al.</i> , 1977	Granulação do fármaco (30%) com uréia (70%)	Aumento na liberação do fármaco quando comparada à técnica convencional
Ford <i>et al.</i> , 1981	Compressão do fármaco + uréia	Melhoria na dissolução
Hom <i>et al.</i> , 1971	Emprego de PEG 400 e várias concentrações de tensoativo não iônico	Melhoria na dissolução

Para a glibenclamida, o que mais se evidencia é a não existência de um ensaio de dissolução proposto pela farmacopéia americana, o que levou a proposição de diferentes meios e condições para os estudos apresentados na literatura. Assim, EL-MASSIK *et al.*, (1996) propuseram um meio de dissolução para formulações contendo o fármaco composto por polissorbato 80 (Tween 80[®]) em tampão fosfato pH 7,4, que mostrou superioridade quando comparado com a utilização do tampão fosfato isoladamente, ou seja, a liberação ou a dissolução do fármaco se deu de maneira mais eficaz quando se utilizou o polissorbato.

A glibenclamida em complexo de inclusão utilizando-se β ciclodextrina apresentou aumento na liberação do fármaco (*in vitro*) e aumento na atividade hipoglicemiante (*in vivo*-ratos) quando comparadas com formulações existentes no mercado farmacêutico (BABU *et al.*, 1995, BABU *et al.*, 1999).

Num outro estudo envolvendo a utilização de complexos de inclusão, SANGHAVI *et al.*, (1994) também comprovaram a melhoria na dissolução utilizando-se a glibenclamida complexada com β - ciclodextrina, 2 - hidroxipropil β - ciclodextrina e dimetil β - ciclodextrina.

SCHMIDT *et al.* (1994), prepararam comprimidos via compressão direta, utilizando formas micronizadas de glibenclamida, Ludipress, Cellactose[®], Avicel PH-200[®] e sorbitol e constataram melhoria na dissolução quando comparadas com os comprimidos convencionais.

SIEWERT *et al.*, (2002) avaliaram, por intermédio do perfil de dissolução, o comportamento *in vitro* de comprimidos de glibenclamida de 29 laboratórios. Utilizou-se tampão fosfato pH 7,4 (volume 900 mL), aparato 2 (pá), e velocidade 75 rpm. A quantificação do fármaco no meio de dissolução se deu por meio espectrofotométrico no comprimento de onda de 225 nm. Os resultados foram significativamente diferentes entre as formulações, não ocorrendo em alguns casos, a liberação do fármaco em quantidade satisfatória. Os autores atribuíram as discrepâncias entre os produtos ao processo de produção dos medicamentos.

HINTZ *et al.*, 1989 avaliaram a velocidade de liberação da glibenclamida *versus* tamanho e forma das partículas. Estudos mostraram que a capacidade da forma farmacêutica sólida liberar o fármaco para o meio de dissolução, está relacionada também à forma e ao tamanho das partículas que compõem o fármaco e, portanto, é fator limitante para o processo de absorção, principalmente tratando-se de fármaco pouco solúvel.

Formas micronizadas de glibenclamida mostraram superioridade em relação à dissolução do fármaco quando comparadas com formas não micronizadas, comprovando que para este, o tamanho das partículas influi de maneira significativa no desempenho *in vitro* e provavelmente na biodisponibilidade de tal produto (RUBINSTEIN *et al.*, 1987).

Também para este fármaco, muitos outros estudos foram realizados na tentativa de melhorar sua biodisponibilidade, dentre os quais destaca-se o preparo de dispersões sólidas (QUADRO 3).

QUADRO 4: Estudos realizados para melhoria da solubilidade da glibenclamida e ou/ dissolução utilizando-se dispersões sólidas:

Autor / ano	Estratégia adotada	Resultados obtidos
Iwata <i>et al.</i> , 1996	Complexação do fármaco com PVP	Aumento na liberação do fármaco à medida que elevou-se a quantidade do polímero
Deshanpande <i>et al.</i> , 1990	Dispersões sólidas preparadas com ácido cítrico, PEG 6000 e com várias concentrações de PVP	Melhoria na dissolução
Geneidi <i>et al.</i> , 1980	Dispersões sólidas do fármaco em sorbitol, manitol , PEG 4000 e PEG 6000	Melhoria na dissolução

4- MATERIAL E MÉTODOS

4.1- MATERIAL

4.1.1- AMOSTRAS

Foram estudadas 3 (três) especialidades farmacêuticas, sob a forma de comprimidos, contendo 250 mg de clorpropamida e 10 (dez) especialidades farmacêuticas, também sob a forma de comprimidos, contendo 5 mg de glibenclamida. Estas amostras foram adquiridas junto ao comércio varejista de medicamentos e encontram-se discriminadas na TABELA 2.

TABELA 2: Produto, designação adotada e número de lote das especialidades farmacêuticas analisadas, sob a forma de comprimidos de clorpropamida 250mg e comprimidos de glibenclamida 5mg.

PRODUTO	DESIGNAÇÃO ADOTADA	NÚMERO DO LOTE
CLORPROPAMIDA	CLO1	904-17091
	CLO2	6513
	CLO3	AB902
GLIBENCLAMIDA	GLI1	9910254
	GLI2	91039
	GLI3	0378
	GLI4	0361048
	GLI5	AB757
	GLI6	1480199
	GLI7	912762
	GLI8	109
	GLI9*	00003
	GLI10*	01127765

*Medicamento genéricos

4.1.2- EQUIPAMENTOS

- ◆ Balança analítica AND modelo HR-120;
- ◆ Aparelho de dissolução Hanson Research Corp. modelo SR6;
- ◆ Centrífuga Excelsa II modelo 206 MP;
- ◆ Espectrofotômetro Shimadzu modelo 1203
- ◆ Ultra som Unique modelo T1440
- ◆ Pipetas automáticas Brand Transferpette.

4.1.3- REAGENTES E SOLVENTES

- ◆ Lauril sulfato de sódio;
- ◆ Metanol (Merck®) P. A.;
- ◆ Ácido clorídrico (Synth®) P. A.;
- ◆ Água deionizada.

4.1.4- PADRÃO DE REFERÊNCIA

Utilizou-se padrão de referência secundário de clorpropamida (lote RPS 225/98), com teor de 98,80% e validade até novembro de 2000 e padrão de referência secundário de glibenclamida (lote 7GCO18), com teor de 98,66% e validade até maio de 2001, ambos gentilmente oferecidos pela Fundação para o Remédio Popular – FURP e utilizados como tais.

4.2- MÉTODOS

4.2.1 – CLORPROPAMIDA

4.2.1.2- ESPECTRO DE ABSORÇÃO

A partir de uma solução de padrão secundário de clorpropamida (concentração de 6 $\mu\text{g/mL}$) em ácido clorídrico 0,1 *N* foi efetuada leitura em espectrofotômetro, na região de 200 a 400 nm.

4.2.1.3- RETA DE CALIBRAÇÃO

Foi obtida a partir de soluções de clorpropamida em ácido clorídrico 0,1 *N* em diferentes concentrações (variando de 3 à 24 $\mu\text{g/mL}$), cujas absorvâncias foram lidas na região UV, utilizando-se o comprimento de onda de 230 nm.

4.2.1.4- QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO

Realizou-se o ensaio de teor conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), pesando-se e triturando-se 20 comprimidos. Em seguida, uma quantidade de pó de comprimidos equivalente a 250 mg de clorpropamida foi agitada com 40 mL de metanol por 20 minutos. Adicionou-se metanol suficiente para produzir 50 mL em balão volumétrico e filtrou-se. Em seguida, retirou-se uma alíquota de 5 mL do filtrado obtido e transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com ácido clorídrico 0,1 *N*. Desta nova solução, retirou-se uma alíquota de 10 mL e transferiu-se para um balão volumétrico de 250 mL, completando-se o volume com ácido clorídrico 0,1 *N*. Procedeu-se a leitura das absorvâncias em espectrofotômetro, utilizando comprimento de onda de 232 nm e solução de ácido clorídrico 0,1 *N* como branco. Para o cálculo do teor de clorpropamida, foi construída uma reta de calibração, com concentrações do fármaco que variaram de 3 à 24 µg/mL. Realizou-se também uma varredura no intervalo compreendido de 200 à 300 nm da amostra diluída em ácido clorídrico 0,1*N* (FIGURA 3).

4.2.1.5- TESTE DE DISSOLUÇÃO

As amostras de comprimidos de clorpropamida 250 mg foram submetidas ao teste de dissolução conforme determinado pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000). As condições utilizadas para a realização do teste estão descritas na TABELA 3 e a retirada das alíquotas, neste caso, se deu após 60 minutos do início do teste.

TABELA 3: Condições utilizadas para a determinação do teste de dissolução de comprimidos de clorpropamida 250 mg.

Sistema de agitação	aparato 2 (pá)
Velocidade de agitação	50 rpm
Volume de meio	900 mL
Alíquota retirada	10 mL
Meio de dissolução	água deionizada
Detecção (método)	Espectrofotometria UV ($\lambda=230\text{nm}$)

4.2.1.6- PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução das amostras foi traçado a partir da quantificação da clorpropamida nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo preestabelecidos. Utilizou-se para este ensaio aparelho de dissolução HANSON RESEARCH CORP. modelo SR6, obedecendo às especificações descritas na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1999). As condições utilizadas para a execução da análise foram as mesmas descritas na TABELA 3.

Para esse ensaio foram utilizados 12 (doze) comprimidos de cada formulação. A quantificação de clorpropamida dissolvida foi determinada da seguinte maneira: decorridos 1, 5, 10, 20, 40, 60 e 80 minutos do início do ensaio, foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução, fazendo a reposição com água desgaseificada à mesma temperatura. As alíquotas retiradas foram submetidas à centrifugação em centrífuga EXCELSA II modelo 206 MP e diluídas (exceto as alíquotas retiradas no tempo de 1 minuto, para as quais não foram necessárias diluições), transferindo-se 1,0 mL do centrifugado para um balão volumétrico de 25 mL, completando-se o

volume do balão com o HCl 0,1 N. As leituras das amostras foram efetuadas em espectrofotômetro SHIMADZU modelo 1203 a 230 nm.

Para o cálculo da quantidade de clorpropamida dissolvida, utilizou-se reta de calibração, onde os pontos variaram de 3 à 24 $\mu\text{g/mL}$. Realizou-se, previamente, uma varredura no intervalo compreendido de 200 a 300 nm da amostra diluída em HCl 0,1 N.

4.2.1.6.1- EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

Para cada especialidade farmacêutica foi calculada a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem dissolvida do fármaco *versus* tempo (perfil de dissolução). Esse parâmetro foi calculado com dados obtidos da área sobre a curva (ASC) e área total do gráfico, sendo expresso em porcentagem (KHAN & RHODES, 1975; FERRAZ, 1997).

Foi realizado um tratamento estatístico com os resultados da ED, aplicando-se a análise por ANOVA e teste de Tukey, que permite esclarecer a mínima diferença significativa e, conseqüentemente relacionar os produtos considerados estatisticamente semelhantes. Tais cálculos foram executados por intermédio do software Instat versão 2.1 (GraphPad Software).

4.2.1.6.2- FATORES DE DIFERENÇA E SIMILARIDADE

Também foram calculados os fatores de diferença (f1) e similaridade (f2) usando-se os valores médios de dissolução em cada intervalo de tempo para 12 unidades, empregando-se as seguintes equações (BRASIL, 2002):

Fator de diferença (f_1):

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=n}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=n}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

Fator de similaridade (f_2):

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=n}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Onde:

R_t = % dissolvida do produto referência no tempo t

T_t = % dissolvida do produto em estudo (amostra)

n = número de intervalos de tempo

4.2.2- GLIBENCLAMIDA

4.2.2.1- ESPECTRO DE ABSORÇÃO

A partir de uma solução de padrão secundário de glibenclamida (concentração de 9 $\mu\text{g/mL}$) diluída com ácido clorídrico 0,1 N em metanol foi efetuada leitura em espectrofotômetro, na região de 250 a 400 nm.

4.2.2.2- RETA DE CALIBRAÇÃO

Foi obtida a partir de soluções de glibenclamida diluída com ácido clorídrico 0,1 *N* em metanol em diferentes concentrações, variando de 15 à 240 µg/mL cujas absorvâncias foram lidas na região UV, utilizando-se o comprimento de onda de 300 nm.

4.2.2.3- QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO

Realizou-se ensaio de teor conforme preconizado pela Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1993), pesando-se e triturando-se 20 comprimidos. Uma quantidade de pó de comprimidos equivalente a 20 mg de glibenclamida foi agitada com 40 mL de ácido clorídrico 0,1 *N* em metanol, aquecida ligeiramente e submetida a centrifugação. Repetiu-se a extração com 3 porções de 20 mL de ácido clorídrico 0,1 *N* em metanol. Para o combinado de extratos, adicionou-se quantidade suficiente de ácido clorídrico 0,1 *N* em metanol para produzir 200 mL. Filtrou-se e, em seguida, foi efetuada a leitura das absorvâncias em espectrofotômetro, utilizando-se comprimento de onda de 300 nm e solução de ácido clorídrico 0,1 *N* em metanol como branco. Para o cálculo do teor de glibenclamida, utilizou-se a reta de calibração obtida em 4.2.2.2.

4.2.2.4- PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução das amostras foi traçado a partir da quantificação da glibenclamida nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo preestabelecidos. Utilizou-se para este ensaio aparelho de dissolução HANSON RESEARCH CORP. modelo SR6., realizando-se uma triagem para se verificar qual seria o meio de dissolução mais adequado para a execução da análise.

4.2.2.4.1- DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE GLIBENCLAMIDA

No desenvolvimento da metodologia, foram avaliados 3 comprimidos do produto referência, nos seguintes meios de dissolução:

- água deionizada;
- ácido clorídrico 0,01 N;
- lauril sulfato de sódio 0,1 % em água deionizada;
- lauril sulfato de sódio 0,5 % em água deionizada;
- lauril sulfato de sódio 1,0 % em água deionizada.

Para determinação da quantidade de glibenclamida dissolvida adotou-se o seguinte procedimento:

Depois de decorridos 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos do início do ensaio, foram retiradas alíquotas de 10 mL, fazendo-se a reposição com o meio de dissolução à mesma temperatura. As alíquotas retiradas foram submetidas a centrifugação em centrífuga EXCELSA II modelo 206 MP. As leituras das absorvâncias das amostras foram efetuadas em espectrofotômetro SHIMADZU modelo 1203.

O espectro de absorção na região do UV (de 200 à 400 nm) para cada meio de dissolução avaliado foi obtido e, para o cálculo da quantidade de glibenclamida dissolvida, construiu-se retas de calibração, com pontos que variaram de 15 à 45 $\mu\text{g/mL}$ para o meio ácido clorídrico 0,01 N; 3 à 13,5 $\mu\text{g/mL}$ para o meio lauril sulfato de sódio 0,5 % em água deionizada; 4,5 à 15 $\mu\text{g/mL}$ para o meio lauril sulfato de sódio 1,0 % em água deionizada; 10 à 40 $\mu\text{g/mL}$ para o meio lauril sulfato de sódio 0,1 % e 15 à 45 $\mu\text{g/mL}$ para água deionizada.

As condições empregadas encontram-se descritas na TABELA 4.

A partir dos resultados obtidos, foi selecionado o meio LSS 0,5% em água deionizada, onde, então, foi traçado o perfil de dissolução de todas as amostras estudadas.

TABELA 4: Condições utilizadas para a determinação do perfil de dissolução dos comprimidos de glibenclamida 5mg.

