



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CAMPUS MACAÉ  
CURSO DE FARMÁCIA**



**MIKAELLY PEREIRA CAET**

**AVALIAÇÃO DA DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DE FORMULAÇÕES  
CONTENDO DROPROPIZINA COMO PRÉ-REQUISITO À  
BIOISENÇÃO**

Macaé-RJ  
Maio de 2020

MIKAELLY PEREIRA CAET

**AVALIAÇÃO DA DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DE FORMULAÇÕES  
CONTENDO DROPROPIZINA COMO PRÉ-REQUISITO À  
BIOISENÇÃO**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé, como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Maximiliano da Silva Sangoi

COORIENTADOR: Prof. Dr. Vítor Todeschini

Macaé-RJ

Maio de 2020

## AGRADECIMENTOS

Quão generoso foi o Senhor, que com seu imensurável amor, cuidado e misericórdia me proporcionou ingressar em um ensino superior de qualidade. Durante essa etapa, a graça de Deus me conduziu, com força, persistência, sabedoria e permitiu viver um dia após o outro com a certeza de que o melhor estaria por vir. Eu agradeço a Deus, com todo o meu coração.

Aos meus amados pais, Mariene e Rosevaldo, que mesmo não tendo as mesmas oportunidades, fizeram esforços, trabalharam arduamente, incentivaram o meu crescimento acadêmico e me auxiliaram durante essa caminhada.

Ao meu acolhedor 304 pela calorosa e alegre convivência, amigas que dividi tristezas, alegrias e frustrações da vida adulta. Que tornaram a jornada mais leve e a convivência mais agradável. Em especial, a Graziela Pimentel com seu jeito maternal ofereceu infinitos conselhos, se preocupou e zelou por todas nós.

Ao querido Time, que foi acolhimento e sustento nas disciplinas iniciais e as mais difíceis, com vocês eram possíveis e encorajador.

Ao amável Fechamento, por inúmeras risadas, suporte, carinho e momentos especiais compartilhados.

Em especial, a minha amiga-irmã Gabriella Merôto, a quem dividi cada relatório, seminário, preocupações e trabalhos, por toda a parceria, colo, conhecimentos trocados, sustento emocional por embarcar nas minhas ideias e completar tantas delas.

A minha amiga carinhosamente vó, Bárbara Siqueira, por me ensinar tanto, por me acolher em sua família, fazer parte de inúmeros projetos comigo, pelo cuidado e sempre disposta a aconselhar e render boas histórias com sua dose de realidade colocando meus pés no chão.

Meninas, obrigada por fazerem parte da minha vida universitária e pessoal de forma tão especial.

As amigas da IBC que foram alegria, acolhimento e me ampararam em oração. Obrigada pela força, por me encorajar e viver o evangelho comigo.

Aos amigos de São Paulo, que mesmo com a distância sempre incentivaram e compreenderam minha ausência.

A minha tão amada família Pereira, por todo suporte, prontamente me ajudaram, incentivaram minha jornada e se orgulharam dela.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que abriram o horizonte de um nível superior.

A agência de fomento CNPq pelo suporte financeiro.

Aos meus atenciosos orientadores Maximiliano Sangoi e Vitor Todeschini, pelos conselhos acadêmicos, inúmeros e-mails respondidos, apoio e dedicação.

A farmacêutica Anna e toda equipe do LAF, que me ensinaram o mundo das análises farmacêuticas e despertaram em mim o desejo da área industrial.

Essa caminhada não valeria tão a pena sem amigos e professores excepcionais! Obrigada por todo conhecimento tanto acadêmico quanto pra vida, guardarei vocês no coração.

A todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para o meu crescimento, muito obrigada!

*“Bem-aventurado o homem que encontra sabedoria e o homem que adquire conhecimento, pois ela é mais proveitosa do que a prata, e rende mais do que o ouro”. (Provérbios, 3:13-14)*

## RESUMO

Os testes de dissolução constituem uma das ferramentas essenciais para o controle de qualidade, avaliação das propriedades biofarmacotécnicas e para registro de produtos farmacêuticos. Sobretudo, para medicamentos candidatos a bioisenção. A dropropizina (DROPRO), um fármaco indicado para o tratamento da tosse, é comercializada internacionalmente na forma de comprimidos, porém não há métodos oficiais disponíveis na literatura para avaliação do desempenho desses produtos. O objetivo deste trabalho é desenvolver e validar método de dissolução discriminativo para avaliação do desempenho dos comprimidos como pré-requisito a bioisenção. Para isso, os comprimidos de DROPRO foram produzidos pelo grupo de trabalho e também adquiridos comercialmente. Em sequência, foram analisados em dissolutor, testando HCl 0,1 M, tampão fosfato pH 6,8 e tampão acetato pH 4,5 como meios de dissolução, dispositivos cesta e pá sob agitação de 35 e 50 RPM mantido a uma temperatura de 37°C. As amostragens foram realizadas em 6 tempos de coletas e analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 249 nm em primeira derivada após filtração das mesmas. O método foi validado de acordo com a RDC nº 166 de 2017, avaliando-se os parâmetros: seletividade, linearidade, limites de detecção e quantificação, precisão e exatidão. As determinações quantitativas foram realizadas espectrofotometricamente após construção de curvas de calibrações de 5 a 40 µg/mL ( $R^2 = 0,999$ ), obtendo-se limite de detecção de 0,48 µg/mL e limite de quantificação de 1,59 µg/mL. Não foi observada nenhuma influência dos excipientes da formulação no comprimento de onda analisado. A exatidão e precisão obtiveram valores de desvio padrão relativo (DPR) inferiores a 5% conforme preconizado. Os comprimidos produzidos e os comercializados apresentaram valores de fator diferença (F1) 14,41% e fator de similaridade (F2) 51,60% quando comparados estatisticamente, estando conforme as especificações usuais. Além disso, o perfil de dissolução comparativo indicou similaridade, sendo indicativo de uma equivalência farmacêutica entre as formulações. Assim, pretende-se aplicá-lo como requisito a bioisenção, atuando na redução dos custos.

**Palavras-chave:** Bioisenção, comprimidos de liberação imediata, desenvolvimento analítico, dissolução, dropropizina, equivalência farmacêutica, validação.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura química da DROPRO .....	14
<b>Figura 2</b> - Fórmula Fator Diferença .....	21
<b>Figura 3</b> - Fórmula Fator Semelhança.....	22
<b>Figura 4</b> - Espectros de absorção da DROPRO em ordem zero obtidos em diferentes meios de dissolução.....	31
<b>Figura 5</b> - Espectros de absorção da DROPRO em primeira ordem nas concentrações de 5-40 µg/mL em 249 nm .....	33
<b>Figura 6</b> - Perfil de dissolução de comprimidos de DROPRO em diferentes condições quantificados em ordem zero .....	34
<b>Figura 7</b> - Espectros de absorção zero ordem. Em azul corresponde a DROPRO e em preto aos excipientes .....	35
<b>Figura 8</b> - Espectros de absorção de primeira ordem. Em azul corresponde a DROPRO e em preto aos excipientes .....	36
<b>Figura 9</b> - Curva analítica da DROPRO na primeira derivada nas concentrações de 5-40 µg/mL em 249 nm .....	37
<b>Figura 10</b> - Gráfico de dispersão de resíduos .....	38
<b>Figura 11</b> - Perfil de dissolução comparativo de comprimidos de DROPRO aplicação do método desenvolvido e validado .....	43
<b>Figura 12</b> - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de zero ordem .....	44
<b>Figura 13</b> - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de primeira ordem .....	44
<b>Figura 14</b> - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Hixson-Crowell .....	44
<b>Figura 15</b> - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Higuchi .....	45
<b>Figura 16</b> - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Korsmeyer-Peppas .....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Absorvâncias médias obtidas e o desvio padrão relativo obtidos na obtenção da curva analítica .....	36
<b>Tabela 2</b> - Avaliação de resíduos da linearidade .....	39
<b>Tabela 3</b> - Análise de variância (ANOVA) .....	39
<b>Tabela 4</b> - Valores experimentais médios obtidos para o teste de exatidão da DROPRO por método espectrofotométrico .....	41
<b>Tabela 5</b> - Precisão intradia e interdia .....	42
<b>Tabela 6</b> - Percentual dissolvido quantificado em primeira ordem e DPR das formulações de DROPRO .....	43



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Classificação da tosse.....	11
<b>Quadro 2</b> - Fármacos isentos de prescrição médica disponíveis no Brasil.....	12
<b>Quadro 3</b> - Vantagens e desvantagens dos métodos de obtenção de comprimidos .....	17
<b>Quadro 4</b> - Descrição dos equipamentos utilizados .....	28
<b>Quadro 5</b> - Condições do método quantitativo por UV .....	29
<b>Quadro 6</b> - Condições otimizadas do método de dissolução .....	30

## LISTA DE ABREVIações

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
cm	Centímetro
DPR	Desvio Padrão Relativo
DROPRO	Dropropizina
EQFAR	Equivalência Farmacêutica
F1	Fator Diferença
F2	Fator Semelhança
Fcal	Valor F Calculado
Ftab	Valor F Tabelado
HCl	Ácido Clorídrico
ICH	<i>Internacional Conference on Harmonization</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
M	Molaridade
mg	Miligrama
min	Minutos
MIPs	Medicamentos Isentos de Prescrição
mL	Mililitro
R <sup>2</sup>	Coefficiente de Determinação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RPM	Rotações por minuto
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultravioleta
µg	Micrograma
µL	Microlitro
°C	Grau Celsius

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1	Tosse .....	10
1.2	Tratamento da tosse .....	11
1.3	Formulações comerciais de DROPRO para tratamento da tosse .....	15
1.4	Obtenção de comprimidos .....	16
1.5	Registro de medicamentos e bioisencões.....	18
1.6	Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo .....	20
1.7	Desenvolvimento e validação de métodos analíticos .....	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
2.1	Objetivo geral .....	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	27
<b>3.1</b>	<b>MATERIAIS</b> .....	27
3.1.1	Insumo farmacêutico ativo (IFA).....	27
3.1.2	Produtos farmacêuticos .....	27
3.1.3	Materiais de consumo .....	27
3.1.4	Equipamentos .....	27
<b>3.2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	28
3.2.1	Obtenção de comprimidos .....	28
3.2.2	Preparo da solução estoque de referência .....	29
3.2.3	Preparo das soluções amostras .....	29
3.2.4	Método quantitativo por UV .....	29
3.2.5	Método de dissolução .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>4.1</b>	<b>DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO</b> .....	31

4.1.1	Espectrofotometria de absorção molecular da região do ultravioleta .....	31
4.1.2	Escolha dos meios de dissolução .....	33
<b>4.2</b>	<b>VALIDAÇÃO</b> .....	<b>34</b>
4.2.1	Seletividade .....	35
4.2.2	Linearidade .....	36
4.2.3	Limites de detecção e de quantificação .....	40
4.2.4	Exatidão .....	40
4.2.5	Precisão .....	41
<b>4.3</b>	<b>APLICAÇÃO DO MÉTODO VALIDADO</b> .....	<b>42</b>
4.3.1	Perfil de dissolução comparativo .....	42
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>48</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Tosse

A tosse é definida como um reflexo de defesa da via aérea controlada pelo tronco e córtex cerebral. Na literatura, a prevalência estimada é de 3 a 40% para a população em geral, sendo de 14 a 23% em adultos não tabagistas. O reflexo da tosse é o método defensivo mais efetivo do sistema respiratório quando existe disfunção ciliar, pois pode ocasionar eliminação de secreções das vias aéreas e proteção contra a aspiração de corpos estranhos (FORD *et al.*, 2006; RODRIGUES; GALVÃO, 2017).

Trata-se de um mecanismo de defesa fundamental para o organismo e um importante indicador para várias patologias pulmonares ou extrapulmonares, e até mesmo para sintomas provenientes de alguns medicamentos, como os anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina, que podem promover a tosse como efeito adverso (II DIRETRIZ BRASILEIRA NO MANEJO DA TOSSE CRÔNICA, 2006; PAULA, 2016).

O reflexo da tosse permite a proteção contra aspiração de corpos estranhos e eliminação de secreções das vias aéreas. Dos métodos defensivos do sistema respiratório, este é o mais efetivo quando existe disfunção ciliar. Sem esse reflexo, as secreções das vias aéreas ficam retidas, o que predispõe infecções, atelectasias e danos respiratórios (POLVERINO *et al.*, 2012).

