

Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução

Marly Cândido Caiáffa¹
Daniel Lacerda de Oliveira²
Vanessa Alves Pinheiro²
Martha de Oliveira Guerra³
José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho⁴*

Resumo: Cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina, provenientes de 3 laboratórios farmacêuticos nacionais A, B e C (3 lotes de cada) e de 2 farmácias magistrais D e E de Juiz de Fora (2 lotes de cada) foram avaliadas quanto à qualidade biofarmacotécnica. Foram realizados teste e perfil de dissolução de acordo com os procedimentos descritos na USP 23. A quantificação do fármaco foi realizada por espectrofotometria no ultravioleta em 274 nm. No processo cinético de dissolução foram considerados os parâmetros: constante da velocidade de dissolução (Kd), meia-vida de dissolução (td_{50%}) e eficiência de dissolução (ED). Os produtos A e D mostraram perfis de dissolução diferenciados, sugerindo que são inequivalentes.

Palavras-chave: Amoxicilina; Espectrofotometria; Cinética de dissolução; Inequivalência de dissolução.

Biopharmaceutical study of amoxicilin capsules. Comparative analysis of products from pharmaceutical industries and masterly drugstore. Dissolution kinetic

Abstract: Capsules containing 500 mg of amoxycillin coming from 3 national pharmaceutical laboratories A, B e C (3 batches from each) and from 2 masterly drugstore D and E from Juiz de Fora (2 batches from each) were evaluated concerning biopharmaceutical qualities. Dissolution test and dissolution profile were obtained following the described method in USP 23. The drug was quantified by ultraviolet spectrophotometry at 274 nm. To dissolution kinetic several parameters were taken into consideration: dissolution rate constant (Kd), dissolution half-life (T_{50%}) and dissolution efficiency (DE). The products A and D showed different dissolution profiles, suggesting that they are inequivalents.

Keywords: Amoxycillin; Spectrophotometry; Dissolution kinetic; Dissolution inequivalence.

Introdução

A amoxicilina é um antibiótico semi-sintético da classe das penicilinas. Possui característica ácido-resistente e amplo espectro de ação, atuando contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, sendo largamente empregada no tratamento de infecções do trato respiratório. É um dos fármacos mais utilizados na clínica (Dollery, 1991; Ferraz et al., 1998; Hilton, 1993; Doadrio & Doadrio, 1983; Spátola et al., 1987).

Apresenta-se como pó branco, de odor levemente aromático e gosto amargo. Possui peso molecular igual a 419,5 daltons. É pouco solúvel em água: 1:400 e em álcool: 1:1000, praticamente insolúvel em tetracloreto de carbono, clorofórmio e éter. Dissolve-se em soluções diluídas de ácidos e hidróxidos alcalinos (Dollery, 1991; Martindale, 1996; US Pharmacopeia, 1989).

¹Especialista em Fármaco e Medicamentos pela FFB-UFJF

²Bolsistas de Iniciação Científica (BIC-UFJF)

³Professor do Centro de Biologia da Reprodução -UFJF

⁴Professor do Departamento Farmacêutico
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - Faculdade de Farmácia e Bioquímica

Departamento Farmacêutico - Laboratórios de Biofarmácia e Controle de Qualidade de Medicamentos

Correspondência: PINHO, J. J. R. G.

Faculdade de Farmácia e Bioquímica - UFJF

Câmpus Universitário

CEP 36036-330 - Juiz de Fora - MG - Brasil

pinho@fbio.ufjf.br

Após administração oral de 500 mg, cerca de 90% é absorvido, verificando-se um pico sérico de 3 µg/mL após 45 minutos; 7 a 7,5 µg/mL após 1 a 2 horas e traços após 8 horas. A meia-vida plasmática é de 1 - 1,5 h. A presença de alimento não interfere com a absorção. O fármaco causa menor incidência de diarreia em relação a outras penicilinas. (Dollery, 1991; Korolkovas, 1995)

É apresentada nas formas farmacêuticas de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, xarope, suspensão, sachês e na forma injetável (Dollery, 1991).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral (cápsulas e comprimidos) empregadas com a finalidade de obter-se ação sistêmica, potencialmente, geram problemas de biodisponibilidade em função dos aspectos ligados à formulação e ao processo de fabricação (Pinho, 1999; Storpirts, 1996; Villanova et al., 1999). Para exercer efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluidos gastrintestinais e, dessa forma, estejam disponíveis para a absorção. (González et al., 1995; Pinho, 1999). Embora, os adjuvantes farmacotécnicos (excipientes) sejam considerados inertes do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco. (Pinho, 1999; Storpirts, 1996; Villanova et al., 1999).