Sistema de agitação	aparato 2 (pá)
Velocidade de agitação	50 rpm
Tempo (amostragem)	1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos
Volume de meio	900 mL
Alíquota retirada	10 mL

Para esse ensaio foram utilizados 12 (doze) comprimidos de cada formulação. A quantificação de glibenclamida dissolvida foi determinada da seguinte maneira: em cada intervalo de tempo, foram retiradas alíquotas de 10mL do meio de dissolução, repondo com o meio de dissolução à mesma temperatura. As alíquotas retiradas foram submetidas a centrifugação em centrífuga EXCELSA II modelo 206 MP. As leituras das absorvâncias das amostras foram efetuadas em espectrofotômetro SHIMADZU mod. 1203 à 229 nm.

Após a determinação do meio de dissolução mais apropriado para a execução do perfil de dissolução, partiu-se para a determinação do tipo de aparato e a velocidade de agitação mais adequadas. Para tanto, foram utilizados 3 comprimidos do produto referência, nas condições descritas na TABELA 5.

TABELA 5: Condições empregadas para a determinação do tipo de aparato e velocidade de agitação mais adequados para a execução do perfil de dissolução.

Meio de dissolução	Lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada	
Aparato	1 (cesto)	2 (pá)
Velocidade de Agitação	50 RPM	100 RPM

4.2.2.4.2- EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

Para cada especialidade farmacêutica foi calculada a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem dissolvida do fármaco *versus* tempo (perfil de dissolução). Esse parâmetro foi calculado com dados obtidos da área sobre a curva (ASC) e a área total do gráfico, sendo expresso em porcentagem (KHAN & RHODES, 1975; FERRAZ, 1997).

Tratamento estatístico foi aplicado aos resultados da ED (ANOVA e teste de Tukey), a fim de relacionar os produtos considerados estatisticamente semelhantes.

4.2.2.4.3- FATORES DE DIFERENÇA E SIMILARIDADE

Também foram calculados os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2) usando-se os valores médios de dissolução em cada intervalo de tempo para 12 unidades, empregando-se as mesmas equações descritas no item 4.2.2.4.2.

5- RESULTADOS:

5.1- CLORPROPAMIDA

5.1.1- ESPECTRO DE ABSORÇÃO

As FIGURAS 3 e 4 apresentam respectivamente o espectro de absorção na região ultravioleta (200 a 400 nm) obtido para clorpropamida e a reta de calibração no comprimento de onda máxima absorção (230 nm) utilizada para a quantificação do fármaco.

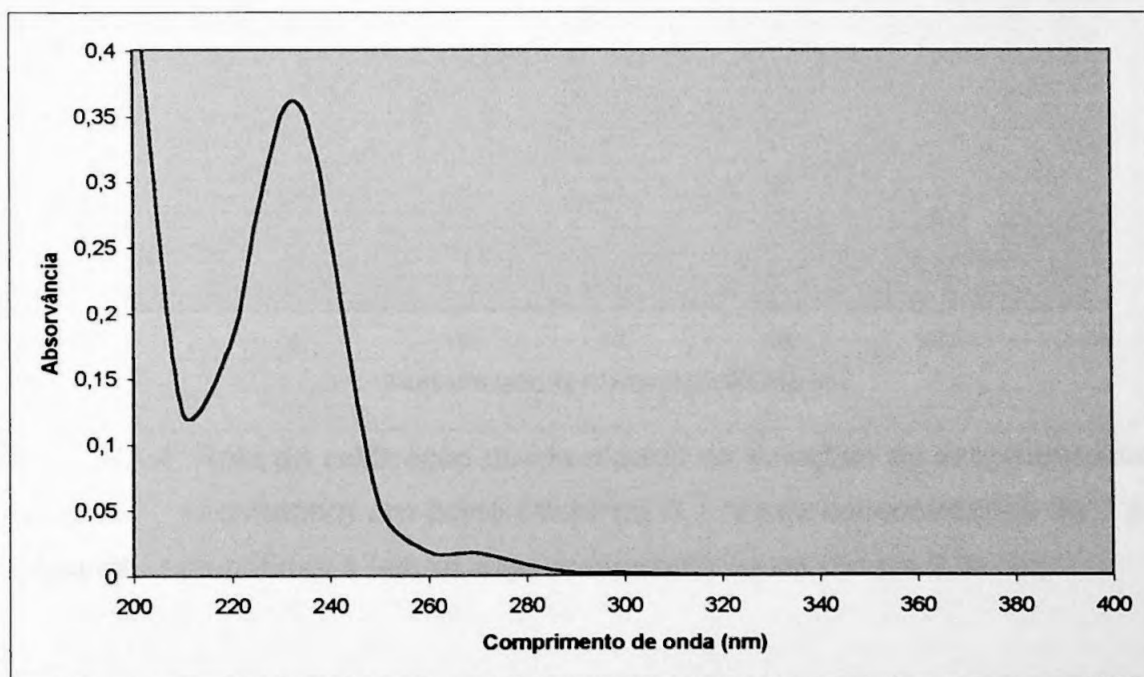


FIGURA 3: Espectro de absorção na região do ultravioleta (200 a 400 nm) da solução de padrão secundário de clorpropamida (concentração de $6\mu\text{g/mL}$) em ácido clorídrico 0,1 N.

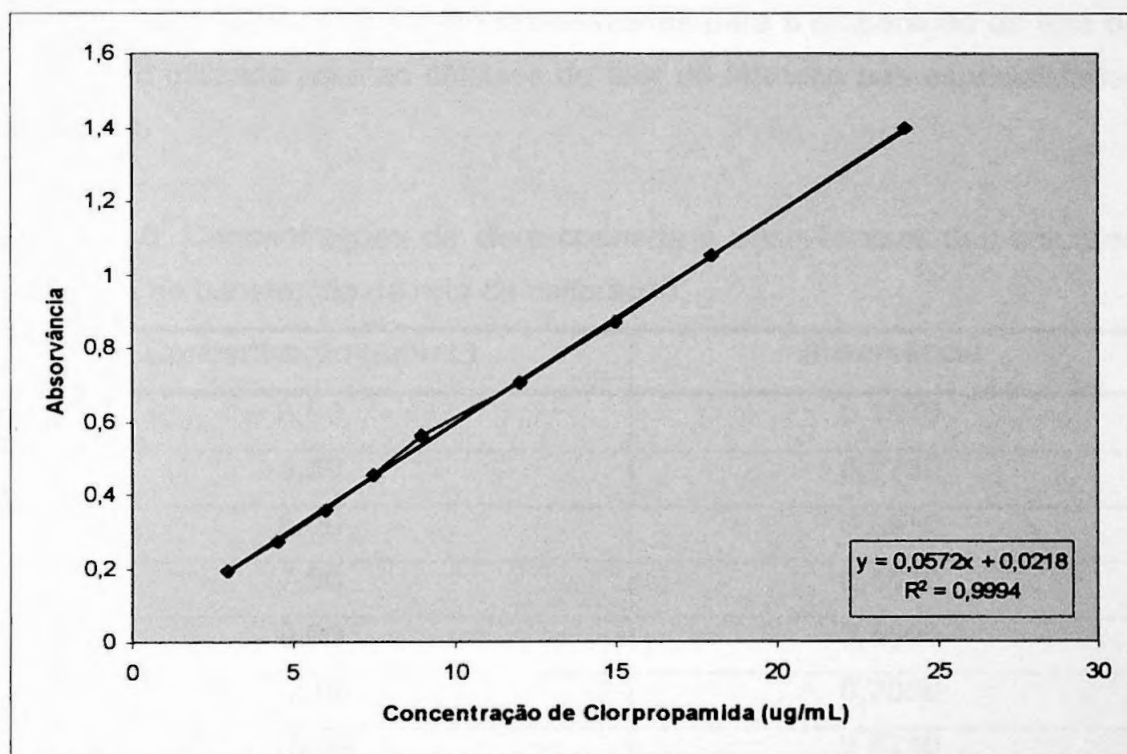


FIGURA 4: Reta de calibração obtida a partir de soluções de clorpropamida (padrão secundário) em ácido clorídrico 0,1 N nas concentrações de 3 à 24 µg/mL submetidas à leitura espectrofotométrica no UV em 230 nm.

Os resultados de teor de clorpropamida dos produtos analisados encontram-se descritos na TABELA 6.

5.1.1- QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO EM COMPRIMIDOS

A TABELA 6 apresenta as concentrações de clorpropamida e os respectivos valores de absorvâncias utilizadas para a elaboração da reta de calibração utilizada para os cálculos de teor do fármaco nas especialidades avaliadas.

TABELA 6: Concentrações de clorpropamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvância
3,00	0,1930
4,50	0,2730
6,00	0,3570
7,50	0,4540
9,00	0,5590
12,00	0,7030
15,00	0,8710
18,00	1,0510
24,00	1,3950

TABELA 7: Teor de clorpropamida (% do Valor Rotulado) obtido para os produtos CLO1, CLO2 e CLO3.

Produto	Análise		Média
	1	2	
CLO1	98,81	98,87	98,84
CLO2	105,71	105,75	105,73
CLO3	98,95	98,97	98,96

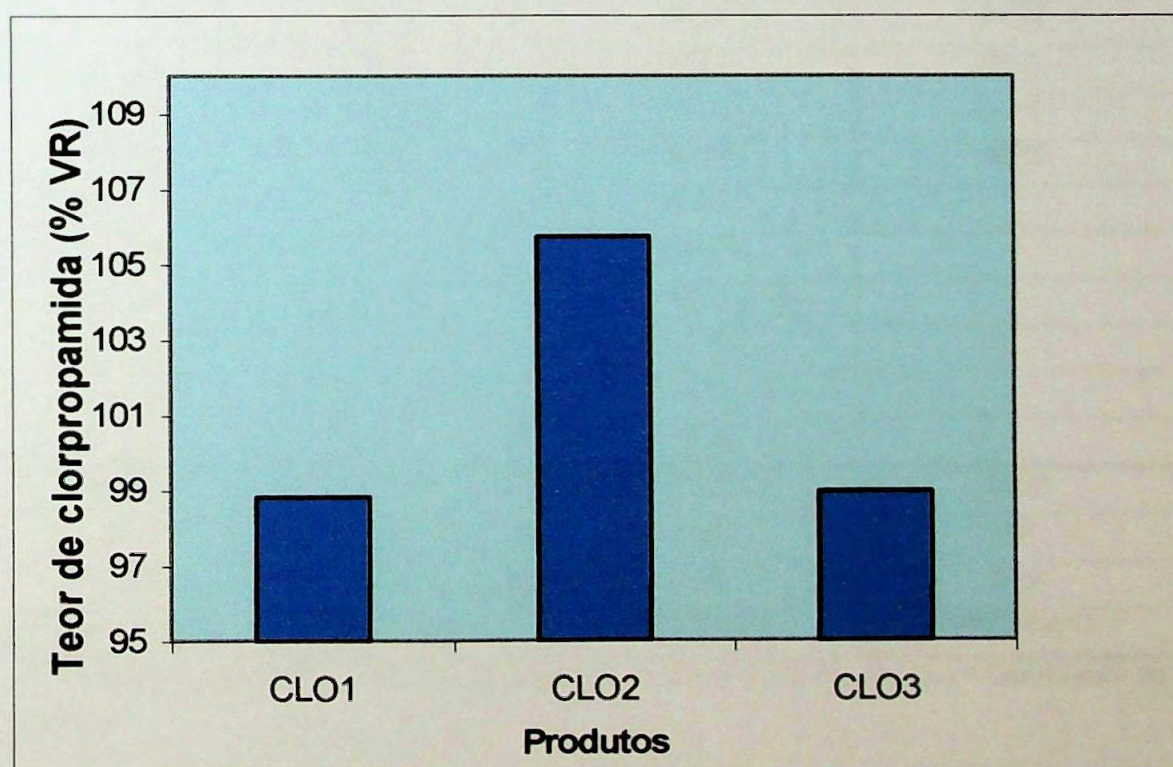


FIGURA 5: Teor obtido para cada produto segundo porcentagem do valor rotulado. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão.

5.1.2- TESTE DE DISSOLUÇÃO

Os valores de porcentagem dissolvida de clorpropamida encontram-se representados na TABELA 8.

TABELA 8: Valores de porcentagem dissolvida de clorpropamida obtido a partir do teste de dissolução preconizado pela USP 24 (2000).

		CLO1	CLO2	CLO3
S 1	1	96,29	79,86	86,66
	2	97,22	84,12	84,48
	3	96,13	78,22	89,14
	4	94,11	87,22	80,76
	5	93,03	90,13	84,48
	6	96,75	89,24	86,19
S 2	7	-	87,12	-
	8	-	90,08	-
	9	-	79,22	-
	10	-	84,16	-
	11	-	88,13	-
	12	-	87,21	-
MÉDIA		95,59	85,39	85,28
DP		1,64	4,26	2,8
CV (%)		1,72	4,99	3,29
RESULTADO		APROVADO	APROVADO	APROVADO

S₁ = Primeiro estágio; S₂ = Segundo estágio; DP = Desvio-padrão; CV (%) = Coeficiente de variação

5.1.3- PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A TABELA 9 apresenta a média dos valores de % dissolvida dos produtos analisados.

TABELA 9: Valores de porcentagem dissolvida de clorpropamida (\pm desvio-padrão) em função do tempo para os produtos analisados.

Produto	Tempo (min)						
	1	5	10	20	40	60	80
CLO1	38,24 \pm	66,92 \pm	88,40 \pm	92,36 \pm	98,24 \pm	100,83 \pm	103,74 \pm
	24,87	12,88	5,89	5,90	6,30	5,86	7,05
CLO2	0,25 \pm	19,07 \pm	54,40 \pm	72,93 \pm	78,43 \pm	80,47 \pm	82,98 \pm
	0,16	10,44	9,91	5,71	6,73	5,58	5,07
CLO3	3,94 \pm	32,52 \pm	58,80 \pm	74,50 \pm	80,85 \pm	85,41 \pm	86,47 \pm
	1,07	6,65	10,94	7,27	2,85	5,02	5,16

n = 12

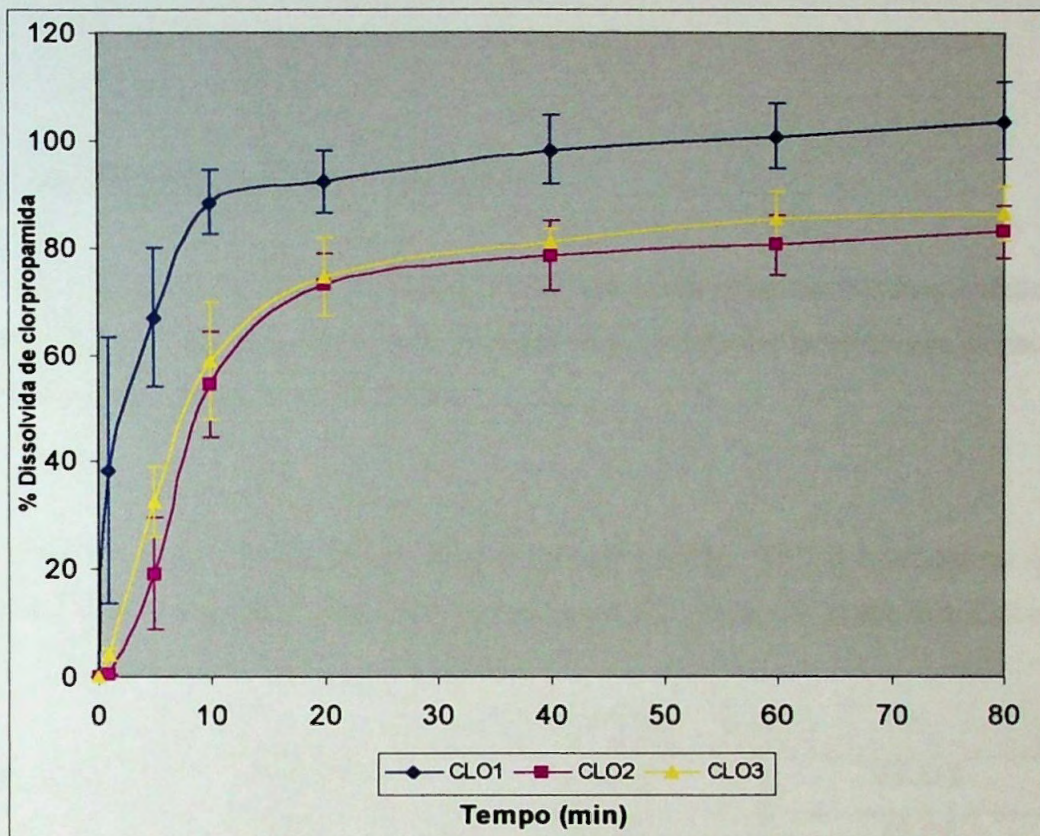


FIGURA 6: Perfil de dissolução dos produtos CLO1, CLO2 e CLO3. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão.