São três fases que compõem o reflexo da tosse: inspiratória, de compressão e expiratória. Na fase inspiratória, o indivíduo realiza uma rápida inspiração. Na fase de compressão, ocorre aumento da pressão intrapleural pela contração dos músculos expiratórios, devido ao fechamento da glote. Quando ocorre a abertura da glote, ocasiona um fluxo intenso de ar este, quando alto e veloz, leva a expelção das secreções contidas no trato respiratório e gera o som característico da tosse, que é denominada fase expiratória (MCCOOL, 2006; RODRIGUES; GALVÃO, 2017). O componente mecânico da tosse, por sua vez, é consequência da estimulação de receptores que enviam impulsos, via nervos aferentes ao sistema nervoso central. As vias eferentes transmitem os impulsos a músculos efetores,

incluindo diafragma e musculaturas laríngea, intercostal e abdominal resulta de um complexo arco reflexo (GOUVEIA, 2005).

A tosse pode ser classificada em aguda, subaguda, crônica que podem piorar com o decúbito, sua classificação é dependente da duração, como ilustra o Quadro 1.

**Quadro 1** - Classificação da tosse.

<b>Classificação</b>	<b>Duração</b>
Aguda	Até 3 semanas
Subaguda	Entre 3 e 8 semanas
Crônica	Maior que 8 semanas

Fonte: II DIRETRIZES BRASILEIRAS NO MANEJO DA TOSSE CRÔNICA, 2006.

A tosse pode ser classificada, também, de acordo com sua natureza em não produtiva e produtiva. Não produtiva tem por característica ser autolimitada, denominada seca ou irritativa. Quando ocorre produção de escarro, nomea-se tosse produtiva e a hipersecreção ou expectoração leva à tosse (DICPINIGAITIS, 2015; PAULA, 2016).

É importante destacar que, quando persistente a tosse afeta a qualidade de vida do paciente e pode agravar hérnias, incontinência urinária e ser potencialmente danosa à mucosa das vias aéreas (POLVERINO *et al.*, 2012).

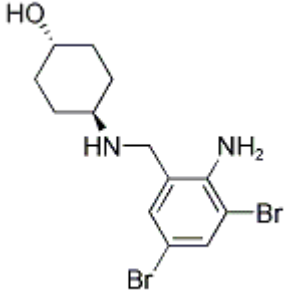
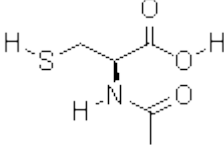
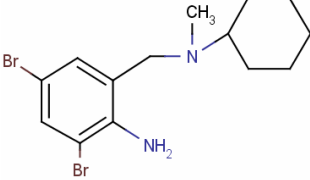
## 1.2 Tratamento da tosse

Uma vez que há diversas classificações da tosse, são diferentes as opções de tratamentos medicamentosos indicados. Contudo, os tratamentos apresentam objetivos semelhantes, incluindo-se o controle dos sintomas, tratamento da condição subjacente, prevenção de complicações, redução da resposta inflamatória e melhora na qualidade de vida (GOUVEIA, 2005).

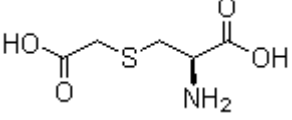
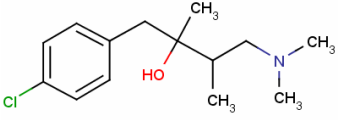
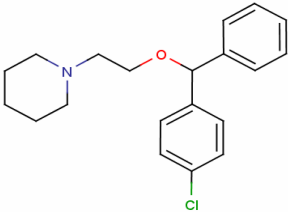
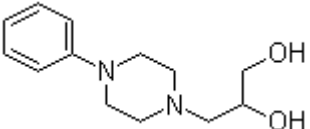
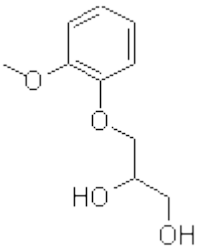
Para aliviar rapidamente o desconforto proveniente da tosse, muitos pacientes optam pela automedicação, muitas vezes de modo inadequado. O acolhimento do farmacêutico é de grande importância, pois contribui para a atenção à saúde, uma vez que reduz o risco de autotratamento, promove o uso seguro de medicamentos e amplia o acesso do paciente aos cuidados de saúde (BRASIL, 2018b).

Para o tratamento da tosse são utilizadas formulações contendo geralmente antitussígenos, expectorantes e mucolíticos, isolados ou em associações. (BLENKINSOPP, PAXTON, BLENKINSOPP, 2005). Os fármacos antitussígenos são indicados para tosse seca ou não produtora de muco e atuam a nível central, suprimindo ou inibindo a tosse. Por sua vez, expectorantes são indicados para tosse produtiva e promovem a eliminação do muco através da liquefação e fluidez do mesmo, facilitando sua expulsão (PAULA, 2016). O Quadro 2 apresentam os principais MIPs indicados para a tosse disponíveis no Brasil.

**Quadro 2** - Fármacos isentos de prescrição médica disponíveis no Brasil.

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Indicação</b>	<b>Estrutura química</b>
Ambroxol	Corrige a produção das secreções traqueobrônquicas, reduz sua viscosidade, estimula a síntese e liberação de surfactante pulmonar.	Tosse Produtiva	
Acetilcisteína	Diminui a viscosidade da secreção pulmonar e facilita sua remoção pela tosse.	Tosse Produtiva	
Bromexina	Efeito secretolítico (fluidifica as secreções mucosas por redução da viscosidade) e secretomotor (aumenta a expectoração).	Tosse Produtiva	

**Quadro 2 (Continuação)** - Fármacos isentos de prescrição médica disponíveis no Brasil.

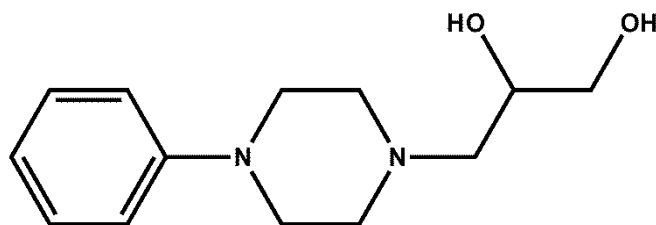
<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Indicação</b>	<b>Estrutura química</b>
Carboxicisteína	A ação não é totalmente conhecida, mas parece estar relacionada com a redução com a viscosidade das secreções.	Tosse Produtiva	
Clobutinol	Antitussígeno não opióide que age no centro da tosse.	Tosse não produtiva	
Cloperastina	Antitussígeno de ação central e periférica, que age no centro da tosse.	Tosse não produtiva	
Dropropizina	Antitussígeno com ação miorelaxante brônquica, reduzindo a excitabilidade dos receptores traqueobrônquicos.	Tosse não produtiva	
Guaifenesina	Expectorante por irritar a mucosa gástrica e estimular secreções do trato respiratório. Além de diminuir a viscosidade do muco.	Tosse Produtiva	
Iodeto de potássio	Diminui a viscosidade do muco ao aumentar a secreção do trato respiratório.	Tosse Produtiva	K-I

Fonte: (PAULA, 2016; BRASIL, 2018b).



Medicamentos como o ambroxol, acetilcisteína, clobutinol, guaifenesina, entre outros, são classificados como medicamentos isentos de prescrição (MIPs) para o tratamento da tosse e podem ser prescritos pelo farmacêutico. Em casos que os sintomas persistam, torna-se necessário o encaminhamento ao consultório médico (PAULA, 2016).

A DROPRO, um derivado da fenilpiperazina, quimicamente denominado 3-(4-fenil-1-piperazinil)1,2-propandiol apresenta em sua estrutura grupos funcionais amina e álcool (Figura 1).



**Figura 1** - Estrutura química da DROPRO.

O fármaco apresenta-se como pó branco e inodoro, com peso molecular de 236,31 gramas e fórmula molecular  $C_{13}H_{20}N_2O_2$ . Possui solubilidade frente à água, ácido acético diluído, metanol e etanol 96%. Além de valores de pKa de 14,10 e pka de 7,40, valores estes estimados através do serviço online ACD/I-Lab. O coeficiente de partição (Log P) é de 0,56, com faixa de fusão de 108 a 109 °C e faixa de ebulição de 205 °C (acdlabs.com, 2018).

A DROPRO possui atividade farmacológica frente aos receptores periféricos e nos condutores aferentes, envolvidos no reflexo da tosse. Reduz a excitabilidade dos receptores traqueobrônquicos, gerando efeito miorelaxante brônquico, o que causa melhora da ventilação pulmonar e lhe confere atividade antitussígena (GUTIÉRREZ; ESPINOSA, 2002; GOODMAN e GILMAN, 2010).

A farmacocinética da DROPRO é caracterizada por uma rápida absorção pelo trato gastrointestinal, apresentando alta concentração plasmática entre 15 a 30 minutos após a administração por via oral. A meia vida é de aproximadamente 2 a 3 horas. A posologia do medicamento é determinada de acordo com a faixa etária do paciente, para maiores de 3 anos indica-se a utilização 10 mL do xarope de 3 mg/

mL 4 vezes ao dia. Para menores de 3 anos é orientado de 2,5 mL a 5 mL, 4 vezes ao dia (MEDLEY, 2013).

No Brasil, o fármaco é comercializado na forma racêmica (DROPRO) e enantiomérica, denominada levodropropizina que corresponde ao isômero levógiro da DROPRO. Ambos atuam de forma periférica como um antitussígeno não opióide, indicado para o tratamento da tosse em adultos e crianças. Entretanto a levodropropizina demonstrou melhor índice terapêutico, melhor seletividade, menor atividade no sistema nervoso central e conseqüentemente menor efeito adverso comparado ao isômero dextrógiro (SALUNKHE; NAIR, 2000; GUTIÉRREZ; ESPINOSA, 2002).

### **1.3 Formulações comerciais de DROPRO para o tratamento da tosse**

No Brasil, a DROPRO é disponibilizada apenas em duas formas farmacêuticas líquidas, xarope nas concentrações de 1,5 mg/mL e 3 mg/mL e solução oral na concentração de 30 mg/mL. Estão presentes no mercado farmacêutico medicamentos de referência, similares e genéricos deste princípio ativo (BRASIL, 2019a).

Os medicamentos de referência são denominados produtos inovadores, que obtiveram investimento em pesquisa e desenvolvimento para sua descoberta, tornando-se parâmetro para medicamentos genéricos e similares de eficácia terapêutica, segurança e qualidade, os quais foram comprovados cientificamente para serem registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O laboratório Abbott produz e comercializa o medicamento de referência da DROPRO sob o nome comercial de Vibral<sup>®</sup> (BRASIL, 2019a).

Em 1999 o país estabeleceu estratégias para a promoção do acesso aos medicamentos, com a produção dos genéricos, que possuem sua eficácia, segurança e qualidade comprovada por meio de ensaios analíticos de estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para fins de registro, porém com valor inferior comparado aos medicamentos inovadores devido ao fato de não recaírem sobre os genéricos os custos referentes á pesquisa e o desenvolvimento do fármaco, bem como os estudos clínicos necessários. Além de menor investimento em *marketing* para promover a marca. Dentre as indústrias de território nacional que

produzem genéricos da DROPRO estão Medley, União Química, Prati Donaduzzi e Brainfarma (BRASIL, 1999b; DIAS, *et al.*, 2006).

Por sua vez, os medicamentos similares apresentam os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica que o produto de referência. Passam pelos mesmos testes que o medicamento genérico, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. Dentre os medicamentos similares de DROPRO registrados no mercado estão: Flextoss<sup>®</sup>, Ecos<sup>®</sup>, Gotas Binelli<sup>®</sup>, Neotoss<sup>®</sup>, Notuss Tss<sup>®</sup>, Percof<sup>®</sup>, Ziptuss<sup>®</sup> e DROPRO. Tendo como empresa detentora do registro respectivamente: Teuto, União Química, Daudt, Brainfarma, Aché, Eurofarma, Aché e Elofar (BRASIL, 2019a).

Conforme mencionado anteriormente, a DROPRO é disponibilizada internacionalmente também na forma sólida de comprimidos de 60 mg (DOMPÉ, 2015). Essas formas farmacêuticas possuem vantagens que incluem precisão de dose, menor custo frente às demais formas farmacêuticas orais, maior estabilidade, produção facilitada em larga escala e fácil adesão pelo paciente (AULTON, 2005; SALVI, 2017).