Por outro lado, os ensaios de dissolução *in vitro* constituem um dos instrumentos mais sensíveis para avaliação das propriedades biofarmacêuticas das preparações sólidas orais. (Arancibia, 1991).

A análise do perfil de dissolução *in vitro* (porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo) permite determinar a ordem cinética do processo, a quantidade de fármaco liberado em um dado tempo, a constante de velocidade de dissolução, a meia-vida de dissolução, a eficiência de dissolução, detectar e quantificar tempos de latência. Além disso, serve de base para avaliar, comparativamente, o desempenho de formas farmacêuticas sólidas procedentes de distintos fabricantes, assim como pode fornecer parâmetros de correlação dos dados *in vivo/in vitro*. (Ferraz et al., 1998; Storpirts, 1996).

Tendo em vista a ampla utilização da amoxicilina, o objetivo do presente trabalho consistiu em avaliar a qualidade biofarmacotécnica de cinco produtos designados por A, B, C, D e E, em cápsulas, contendo 500 mg de amoxicilina produzidos por laboratórios farmacêuticos nacionais e farmácias magistrais da região de Juiz de Fora.

Material e Métodos

Material

Amostras

Laboratório farmacêutico A

Lote A1 → Fabricação: 8/1998 - Validade: 8/2000

Lote A2 → Fabricação: 8/1998 - Validade: 8/2000

Lote A3 → Fabricação: 9/1998 - Validade: 9/2000

Laboratório farmacêutico B

Lote B1 → Fabricação: 5/1998 - Validade: 5/2000

Lote B2 → Fabricação: 5/1998 - Validade: 5/2000

Lote B3 → Fabricação: 5/1998 - Validade: 5/2000

Laboratório Farmacêutico C

Lote C1 → Fabricação: 1/1999 - Validade: 1/2000

Lote C2 → Fabricação: 1/1999 - Validade: 1/2000

Lote C3 → Fabricação: 5/1999 - Validade: 5/2000

Farmácia Magistral D

Lote D1 → Fabricação: 30/07/1999 - Validade: 4 meses

Lote D2 → Fabricação: 9/08/1999 - Validade: 4 meses

Farmácia Magistral E

Lote E1 → Fabricação: 30/07/1999 - Validade: 4 meses

Lote E2 → Fabricação: 9/08/1999 - Validade: 4 meses

Amoxicilina trihidratada (substância química de referência) com pureza igual a 98,6%.

Equipamentos

- Aparelho de dissolução **Hanson Research** modelo SR6.
- Aparelho de desintegração **Erweka** modelo ZT3.
- Balança analítica **Mettler** modelo H-54AR.
- Espectrofotômetro **Shimadzu** modelo UV - 110-02.
- Termômetro com coluna de mercúrio (-10 a 100°C) **Inconterm**.
- Aquecedor elétrico **Quimis** modelo: 261/1.

Métodos

Determinação do peso médio

Pesaram-se individualmente, 10 cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina em separado (invólucro e pó), tendo-se determinado o conteúdo de cada; posteriormente, calculou-se o peso médio de conformidade com metodologia específica. (Prista et al., 1995).

Determinação do teor de amoxicilina

Foram pesadas 10 cápsulas de amoxicilina e após a homogeneização do pó, pesou-se o correspondente a

100 mg. O mesmo foi transferido para balão volumétrico de 500 mL, completando-se o volume com água destilada. Em seguida, filtraram-se 50 mL da solução. As leituras da absorvância foram efetuadas a 274 nm. O ensaio foi realizado em duplicata durante dois dias consecutivos.

Uniformidade de conteúdo

Foram pesadas, individualmente, 10 cápsulas contendo 500 mg de amoxicilina, tendo-se seguido metodologia específica (Prista et al., 1995).

Tempo de desintegração

O tempo de desintegração das cápsulas de amoxicilina foi determinado conforme especificação descrita na F. Bras. 4. ed. (Farmacopéia brasileira, 1988).