5.1.3.1- EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

Na TABELA 10 e na FIGURA 7 são apresentados os valores médios de eficiência de dissolução (%) obtidos para os produtos analisados e seus respectivos valores de desvio-padrão.

TABELA 10: Valores individuais, média, desvio-padrão (DP) e coeficiente de variação (CV%) de eficiência de dissolução (ED) para os produtos CLO1, CLO2 e CLO3.

Amostra	Produto		
	CLO1	CLO2	CLO3
1	90,96	68,62	72,24
2	89,01	64,39	68,06
3	90,61	61,19	72,58
4	96,49	74,67	76,86
5	94,69	72,25	79,15
6	94,17	72,53	75,14
7	91,50	79,15	79,06
8	80,62	62,34	69,44
9	85,99	76,61	70,30
10	92,10	66,77	66,23
11	88,54	66,04	76,96
12	92,41	65,10	69,92
Média	90,59	69,14	73,00
DP	4,25	5,81	4,37
CV (%)	4,69	8,40	5,99

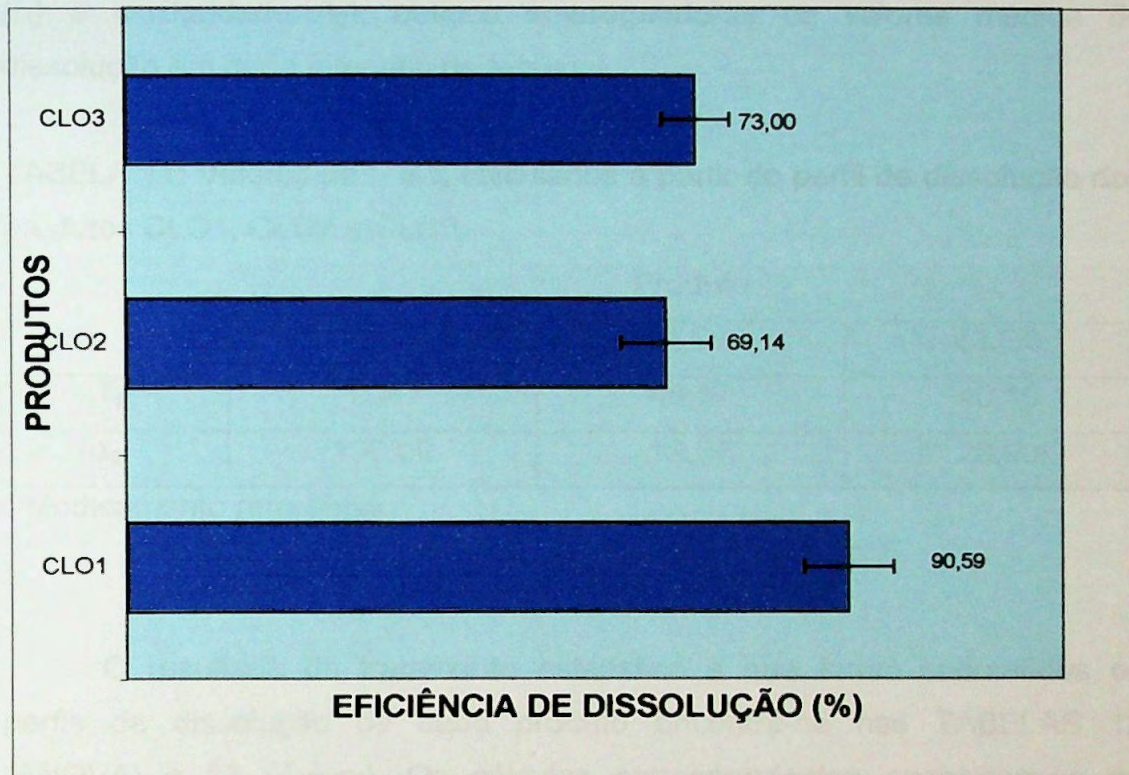


FIGURA 7: Valores de ED(%) obtidos para cada produto. As barras indicam os respectivos valores de desvios-padrão (n = 12).

TABELA 12: Análise de variância dos valores de ED para cada medicamento introduzido no estudo.

FONTE DE VARIACÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	MÉDIA	RESIDUAL
Entre	2	3138,5	1029,4	32400
Dentro	33	738,97	22,33	
Total	35	3877,5		Experimento significativo

Na TABELA 11 são apresentados os valores dos fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2), obtidos empregando-se os valores médios de dissolução em cada intervalo de tempo.

TABELA 11: Valores de f_1 e f_2 calculados a partir do perfil de dissolução dos produtos CLO1, CLO2 e CLO3.

	Produto		
	CLO1*	CLO2	CLO3
f_1	0,00	48,37	40,16
f_2	100,00	19,87	23,90

* Medicamento referência

O resultado do tratamento estatístico a que foram submetidos os perfis de dissolução de cada produto encontra-se nas TABELAS 12 (ANOVA) e 13 (Tukey). Os cálculos correspondentes encontram-se no ANEXO 1.

TABELA 12: Análise de variância dos valores de ED para cada especialidade farmacêutica estudada.

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F0 OBSERVADO
Entre tratamentos	2	3138,8	1569,4	66,400
Dentro dos tratamentos	33	779,97	23,635	
Total	35	3918,8	Extremamente significativo	

TABELA 13: Teste de Tukey aplicado aos valores de ED obtidos para os produtos estudados. (Dados completos no Anexo I)*.

Produtos	CLO1	CLO2	CLO3
CLO1	—	< 0,001	< 0,001
CLO2	< 0,001	---	> 0,05
CLO3	< 0,001	> 0,05	—

- são considerados semelhantes os produtos nos quais o valor de p é maior que 0,05.

5.2- GLIBENCLAMIDA

5.2.1 ESPECTRO DE ABSORÇÃO

As FIGURAS 8 e 9 apresentam respectivamente o espectro de absorção na região ultravioleta (250 à 400 nm) obtido para glibenclamida e a reta de calibração no comprimento de onda máxima absorção (300 nm) utilizada para a quantificação do fármaco.

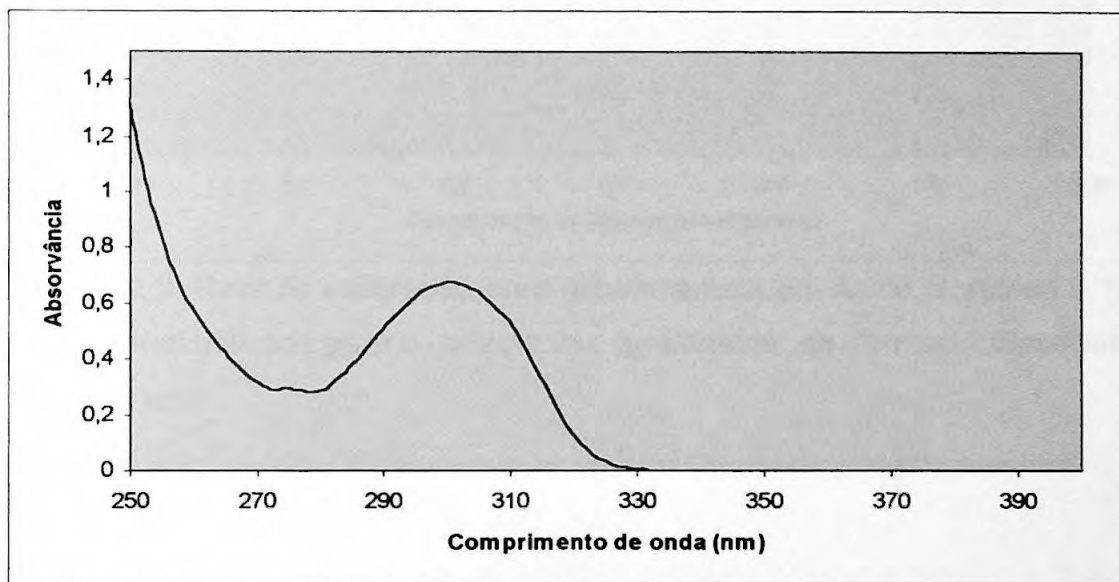


FIGURA 8: Espectro de absorção de glibenclamida em ácido clorídrico 0,1N em metanol (concentração = 9,0 μ g/mL); λ máximo = 300 nm.

A FIGURA 9 apresenta a reta de calibração utilizada para a quantificação de glibenclamida nos comprimidos (teor). A FIGURA 8 apresenta o espectro de absorção da glibenclamida em ácido clorídrico 0,1N em metanol.

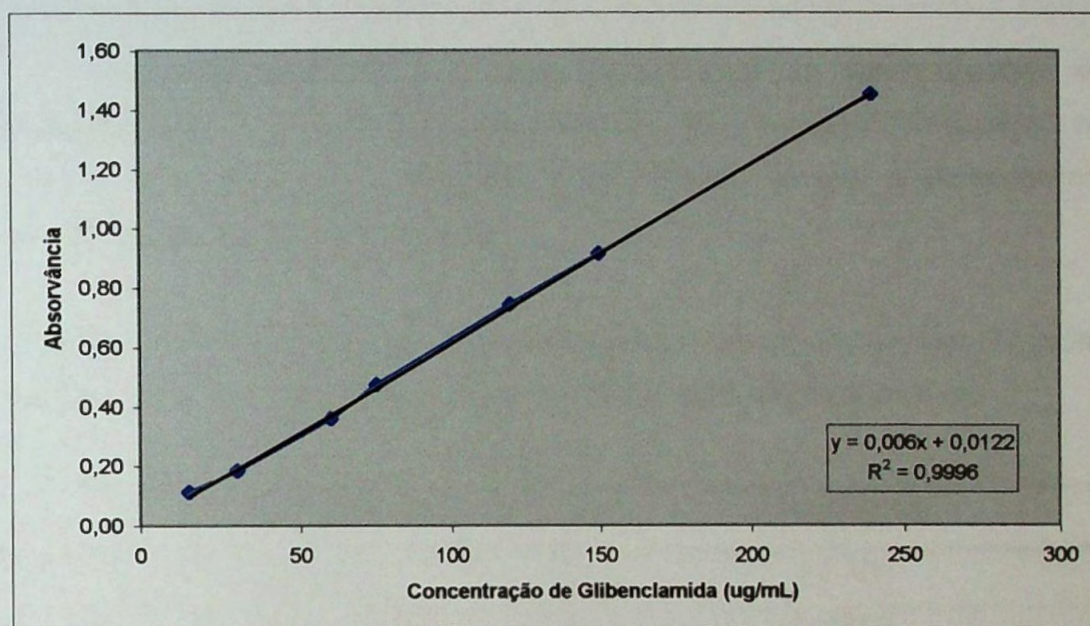


FIGURA 9: Reta de calibração para glibenclamida em ácido clorídrico 0,1N em metanol utilizada para o cálculo da quantidade de fármaco dissolvido ($\lambda = 300$ nm).

5.2.1- QUANTIFICAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA EM COMPRIMIDOS

Nas TABELAS 14 e 15 são apresentadas as concentrações de glibenclamida e respectivas absorvâncias das soluções utilizadas na construção das retas de calibração para cálculos de teor e porcentagem dissolvida no perfil de dissolução.

TABELA 14: Concentrações de glibenclamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração para cálculos de teor.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvância
15,00	0,1120
30,00	0,1830
60,00	0,3580
75,00	0,4720
120,00	0,7420
150,00	0,9130
240,00	1,4520

TABELA 15: Concentrações de glibenclamida e absorvâncias das soluções utilizadas na construção da reta de calibração para cálculos de porcentagem dissolvida.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvância
3,00	0,1390
6,00	0,2800
7,50	0,3460
9,00	0,4200
10,50	0,4870
12,00	0,5640
13,50	0,6340

TABELA 16: Teor de glibenclamida (% do VR) obtido para os produtos GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10.

Produto	Análise		Média
	1	2	
GLI1	102,48	102,20	102,34
GLI2	109,77	109,81	109,79
GLI3	98,99	99,69	99,34
GLI4	109,22	107,88	108,55
GLI5	101,80	101,96	101,88
GLI6	93,97	95,47	94,72
GLI7	105,96	107,46	106,71
GLI8	98,22	98,52	98,37
GLI9	96,27	97,13	96,70
GLI10	91,46	91,95	91,71

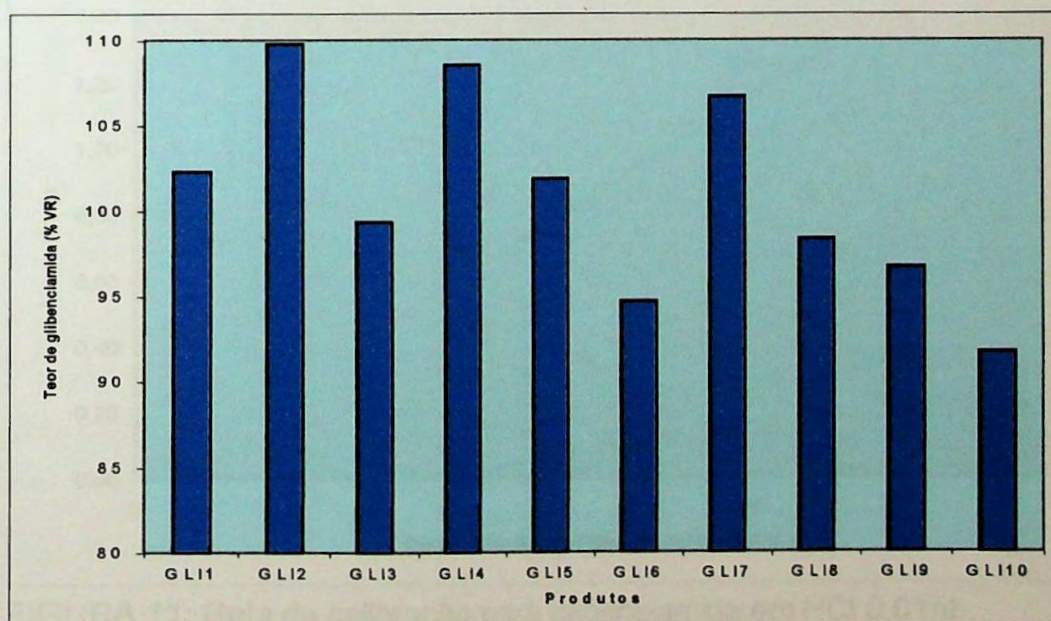


FIGURA 10: Teor obtido de glibenclamida para cada produto analisado.