Além disso, são destinadas à administração oral, apresentam uma dose única de um ou mais princípios ativos e os excipientes como diluentes, lubrificantes e desintegrantes que possibilitam obter comprimidos com características físico-químicas e tecnológicas desejadas, podendo ter as características como espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza e desintegração variando de acordo com o método de fabricação (AULTON, 2005).

#### **1.4 Obtenção de comprimidos**

Para a fabricação de comprimidos há três métodos principais: a granulação por via úmida, a granulação por via seca e a compressão direta.

O processo de granulação tem como objetivo transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos, denominado granulados. Na técnica por via úmida, o fármaco é umidificado por um solvente orgânico, que exerce papel de agente aglutinante, a mistura é então submetida à secagem em estufas ou leito

fluidizado, sendo os grânulos calibrados para garantir a homogeneidade. Ao término o granulado é misturado aos outros componentes da formulação para que possa ser comprimido (MARTINELLO, 2005).

Para os fármacos que não podem ser expostos a técnicas que utilizam calor e umidade, tem-se o método de granulação por via seca. Esta metodologia consiste em processo de mistura e compactação em compactadores, posteriormente a formação de briquetes, que podem ser fragmentados em moinhos ou tamises para homogeneizar o tamanho dos grânulos utilizando um agente lubrificante para evitar a adesão de partículas no equipamento (MARTINELLO, 2005).

O método de compressão direta, por sua vez, é o mais usual na obtenção de comprimidos e envolve somente três estágios: a pesagem dos pós, a mistura e a compressão. Cada método apresenta vantagens e desvantagens descritas no Quadro 3.

**Quadro 3** - Vantagens e desvantagens dos métodos de obtenção de comprimidos.

<b>Métodos</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Granulação via úmida	Produção de comprimidos com dureza e friabilidade adequadas; Produção de medicamentos que possuem elevadas concentrações na formulação.	Não se aplica a produção de comprimidos contendo substâncias termolábeis ou de fácil hidrólise; Elevado custo de produção.
Granulação via seca	Preparação rápida de comprimidos, visto que não é necessária a etapa de secagem.	Aspecto do comprimido com alta friabilidade e baixa dureza.
Compressão direta	Diminuição no tempo de fabricação aumentando a produtividade; Uso de poucas operações unitárias ao longo da produção; Otimização da desintegração do comprimido; Melhor estabilidade; Menor número de mão de obra.	Excipientes de alto custo; Não é indicado para fármacos de baixo escoamento e segregação.

Fonte: (MARTINELLO, 2005).

Ainda neste contexto, os comprimidos diferem de acordo com a tecnologia utilizada para que ocorra a liberação do fármaco em um local determinado do organismo, inclusive com possibilidade de modulação da liberação do princípio ativo:

- **Liberação imediata:** Ocorre a liberação do fármaco imediatamente após a administração, deste modo não há qualquer controle da liberação;
- **Liberação retardada:** Ocorre a liberação do fármaco após certo período de tempo da administração;
- **Liberação prolongada:** Acontece quando a liberação do fármaco após a administração se mantém por um longo período de tempo, deste modo, a frequência de administração se reduz (FERRAZ, 2011).

## 1.5 Registro de medicamentos e bioisencões

A ANVISA tem como foco promover a proteção da saúde da população, para isso realiza o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos submetidos à vigilância sanitária, principalmente os medicamentos. Para que ocorra a comercialização desses produtos, é fundamental que seja registrado, exclusivamente pela ANVISA que também é responsável por estabelecer os requisitos para registro de medicamentos no país por meio de regulamentos (BRASIL, 1999a).

O registro de medicamentos é um importante instrumento que permite a ANVISA ter ciência dos medicamentos produzidos e comercializados no país, bem como garantir que os produtos disponíveis no mercado sejam eficazes e seguros (SAID, 2004). Trata-se da última etapa do desenvolvimento, que consiste em submeter todos os dados obtidos durante as fases de pesquisa e desenvolvimento para avaliação e aprovação do registro, a fim de comprovar a equivalência frente a medicamentos registrados (VIEIRA *et al.*, 2013).

Os requisitos para a concessão e renovação do registro de medicamentos estão dispostos em RDCs correspondentes a cada categoria de produtos. Para o registro de genéricos, novos e similares estão dispostos na RDC nº 200/17, a qual apresenta medidas antecedentes ao registro, medidas de registro e medidas de pós-registro. Na concessão do registro é necessária a produção de lote-piloto para a validação de processo produtivo, metodologias analíticas de controle de qualidade e

realização de estudos de estabilidade, entre outros (VIEIRA *et al.*,2013; BRASIL, 2017b).

Recentemente o registro de medicamentos teve seu prazo de validade alterado de 5 anos para 10 anos, qualquer alteração nas características originais dos medicamentos por razões de redução de custos de produção, melhorias no processo produtivo, transferência de marca e entre outras, são motivos de alterações pós-registro (BRASIL, 2019b). Para medidas pós-registros são solicitadas diferentes provas técnicas a depender da complexidade da mudança e devem constar a renovação e modificação do registro (VIEIRA *et al.*,2013; BRASIL, 2016b).

Na ausência de alterações de registro, após a validade é necessário realizar a renovação. Para isso, a empresa deve apresentar documentos referentes às boas práticas de fabricação, certificado de responsabilidade técnica, estudo de estabilidade de longa duração, relatório de reações adversas e entre outros. Caso não ocorra a solicitação de renovação, declara-se caducidade do registro do produto (VIEIRA *et al.*,2013).

No Brasil, há diferentes categorias de registro para medicamentos de referência, genéricos e similares, que introduzem conceitos como de equivalência e bioequivalência farmacêutica, bioisenção e sistema de classificação biofarmacêutica. É importante ressaltar que inicialmente os medicamentos similares não exigiam ensaios de bioequivalência terapêutica, diferente dos genéricos que após seis meses da legislação de seu registro já havia contemplado a necessidade de comprovar esses ensaios. A legislação sofreu alterações e os medicamentos similares que estavam ou serão registrados deve-se apresentar comprovação de biodisponibilidade relativa (VIEIRA *et al.*,2013; BRASIL, 2014).

Em 2011, a ANVISA publicou a RDC nº 37/2011, que dispõe sobre todos os requisitos para a isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, estabelecendo assim os critérios para esta isenção de estudos de bioequivalência para registro de um medicamento (BRASIL, 2011). A partir desta resolução a ANVISA publicou listas de fármacos candidatos à bioisenção. A lista mais atual está contida na Instrução Normativa (IN) nº10 de setembro de 2016.

Os candidatos à bioisenção podem ser medicamentos genéricos, similares ou novos, de liberação imediata (BRASIL, 2016a). São exemplos de fármacos citados: ácido acetilsalicílico, cloridrato de propranolol, dipirona, levofloxacino,

paracetamol, fluconazol, entre outros. Cada fármaco listado nesta IN apresenta características de alta solubilidade em meios fisiológicos e alta permeabilidade, além de uma fração de dose absorvida  $\geq 85\%$  da dose administrada e ausência de evidências documentadas de bioequivalência (BRASIL, 2016a).

## 1.6 Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo

A equivalência farmacêutica (EQFAR), conforme definido na RDC nº 31/2010, é um conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos que comprovam que dois medicamentos contém o mesmo fármaco, na mesma quantidade, forma farmacêutica e via de administração podendo alterar apenas os excipientes, ou seja, são equivalentes farmacêuticos (BRASIL, 2010).

Os parâmetros utilizados para o ensaio estão descritos nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira ou de outros compêndios oficiais, como as monografias individuais dos produtos. A forma farmacêutica é um fator importante para determinar os ensaios que fazem parte do estudo de EQFAR, dentre esses estão: aspecto, identificação, viscosidade, densidade, peso médio, teor, dureza, uniformidade de conteúdo, friabilidade e dissolução (BRASIL, 2010).

Para formas farmacêuticas sólidas de administração oral, o ensaio de dissolução tem função fundamental, tendo o objetivo de avaliar a liberação do insumo farmacêutico ativo de sua forma farmacêutica e sua solubilização em condições fisiológicas (YUKSEL *et al.*, 2000).

Nota-se também, que a utilidade do perfil de dissolução não é apenas quantitativa, mas sim pela sua possibilidade de comparar formulações e garantir que a liberação do fármaco ocorra no tempo e local desejado (VIEIRA *et al.*, 2013). São aplicados modelos matemáticos como: ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Hixson- Crowell para a avaliação da liberação através de perfis cumulativos de fármaco ao longo do tempo (COSTA, 2002).

A cinética de ordem zero é indicada para formulações que liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo. Na primeira ordem, as formas farmacêuticas liberam uma quantidade de fármaco proporcional à quantidade restante no seu interior, por unidade de tempo, assim diminui-se a quantidade de fármaco liberada (COSTA, 2002).

O modelo Higuchi pode ser aplicado para a liberação de fármacos hidrossolúveis e pouco solúveis, sendo indicado para vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada. Diferente de Korsmeyer-Peppas que são aplicados quando o mecanismo de liberação não é conhecido ou quando apresenta mais de um tipo de liberação. Por sua vez, Hixson- Crowell tem sido usado para descrever o perfil de liberação, visto que ao ocorrer a dissolução tem-se a diminuição da superfície das partículas de fármaco (COSTA, 2002).

O estudo comparativo dos perfis de dissolução é realizado, por sua vez, com a finalidade de conhecer a performance dos medicamentos antes de submetê-los a testes de biodisponibilidade relativa, pois trata-se de indicativo de bioequivalência (YUKSEL *et al.*, 2000).

Conforme recomendado pela RDC nº 31/2010, no ensaio de dissolução comparativo deve-se utilizar o mesmo método de dissolução empregado no estudo de equivalência, bem como os mesmos lotes dos medicamentos teste e referência, além de ser realizado por um centro de equivalência farmacêutica devidamente habilitado pela ANVISA (BRASIL, 2010).

A legislação preconiza a comparação mediante ensaio simultâneo com 12 unidades do medicamento teste e 12 unidades do medicamento referência em no mínimo 5 pontos de coleta para a avaliação da dissolução das formulações. Para a avaliação, é necessário apresentar dissolução média correspondente entre os produtos, o desvio padrão relativo (DPR) para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20% e os demais pontos não mais que 10%. Além de cálculos estatísticos que determinam o fator diferença (F1) que determina a porcentagem de erro entre as duas curvas em relação aos tempos de coleta (Figura 2).

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100$$

**Figura 2** - Fórmula fator diferença.

E o fator semelhança (F2) cuja finalidade é determinar o quão idêntica são as curvas (Figura 3) (BRASIL, 2010).



$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

**Figura 3** - Fórmula fator semelhança.

Sendo:

$n$ = número de tempos de coleta;

$Rt$ = Porcentagem de fármaco dissolvido do medicamento de referência a cada tempo;

$Tt$ = Porcentagem de fármaco dissolvido do medicamento de teste a cada tempo.

O cálculo das equações é amplamente utilizado como modelos independentes de análise e são fundamentais para determinar grande diferença entre os perfis de dissolução das apresentações em estudo.

### 1.7 Desenvolvimento e validação de métodos analíticos

Na ausência de métodos em monografias ou quando os métodos são inadequados para o produto que se pretende registrar, deve-se desenvolver e validar método analítico próprio de acordo com a legislação vigente da ANVISA (VIEIRA *et al.*, 2013).

Na busca por novos métodos analíticos, a técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) é amplamente utilizada na detecção e quantificação de fármacos em formulações farmacêuticas. Destaca-se, por sua utilização no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas, devido às vantagens como rapidez, baixo custo, simplicidade, precisão, robustez, confiabilidade dos resultados e muitas aplicações desenvolvidas para avaliação de medicamentos (JUNIOR *et al.*, 2017). Torna-se, portanto, uma alternativa aos métodos cromatográficos que dependem de maior quantidade de solventes, maior tempo no preparo das amostras e instrumentação de elevado custo (ARAÚJO, 2019).

Com o objetivo de aperfeiçoar a ferramenta, obter o máximo de informações, eliminar interferentes da amostra e melhorar a resolução do espectro com sinais sobrepostos, tem-se a possibilidade da aplicação da espectrofotometria derivada na região do UV-vis (MARKOVIK *et al.*, 2010).

A primeira derivada é uma abordagem empregada, na qual o ponto de anulação ocorre no ponto de comprimento máximo do espectro de absorção de

ordem zero. Portanto, a absorvância aumenta no espectro de ordem zero, o mesmo é positivo na primeira derivada e quando ocorre à absorvância negativa na primeira derivada, a absorvância diminui (DONATO *et al.*, 2010).