Teste de dissolução

Conforme recomendações da Farmacopéia Americana 22. ed. (USP 22), (Prista et al., 1995), o experimento foi realizado nas seguintes condições:

- meio de dissolução: 900 mL de água destilada à temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$;
- velocidade de agitação: 100 rpm;
- sistema de agitação: cesta (aparato 1);

- tempo de ensaio: 90 minutos.

Ao final do teste, coletaram-se alíquotas de 25 mL que foram submetidas à filtração e, posteriormente, a várias diluições. A quantificação do fármaco foi realizada por espectrofotometria no ultravioleta em 274 nm.

Perfil de dissolução

Adotaram-se as mesmas condições descritas para a execução do teste de dissolução. Entretanto, coletaram-se alíquotas de 10 mL com igual volume de reposição nos intervalos de tempo: 5, 10, 20, 40, 60, 75 e 90 minutos. Após diluição e filtração a quantificação das amostras, foi determinada por espectrofotometria no UV em 274 nm.

Resultados

Os resultados obtidos nos ensaios de peso médio, tempo de desintegração, teste e perfil de dissolução, teor de princípio ativo, uniformidade de conteúdo, bem como os parâmetros cinéticos do processo estão descritos nas TABELAS e FIGURAS a seguir:

TABELA 1 - Ensaio físico-químico em cápsulas de amoxicilina de 500 mg para os produtos industrializados (A, B e C) e magistrais (D e E).

TABLE 1 - Physical-chemical testes in capsules of 500 mg amoxicilin for the industrialized products (A, B e C) and compounding (D e E).

Produtos	Peso médio (mg) ± DP	Tempo de desintegração (min.)	Teor de amoxicilina (mg) ± DP*
Produto a-lote 1	602,850 ± 10,765 CV = 1,785	16	113,28 ± 1,34 CV = 1,18
Produto a-lote 2	611,798 ± 10,587 CV = 1,730	14	114,77 ± 2,64 CV = 2,30
Produto a-lote 3	607,039 ± 14,104 CV = 2,323	10	109,49 ± 2,03 CV = 1,85
Produto b-lote 1	596,696 ± 16,746 CV = 2,806	7	111,79 ± 1,57 CV = 1,40
Produto b-lote 2	597,781 ± 10,437 CV = 1,745	9	111,53 ± 1,54 CV = 1,38
Produto b-lote 3	595,459 ± 8,371 CV = 1,405	10	108,20 ± 5,57 CV = 5,15
Produto c-lote 1	665,641 ± 10,778 CV = 1,619	14	117,72 ± 2,16 CV = 1,83
Produto c-lote 2	667,309 ± 8,908 CV = 1,334	10	118,34 ± 0,08 CV = 0,07
Produto c-lote 3	665,722 ± 13,839 CV = 2,078	11	118,36 ± 6,42 CV = 5,43
Produto d-lote 1	565,037 ± 27,539 CV = 4,873	9	100,41 ± 0,50 CV = 0,50
Produto d-lote 2	442,931 ± 18,695 CV = 4,220	7	78,50 ± 0,01 CV = 0,01
Produto e-lote 1	486,611 ± 16,836 CV = 3,459	7	90,02 ± 0,25 CV = 0,27
Produto e-lote 2	577,392 ± 24,728 CV = 4,282	9	106,97 ± 2,55 CV = 2,38

DP = Desvio Padrão; n = 10

DP* = Desvio Padrão; n = 4

CV = Coeficiente de Variação.

TABELA 2 - Parâmetros cinéticos de dissolução calculados para cápsulas de amoxicilina de 500 mg dos produtos A, B, C, D e E.

TABLE 2 - Kinetic dissolution parameters for capsules containing 500 mg of amoxicilin products A, B, C, D e E.

Produtos	Parâmetros cinéticos				
	COEF. de correlação (r)	Ordem da reação	C [∞] de dissolução (Kd) (min. ⁻¹)	Meia-vida de dissolução (td _{50%})min ⁻¹	Eficiência dissolução (ED) (%)
Prod. A					
Lote 1	0,9957	UM	0,0176	39,39	63,26
Prod. A					
lote 2	0,9939	UM	0,0367	18,89	75,45
Prod. A					
lote 3	0,9930	UM	0,0126	55,00	61,12
Prod. B					
lote 1	0,9983	UM	0,0200	34,66	72,07
Prod. B					
lote 2	0,9997	UM	0,0221	31,37	73,33
Prod. B					
lote 3	0,9883	UM	0,0164	42,27	74,01
Prod. C					
lote 1	0,9328	HIGUCHI	11,812	14,00	83,17
Prod. C					
lote 2	0,9679	HIGUCHI	14,337	14,24	85,32
Prod. C					
lote 3	0,9662	HIGUCHI	14,842	14,93	86,42
Prod. D					
lote 1	0,8586	HIGUCHI	13,195	8,38	75,77
Prod. D					
lote 2	0,9862	HIGUCHI	10,107	11,00	64,86
Prod. E					
lote 1	0,9862	HIGUCHI	13,036	17,00	76,67
Prod. E					
lote 2	0,9983	UM	0,0174	39,84	74,35