5.2.2- Desenvolvimento de metodologia para avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida.

Como não há metodologia descrita na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1999), para a determinação da glibenclamida dissolvida, realizou-se uma triagem para a escolha do meio de dissolução mais adequado para a execução do estudo. Utilizou-se para a este desenvolvimento de metodologia, 3 (três) comprimidos de glibenclamida 5mg (medicamento referência = GLI1) em cada meio de dissolução proposto. As FIGURAS 11, 12, 13, 14 e 15 apresentam as retas de calibração obtidas para os diferentes meios de dissolução utilizados (ácido clorídrico 0,01N, lauril sulfato de sódio 0,1%, lauril sulfato de sódio 0,5%, lauril sulfato de sódio 1,0% e água deionizada, respectivamente) e a TABELA 17 apresenta os valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 em função do tempo para os diferentes meios de dissolução propostos.

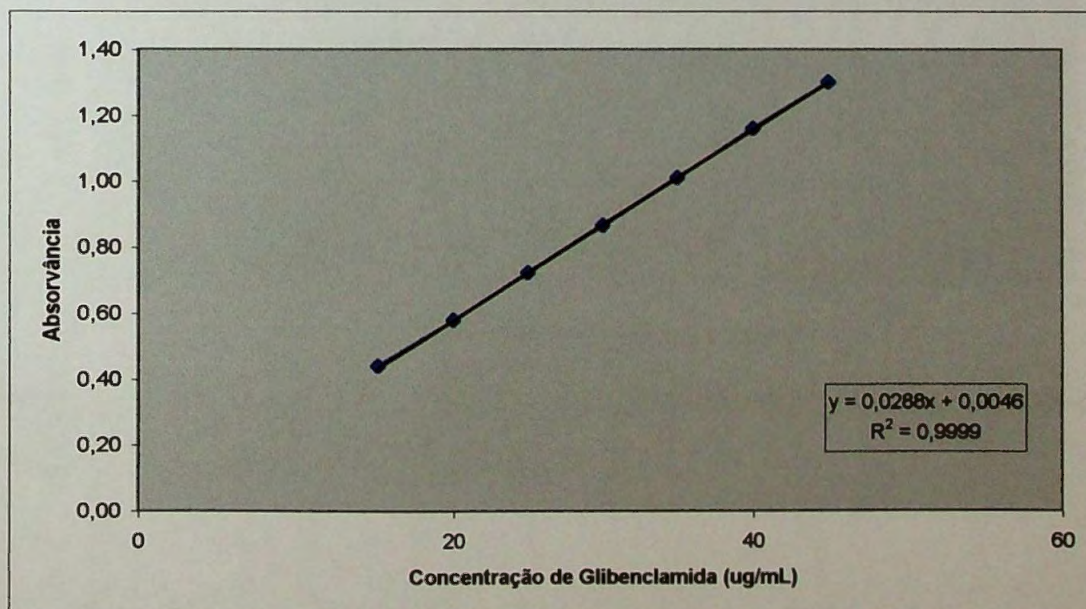


FIGURA 11: Reta de calibração para glibenclamida em HCl 0,01M ($\lambda=300$ nm).

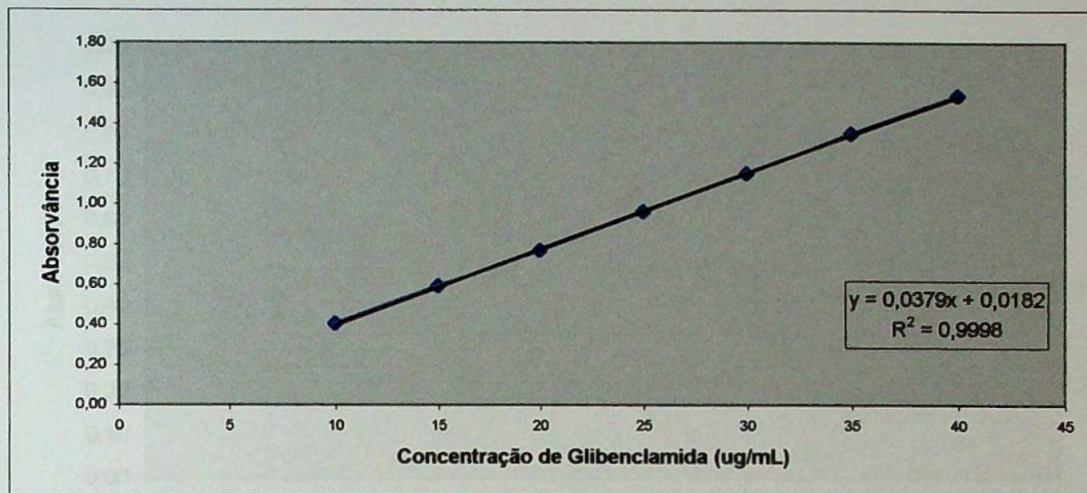


FIGURA 12: Retas de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,1% em água ($\lambda = 300$ nm).

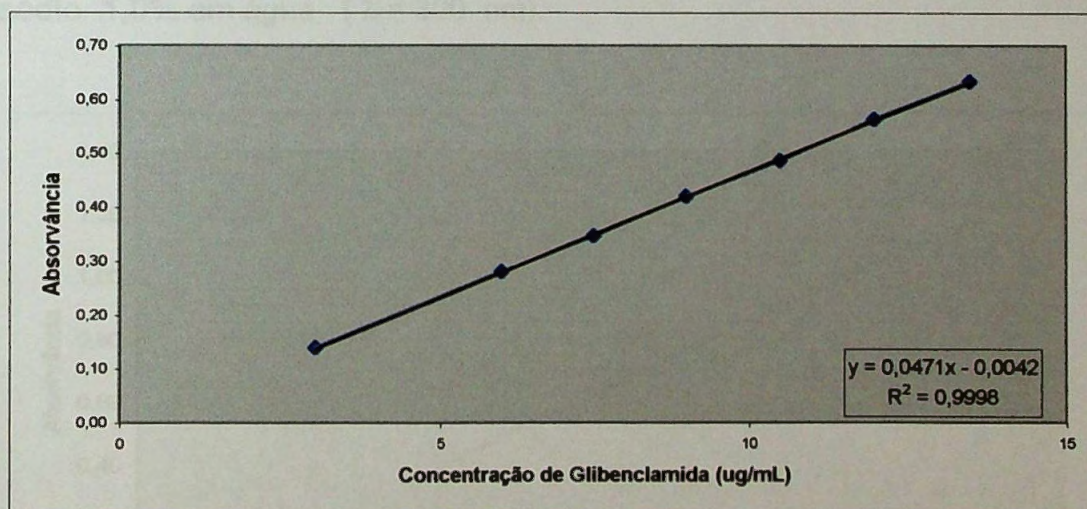


FIGURA 13: Retas de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% em água ($\lambda = 229$ nm).

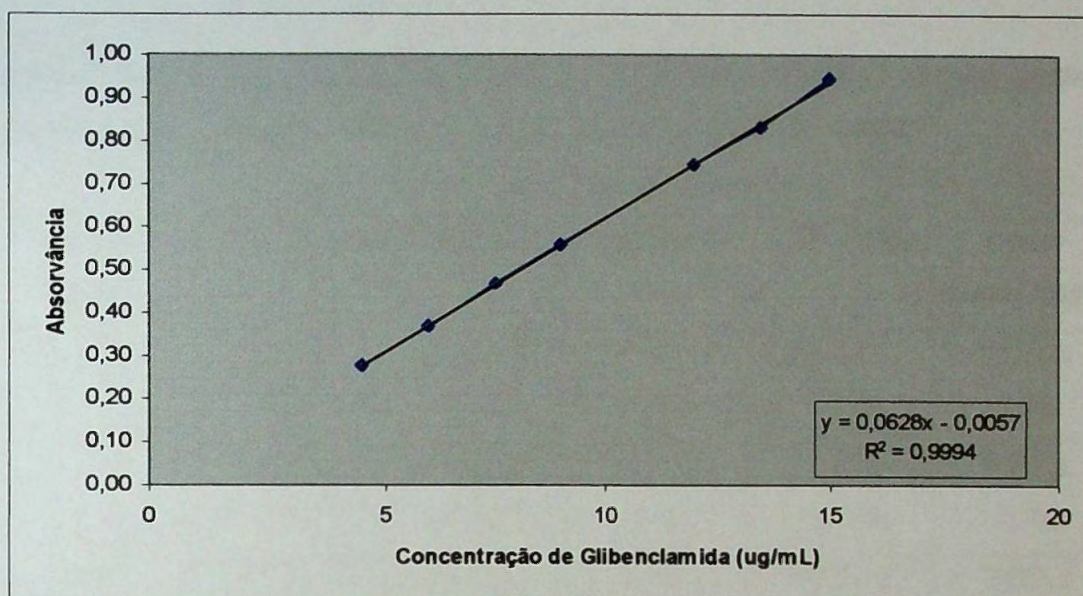


FIGURA 14: Retas de calibração para glibenclamida em lauril sulfato de sódio 1,0% em água ($\lambda = 300 \text{ nm}$).

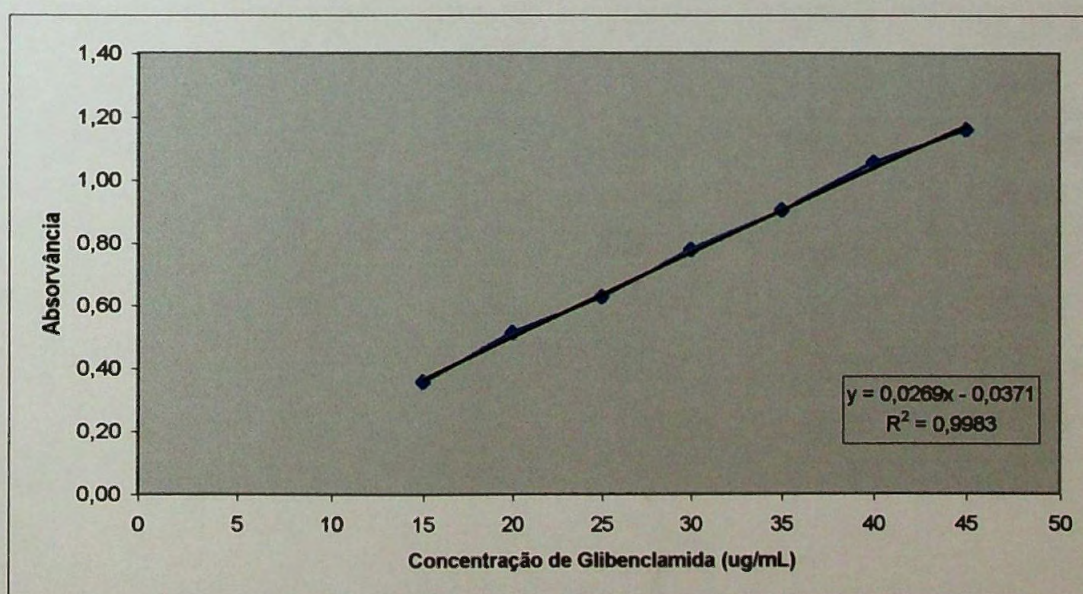


FIGURA 15: Retas de calibração para glibenclamida em água deionizada ($\lambda = 300 \text{ nm}$).

TABELA 17: Valores de porcentagem dissolvida \pm desvio-padrão *versus* tempo para o produto GLI1 nos meios de dissolução propostos.

Tempo (min)	Meio de dissolução				
	HCl 0.01 M	LSS 0.1%	LSS 0.5%	LSS 1.0%	Água deionizada
1	6,16 \pm 0,77	19,00 \pm 4,43	48,13 \pm 13,28	30,04 \pm 10,19	5,35 \pm 3,15
3	5,78 \pm 0,66	19,38 \pm 4,33	71,11 \pm 3,66	71,89 \pm 16,25	6,97 \pm 2,10
5	6,55 \pm 0,66	22,98 \pm 1,18	75,86 \pm 5,93	94,72 \pm 8,21	8,60 \pm 1,06
10	6,55 \pm 0,39	23,62 \pm 0,80	82,79 \pm 0,78	99,80 \pm 1,62	10,23 \pm 2,45
15	7,44 \pm 0,44	33,37 \pm 16,49	83,82 \pm 0,59	101,78 \pm 1,52	12,32 \pm 4,49
20	8,21 \pm 1,18	33,63 \pm 16,90	84,72 \pm 1,02	103,21 \pm 0,00	15,34 \pm 8,49
30	9,11 \pm 1,73	64,44 \pm 8,02	87,16 \pm 2,13	104,24 \pm 1,18	19,30 \pm 15,32
40	8,73 \pm 1,94	68,67 \pm 5,97	98,97 \pm 6,34	105,04 \pm 0,92	21,62 \pm 18,18

n = 3

A TABELA 16 e a FIGURA 17 apresentam os valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 no meio de dissolução proposto para o método, empregando-se o aparelho 1 e o aparelho 2, na velocidade de 50 e 100 RPM.

A TABELA 18 apresenta os valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 em LSS 1,0% em água desionizada.

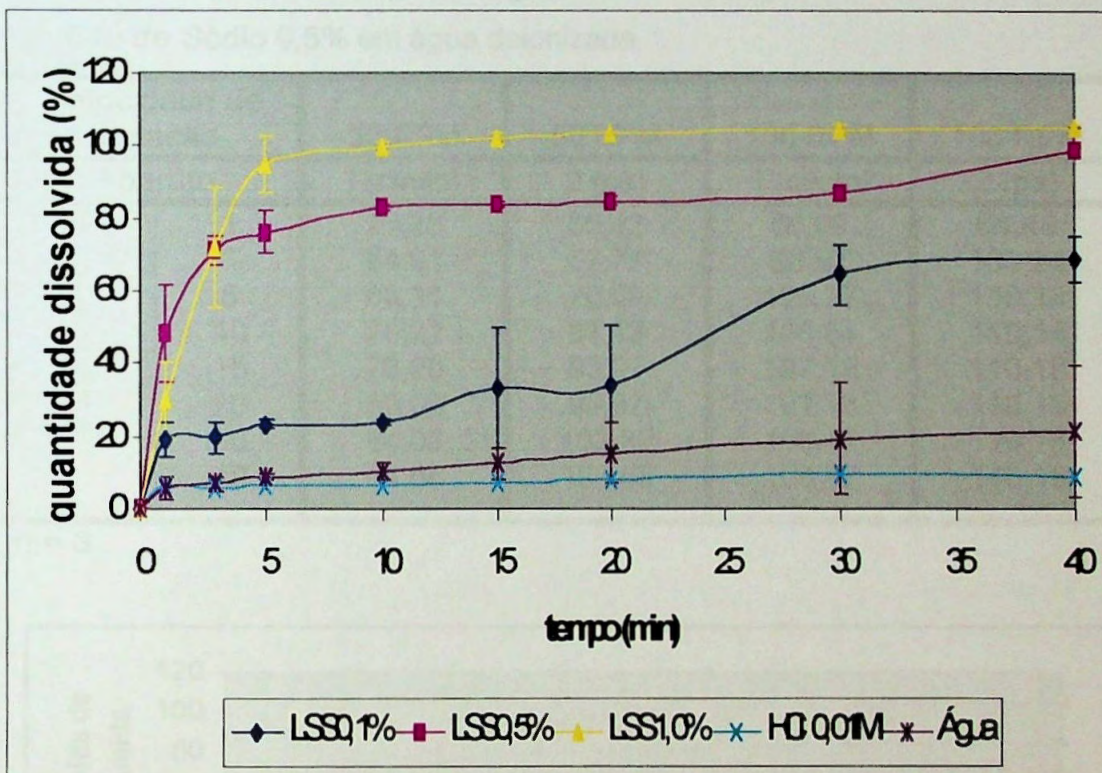


FIGURA 16: Perfil de dissolução do produto GLI1 em diferentes meios de dissolução. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão; $n = 3$

A TABELA 18 e a FIGURA 17 apresentam os valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 no meio de dissolução proposto para o estudo, empregando-se o aparato 1 e o aparato 2, na velocidade de 50 e 100 RPM.