Desta forma, tem-se o valor absoluto da amplitude de absorção de um componente presente na amostra no ponto de anulação de outro componente presente na mesma amostra. O que contribui para um método eficiente para determinar simultaneamente fármacos presentes em uma amostra e pode ser aplicada na análise de produtos farmacêuticos (DONATO *et al.*, 2010).

A validação é um processo documentado contínuo que se inicia no planejamento da estratégia analítica e continua no decorrer de todo o desenvolvimento do medicamento. Tem como objetivo, garantir que um novo método analítico gere informações confiáveis e interpretáveis capazes de mostrar a qualidade dos ensaios, através de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade, com o propósito de evitar dados analíticos não confiáveis que podem conduzir a prejuízos financeiros (RIBANI *et al.*, 2004).

A avaliação dos parâmetros de validação garante a qualidade e segurança analítica e, dessa forma, que os produtos farmacêuticos sejam avaliados de modo a atingir os padrões estabelecidos pela ANVISA por meio do guia a RE nº 899, de 29 de maio de 2003 atualmente revogada para a RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 que norteia parâmetros para a análise (BRASIL, 2003; BRASIL, 2017a).

No contexto internacional, as agências reguladoras utilizam-se de orientações do *International Conference on Harmonization* (ICH), órgão composto por representantes das agências reguladoras e das indústrias da Europa, Japão e Estados Unidos, cujo objetivo é harmonizar as diferenças e definir parâmetros, metodologias e requerimentos fundamentais para qualidade e competência técnica das análises, incluindo a validação de métodos analíticos (ICH, 2005).

Os testes utilizados para validação são classificados em quatro categorias e nessas são incluídos os parâmetros a serem avaliados de acordo com sua finalidade. Os ensaios quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos pertencem a categoria I em que são exigidos os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez. Já ensaios de performance, como de dissolução se enquadram na categoria III sendo necessário para a validação todos os parâmetros, com exceção dos limites de detecção e

quantificação os quais podem ser necessários, dependendo da natureza do teste (BRASIL, 2003; BRASIL, 2017a).

O primeiro parâmetro a ser analisado é a seletividade, pois apresenta a capacidade de detectar interferentes que podem modificar a análise e conseqüentemente o resultado final. É a capacidade do método em identificar ou quantificar o analito de interesse, mesmo na presença de outros constituintes como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (BRASIL, 2017a).

A linearidade é a capacidade de o método obter resultados linearmente proporcionais à concentração do analito de interesse, ajustados em faixa analítica especificada. Devem-se utilizar, no mínimo, cinco concentrações diferentes da SQR em triplicata e pode ser demonstrado pelo coeficiente de correlação do gráfico analítico que deve ser maior que 0,990 e coeficiente angular diferente de zero (BRASIL, 2017a).

O limite de detecção (LD) é a menor concentração do analito que pode ser detectado, não sendo necessária sua quantificação. Por sua vez, o limite de quantificação (LQ) trata-se da menor quantidade do analito que pode ser quantificado de forma precisa e exata dentro das condições do método analítico (BRASIL, 2017a).

A faixa de trabalho é o intervalo entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Normalmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método, no caso para os ensaios de dissolução é de  $\pm 20\%$  sobre o valor especificado para o intervalo, para perfil de dissolução o alcance do método deve incluir  $- 20\%$  sobre o menor valor e  $+20\%$  sobre o maior valor (BRASIL, 2017a).

A precisão avalia a proximidade entre os resultados obtidos em sequência de ensaios da mesma amostra. A repetibilidade (precisão intracorridas) avalia a proximidade entre os resultados em um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação, enquanto que a precisão intermediária (precisão intercorridas) avalia a proximidade entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em diferentes dias, com analista e/ou equipamentos diferentes. A precisão de um método analítico pode ser expressa como: desvio padrão relativo (DPR) a qual não deve ser superior a 5% (BRASIL, 2017a).

Já a exatidão, por sua vez, é a proximidade dos resultados obtidos pelo método desenvolvido em relação a um valor real. Utilizam-se três concentrações em cada nível baixo (80%), médio (100%) e alto (120%) em triplicata, estando contidas no intervalo linear pré-estabelecido na linearidade (BRASIL, 2017a).

Assim, sabendo que a qualidade do produto é uma das principais razões da permanência da empresa do mercado, a validação é uma ferramenta adequada para garantir a confiabilidade da metodologia analítica e inclusive da instalação de um processo produtivo ou de um equipamento novo (VALENTINI *et al.*,2007).

Devido à importância clínica e econômica envolvendo formulações sólidas de DROPRO e a escassez de estudos na literatura científica envolvendo o fármaco, justifica-se a realização deste trabalho através do desenvolvimento e validação de um método analítico para avaliar a dissolução *in vitro* de comprimidos de DROPRO como pré-requisito a bioisenção.

Por essas razões, entende-se que este estudo contribuirá para o domínio tecnológico e científico, aprimorando a área de pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos no país garantindo a segurança e eficácia terapêutica, bem como o acesso a métodos de avaliação dos produtos farmacêuticos disponibilizados para a população.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

O presente trabalho tem como objetivo geral o desenvolvimento e validação de método de dissolução discriminativo para avaliação da dissolução *in vitro* de comprimidos de dropropizina (DROPRO) como pré-requisito a bioisenção.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Desenvolvimento de método espectrofotométrico derivativo para avaliação de DROPRO em comprimidos;
- Desenvolvimento de método de dissolução discriminativo para avaliação de DROPRO em comprimidos;
- Validação de método de dissolução para avaliação de DROPRO em comprimidos;
- Aplicação do método de dissolução validado na avaliação comparativa de comprimidos de DROPRO;
- Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de DROPRO.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 MATERIAIS**

##### **3.1.1 Insumo farmacêutico ativo (IFA)**

O insumo farmacêutico ativo (IFA) de DROPRO foi gentilmente cedido pela Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A (Anápolis-GO), com teor declarado de 99,67%.

##### **3.1.2 Produtos farmacêuticos**

Os comprimidos de DROPRO (60 mg) cujo nome comercial de Levotuss<sup>®</sup> foram adquiridos internacionalmente, sob produção da empresa Dompé em Milão – Itália, com validade vigente. Por sua vez, os comprimidos de DROPRO (60 mg) produzidos pelo grupo de trabalho utilizaram os seguintes excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e lactose obtidos de diferentes fornecedores.

##### **3.1.3 Materiais de consumo**

Utilizou-se de muitas vidrarias analíticas para o preparo das soluções no presente trabalho, no qual destacam-se: béqueres, balões volumétricos, pipetas volumétricas, pipetas automáticas, provetas e funis. Para as filtrações das amostras utilizou-se papel de filtro quantitativo e para o preparo do meio de dissolução foi utilizado ácido clorídrico (HCl) 0,1 M (Anidrol<sup>®</sup>) e água destilada, além de metanol (Merck<sup>®</sup>) para a solução estoque.

##### **3.1.4 Equipamentos**

As análises qualitativas e quantitativas foram realizadas no Laboratório de Análises Farmacêuticas e Controle de Qualidade do Curso de Farmácia da UFRJ –

Campus Macaé. A seguir o Quadro 4 a descrição de todos os equipamentos utilizados.

**Quadro 4** - Descrição dos equipamentos utilizados.

<b>Descrição</b>	<b>Modelo</b>	<b>Fabricante</b>
Balança Analítica	MSU2245-1CE	Sartorius®
Dissolutor	299-8 ATTS	Nova Ética®
Prensa Hidráulica	SSP-10A	Shimadzu®
Espectrofotômetro UV-visível	Lambda 35	PerkinElmer®
Banho Ultrassônico	Ultracleaner 1600A	Unique®

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 Obtenção dos comprimidos**

Em trabalho anterior do grupo de pesquisa foram desenvolvidos comprimidos de liberação imediata contendo 60 mg de DROPRO. Para tal, foi conduzido um estudo aplicando-se ferramentas estatísticas fatoriais considerando os principais fatores que afetam a qualidade e o desempenho dos comprimidos. Assim, foram estabelecidas as concentrações dos excipientes em conformidade com o preconizado na literatura, bem como os procedimentos e condições instrumentais a serem utilizadas (SALVI, 2017).

Dessa forma, todos os insumos foram pesados e submetidos às etapas de trituração e mistura. Foram pesadas aproximadamente 100 mg de lactose, 5,6 mg de croscarmelose sódica, 2,9 mg de estearato de magnésio, 127 mg de celulose microcristalina e 60 mg do ativo para cada formulação, totalizando 3.500 mg de lactose, 196 mg de croscarmelose sódica, 101,5 mg de estearato de magnésio, 4.445 mg de celulose microcristalina e 2.100 mg de ativo para 35 comprimidos, obtendo peso médio igual ou superior a 300 mg para cada formulação. Estes foram adicionados em molde de comprimidos na prensa hidráulica aplicando pressão de 20 newtons (N) durante 1 minuto (SALVI, 2017).

### 3.2.2 Preparo da solução estoque de referência

Para a solução estoque foram pesados 25 mg de IFA, sendo transferida para um balão volumétrico de 25 mL, completando-se o volume com metanol. A solução foi homogeneizada em banho ultrassônico, obtendo-se a concentração de 1000 µg/mL de fármaco e diluída de acordo com a necessidade de cada teste. Quando necessário, a solução foi armazenada em geladeira sob aproximadamente 6°C para utilização em até uma semana.

### 3.2.3 Preparo das soluções das amostras

As soluções de amostras foram obtidas retirando-se 10 mL da solução de DROPRO presente nas cubas do dissolutor e então filtrada em papel filtro. Do conteúdo filtrado, 5 mL foram adicionados em balão volumétrico de 10 mL avolumado com HCl 0,1 M, resultando na concentração teórica de 30 µg/mL.

### 3.2.4 Método quantitativo por UV

As condições do método por UV estão apresentados no Quadro 5 a seguir:

**Quadro 5** - Condições do método quantitativo por uv.

<b>Parâmetro do método</b>	<b>Condições aplicadas</b>
Varredura	200-400 nm
Comprimento de onda	249 nm
Derivada	Primeira ordem
Cubeta	Em quartzo, 1 cm de caminho óptico
Diluyente	HCl 0,1 M
Temperatura	Ambiente



### 3.2.5 Método de dissolução

Para o método de dissolução foram testados os meios usuais na literatura como: ácido clorídrico (HCl) na concentração de 0,1 M, tampão acetato (pH 4,5) e tampão fosfato (pH 6,8), todos utilizando os dispositivos 1 (cesta) 2 (pá) nas velocidades de 35 e 50 RPM. As condições do método de dissolução otimizadas estão dispostas no Quadro 6 a seguir:

**Quadro 6** - Condições otimizadas do método de dissolução.

Parâmetro do método		Condições otimizadas
Meio de dissolução	Composição	HCl 0,1 M
	Aditivos	Não houve adição
	Volume	900 mL
Agitação	Dispositivo	Cesta
	Velocidade	35 RPM
Temperatura		37 °C
Amostragens		5,10, 15, 30, 35 e 60 minutos
Quantificação		10 mL

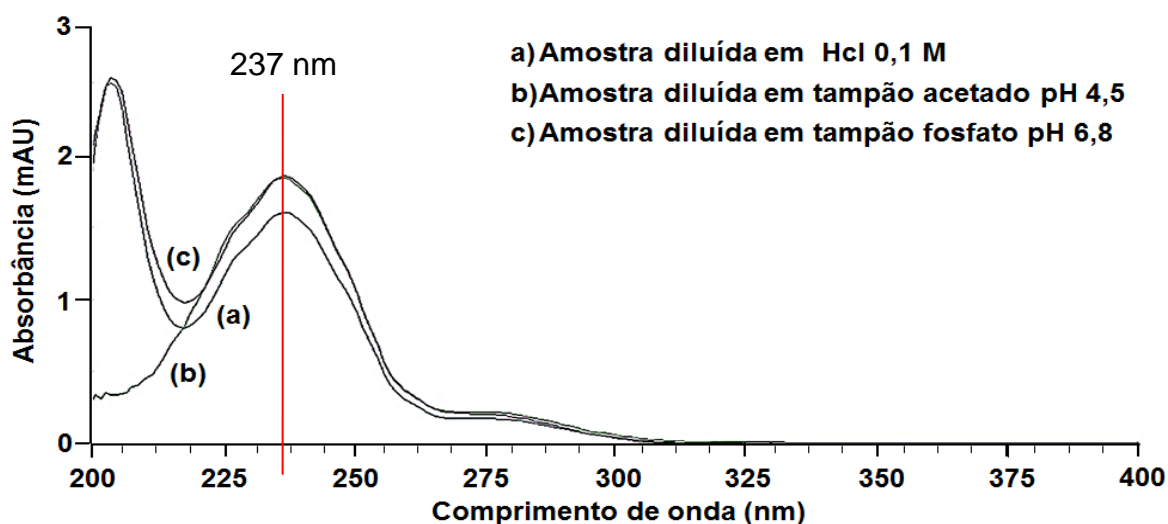
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO

#### 4.1.1 Espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta

A espectrofotometria tem como finalidade avaliar a capacidade do analito interagir com o raio ultravioleta ou a luz visível através da absorção, a qual está na faixa de 200-400 e 400-700 nm, respectivamente (ARAÚJO, 2019). Nesse contexto, desenvolveu-se um método de quantificação das amostras no UV por meio da análise espectral do fármaco no meio de dissolução.