TABELA 3 - Análise de Variância dos valores da eficiência de dissolução (ED) de cápsulas de amoxicilina referente aos lotes dos produtos: A, B, C, D e E.

TABLE 3 - Variance analysis of dissolution efficiency values (DE) of capsules containing amoxicilin from products A, B, C, D and E

Produtos	Lotes			A.Variância
	1	2	3	
A	61,17±15,10	75,45±6,71	63,26±3,43	P=0,014
B	72,06±4,40	73,33±5,09	74,01±4,35	NS
C	83,17±4,30	85,32±1,93	86,42±2,19	NS
D	75,77±3,70	64,86±3,68*	...	P=0,002
E	76,66±2,00	74,35±2,15	...	NS

NS = Não significativo

* t = 4,652 e GL=8; Significativo para p < 0,05.

Revista Lecta, Bragança Paulista, v. 20, n. 1, p. 77-90, jan./jun. 2002

TABELA 4 - Comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED) obtidos a partir de cápsulas de amoxicilina entre lotes de cada produto industrializado (A, B e C) e magistral (D e E), com base no teste de Bonferroni.

TABLE 4 - Comparison of the dissolution efficiency values (DE) from capsules containing amoxicilin among lots from industrialized products (A, B and C) and compounded products (D and E), according to Bonferroni test.

Interação	Resultado
A1 x A2	p<0,014
A1 x A3	NS
A2 x A3	NS
B1 x B2	NS
B1 x B3	NS
B2 x B3	NS
C1 x C2	NS
C1 x C3	NS
C2 x C3	NS
D1 x D2	p<0,002 e t = 4,651
E1 x E2	NS

NS = não significativo

TABELA 5 – Comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED) obtidos a partir de cápsulas de amoxicilina entre os produtos industrializados (A, B e C) e magistrais (D e E), com base no teste de Bonferroni.

TABLE 5 - Comparison of the dissolution efficiency values (DE) from capsules containing amoxicilin between industrialized products (A, B and C) and compounded products (D and E), according to Bonferroni test.

Interação	Resultado
A x B	NS
A x C	p<0,01
B x C	p<0,01
D x C	p<0,01
E x A	p=0,016
E x C	p = 0,008
D x E	p=0,033 e t = -2,307

*Significativo para $p < 0,05$.

TABELA 6 - Comparação da eficiência de dissolução (ED) de cápsulas de amoxicilina provenientes das preparações industrializadas (A, B e C) e magistrais (D e E), com base na Análise de Variância (Anova-One Way) e teste “ t “ de Student.

TABLE 6 - Comparison of the dissolution efficiency values (DE) of capsules containing amoxicilin from industrialized products (A, B and C) and compounded products (D and E), according to Variance Analysis (Anova - One Way) and Student test " t " .

Parâmetros estatísticos	Produtos: Magistrais X Industrializados
	Resultados:
p	0,665
GL	8
Teste “ t ”	t = 0,435 (NS)

Significativo para $p < 0,05$.