TABELA 18 : Valores de porcentagem dissolvida do produto GLI1 em Lauril Sulfato de Sódio 0,5% em água deionizada.

Velocidade de agitação		50 RPM	50 RPM	100 RPM	100 RPM
Aparato		1 (cesto)	2 (pá)	1 (cesto)	2 (pá)
T E M P O (min)	1	23,23	30,42	56,09	61,48
	3	54,91	57,77	98,97	109,24
	5	66,11	70,09	105,77	110,14
	10	75,22	81,13	106,54	110,14
	15	79,20	93,07	107,18	110,15
	20	80,36	99,87	107,18	110,15
	30	84,08	102,82	108,47	110,16
	40	84,08	103,85	108,47	110,16

n = 3

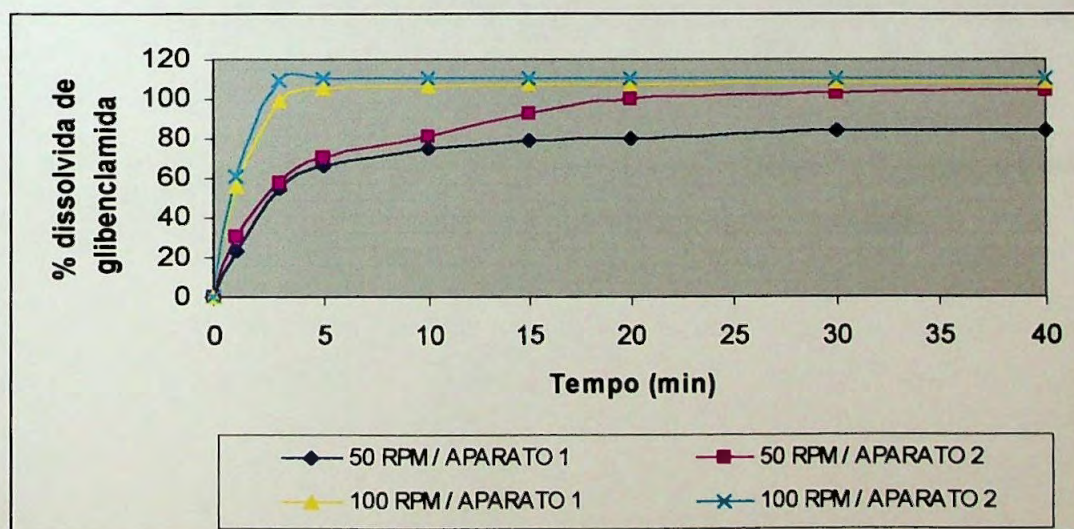


Figura 17: Perfil de dissolução do produto GLI1 em LSS 0,5% em água deionizada utilizando-se dois tipos de aparatos e empregando-se duas velocidades.

5.2.2.1- PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A FIGURA 18 apresenta o espectro de absorção da glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% e a FIGURA 18, apresenta os perfis de dissolução para cada produto analisado.

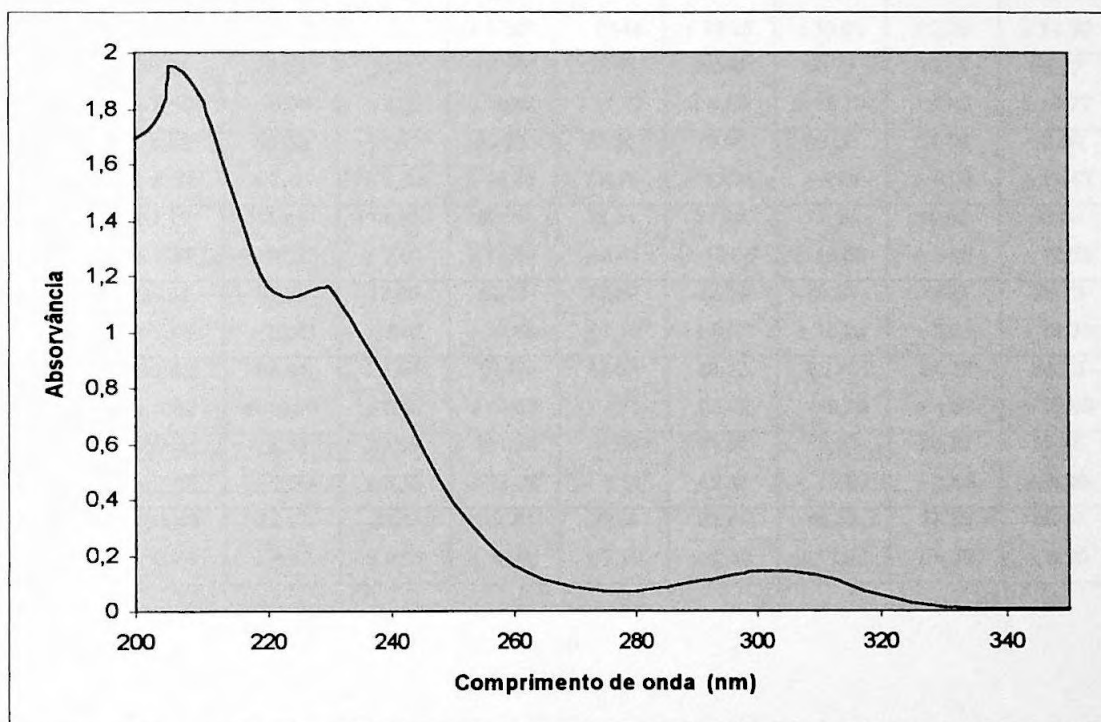


FIGURA 18: Espectro de absorção de glibenclamida em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (concentração = 9,0 μ g/mL); λ = 229 nm

TABELA 19: Valores de porcentagem dissolvida de glibenclamida (\pm desvio-padrão) *versus* tempo para os produtos analisados. Meio de dissolução: LSS 0,5% em água deionizada.

Tempo (min)	Produto									
	GLI1	GLI2	GLI3	GLI4	GLI5	GLI6	GLI7	GLI8	GLI9	GLI10
1	25,83 \pm 5,15	15,02 \pm 5,43	7,12 \pm 3,51	31,97 \pm 10,28	36,37 \pm 13,44	41,72 \pm 10,85	43,91 \pm 15,01	7,08 \pm 2,29	29,85 \pm 11,32	37,27 \pm 16,24
3	65,21 \pm 7,52	28,53 \pm 6,06	9,24 \pm 3,25	69,94 \pm 10,82	54,45 \pm 11,17	55,40 \pm 6,09	58,77 \pm 15,19	10,14 \pm 3,43	52,42 \pm 10,77	56,33 \pm 11,16
5	78,82 \pm 8,52	35,02 \pm 7,86	11,61 \pm 3,30	83,28 \pm 14,41	63,81 \pm 9,77	70,96 \pm 11,34	66,60 \pm 9,88	13,58 \pm 5,06	62,98 \pm 11,43	64,52 \pm 11,16
10	87,17 \pm 7,57	45,45 \pm 10,33	14,21 \pm 2,58	90,78 \pm 14,40	72,51 \pm 8,41	77,42 \pm 10,65	71,96 \pm 10,08	18,01 \pm 5,12	69,34 \pm 12,69	73,61 \pm 16,50
15	95,57 \pm 7,41	52,90 \pm 10,41	17,80 \pm 3,42	95,11 \pm 12,60	73,59 \pm 7,10	83,39 \pm 8,97	79,25 \pm 10,23	19,97 \pm 5,88	75,15 \pm 12,33	79,00 \pm 15,76
20	98,43 \pm 5,82	63,01 \pm 10,00	21,53 \pm 5,10	98,64 \pm 13,09	83,52 \pm 7,75	88,17 \pm 5,58	83,75 \pm 10,75	24,23 \pm 4,63	80,33 \pm 10,65	84,94 \pm 15,32
30	102,31 \pm 2,82	72,32 \pm 5,29	25,95 \pm 5,33	101,79 \pm 13,38	87,05 \pm 8,11	91,54 \pm 2,92	88,53 \pm 13,60	26,72 \pm 4,89	87,96 \pm 8,95	91,48 \pm 12,71
40	103,69 \pm 0,74	78,77 \pm 4,17	30,57 \pm 4,95	104,61 \pm 12,90	93,09 \pm 7,20	93,47 \pm 2,58	96,52 \pm 11,22	27,25 \pm 4,79	89,37 \pm 8,20	94,73 \pm 9,93

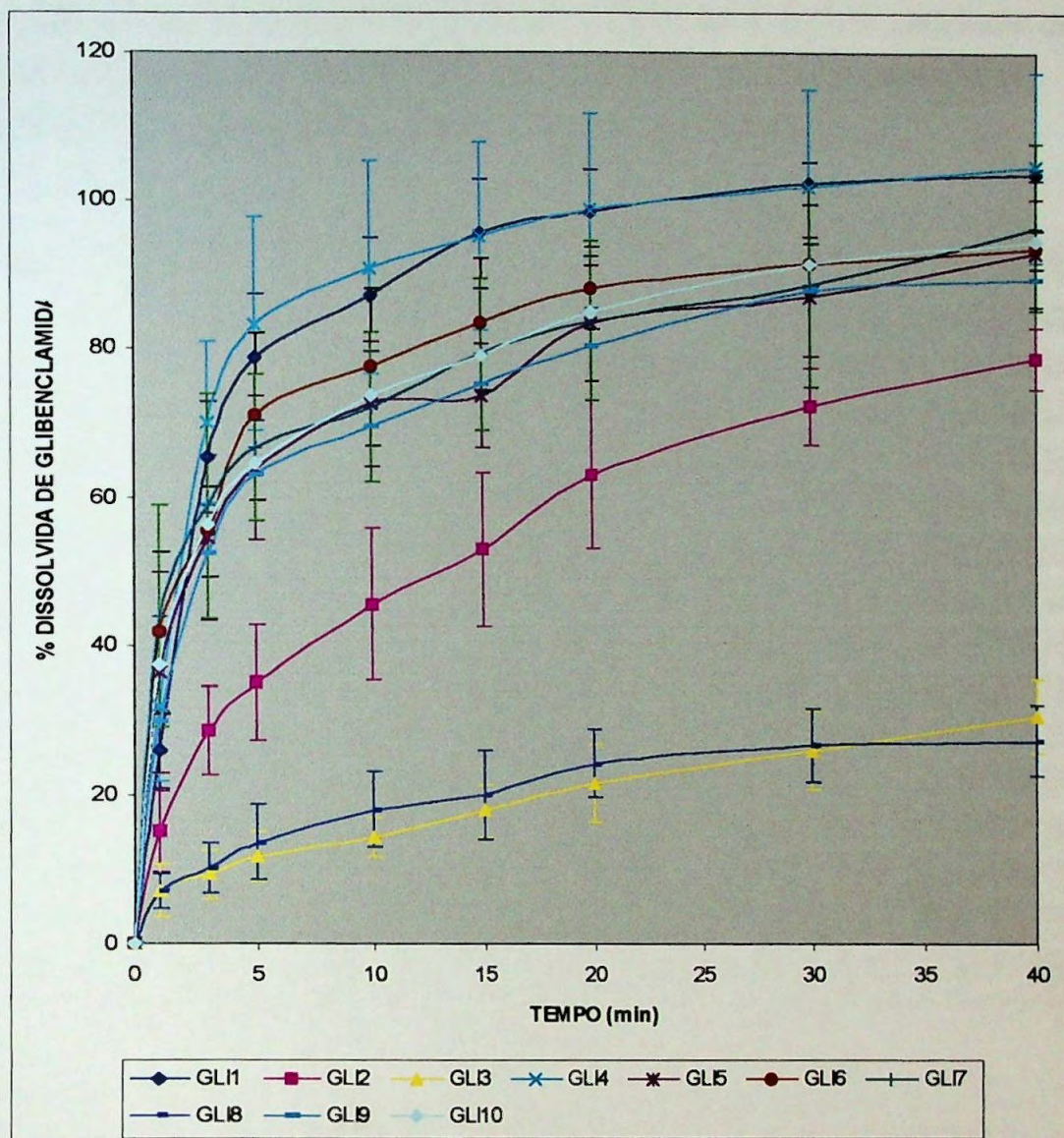


FIGURA 19: Perfis de dissolução obtidos para cada produto analisado. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão. Meio de dissolução: Lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada

TABELA 20: Valores individuais, média, desvio-padrão (DP) e coeficiente de variação (CV%) da eficiência de dissolução (ED) para os produtos GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10.