Foram realizadas varreduras das soluções na faixa de 200 a 400 nm com a diluição da DROPRO em diferentes meios de dissolução compreendendo a faixa de pH fisiológico conforme apresentado na Figura 4. Ressalta-se que o comprimento de onda de 237 nm apresentou um sinal analítico estável e com sensibilidade condizente com as determinações quantitativas em todos os diluentes testados.



**Figura 4** - Espectros de absorção da DROPRO em ordem zero obtidos em diferentes meios de dissolução.

Uma vez definido o comprimento de onda de análise, procedeu-se a avaliação das soluções de DROPRO nas concentrações de 9, 18, 36, 45, 54, 63 e 81  $\mu\text{g/mL}$ . Porém, os ensaios demonstraram que as soluções amostras mais concentradas

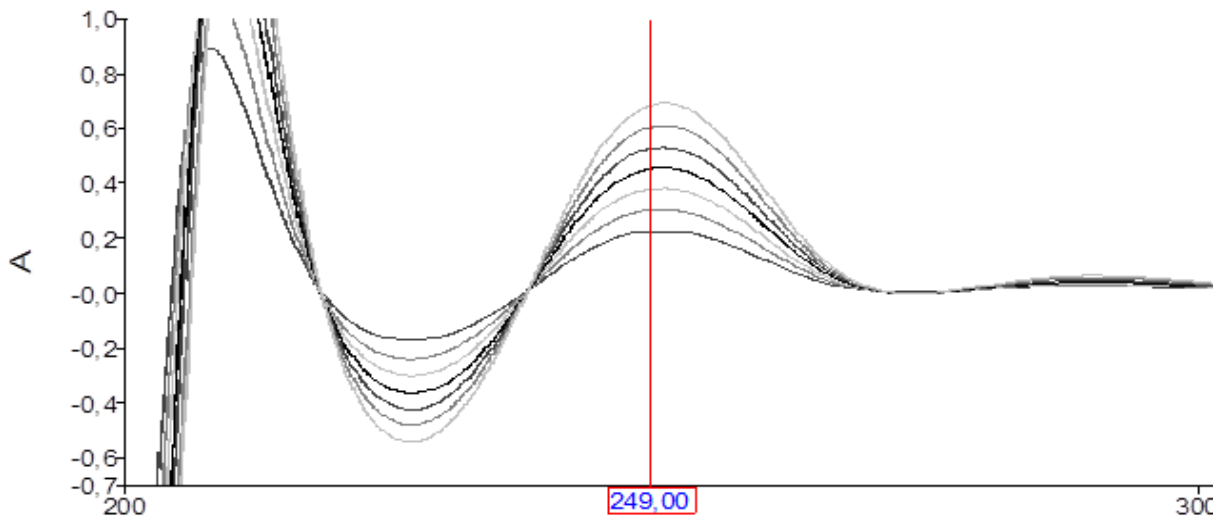
ultrapassaram os limites de sensibilidade do equipamento, além de apresentar absorção dos excipientes que podem conduzir a resultados superestimados.

A fim de buscar o ponto máximo de absorção do fármaco, menor absorção de excipientes e concentrações dentro da faixa de trabalho especificado para testes de dissolução de  $\pm 20\%$  da concentração esperada na dissolução e que se adequam ao equipamento, foi testada a ferramenta espectrofotométrica derivada.

O método da espectrofotometria de derivada tem sido amplamente utilizado, visto que se apresentou sensível, seletivo, preciso, reprodutivo além de baixo custo. Trata-se de uma ferramenta capaz de corrigir sobreposição das bandas de transição eletrônica ou de transferência de carga em um mesmo solvente (PASCHOAL, 2003).

A aplicação do espectro de primeira derivada, não altera as informações do espectro de ordem zero, permite maior realce e resolução das bandas. Em relação ao comprimento de onda, torna-se positivo onde a absorção aumenta e negativo onde ela diminui. Na sobreposição de espectros de derivada de medicamentos, podem-se individualizar melhor ativos e excipientes e até eliminar a interferência de um componente sobre o outro (PASCHOAL, 2003).

Desta forma, selecionou o comprimento 249 nm em primeira derivada nas concentrações de DROPRO de 5-40  $\mu\text{g/mL}$  (Figura 5), buscando a não interferência dos excipientes, maior sensibilidade do método e dentro do preconizado entre  $\pm 20\%$  da concentração esperada na dissolução. Visto que, esses parâmetros podem induzir falsos valores de concentração da análise, como alargamento de linhas espectrais de elementos que se encontram nas amostras em concentração muito elevada e podem ocorrer uma sobreposição total ou parcial de linhas (WELZ; SPERLING, 1999).

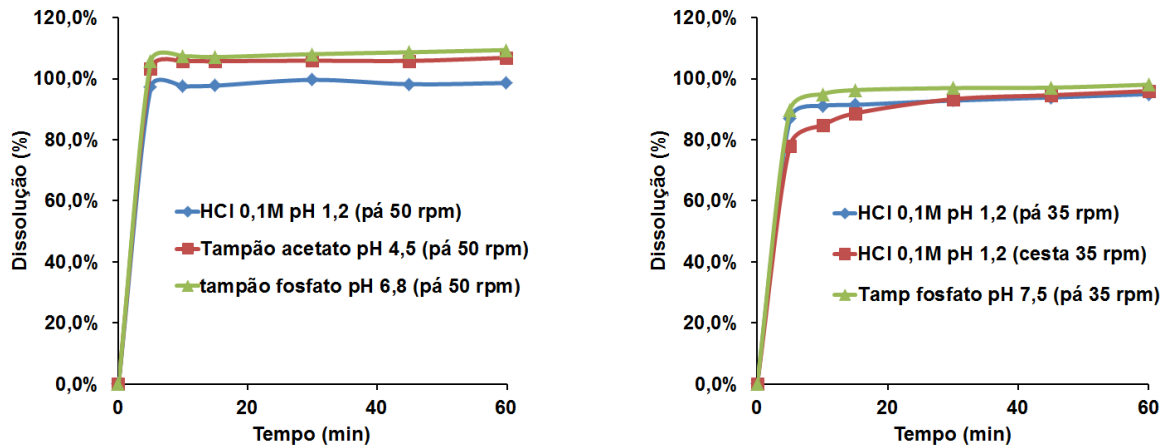


**Figura 5** - Espectros de absorção da DROPRO em primeira ordem nas concentrações de 5-40 µg/mL em 249 nm.

#### 4.1.2 Escolha dos meios de dissolução

No desenvolvimento do método de dissolução são necessários testes em diferentes meios de dissolução respeitando as características do fármaco de interesse, a fim de simular as condições do estômago e intestino e prever o desempenho *in vivo* de formulações em desenvolvimento (KLEIN, 2010).

Desta forma, iniciou-se o desenvolvimento com a escolha das condições a serem aplicadas a dissolução a fim de aperfeiçoar uma avaliação discriminativa capaz de diferenciar pequenas variações do desempenho dos comprimidos. Para isso, utilizaram-se como base algumas condições obtidas usualmente na literatura. Foram testados diferentes meios de dissolução (Figura 6) dentre eles o ácido clorídrico (HCl) na concentração de 0,1 M, tampão acetato (pH 4,5) e tampão fosfato (pH 6,8), todos utilizando os dispositivos 1 (cesta) 2 (pá) em diferentes velocidades.



**Figura 6** - Perfil de dissolução de comprimidos de DROPRO em diferentes condições quantificados em ordem zero (SALVI, 2017).

Através dos perfis de dissolução obtidos e conhecendo-se a alta solubilidade aquosa da DROPRO, notou-se que em todas as condições testadas utilizando o dispositivo pá a dissolução foi rápida já no primeiro tempo de amostragem, além de não apresentaram diferenças significativas entre perfis. Contudo, com o uso do dispositivo cesta a 35 RPM e suas propriedades mais brandas de agitação observou-se uma diferenciação entre os pontos iniciais de coleta, tornando essa condição a de maior capacidade discriminativa e a escolhida para a condução dos ensaios de dissolução e de perfil de dissolução.

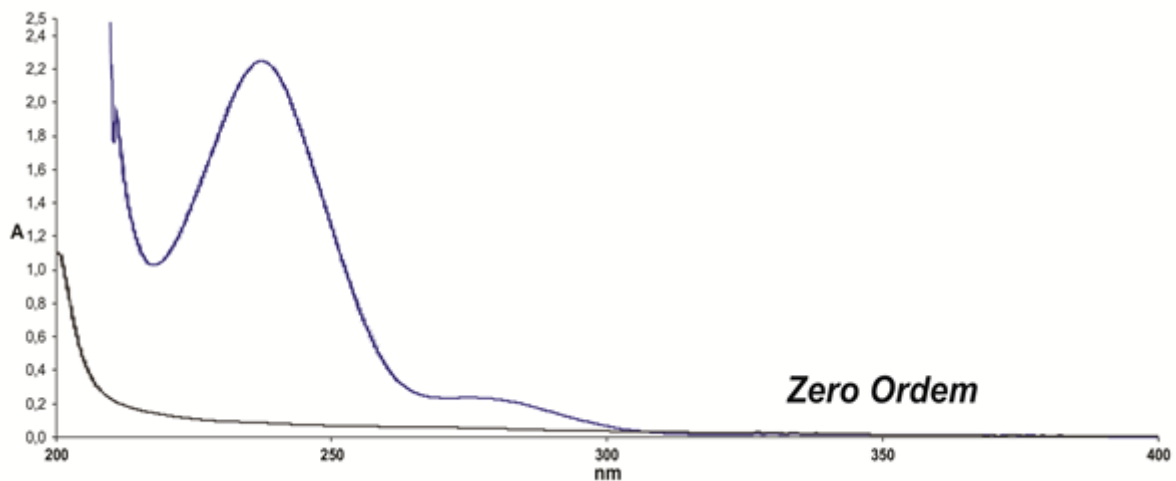
Assim, o método de dissolução foi desenvolvido obtendo como condição ótima o aparato cesta, aplicando velocidade de 35 RPM, com 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 M à temperatura de 37°C.

## 4.2 VALIDAÇÃO

Com todas as condições metodológicas estabelecidas, iniciou-se a validação baseada na RDC nº 166 de 24 de julho de 2017, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, através da determinação dos parâmetros de seletividade, linearidade, limite de detecção e quantificação, exatidão e precisão.