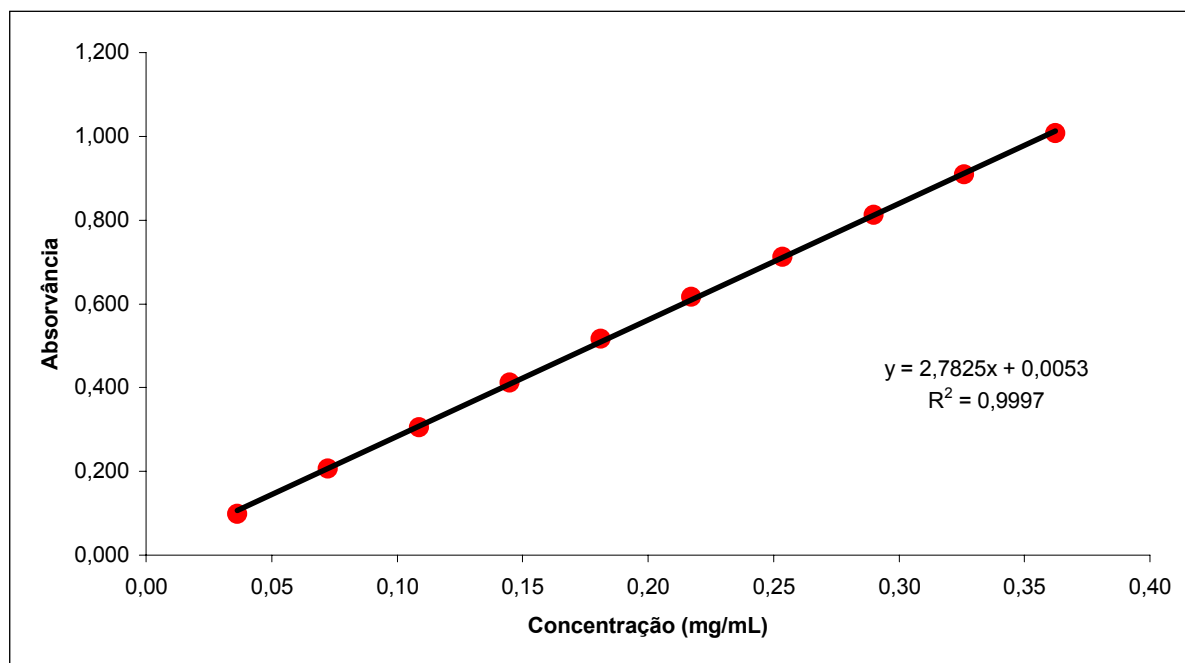


FIGURA 1 - Retas de calibração da amoxicilina (substância química de referência) em solução aquosa nas concentrações de 0,05 mg/mL a 0,40 mg/mL, obtida no ultravioleta em 274 nm.

FIGURE 1 - Calibration straight line of amoxicilin (reference chemical substance) in aqueous solution. Concentrations of the solution from 0,05 mg/mL to 0,40 mg/mL, in ultraviolet at 274 nm.