Amostra	Produto									
	GLI1	GLI2	GLI3	GLI4	GLI5	GLI6	GLI7	GLI8	GLI9	GLI10
1	88,69	55,25	21,76	73,80	74,24	80,40	85,32	19,78	66,84	66,80
2	87,99	57,33	20,98	77,20	79,68	79,46	82,62	19,37	70,56	73,55
3	88,96	56,18	21,66	76,63	72,83	80,48	86,11	17,82	71,02	67,57
4	81,75	61,54	14,64	95,58	84,71	72,50	86,96	26,45	73,67	90,26
5	88,30	62,66	23,56	95,16	85,08	76,99	70,19	14,38	65,83	85,04
6	87,87	57,02	21,63	95,57	89,21	84,15	84,15	21,70	69,25	88,62
7	94,15	67,60	26,54	91,73	68,29	85,88	83,36	16,12	86,93	62,54
8	92,60	58,98	18,84	93,86	78,72	90,10	88,24	25,97	89,75	79,53
9	92,58	59,62	24,59	93,55	78,58	86,10	84,63	20,05	66,60	70,13
10	91,17	52,46	19,82	84,96	68,96	74,77	65,15	25,30	84,96	87,97
11	89,97	52,39	13,12	88,30	75,01	85,74	63,63	25,19	84,58	86,81
12	91,57	44,00	17,57	91,34	68,57	84,34	63,72	23,91	75,94	91,78
Média	89,63	57,09	20,39	88,14	76,99	81,74	78,67	21,34	75,49	79,22
DP	3,24	5,96	3,90	8,05	6,92	5,22	9,85	4,05	8,74	10,53
CV (%)	3,61	10,44	19,13	9,13	8,99	6,39	12,86	18,98	11,58	13,29

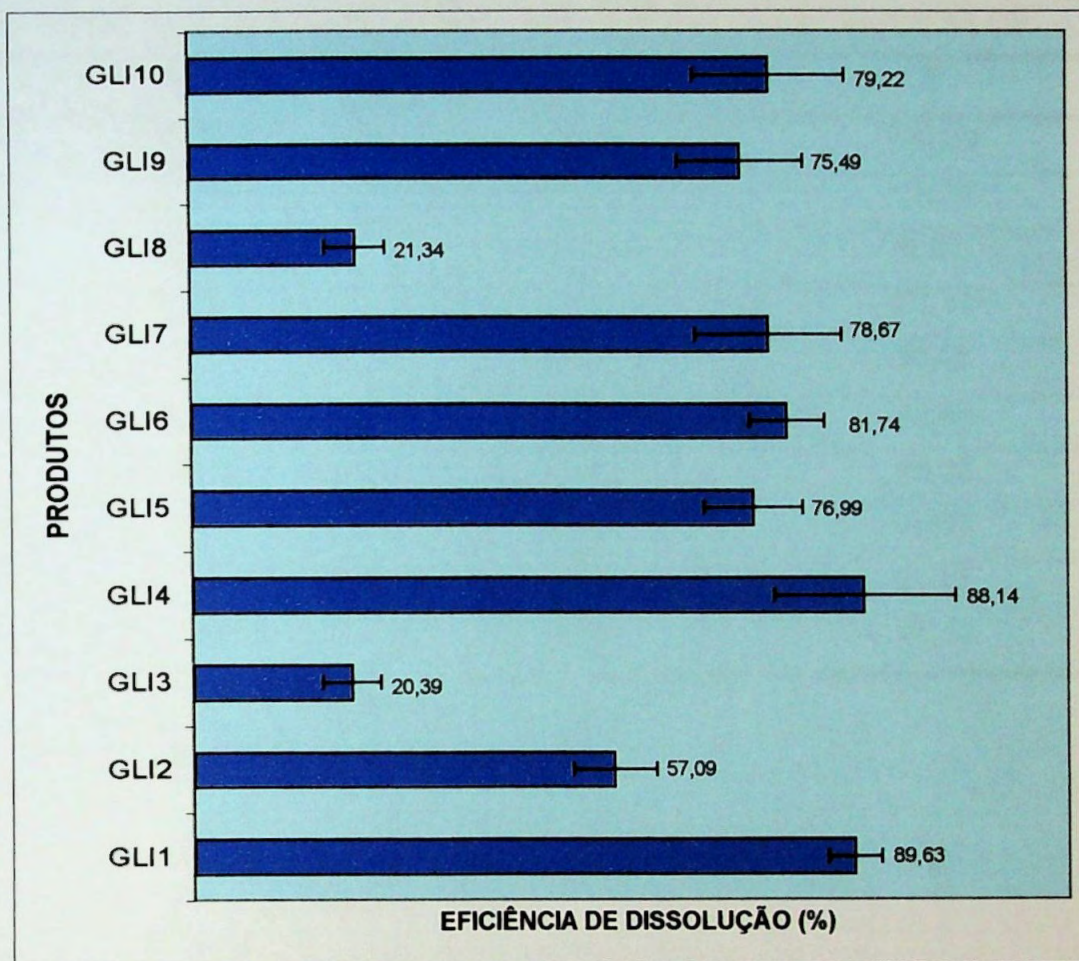


FIGURA 20 : Valores de ED(%) obtidos para cada produto. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão.

TABELA 21 : Valores de f_1 e f_2 calculados a partir do perfil de dissolução dos produtos GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10.

PRODUTO	f_1	f_2
GLI1*	0,00	100,00
GLI2	64,27	13,70
GLI3	125,38	0,81
GLI4	4,61	70,19
GLI5	22,38	36,58
GLI6	13,28	47,86
GLI7	16,37	43,35
GLI8	123,22	0,43
GLI9**	28,22	31,56
GLI10**	18,15	41,11

* Medicamento referência

** Medicamentos genéricos

O resultado do tratamento estatístico a que foram submetidos os perfis de dissolução de cada produto encontra-se nas TABELAS 22 (ANOVA) e 23 (Tukey).

TABELA 22: Análise de variância de valores de ED para cada especialidade farmacêutica estudada.

FONTES DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F0 OBSERVADO
Entre tratamentos	9	71874	7986,0	159,13
Dentro dos tratamentos	110	5520,5	50,186	
Total	119	77394	Extremamente significativo	

TABELA 23: Teste de Tukey aplicado aos valores de ED obtidos para os produtos estudados. (Dados completos no Anexo I)*.

Produtos	GLI1	GLI2	GLI3	GLI4	GLI5	GLI6	GLI7	GLI8	GLI9	GLI10
GLI1	---	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05
GLI2	<0,001	---	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
GLI3	<0,001	<0,001	---	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
GLI4	>0,05	<0,001	<0,001	---	<0,01	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01	>0,05
GLI5	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	---	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
GLI6	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	---	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05
GLI7	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	---	<0,001	>0,05	>0,05
GLI8	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	---	<0,001	<0,001
GLI9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	---	>0,05
GLI10	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	---

* são considerados semelhantes os produtos nos quais o valor de p é maior que 0,05.

6- DISCUSSÃO

As sulfoniluréias são uma classe de hipoglicemiantes orais muito utilizadas no tratamento do diabetes não insulino-dependente. No presente estudo, avaliou-se duas das sulfoniluréias existentes no mercado farmacêutico brasileiro: a clorpropamida, cujo medicamento referência é produzido por Laboratórios Pfizer Ltda, com o nome comercial Diabinese® e a glibenclamida, cujo medicamento referência é produzido pela Aventis Pharma Ltda, com o nome comercial Daonil®.

Foram avaliadas três formulações contendo clorpropamida 250 mg e dez contendo glibenclamida 5 mg comercializadas no Brasil, sob a forma de comprimidos. Os produtos contendo clorpropamida receberam as denominações: CLO1, CLO2 e CLO3 e os contendo glibenclamida: GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10. Os produtos CLO1 e GLI1 são medicamentos de referência, os produtos GLI9 e GLI10 são medicamentos genéricos e os demais são conhecidos como similares no mercado farmacêutico brasileiro.

Para as formulações de clorpropamida, realizou-se ensaios de teor, teste de dissolução e perfil de dissolução. Para os comprimidos de glibenclamida, foram realizados ensaios de teor e perfil de dissolução, visto que, para este fármaco, não há metodologia descrita em farmacopéia para teste de dissolução.

A análise do teor e a quantificação da clorpropamida no teste de dissolução, se deu pelo método espectrofotométrico, como determinado pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), nas condições por ela determinada. Para tanto, realizou-se uma varredura do espectro de absorção na região ultravioleta utilizando-se solução de padrão secundário de clorpropamida (dissolvido em pequeno volume de metanol) em ácido clorídrico 0,1N. Registrou-se pico em 232 nm (FIGURA 3). Também

foi construída uma reta de calibração, obtida a partir de leituras no comprimento de onda de 232 nm da solução de padrão secundário de clorpropamida (dissolvido em pequeno volume de metanol) em ácido clorídrico 0,1N, para qual obteve-se R^2 de 0,9994 (FIGURA 4).

Os resultados de teor obtidos para os comprimidos de clorpropamida através de análise espectrofotométrica, apresentaram-se em conformidade com as recomendações da Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), cuja especificação é de 90 a 110% do valor rotulado. Teor de 98,84, 105,73 e 98,96 foram obtidos respectivamente para os produtos CLO1, CLO2 e CLO3 (TABELA 7).

Em relação ao teste de dissolução para os comprimidos de clorpropamida, a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000) estabelece que cada uma das seis unidades testadas deve dissolver no mínimo 75% (Q+5%) do valor rotulado, decorridos 60 minutos do teste, para que o produto possa ser aprovado no primeiro estágio (S1). Verifica-se, portanto, que as formulações CLO1 e CLO3 cumpriram com as especificações no primeiro estágio, e o produto CLO2 somente foi aprovado no segundo estágio (S2). Nota-se que para a formulação CLO2 obteve-se valores de coeficiente de variação bem mais elevados, quando comparados com o produto CLO1 (medicamento referência).

Através dos perfis de dissolução obtidos para os comprimidos de clorpropamida, pode-se comparar mais precisamente o comportamento *in vitro* das formulações estudadas. Nota-se que os produtos CLO2 e CLO3 apresentaram perfis muito próximos entre si, indicando que os mesmos possuem capacidades semelhantes de liberação do fármaco no meio de dissolução, porém não tão próximos do produto CLO1 (medicamento referência). Enquanto a formulação CLO1 dissolveu 92,36% do fármaco em

20 minutos de teste, os produtos CLO2 e CLO3, no mesmo intervalo de tempo, dissolveram respectivamente 72,93% e 74,50% (FIGURA 6).

A partir dos valores médios de dissolução ($n=12$), obtidos em cada intervalo de tempo foram calculados os fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2). Para tanto devem ser considerados os valores do produto referência, CLO1 para os comprimidos de clorpropamida e GLI1 para os comprimidos de glibenclamida, como base para comparação em relação aos demais produtos. Além disso, devem ser considerados os seguintes requisitos:

- ◆ Todos os intervalos de tempo de dissolução devem ser os mesmos para os produtos avaliados, com o mínimo de 5 pontos de coleta;
- ◆ Deve-se considerar apenas um ponto após dissolução de 85% do fármaco;
- ◆ Os valores de coeficiente de variação (CV%), nos intervalos de tempo anteriores a 15 minutos, não devem ser maiores que 20% e, após 15 minutos, não devem ser superiores a 10%.

Considerando-se os requisitos citados para cálculos de f_1 e f_2 , não seria possível considerar este parâmetro para as formulações avaliadas, uma vez que não se obteve valores que obedecessem todas as exigências. Entretanto, para fins de comparação, calculou-se o fator de diferença e similaridade para todas as especialidades avaliadas.

Para que um medicamento seja considerado semelhante ao referência, é necessário que o valor de f_1 (fator de diferença) esteja compreendido entre 0 – 15 e f_2 (fator de similaridade) entre 50 – 100. Portanto, para os produtos contendo clorpropamida, as duas especialidades farmacêuticas estudadas não obedecerem a este critério, visto que para o produto CLO2, os valores de f_1 e f_2 , foram, respectivamente, 48,37 e 19,87 e para o produto CLO3, respectivamente, 40,16 e 23,90.

Para as especialidades contendo glibenclamida, somente o produto GLI4 obedeceu a esse critério, pois para esse produto, os valores de f_1 e f_2 , foram respectivamente, 4,61 e 70,19. O produto GLI6 apresentou valor de f_1 de 13,28 estando dentro do limite, porém, f_2 de 43,35 ficando abaixo do recomendado. Os outros produtos apresentam resultados bastante discrepantes, indicando capacidades diferentes na liberação do fármaco. Os produtos genéricos, apesar de esperar-se que obedeçam a esse parâmetro, ficaram fora do recomendado, apresentando valores de f_1 e f_2 para CLO9, respectivamente 28,22 e 31,56 e para GLI10, 18,15 e 41,11.

A partir dos resultados individuais do perfil de dissolução de cada especialidade farmacêutica estudada foi calculada a eficiência de dissolução (ED). Este parâmetro proposto por KHAN & RHODES (1975) é bastante útil quando se deseja comparar formulações e /ou produtos diferentes. Entretanto, para uma avaliação mais criteriosa, um estudo de ED deve ser acompanhado de tratamento estatístico adequado para que se possa assegurar dados quanto a semelhança ou não entre os perfis de dissolução.

Os valores de ED, obtidos para os produtos contendo clorpropamida, mostrou uma superioridade do produto CLO1 em relação ao demais, com 90,59%, enquanto para os produtos CLO2 e CLO3 os valores encontrados foram respectivamente 69,14 e 73,00% (FIGURA 7).

Para a quantificação da glibenclamida foi utilizado método espectrofotométrico, conforme determinado na Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1993), nas condições por ela determinada. Foi executada uma varredura do espectro de absorção na região ultravioleta utilizando-se solução de padrão secundário de glibenclamida em ácido clorídrico 0,1N em metanol. Registrou-se pico exatamente em 300 nm (FIGURA 8). Construiu-se também uma reta de calibração utilizada para os cálculos de teor do fármaco, obtida a partir de leituras no comprimento de

onda de 300 nm da solução de padrão secundário de glibenclamida em ácido clorídrico 0,1N em metanol, para a qual obteve-se R^2 de 0,9996 (FIGURA 9).

Considerando-se que não existe metodologia descrita para teste de dissolução para comprimidos de glibenclamida, foi necessário inicialmente realizar um desenvolvimento do método. Para tanto, foi traçado o perfil de dissolução utilizando-se três comprimidos de Daonil[®] (medicamento referência), em diferentes meios de dissolução. Foram realizadas varreduras e construídas retas de calibração para cada um dos meios de dissolução propostos (FIGURAS 11, 12, 13, 14 e 15).

EL-MASSIK *et al.*, (1996), propuseram alguns meios de dissolução para a glibenclamida, porém os que apresentaram melhor desempenho foram aqueles a base de álcool. No presente trabalho foi considerado o desenvolvimento de um meio de dissolução isento de álcool e eficaz para a análise dos comprimidos, uma vez que a utilização de solventes está sendo cada vez mais questionada.

Os meios utilizados no desenvolvimento da metodologia para o perfil de dissolução foram: água deionizada, ácido clorídrico 0,01N, lauril sulfato de sódio (LSS) 0,1% em água deionizada, lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% em água deionizada e lauril sulfato de sódio (LSS) 1,0% em água deionizada.

No desenvolvimento da metodologia para se determinar o meio de dissolução adequado para executar o perfil dos comprimidos de glibenclamida, a água, o ácido clorídrico 0,01N e o lauril sulfato de sódio 0,1% em água deionizada não apresentaram-se como meios de dissolução eficientes, pois nestes, a liberação do fármaco, a partir da forma farmacêutica, foi muito baixa. A porcentagem de fármaco dissolvido no final

de 40 minutos foi 8,73% em HCl 0,01N, 21,62% em água deionizada e 68,67% em lauril sulfato de sódio 0,1% (TABELA 17).

Utilizando-se LSS 0,1%, 0,5% e 1,0% em água deionizada, verificou-se, que, respectivamente 68,67%, 98,97% e 105,04% do fármaco foi liberado para o meio de dissolução no final de 40 minutos. A utilização do meio de dissolução composto por LSS 1,0% não se justificaria, visto que a utilização do dobro de LSS, não ocasionou um aumento significativo na liberação do fármaco.

Através dos resultados obtidos no desenvolvimento da metodologia, o meio de dissolução composto por lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada foi o que indicou ser o mais adequado para a execução do estudo. Ao final de 40 minutos do teste 98,97% do fármaco (GLI1) foi liberado para o meio de dissolução (FIGURA 16).

Após a determinação do meio de dissolução a ser utilizado para a análise, partiu-se para a determinação do tipo de aparato e a velocidade de agitação a ser empregada. Para tanto, partiu-se para a execução do perfil de dissolução do produto referência GLI1 (3 unidades) no meio de dissolução proposto (LSS 0,5% em água deionizada), utilizando-se o aparato 1 e o aparato 2 à velocidade de agitação de 50 e 100 RPM por 40 minutos a fim de se verificar quais seriam as condições mais adequadas para se traçar o perfil de dissolução das amostras de glibenclamida.

Os resultados obtidos nesta triagem realizada para a determinação do tipo de aparato e velocidade de agitação a ser utilizada no ensaio de dissolução, indicaram ser o aparato 2 e a velocidade de 50 RPM as condições mais adequadas para a realização do estudo, pois utilizando-se 100 RPM o método se mostrou pouco discriminatório e o aparato 1 não apresentou diferenças significativas em relação ao aparato 2, sendo assim, selecionou-se o de mais fácil manuseio (TABELA 5).