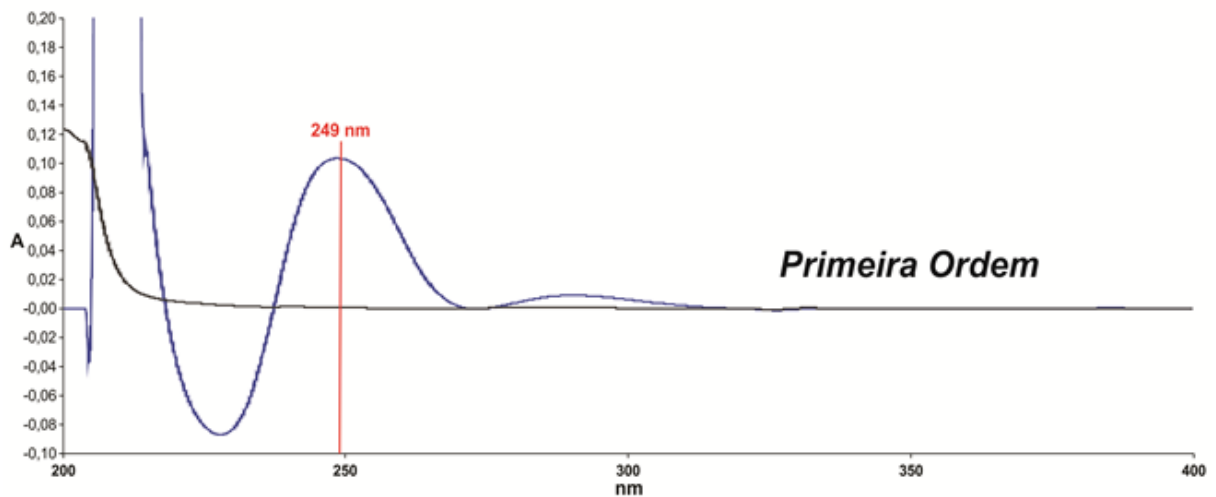
### 4.2.1 Seletividade

Levando em consideração os parâmetros utilizados, a seletividade foi o primeiro a ser analisado, no qual deixa mais evidente a necessidade de fazer testes para demonstrar ausência de interferência. O estudo foi realizado pela comparação de varredura espectral (200-400 nm) de soluções do princípio ativo e soluções contendo placebo. As soluções foram preparadas em meio de dissolução HCl 0,1 M a 37 °C com agitação a 35 RPM durante 60 minutos. No espectro de zero ordem (Figura 7) é possível observar sobreposição de espectros e interferência do placebo no comprimento de onda de 249 nm conforme anteriormente relatado.



**Figura 7** - Espectros de absorção zero ordem. Em azul corresponde a DROPRO e em preto aos excipientes.

Posteriormente, as amostras foram analisadas em primeira derivada. Esta ferramenta matemática permite a resolução de sobreposição de espectros eliminando interferências de excipientes (Figura 8), confirmando a seletividade da metodologia.



**Figura 8** - Espectros de absorção primeira ordem. Em azul corresponde a DROPRO e em preto aos excipientes.

#### 4.2.2 Linearidade

A linearidade foi determinada através da construção de três curvas de calibração com soluções de DROPRO nas concentrações de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 e 40  $\mu\text{g/mL}$ , todas preparadas em HCl 0,1 M e determinadas em 249 nm na primeira derivada. Os resultados das absorvâncias estão apresentados na Tabela 1 e Figura 9.

**Tabela 1** - Absorvâncias médias e o desvio padrão relativo obtidos na obtenção da curva analítica.

Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorvância Média	Desvio Padrão Relativo (%)
5	0,068	8,76
10	0,149	2,95
15	0,235	1,34
20	0,317	2,75
25	0,395	2,70
30	0,479	2,38
35	0,560	2,48
40	0,644	2,60

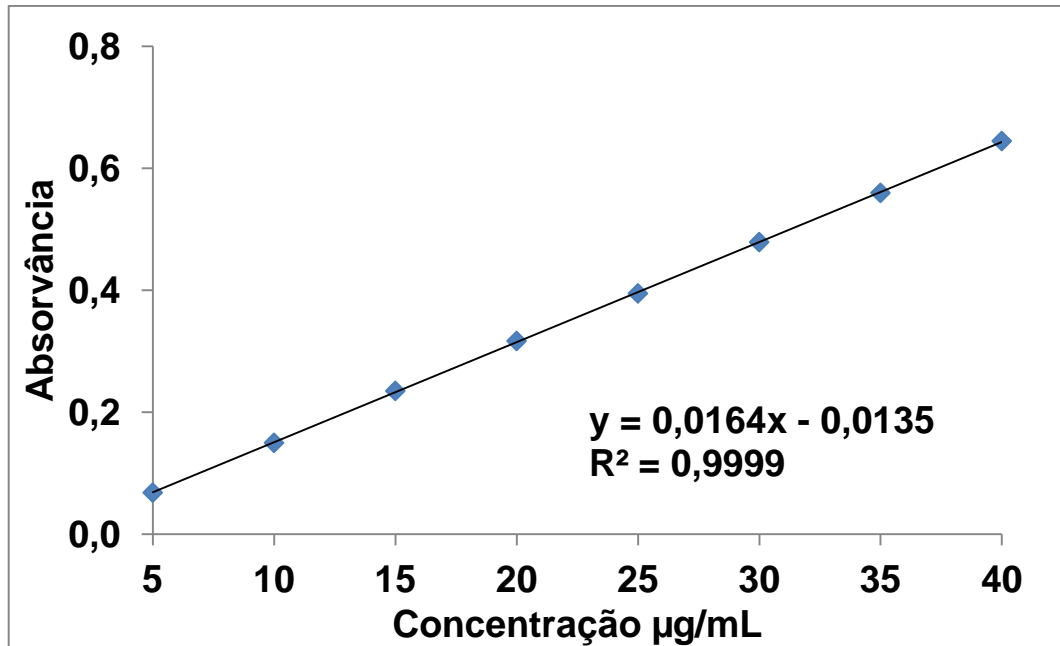
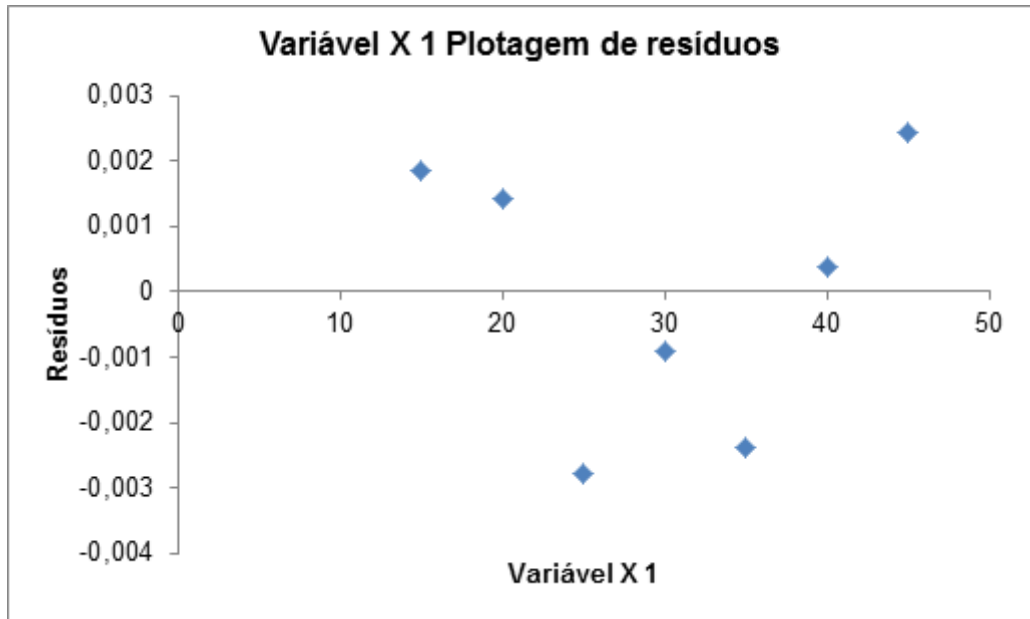


Figura 9 - Curva analítica da DROPRO na primeira derivada nas concentrações de 5-40 µg/mL em 249 nm.

Como pode ser observado, o método demonstrou-se linear na faixa de concentração de 5-40 µg/mL com coeficiente de determinação ( $R^2$ ) igual a 0,9999 e equação de reta igual a  $y = 0,0164x - 0,0135$ . É importante ressaltar, entretanto, que outros dados estatísticos usualmente são inseridos no relatório analítico além do coeficiente de determinação, incluindo-se o gráfico de dispersão de resíduos, investigação da homocedasticidade dos dados e avaliação da regressão linear e desvio da linearidade.

O gráfico dos resíduos é uma análise que permite verificar as suposições dos resíduos e a detecção da homocedasticidade que é capaz de designar a variância constante dos erros experimentais e indicar a presença ou não de relação linear entre as variáveis de acordo com a tendência dos pontos. A Figura 10 demonstra que não houve formato cônico no gráfico de resíduos e, portanto, distribuem-se aleatoriamente sem apresentar alguma tendência, o que indica a homocedasticidade do ensaio.





**Figura 10** - Gráfico de dispersão de resíduos.

O teste estatístico empregado para avaliação de resíduos das curvas analíticas tem a finalidade de verificar se há diferença entre os valores experimentais e os valores preditos pela equação da reta, apresentando, assim uma estimativa do erro da regressão.

Usualmente os resíduos devem estar dispersos aleatoriamente em torno de zero com proporção de 68% dos resíduos padronizados no intervalo de -1 e +1 e 95% no intervalo de -2 e +2, pois valores fora deste intervalo indicam maior probabilidade de variações (MILLER *et al.*, 2010; WESTFALL & HENNING, 2013). Deste modo, a Tabela 2 indica que a análise de resíduos apresentou valores compatíveis com esperado caracterizando que o estudo foi delineado corretamente.

Paralelamente os resultados analíticos foram submetidos à análise de variância (ANOVA), a fim de determinar se houve diferença significativa entre as respostas encontradas em diferentes concentrações e dias analisados.

A ANOVA utiliza à estatística F (teste F) e a interpretação dos resultados considera a comparação entre os valores F calculado ( $F_{cal}$ ) e tabelado ( $F_{tab}$ ) em um mesmo nível de significância. Valores acima do tabelado indica que os resultados estão em área de rejeição. Assim como, os valores inferiores ao tabelado, sugerem resultados na região de aceitação, permitindo equivalência dos resultados.

**Tabela 2** - Avaliação de resíduos da linearidade.

<b>Observação</b>	<b>Y previsto</b>	<b>Resíduos</b>	<b>Resíduos padrão</b>
1	0,068592	-0,00054	-0,33559
2	0,150669	-0,00096	-0,59602
3	0,232745	0,002125	1,318551
4	0,314822	0,001844	1,144166
5	0,396898	-0,0022	-1,36407
6	0,478975	-0,00018	-0,11429
7	0,561051	-0,00149	-0,9234
8	0,643128	0,001403	0,87065

Ainda, espera-se que valores de  $F_{cal} > F_{tab}$  indicam a não semelhança, portanto rejeita a hipótese de igualdade o que permite credibilidade de uma regressão linear. Em relação ao desvio de linearidade, valores  $F_{cal} < F_{tab}$  sugere resultados na região de aceitação da hipótese de igualdade e desta forma confirma que o teste não apresenta desvio de linearidade. A Tabela 3 apresenta os resultados da regressão linear e desvio da linearidade para as curvas analíticas de DROPRO.

**Tabela 3** - Análise de variância (ANOVA).

<b>Fontes de Variação</b>	<b>gl</b>	<b>SQ</b>	<b>Variância</b>	<b>Fcal</b>	<b>Ftab</b>
Entre doses	7	0,8488619	0,1212660	1130,64	2,66
Regressão linear	1	0,8488074	0,8488074	7914,00	4,49
Desvio linearidade	6	0,0000545	0,0000091	0,08	2,74
Dentro	16	0,0017161	0,0001073		
total	23	0,8505780			

Conforme pode ser observado, na regressão linear o  $F_{cal} > F_{tab}$ , indicando que quando ocorre o aumento da concentração também há aumento da resposta. Além disso, a ausência de desvio de linearidade entre as curvas analíticas foi confirmada ( $F_{cal} < F_{tab}$ ). Portanto, é possível concluir que a regressão foi significativa e não houve desvio da linearidade na faixa de trabalho avaliada para as três curvas analíticas.

### 4.2.3 Limites de detecção e de quantificação

O limite de detecção (LD) corresponde a menor quantidade que pode ser detectada do analito presente em uma amostra. Por sua vez, o limite de quantificação (LQ) é caracterizado como a menor quantidade do analito presente em uma amostra. Esses limites podem ser obtidos experimentalmente em função da precisão, considerando igual o primeiro ponto da curva analítica ou através de cálculos matemáticos utilizando os resultados do estudo de linearidade. O método em questão determinou os limites através das equações a seguir (BRASIL, 2017a).

$$LQ = \frac{DP \times 10}{IC} \qquad LD = \frac{DP \times 3}{IC}$$

Onde:

DP = desvio-padrão do coeficiente linear da curva analítica;

IC = b = coeficiente angular da curva analítica;

Os LQ e LD obtidos foram 1,59 e 0,48 µg/mL, respectivamente. Portanto, ambos se apresentaram inferiores a menor concentração determinada no parâmetro de linearidade de 5 µg/mL. Desta forma, a faixa linear foi desenvolvida em concentrações de DROPRO detectáveis e quantificáveis pelo método de dissolução.