Para a determinação do perfil de dissolução, utilizou-se, método espectrofotométrico realizando varredura da solução de padrão secundário da glibenclamida (dissolvido em pequeno volume de metanol), em lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Registrou-se pico em 229 nm (FIGURA 17). Também foi construída uma reta de calibração para cálculos da quantidade de glibenclamida dissolvida, obtida a partir de leituras no comprimento de onda de 229 nm da solução de padrão secundário de glibenclamida (dissolvido em pequeno volume de metanol) em lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada, para qual se obteve R^2 de 0,9998 (FIGURA 13).

Para os comprimidos de glibenclamida, os resultados de teor obtidos através de análise espectrofotométrica encontra-se em conformidade com a Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPEIA, 1993), cuja especificação é de 90 à 110% do valor rotulado. Teor de 102,34 foi encontrado para o produto GLI1, 109,79 para o produto GLI2, 99,34 para o produto GLI3, 108,55 para o produto GLI4, 101,88 para o produto GLI5, 94,72 para o produto GLI6, 106,71 para o produto GLI7, 98,37 para o produto GLI8, 96,70 para o produto GLI9 e 91,71 para o produto GLI10 (TABELA 16).

Analisando-se os resultados dos perfis de dissolução para os comprimidos de glibenclamida (TABELA 19 e FIGURA 18), nota-se que as formulações apresentaram comportamentos bastante distintos, sugerindo diferenças significativas no desempenho dos produtos quanto à liberação do fármaco para o meio de dissolução.

Na análise dos valores de porcentagem dissolvida de glibenclamida *versus* tempo (perfil de dissolução), as formulações GLI1 e GLI4 apresentaram características muito semelhantes, correspondentes, às maiores porcentagem de liberação (FIGURA 19).

As formulações GLI5, GLI6 e GLI7 também apresentaram perfis aproximados entre si, porém, com menor capacidade de liberação do fármaco quando comparadas com os produtos GLI1 (medicamento referência), e GLI4. Os medicamentos genéricos GLI9 e GLI10 também apresentaram perfis de dissolução muito semelhantes entre si e não tão próximos ao referência (GLI1). As formulações GLI3 e GLI8 mostraram-se bastante deficientes em relação a esse parâmetro, indicando problemas quanto à liberação do fármaco. Já o produto GLI2 apresentou um perfil de dissolução intermediário (FIGURA 19).

Os produtos GLI1, GLI2, GLI3, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI8, GLI9 e GLI10 apresentaram valores de liberação do fármaco, após decorridos 20 minutos do teste, respectivamente 98,43%, 63,01%, 21,53%, 98,64%, 83,52%, 88,17%, 83,75%, 24,23%, 80,25% e 84,86% (TABELA 19), mostrando a discrepância entre as formulações, o que pode sugerir comprometimento na eficácia, principalmente dos produtos GLI3 E GLI8 que não obtiveram valores de liberação suficientes para que o fármaco possa ser absorvido pelo organismo e promover sua ação, uma vez que a dissolução é um parâmetro fundamental para o aproveitamento do fármaco contido em uma forma farmacêutica sólida (DAVIS, 1972; COX *et al.*, 1979; FERRAZ, 1993; FERRAZ *et al.*, 1997; ABDOU, 1995).

Para as formulações contendo glibenclâmida, os produtos GLI1, GLI4, GLI5, GLI6, GLI7, GLI9 e GLI10 apresentaram superioridade aos demais em relação aos valores de ED, sendo obtidos respectivamente para estes produtos 89,63%, 88,14%, 76,99%, 81,74%, 78,67%, 75,49% e 79,22%.

Com relação ao tratamento estatístico a que foram submetidos os valores de ED para todas as especialidades farmacêuticas (clorpropamida e glibenclâmida), a análise por ANOVA indicou a presença de diferenças

significativas entre os perfis de dissolução (TABELA 12 , TABELA 22, ANEXOS 1 e 2).

Empregou-se também o teste de Tukey, que permite esclarecer a mínima diferença significativa e, conseqüentemente relacionar os produtos considerados estatisticamente semelhantes (VIEIRA, 1981). Assim foi verificado, para as formulações contendo clorpropamida, que não existem diferenças significativas entre os produtos CLO2 e CLO3. Porém ambos são significativamente diferentes do produto CLO1 (medicamento referência); (TABELA 13, ANEXO 1).

Para as formulações contendo glibenclamida, o teste de Tukey também foi aplicado e não indicou diferenças significativas entre os produtos GLI1 e GLI4, GLI1 e GLI6, GLI3 e GLI8, GLI4 e GLI6, GLI4 e GLI10, GLI5 e GLI6, GLI5 e GLI7, GLI5 e GLI9, GLI5 e GLI10, GLI6 e GLI7, GLI6 e GLI9, GLI6 e GLI10, GLI7 e GLI9, GLI7 e GLI10 e GLI9 e GLI10, ressaltando que o produto GLI1 é o medicamento referência e os produtos GLI9 e GLI10 são medicamentos genéricos. Portanto, quando se aplica o teste de Tukey, somente os produtos GLI4 e GLI6 mostram-se estatisticamente semelhantes ao produto referência (GLI1). Os produtos GLI9 e GLI10 não são significativamente diferentes entre si, porém, apresentaram uma eficiência de dissolução inferior ao produto referência (TABELA 23, ANEXO 2).

É importante lembrar que os resultados obtidos com esse estudo somente são válidos para as formulações analisadas, ou mais especificamente para os lotes testados, ou seja, qualquer alteração na composição, nas matérias primas utilizadas ou tecnologia empregada poderá resultar em mudanças no comportamento dos produtos descritos nesse estudo, sendo possível, então, a melhoria do desempenho das formulações, com a otimização dos processos utilizados.

7- CONCLUSÃO

A liberação da clorpropamida, a partir dos produtos aqui estudados (CLO1, CLO2, e CLO3) exibiu diferenças significativas entre os mesmos, apresentando o produto CLO1 um perfil de maior destaque, se comparado aos demais.

Todas as especialidades farmacêuticas contendo clorpropamida atenderam às especificações da Farmacopéia Americana em relação ao ensaio de dissolução para comprimidos. As formulações CLO1 e CLO3 foram aprovadas no primeiro estágio (S1) e o produto CLO2 somente foi aprovado no segundo estágio (S2). Os perfis de dissolução dos produtos CLO2 e CLO3 mostraram-se semelhantes, porém significativamente diferentes do medicamento referência (CLO1).

Para os produtos contendo glibenclamida, a formulação GLI4 apresentou perfil de dissolução semelhante ao produto GLI1 (medicamento referência), os produtos GLI9 e GLI10 (medicamentos genéricos) apresentaram perfis semelhantes entre si, porém inferiores aos produtos GLI1 e GLI4. Em alguns casos (GLI3 e GLI8) o fármaco não conseguiu ser liberado para o meio de dissolução a partir de sua forma farmacêutica em quantidades satisfatórias, sugerindo comprometimento na eficácia de tais formulações. O produto GLI4 foi aquele que apresentou o desempenho *in vitro* mais próximo ao medicamento referência (GLI1).

Todas as formulações analisadas contendo clorpropamida e glibenclamida apresentam resultados de acordo com as especificações para o ensaio de teor.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ABDOU, H.M. Dissolution In: Remington's pharmaceutical sciences. 19ed. Easton: Mack, 1995. 604p.
- 2- AL-SAIEQ, S.S, RILEY, G.S. Polymorphism in sulphonylurea hypoglycemicagents. *Pharm. Acta. Helv.*, Zurich, v. 57, p. 8-11, 1982.
- 3- ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V.JR., Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª edição. Ed.: Premier, 2000. 568p.
- 4- BABU, R.J., PANDIT, J.K. Effect of aging on the dissolution stability of glibenclamide/ beta-cyclodextrin complex. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.25, n.11, p.1215-1219, 1999.
- 5- BLANCHARD, J. Gastrointestinal absorption II. Formulations factors affecting drug bioavailability. *Amer. J. Pharm.*, New York, v.50, p. 132-51, 1978.
- 6- BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução nº 84, de 19 de março de 2002.[A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos]. *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 mar.2002a. Seção 1, p.75-77.

1 De acordo com a NBR6023/2000, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI), 2001.

- 7- BRITISH pharmacopoeia 1993. London: Her Majesty's Stationery Office, 1993.
- 8- CARVALHO, A.P., PINHO, J.J.R.G., BRANDÃO, M.A.F., REIS, J.E.P., GUERRA, M.O. Estudo biofarmacêutico de cápsulas e comprimidos de diclofenaco sódico de liberação modificada, disponíveis no mercado nacional. Avaliação da eficiência de dissolução. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.36, p.233-240, 2000.
- 9- CID, E. C. *Cinética de disolucion de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 102p.
- 10- CONSIGLIERE, V.O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H.G.; Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *Rev. Ciênc. Farm.*, Araquara, v.21, n.1, p.23-41, 2000.
- 11- COTRAN, R.S., KUMAR, V., COLLINS, T. *Patologia Estrutural e Funcional*. 6ªEd. Guanabara Koogan, 2000, p. 817-830.
- 12- COX, D.C., DOUGLAS, C.C., FURMAN, W.B., KIRCHHOEFER, R.S., MYRICK, J.M., WELLS, C.E. Guidelines for dissolution testing. *Pharm. Technol. Int.*, Marina Del Rey, v.2, n.1, p.37-49, 1979.
- 13- DAVIS, S.S. Scientific principles in design of drug dosage formulations. *Br. Med. J.*, London, v.1, p. 102-106, 1972.

- 14- DEL COMUNE, A.P.D., STORPIRTIS, S., KEDOR, E.R.M.H.
Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam- β -ciclodextrina. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v. 32, n.1, p.29-32,1996.
- 15- DESHPANDE, A.V., LAUWO, J.A., OYI, A.E. Formulation and in vitro dissolution rate studies of glibenclamide solid dispersions. *Pharm. World. J.*, Dordrecht, v. 7, n. 46, p. 51-53, 1990. *Apud: Int. Pharm. Abstr.*, Washington, 1990. (abstract 0189-7705)
- 16- DESHPANDE, A.V., AGRAWAL, D.K. Effect of different grades of polyvinylpyrrolidone on dissolution rate of chlorpropamide and its absorption through rat stomach. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.10, p.1725- 1736, 1984.
- 17- EL-BARY, A.A., KASSEM, M.A., FODA, N., TAYEL, S., BADAWI, S.S. Controlled crystallization of chlorpropamide from surfactant and polymer solutions. *Drug. Dev. Ind. Pharm*, New York, v. 16, n.10, p. 1649-1660, 1990.
- 18- EL-MASSIK, M.A., DARWISH, I.A., HASSAN, E.E., EL-KHORDAGUI, L.K. Development of a dissolution medium for glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.140, p. 69-76, 1996.
- 19- EL-SAYED, G.M. Role of tromethamine as a dissolution and bioavailability enhancer of oral glibenclamide. *STP. Pharm. Sci.*, New York, v.8,n.3,p.169-173, 1998.
- 20- FARMACOPÉIA Brasileira 4^a. ed. São Paulo: Atheneu, 1988, pt1.

- 21- FERRAZ, H.G. Comprimidos de ibuprofeno: Formulação e avaliação do perfil de dissolução. São Paulo, 1993. 115p. (Dissertação de Mestrado– Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).
- 22- FERRAZ, H.G. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil. São Paulo, 1997. 128p. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo).
- 23- FERRAZ, H.G., CONSIGLIERE, V.O., STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de ampicilina comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.
- 24- FERRAZ, H.G., PINHO, J.J.R.G., UEHARA, A.C., REIS, M.T.L., SIGUENAGA, A.M. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Cienc.Farm.*, São Paulo, v. 35, n.1, p. 95-99, 1999.
- 25- FERRAZ, H.G., PINHO, J.J.R.G., FERREIRA, C.A.M., IKEDO, M.T., PEREIRA, R.R., RUSSO, R.M.S., LEISTER, V.B., SOUSA, Z.V.L. Estudo comparativo do perfil de dissolução de cinco especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco potássico disponíveis no mercado nacional. *Rev. Farm.Quim.*, São Paulo v.29, n.1, p.61, 1997.
- 26- FERRAZ, H. G., PINHO, J.J.R.G., FELSCH, A.S., GUTIERREZ, A.S., KAWAKAMI, C.M., ARAUJO, I.M.A., OLIVEIRA, J.C.M., GERES, K.C. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de cimetidina comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Quim.*, São Paulo, v.29, n.1, p. 59, 1997.

- 27- FILHO, G.B. *Bogliolo Patologia*. Rio de Janeiro, 6° Ed. Guanabara Koogan, 2000, p.10.04-10.08.
- 28- GENEIDI, A.S., ADEL, M.S., SHEHATA, E. Preparation and in vitro dissolution characteristics of various fast release solid dispersions of glibenclamide. *Can.J. Pharm. Sci*, v. 15, p. 78-80, 1980. *Apud: Int. Pharm. Abstr.*, 1980. (abstract 19-04637)
- 29- GOODMAN & GILMAN'S *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 20°Ed. International, 2001, p. 1700-1704.
- 30- GORDON, R.E., ROSANSKE, T.W., FORNNER, D.E., ANDERSON, N.R., BANKER, G.S. Granulation technology and tablet characterization. In: LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L., SCHWARTZ, J.B., eds. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2, p.333.
- 31- HASSAN. M.A., NAJIB, N.M., SULEIMAN, M.S., Characterization of glibenclamide glassy state. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 67, p. 131-137, 1991.
- 32- HASSAN, M.A., SALEM, M.S., SALLAM, E., AL-HINDAWI, M.K. Preparation and characterization of a new polymorphic form and a solvate of glibenclamide. *Acta. Pharm. Hung.*, Budapest, v. 67, n.2-3, p. 81-88, 1997.
- 33- HEALY, A.M., CORRIGAN, O.I. The influence of excipient particle size, solubility and acid strength on the dissolution of an acidic drug from two-component compacts. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 143, p. 211-221, 1996.

- 34- HINTZ R. J., JOHNSON, K. C. The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 51, p. 9-17, 1989.
- 35- ILANGO, R., VETRICHELVAN, T., KAVIMANI, S., JAYAKAR, B., MULLAICHARAM, A.R. Studies on matrix tablets of glibenclamide using chitosan. *Indian. Drugs.*, Worli, v. 32, p. 578-582, 1995.
- 36- IWATA, M. UEDA, H. Dissolution properties of glibenclamide in combinations with polyvinylpyrrolidone. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.22, n.11, p.1161- 1165, 1996.
- 37- JAYACHANDRA-BABU, R., PANDIT, J.K. Enhancement of dissolution rate and hypoglycemic activity of glibenclamide with beta-cyclodextrin. *STP. Pharm. Sci*, New York, v.5, n.3, p.196-201, 1995. *Apud: In Pharm. Abstr.*, Washington, 1995. (abstract 1157-1489).
- 38- KAPLANI, P.A., MALAMATARIS. S. Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 195, p. 239-246, 2000.
- 39- KHAN, K.A., RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.27, p.48-49, 1975.
- 40- KOROLKOVAS, A. Dicionário terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.18.30-18-31, 2000.
- 41- LOBENBERG, R., KRAMER, J., SHAH, V.P. AMIDON, G.L., DRESSMAN, J.B. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharm. Res.*, New York, v. 17, p. 439-444, 2000.