### 4.2.4 Exatidão

Considera-se exatidão quando há proximidade entre os valores calculados e os resultados encontrados no ensaio. O método foi considerado exato nas concentrações conhecidas de fármaco referentes a 80%, 100% e 120% em relação à concentração teórica de dissolução da DROPRO. Os excipientes foram adicionados a cuba contendo 900 mL de meio e sob agitação de 35 RPM. As alíquotas foram realizadas em 30 minutos.

A análise foi realizada em triplicata durante 3 dias subsequentes, sendo calculados o DPR dos resultados para as amostras em cada concentração e também o percentual referente à concentração real média obtida experimentalmente. Os resultados da exatidão são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4** - Valores experimentais médios obtidos para o teste de exatidão da DROPRO por método espectrofotométrico.

<b>DROPRO (mg)</b>	<b>Concentração Teórica (µg/mL)</b>	<b>Concentração Prática (µg/mL)</b>	<b>DPR (%)</b>	<b>Exatidão (%)</b>
48 (80%)	26,66	27,21	0,814	102,07
60 (100%)	33,33	34,75	0,876	104,25
72 (120%)	40,00	41,52	0,451	103,80

Os percentuais de recuperação obtidos estão compreendidos entre 102,07% e 104,25%, estando em faixa aceitável para a análise deste parâmetro. O DPR para métodos de *performance* deve-se apresentar até 5%, diante disso, foram efetuados os cálculos obtendo-se o valor inferior ao da especificação o que demonstra a exatidão da metodologia proposta.

#### 4.2.5 Precisão

A precisão define que os critérios de aceitação devem ser estabelecidos e justificados de acordo com os seguintes aspectos: objetivo do método, variabilidade intrínseca do método, concentração de trabalho do analito na amostra.

Esse parâmetro foi determinado com 6 comprimidos teste por dia, em três dias consecutivos totalizando 18 comprimidos, com a análise dos perfis de dissolução do medicamento no tempo médio de 30 minutos e para análises realizadas no mesmo dia (intradia) e em dias diferentes (interdia) foi determinado o DPR.

Os resultados apresentaram-se dentro da faixa estipulada para o método analítico (Tabela 5) e o DPR% para precisão intradia de 2,13% 4,50% e 2,11% e interdia de 3,04%. Visto que todos os parâmetros encontram-se dentro do que a legislação exige, cumprindo com todos os requisitos necessários, a metodologia pode ser aplicada como método de dissolução discriminativo para determinação da DROPRO em formulações farmacêuticas.

Tabela 5 - Precisão intradia e interdia.

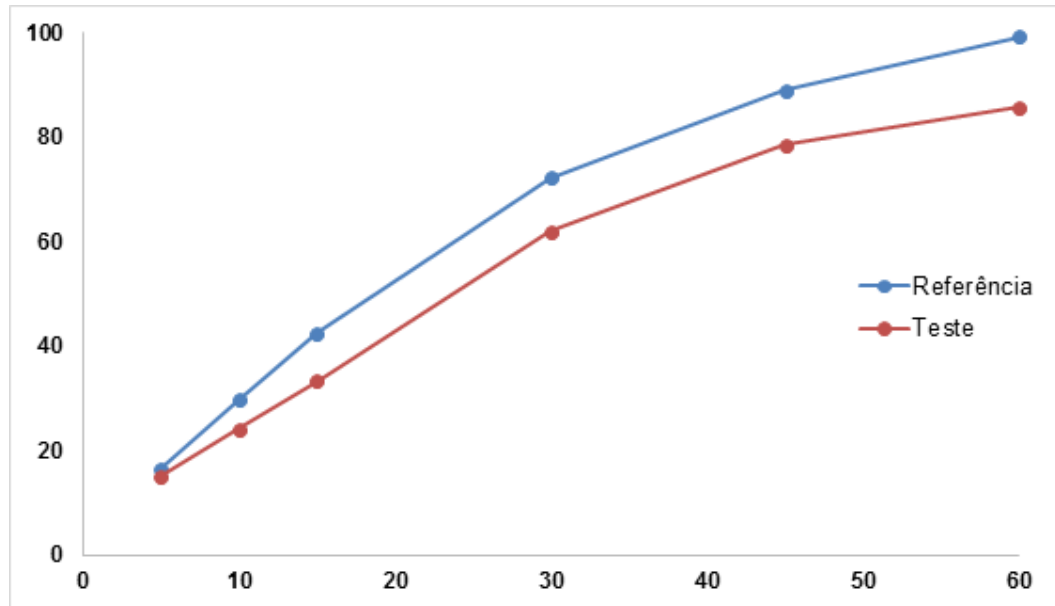
Amostra	Dia 1 (%)	Dia 2 (%)	Dia 3 (%)
1	99,98	96,35	98,67
2	94,96	96,21	95,99
3	94,36	96,18	97,03
4	96,69	94,55	93,11
5	96,87	97,08	93,98
6	95,07	85,87	95,71
Precisão intradia	96,32 (2,13)	94,37 (4,50)	95,75 (2,11)
Precisão interdia		94,48 (3,04)	

### 4.3 APLICAÇÃO DO MÉTODO VALIDADO

#### 4.3.1 Perfil de dissolução comparativo

A RDC 31/2010 preconiza que a realização de estudos de perfil de dissolução comparativo, sejam utilizadas 12 unidades de comprimidos. No entanto, neste trabalho foram utilizadas apenas 6 unidades de comprimidos. Essa diferença se justifica pelo objetivo científico e não para a solicitação de registro. Por outro lado, a legislação sugere que o perfil de dissolução seja realizado em, no mínimo 5 tempos, assim optou-se por 6 tempos de coleta. Para o tempo final de coleta foi determinado 60 minutos para a avaliação da progressão da dissolução do fármaco.

A partir dos resultados obtidos, foi possível a construção do gráfico abaixo (Figura 11), ao qual está apresentado um comparativo da dissolução entre o Levotuss<sup>®</sup> denominado de referência e os comprimidos produzidos em laboratório denominados de teste.



**Figura 11** - Perfil de dissolução comparativo de comprimidos de DROPRO aplicação do método desenvolvido e validado.

O perfil de dissolução comparativo foi executado entre 12 comprimidos das formulações Referência e Teste, com alíquotas em 6 pontos (5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos) em triplicata. O doseamento foi realizado em 249 nm na primeira derivada, obtendo os valores médios percentuais dissolvidos descritos na Tabela 6.

**Tabela 6** - Percentual dissolvido quantificado em primeira ordem e DPR das formulações de DROPRO.

Tempo (min)	Referência (%)	DPR (%) Referência	Teste (%)	DPR (%) Teste
5	16,54	14,91	15,03	19,29
10	29,72	7,82	24,19	8,89
15	42,53	7,60	33,33	6,98
30	72,25	5,59	62,00	9,19
45	88,94	4,88	78,55	7,66
60	99,24	4,38	85,77	6,20

A partir dos dados obtidos do percentual de dissolução, nota-se que foram semelhantes entre as formulações e após o tempo final ambas mostrou-se praticamente dissolvidas. Ainda, os valores de DPR apresentaram-se dentro do esperado, sendo até 20% nos pontos iniciais e até 10% nos pontos finais de coleta.

Modelos matemáticos são capazes de avaliar e comparar a liberação de fármacos, além de boa ferramenta para otimização das formulações. Assim, aplicou-

se os modelos de ordem zero, primeira ordem, Hixson-Crowell, Higuchi e Korsmeyer-Peppas para as formulações teste e referência apresentados nas Figuras 12, 13, 14, 15 e 16.

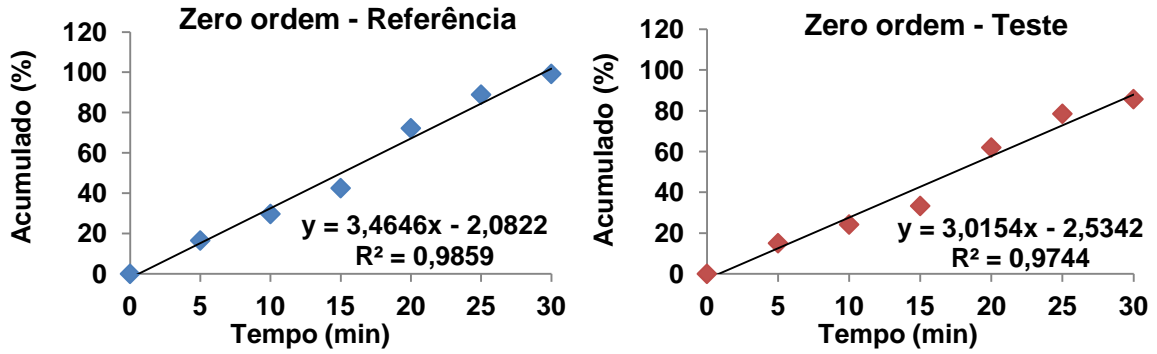


Figura 12 - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de zero ordem.

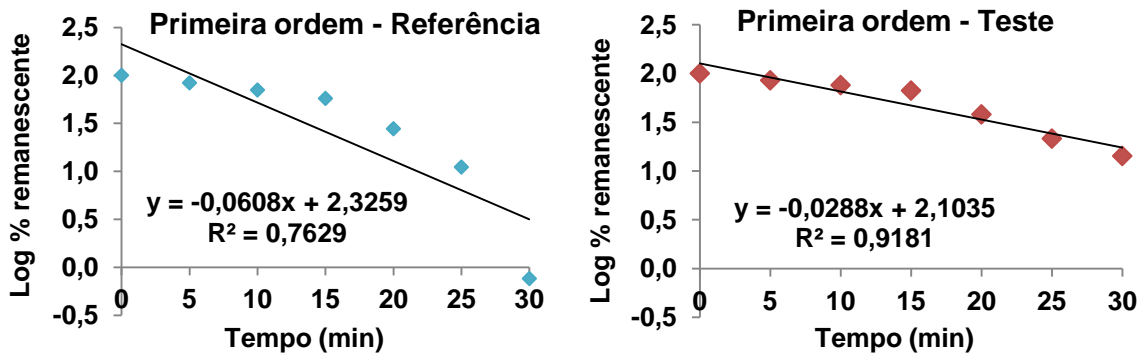


Figura 13 - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de primeira ordem.

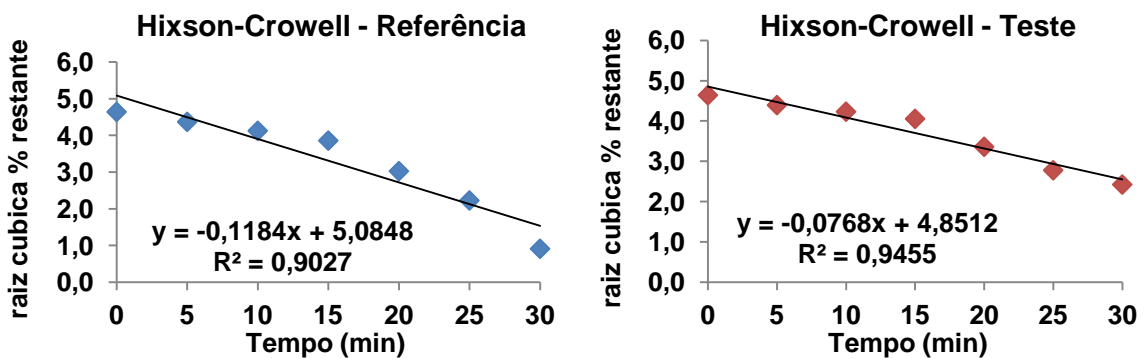


Figura 14 - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Hixson-Crowell.

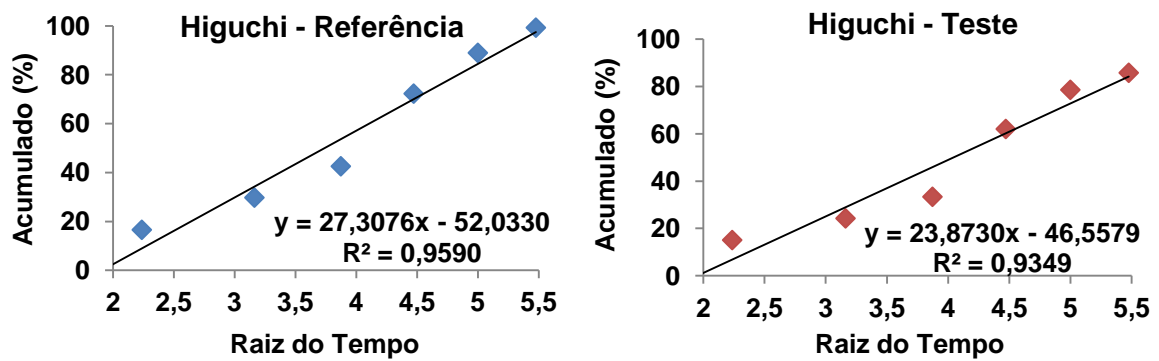


Figura 15 - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Higuchi.

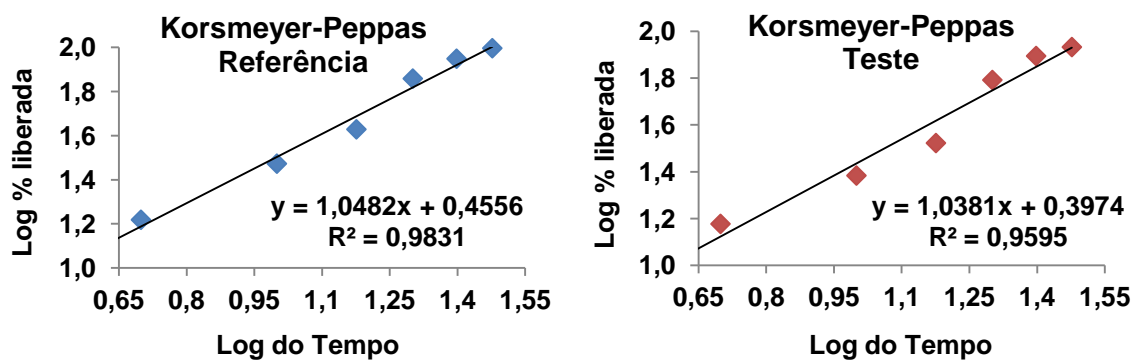


Figura 16 - Representação gráfica da liberação de fármaco aplicando o modelo de Korsmeyer-Peppas.

O melhor modelo para descrever a cinética de dissolução foi obtido pelo modelo de ordem zero, que apresentou maior coeficiente de determinação para as formulações teste e referência, 0,9744 e 0,9859 respectivamente. Visto que, este modelo é determinado quando existe uma relação linear entre a quantidade de fármaco não dissolvida e o intervalo de tempo, assim liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo característica de formas farmacêuticas de liberação imediata.

Apesar do indicativo de liberação do fármaco e da semelhança entre os perfis de dissolução encontrados, torna-se necessária a comparação estatística através do cálculo do fator de diferença ( $F1 = 14,41\%$ ) e semelhança ( $F2 = 51,60\%$ ), sendo estes preconizados pela RDC 31/2010 que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil e Dissolução Comparativo.

Uma vez que, os valores de  $F1$  e  $F2$  são indicativos de diferença e similaridade entre os perfis de dissolução, são recomendados na literatura que os valores de  $F1$  se apresentem entre 0 e 15 e os de  $F2$  entre 50 e 100. De acordo com os resultados obtidos, destaca-se que o comprimido formulado possui desempenho



similar ao Levotuss<sup>®</sup> nas condições analisadas, podendo ser um indicativo de uma equivalência farmacêutica.

A equivalência farmacêutica fundamenta-se na análise comparativa entre dois medicamentos com o objetivo de comprovar se ambos possuem o mesmo princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica, para isso devem ser realizados testes *in vitro*. Destaca-se que, os dados obtidos através de estudos de equivalência são considerados como um indicativo da bioequivalência entre medicamentos e em alguns casos podem ser utilizados como substitutos destes nos casos de bioisenção (BRASIL, 2011). Essa situação é usual em produtos de liberação imediata e que apresentam alta solubilidade, desta forma, a formulação de DROPRO torna-se um candidato a bioisenção.

## 5 CONCLUSÕES

Conforme resultados encontrados neste trabalho, conclui-se que a metodologia analítica para dissolução de comprimidos de liberação imediata de DROPRO poderá ser utilizada no controle de qualidade do produto, ser uma importante ferramenta para monitoramento do desempenho de formulações de DROPRO que estejam em desenvolvimento e subsidiar os estudos de equivalência farmacêutica e registro de produtos genéricos e similares.

Na validação, as especificações foram atendidas para o teste de dissolução e apresentaram resultados satisfatórios para a especificidade, linearidade com  $R^2=0,999$ , exatidão entre 102,07% e 104,25% e precisão inferior a 5%, conforme legislação vigente.

O método espectrofotométrico de primeira derivada foi específico, não apresentando interferência de placebo, possibilitou observar pequenas diferenças nos pontos iniciais, portanto obteve maior discriminação da metodologia, além de apresentar-se inovadora na literatura.

Uma vez validado, o perfil de dissolução comparativo indicou fator de similaridade e diferença de 51,60 e 14,41% respectivamente, conforme a especificação, sendo indicativo de uma equivalência farmacêutica entre as formulações comercializadas internacionalmente e as produzidas pelo grupo de trabalho e eficaz para a avaliação comparativa entre os produtos.

Os modelos matemáticos de liberação estudados, indicam que a cinética de ordem zero apresentou-se adequada ao tipo de formulação de liberação imediata dos medicamentos de referência e teste.

Diante da equivalente e rápida dissolução, espera-se uma boa correlação entre a velocidade, extensão de absorção e permeabilidade intestinal. Torna-se possível aplicá-lo como requisito a bioensação, atuando na redução dos custos, visto que se tornam isentos de estudos de biodisponibilidade.

Dessa forma, este trabalho contribui para o desenvolvimento científico, aprimorando a área de controle de qualidade fornecendo uma nova formulação e metodologia de análise.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, v. 32, s. 6, p. 403-446, 2006.

**ACD/Labs**, I-Lab 2.0. Advanced Chemistry Development, Inc, Toronto. ON, Canadá. Disponível em: <http://www.acdlabs.com/resources/ilab/>. Acesso: 29.01.18.

ACHE. **Bula do medicamento dropropizina**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6522352015&pIdAnexo=2758413](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6522352015&pIdAnexo=2758413). Acesso: 18.08.19.

ARAÚJO, E. R. **Validação de método espectrofotométrico UV-VIS e espectrofluorimétrico para determinação de corante vermelho de origem biotecnológica associado a nanocarreadores**. Dissertação (Mestrado Profissional na área de Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2019.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Artmed, Porto Alegre, 2005.

BERTOLDI, A. D.; ARRAIS, P. S. D.; TAVARES, N. U. L.; RAMOS, L. R.; LUIZA, V. L.; MENGUE, S. S. *et al.* Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, s. 2, p. 1s-11s, 2016.

BLENKINSOPP, A.; PAXTON, P.; BLENKINSOPP, J. **Symptoms in the Pharmacy. A Guide to the Management of Common Illnes**. 5<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell Science, 2005.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Cuidado farmacêutico no SUS, capacitação em serviços. **Protocolo de Tosse**, 2018a.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Guia de Prática Clínica: Sinais e Sintomas Respiratórios**, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **Consulta produtos regularizados**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>. Acesso: 21.08.19a.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **IN nº 10, de 29 de setembro de 2016**. “Determina a publicação da “Lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)” e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. “Define o sistema nacional de vigilância sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 1999a.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. “Dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 1999b.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. “Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011**. “Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014**. “Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 73, de 7 de abril de 2016**. “Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Determina a publicação do “Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017**. “Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. **RDC nº 317, de 22 de outubro de 2019**. “Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-ANVISA. Resolução - **RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2003.

COSTA, P. J. C. Avaliação *in vitro* da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141-153, 2002.

DIAS, C. R. C.; LIEBER, N. S. R. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 22, n. 8, p.1661-1669, 2006.

DICPINIGAITIS, P. V. Clinical perspective - cough: an unmet need. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 22, p. 24-28, 2015.

DOMPÉ, **Bula do medicamento dropropizina**, 2015.

DONATO, E. M.; CANEDO, N. A. P.; ADAMS, A. I. H.; FROEHLICH, P. E.; BERGOLD, A. M. Espectrofotometria derivada: uma contribuição prática para o desenvolvimento de métodos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.3, p. 125 – 130, 2010.

FORD, A. C.; FORMAN, D.; MOAYYEDI, P.; MORICE, A. H. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. **Thorax**, v. 61, p. 975- 9, 2006.

FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas de liberação modificada**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2011.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>o</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GOUVEIA, M. C. M. A. **Tosse crônica: Análise de simultaneidade entre os principais fatores causais**. Porto Alegre, 2005. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

GUTIÉRREZ, X. P.; ESPINOSA, V. M. Determinación de levodropropizina en gotas orales por cromatografía líquida de alta resolución. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 36, n. 3, p. 152-156, 2002.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)**, Step 4, 2005.

JUNIOR, E. J. A. G.; ROEDER, J. S.; OLIVEIRA, K. B. L.; FERREIRA, M. P.; SILVA, J. G. Validação de Método Analítico para a Quantificação de Paracetamol em Solução Oral por Espectrofotometria no UV. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p.1747-1759, 2017.

KLEIN, S. The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the in vivo Performance of a Drug. **The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v. 12, n. 3, 2010.

LA ROCA, M. F.; SOBRINHO, J. L. S.; NUNES, L. C. C.; NETO, P. J. R. Desenvolvimento e validação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 4, p.177-180, 2007.

MARKOVIK, B., VLADIMIROV, S., CUDINA, O., SAVIC, A., KARLJIKOVIC-RAJIC, K. An application of second-order UV-derivative spectrophotometry for study of solvolysis of a novel fluocinolone acetonide ester. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 75, p. 930-935, 2010.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol 500 mg utilizando planejamento estatístico de mistura**. São Paulo, 2005. Dissertação

(Mestrado na área de produção e controle farmacêuticos), Universidade de São Paulo.

MCCOOL, F. D. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest Journal**, 2006.

MEDLEY. **Bula do medicamento dropropizina**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10943062013&pIdAnexo=1920177](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10943062013&pIdAnexo=1920177). Acesso: 18.08.19.

MILLER, F. P.; VANDOME, A. F.; MCBREWSTER, J. **68-95-99.7 Rule: Normal Distribution, Standard Deviation, Arithmetic Mean, Normality Test, Outlier, Errors and Residuals in Statistics, Standard Score**. Alphascript Publishing, USA, 2010.

PASCHOAL, L. R. Aplicação do método da espectrofotometria de derivadas na identificação e doseamento simultâneo de sistemas multicomponentes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, 2003.

PAULA, C. Manejo da tosse com medicamentos isentos de prescrição. **Visão Acadêmica**, v. 17 n. 2, 2016.

POLVERINO, M.; POLVERINO, F.; FASOLINO, M.; ANDÒ, F.; ALFIERI, A.; BLASIO, F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v.7, n. 5, 2012.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação para métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RODRIGUES, M. S.; GALVÃO, I. M. Aspectos fisiopatológicos do reflexo da tosse: uma revisão de literatura. **Revista de Medicina**, v. 96, n. 3, p. 172-176, 2017.

SAID, D. M. P. **O registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão**. Rio de Janeiro, 2004. Dissertação (Mestrado na área de Vigilância Sanitária), Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz.

SALUNKHE, M. M.; NAIR, R. V. Novel route for the resolution of both enantiomers of dropropizine by using oxime esters and supported lipases of *Pseudomonas cepacia*. **Enzyme and Microbial Technology**, 2000.

SALVI, A. **Quality by design aplicado ao desenvolvimento farmacotécnico: estudo de caso envolvendo comprimidos de dropropizina**, f. 63. Trabalho de conclusão de curso (graduação no curso de Farmácia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2017.

SILVA, J. M. F. **Perspectivas e benefícios dos medicamentos genéricos no Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em farmácia) Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2014.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G. Validation of analytical methods. **Arquivos do Mudi**, v.11, p.26-31, 2007.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, Camila. F.; REDIGUIERI, Carolina. F. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WELZ, B.; SPERLING, M. **Atomic Absorption Spectrometry**. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH Verlag GmbH, 1999. Disponível em: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7381/5/5-M%C3%A9todos.pdf>. Acesso em: 15.04.2020.

WESTFALL, P.; HENNING, K. S. S. **Understanding Advanced Statistical Methods**. CRC Press, Boca Raton-FL, USA, 2013.

YUKSEL, N.; KANIK, A. E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based methods, model-dependent and independent methods. **International Journal of Pharmaceutics**, 2000.