- 42- MARTINDALE. W., REYNOLDS, J.E.F. Martindale: the extra pharmacopoeia. 31 ed. London: Pharmaceutical Press, 1996 p. 207-210.
- 43- MATSUI, F.F., CURRAN, N.M., LOVERING, E.G., ROBERTSON, D.L. Stability of chlorpropamide and tolbutamide solid oral preparations. *Can. J. Pharm. Sci.*, v. 16, n.1, p. 11-13, p. 11-13, 1981.
- 44- MERCK index. 13 ed. Rahway, 2001 p.377.
- 45- MOSHARRAF, M., NYSTROM, C. Solubility characterization of practically insoluble drugs using the Coulter counter principle. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.122, p. 57-67, 1995.
- 46- MOSHARRAF, M., NYSTROM, C. Effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of micro-sized practically insoluble drugs. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v. 122, p. 35-47, 1995.
- 47- MUTSCHLER, E. Drug Actions – Basic Principles and Therapeutic Aspects. Ed. Medpharm, 1995. p. 277-278/712-713.
- 48- P. R. vade-mécum, 6. ed – São Paulo: Soriak, 2002. p. 166/1316.
- 49- RANG, H.P., DALLE, M.M., RITTER, J.M. Farmacologia. Rio de Janeiro, 4^o Ed. Guanabara Koogan, 2001.
- 50- REDDY, T.D., SABAPATHY, R., HAMEED, P.R., KARUPPIAH, D., JAGANNATHAN, K. Dissolution of hydrophobic drugs: role of Tween-80. *East. Pharm.*, New Delhi, v.33, p.137-139, 1990.

- 51- RITSCHER, W. A. Bioavailability of peroral dosage forms. *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 112, p. 137-163, 1973.
- 52- SANGHAVI, N.M., VENKATESH, H., TANDEL, V. Solubilization of glibenclamide with beta-cyclodextrin & its derivatives. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, NewYork, v.20, n.7, p. 1275-1283, 1994.
- 53- SANTORO, M.I.R.M., HACKMANN, E.R.M., VELASCO, M.V.R., CONSIGLIERE, V.O., MARTINS, J.L.S., GALLO, M.E., STORPIRTIS,S., SAKUDA, T.M., YAMAMOTO, R.N. Dissolução de medicamentos no Brasil: urgência na padronização. *Rev. Bras. Farm.*, Rio de Janeiro, v.72, n.1, p.11-12, 1991.
- 54- SERRA, C.H.R., STORPIRTIS, S., CONSIGLIERE, V.O., VELASCO, M.V.R., FERRAZ, H.G. Desenvolvimento de metodologia analítica para avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo nimodipina. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE FARMACÊUTICOS, 1, São Paulo, 1995. Res. FM-084, p.21.
- 55- SIEWERT, M., WEINANDY, L., WHITEMAN, D., JUDKINS, C. Typical variability and evaluation of sources of variability in drug dissolution testing. *Eur. J. Pharm and Biopharm.*, Amsterdam, v. 53, n.1, p.9-14, 2002.
- 56- SIGNORETTI, E.C., DELL' UTRI, A., CINGOLANI, E., AVICO, U., FUMELLI,P. Bioavailability of glibenclamide tablets. *Farmaco. Ed. Prat*, v. 40, p.141- 151, 1985.
-

- 57- SIMMONS, D.L., RANZ, R.J., GYANCHANDANI, N.D. Polymorphism in pharmaceuticals. *Can. J. Pharm. Sci*, v. 8, n.4, p. 125-127, 1974. *Apud: Int. Pharm. Abstr.*, Washington, 1974. (abstract 0031-6911)
- 58- STEVENS, A., LOWE, J. *Patologia*. São Paulo, 2º Ed. Manole, 1998, p.504- 507.
- 59- STORPIRTIS, S., PEREIRA, S.R. DIAS, S.R.A., SOUZA, E.M., LOZANO, S.R., CONSIGLIERE, V. O., FERRAZ, H.G., VELASCO, M.V.R. Avaliação biofarmacêutica "in vitro" de comprimidos de aminofilina do mercado nacional. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE FARMACÊUTICOS, 1, São Paulo, 1995. Res. FM-075, p.19.
- 60- STORPIRTIS, S., BUENO, C.M., KIMURA, E., REZENDE, K.N., PAULDETTI, L.A., MORI, A.L.P.M. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Cien. Farm.* São Paulo, v.35, n.2 jul/dez., 1999.
- 61- UNITED States Pharmacopeial. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
- 62- VIEIRA, S. Introdução à bioestatística. São Paulo: Editora Campos, 1981, p. 40-44, 51-54.
- 63- YUGUE, R.T., FERRAZ, H.G., DEL COMUNE, A.P., YUGUE, V.S.C., FERNANDES, E., STORPIRTIS, S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, v.32, n.2, p.77-80, 1996.

9- RESUMO

A clorpropamida e a glibenclamida pertencem ao grupo das sulfoniluréias, hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II ou não insulino-dependente. No Brasil, são encontradas sob a forma de comprimidos de pronta liberação, sendo produzidos por vários laboratórios diferentes. O presente trabalho avaliou *in vitro*, três especialidades farmacêuticas contendo clorpropamida (250 mg), e dez especialidades contendo glibenclamida (5 mg). Foram realizados ensaios de teor, teste de dissolução e perfil de dissolução para os comprimidos de clorpropamida e, para glibenclamida, foram executados ensaios de teor e perfil de dissolução. Para este último, foi necessário desenvolver uma metodologia para sua realização, visto que, para este fármaco, não existe metodologia oficial para teste de dissolução. Os resultados obtidos demonstram que todas as amostras, de ambos os fármacos atenderam as recomendações oficiais para o ensaio de teor, porém analisando-se os resultados dos perfis de dissolução, nota-se que as formulações apresentaram comportamentos bastante distintos, sugerindo diferenças significativas no desempenho destes produtos quanto à liberação do fármaco para o meio de dissolução.

10- ABSTRACT

Chlorpropamide and glibenclamide belong to sulfonylureas group, oral hypoglicemiant used in the treatment of *diabetes mellitus* type II or non-insulin dependent. In Brazil, they are found in pharmaceutical dosage forms of tablets of immediate release, made by several different companies. This work evaluated in vitro, 3 products containing chlorpropamide (250 mg) and 10 with glibenclamide (5 mg). The following tests were carried out: assay, dissolution test and dissolution profile to chlorpropamide tablets and assay and dissolution profile to glibenclamide tablets. For dissolution profile of glibenclamide tablets was development a methodology because there is no official test for it. The results obtained indicated that all samples, of both drugs, comply with any test for drug content. However, the dissolution profiles of the brands are very different and the performance of them can be significant different in terms of release to the dissolution media.

ANEXO 1

11/11/2002 15:46

ED clorpropamida

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	3138.8	1569.4
Residuals (within columns)	33	779.97	23.635
Total	35	3918.8	

F = 66.400

The P value is < 0.0001, considered extremely significant.
Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Bartlett's test for homogeneity of variances.

ANOVA assumes that all columns come from populations with equal SDs. The following calculations test that assumption.

Bartlett statistic (corrected) = 1.341

The P value is 0.5114.

This test suggests that the difference among the SDs is not significant.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.473 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
CLO1 vs CLO2	21.452	15.286	*** P<0.001
CLO1 vs CLO3	17.596	12.538	*** P<0.001
CLO2 vs CLO3	-3.857	2.748	ns P>0.05

Difference	Mean Difference	Lower 95% CI	Upper 95% CI
CLO1 - CLO2	21.452	16.579	26.326
CLO1 - CLO3	17.596	12.722	22.470
CLO2 - CLO3	-3.857	-8.731	1.017

Summary of Data

Number

Standard

Group	of Points	Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
CLO1	12	90.591	4.245	1.226	91.230
CLO2	12	69.138	5.812	1.678	67.695
CLO3	12	72.995	4.371	1.262	72.410

Group	Minimum	Maximum	Lower 95% Confidence Interval	Upper 95% Confidence Interval
CLO1	80.620	96.490	87.893	93.288
CLO2	61.190	79.150	65.446	72.831
CLO3	66.230	79.150	70.218	75.772

* * *

ANEXO 2

11/11/2002 16:23

ED glibenclamida

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	9	71874	7986.0
Residuals (within columns)	110	5520.5	50.186
===== Total	===== 119	===== 77394	

F = 159.13

The P value is < 0.0001, considered extremely significant. Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Bartlett's test for homogeneity of variances.

ANOVA assumes that all columns come from populations with equal SDs. The following calculations test that assumption.

Bartlett statistic (corrected) = 29.295

The P value is 0.0006.

This test suggests that the difference among the SDs is extremely significant.

Since ANOVA assumes populations with equal SDs, you should consider transforming your data (reciprocal or log) or selecting a nonparametric test.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.574 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
GLI1 vs GLI2	32.547	15.915	*** P<0.001
GLI1 vs GLI3	69.241	33.858	*** P<0.001
GLI1 vs GLI4	1.493	0.7302	ns P>0.05
GLI1 vs GLI5	12.643	6.182	** P<0.01
GLI1 vs GLI6	7.891	3.859	ns P>0.05
GLI1 vs GLI7	10.960	5.359	** P<0.01
GLI1 vs GLI8	68.297	33.396	*** P<0.001
GLI1 vs GLI9	14.139	6.914	*** P<0.001
GLI1 vs GLI10	10.417	5.094	* P<0.05
GLI2 vs GLI3	36.693	17.943	*** P<0.001
GLI2 vs GLI4	-31.054	15.185	*** P<0.001
GLI2 vs GLI5	-19.904	9.733	*** P<0.001

GLI2 vs GLI6	-24.657	12.057	***	P<0.001
GLI2 vs GLI7	-21.587	10.556	***	P<0.001
GLI2 vs GLI8	35.749	17.481	***	P<0.001
GLI2 vs GLI9	-18.408	9.001	***	P<0.001
GLI2 vs GLI10	-22.131	10.822	***	P<0.001
GLI3 vs GLI4	-67.747	33.128	***	P<0.001
GLI3 vs GLI5	-56.597	27.675	***	P<0.001
GLI3 vs GLI6	-61.350	29.999	***	P<0.001
GLI3 vs GLI7	-58.281	28.499	***	P<0.001
GLI3 vs GLI8	-0.9442	0.4617	ns	P>0.05
GLI3 vs GLI9	-55.102	26.944	***	P<0.001
GLI3 vs GLI10	-58.824	28.764	***	P<0.001
GLI4 vs GLI5	11.150	5.452	**	P<0.01
GLI4 vs GLI6	6.398	3.128	ns	P>0.05
GLI4 vs GLI7	9.467	4.629	*	P<0.05
GLI4 vs GLI8	66.803	32.666	***	P<0.001
GLI4 vs GLI9	12.646	6.184	**	P<0.01
GLI4 vs GLI10	8.923	4.363	ns	P>0.05
GLI5 vs GLI6	-4.753	2.324	ns	P>0.05
GLI5 vs GLI7	-1.683	0.8231	ns	P>0.05
GLI5 vs GLI8	55.653	27.214	***	P<0.001
GLI5 vs GLI9	1.496	0.7314	ns	P>0.05
GLI5 vs GLI10	-2.227	1.089	ns	P>0.05
GLI6 vs GLI7	3.069	1.501	ns	P>0.05
GLI6 vs GLI8	60.406	29.538	***	P<0.001
GLI6 vs GLI9	6.248	3.055	ns	P>0.05
GLI6 vs GLI10	2.526	1.235	ns	P>0.05
GLI7 vs GLI8	57.337	28.037	***	P<0.001
GLI7 vs GLI9	3.179	1.555	ns	P>0.05
GLI7 vs GLI10	-0.5433	0.2657	ns	P>0.05
GLI8 vs GLI9	-54.157	26.482	***	P<0.001
GLI8 vs GLI10	-57.880	28.303	***	P<0.001
GLI9 vs GLI10	-3.723	1.820	ns	P>0.05

Difference	Mean Difference	Lower 95% CI	Upper 95% CI
GLI1 - GLI2	32.547	23.193	41.902
GLI1 - GLI3	69.241	59.886	78.596
GLI1 - GLI4	1.493	-7.861	10.848
GLI1 - GLI5	12.643	3.289	21.998
GLI1 - GLI6	7.891	-1.464	17.246
GLI1 - GLI7	10.960	1.605	20.315
GLI1 - GLI8	68.297	58.942	77.651
GLI1 - GLI9	14.139	4.784	23.494
GLI1 - GLI10	10.417	1.062	19.771
GLI2 - GLI3	36.693	27.339	46.048
GLI2 - GLI4	-31.054	-40.409	-21.699
GLI2 - GLI5	-19.904	-29.259	-10.549
GLI2 - GLI6	-24.657	-34.011	-15.302
GLI2 - GLI7	-21.587	-30.942	-12.233
GLI2 - GLI8	35.749	26.394	45.104
GLI2 - GLI9	-18.408	-27.763	-9.054
GLI2 - GLI10	-22.131	-31.486	-12.776
GLI3 - GLI4	-67.747	-77.102	-58.393
GLI3 - GLI5	-56.597	-65.952	-47.243
GLI3 - GLI6	-61.350	-70.705	-51.995
GLI3 - GLI7	-58.281	-67.636	-48.926
GLI3 - GLI8	-0.9442	-10.299	8.411
GLI3 - GLI9	-55.102	-64.456	-45.747

GLI3 - GLI10	-58.824	-68.179	-49.469
GLI4 - GLI5	11.150	1.795	20.505
GLI4 - GLI6	6.398	-2.957	15.752
GLI4 - GLI7	9.467	0.1120	18.821
GLI4 - GLI8	66.803	57.449	76.158
GLI4 - GLI9	12.646	3.291	22.001
GLI4 - GLI10	8.923	-0.4314	18.278
GLI5 - GLI6	-4.753	-14.107	4.602
GLI5 - GLI7	-1.683	-11.038	7.671
GLI5 - GLI8	55.653	46.299	65.008
GLI5 - GLI9	1.496	-7.859	10.851
GLI5 - GLI10	-2.227	-11.581	7.128
GLI6 - GLI7	3.069	-6.286	12.424
GLI6 - GLI8	60.406	51.051	69.761
GLI6 - GLI9	6.248	-3.106	15.603
GLI6 - GLI10	2.526	-6.829	11.881
GLI7 - GLI8	57.337	47.982	66.691
GLI7 - GLI9	3.179	-6.176	12.534
GLI7 - GLI10	-0.5433	-9.898	8.811
GLI8 - GLI9	-54.157	-63.512	-44.803
GLI8 - GLI10	-57.880	-67.235	-48.525
GLI9 - GLI10	-3.723	-13.077	5.632

Summary of Data

Group	Number of Points	Mean	Standard Deviation	Standard Error of Mean	Median
GLI1	12	89.633	3.236	0.9341	89.465
GLI2	12	57.086	5.958	1.720	57.175
GLI3	12	20.393	3.902	1.126	21.305
GLI4	12	88.140	8.050	2.324	91.535
GLI5	12	76.990	6.922	1.998	76.795
GLI6	12	81.742	5.220	1.507	82.315
GLI7	12	78.673	9.851	2.844	83.755
GLI8	12	21.337	4.055	1.170	20.875
GLI9	12	75.494	8.741	2.523	72.345
GLI10	12	79.217	10.528	3.039	82.285

Group	Minimum	Maximum	Lower 95% Confidence Interval	Upper 95% Confidence Interval
GLI1	81.750	94.150	87.577	91.689
GLI2	44.000	67.600	53.301	60.871
GLI3	13.120	26.540	17.913	22.872
GLI4	73.800	95.580	83.025	93.255
GLI5	68.290	89.210	72.592	81.388
GLI6	72.500	90.100	78.426	85.059
GLI7	63.630	88.240	72.414	84.932
GLI8	14.380	26.450	18.760	23.913
GLI9	65.830	89.750	69.940	81.048
GLI10	62.540	91.780	72.528	85.906

* * *