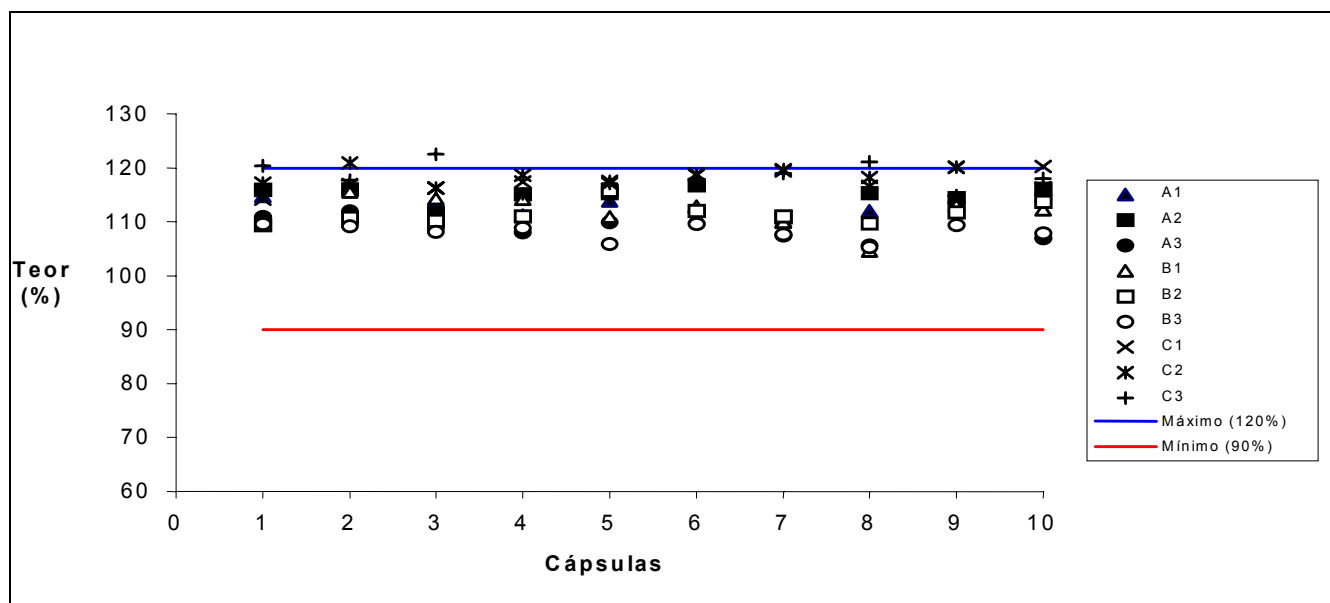


FIGURA 2 - Valores de uniformidade de conteúdo, expressos em porcentagem de amoxicilina, obtidos a partir de cápsulas de 500 mg dos produtos **A** (lotes A1, A2 e A3), **B** (lotes B1, B2 e B3) e **C** (C1, C2 e C3).

FIGURE 2 - Uniformity content values, expressed in amoxicilin (%), of capsules containing 500 mg of amoxicilin from products **A** (lots A1, A2 and A3); **B** (lots B1, B2 and B3) and **C** (lots C1, C2 and C3).

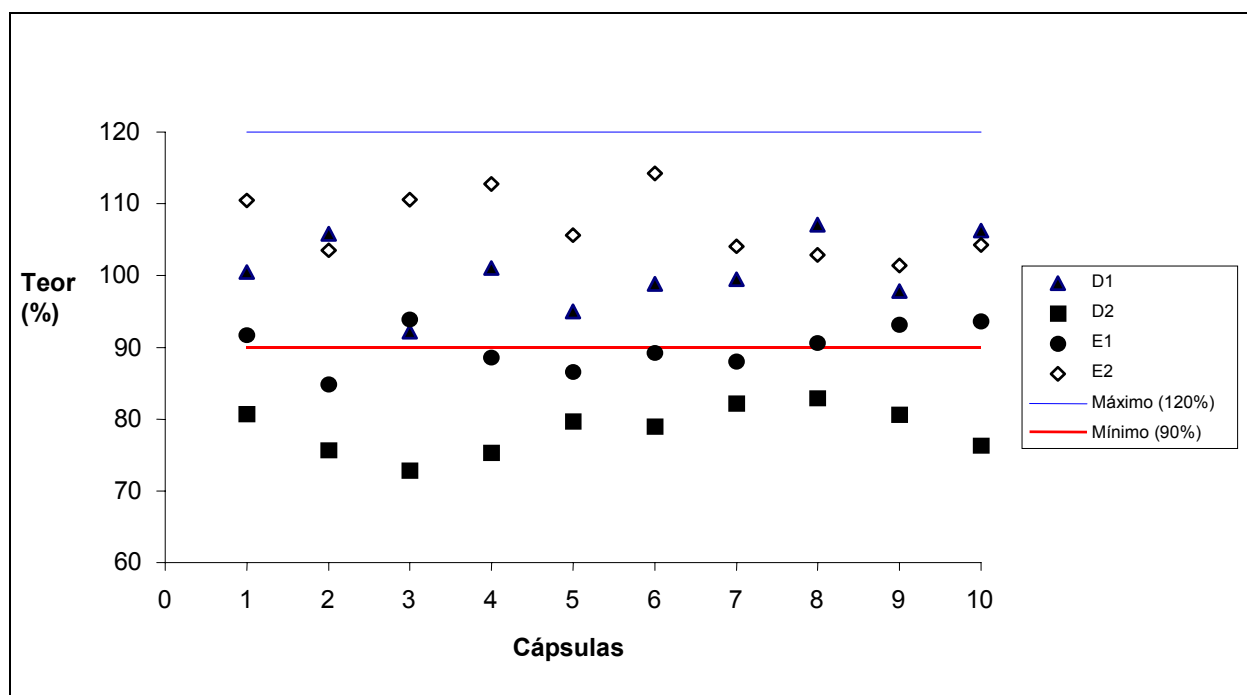


FIGURA 3 - Valores de uniformidade de conteúdo, expressos em porcentagem de amoxicilina, obtidos a partir de cápsulas de 500 mg dos produtos **D** (lotes D1 e D2) e **E** (lotes E1 e E2).

FIGURE 3 - Uniformity content values expressed in amoxicilin (%) of capsules containing 500 mg of amoxicilin from products **D** (lots D1 and D2) and **E** (lots E1 and E2)

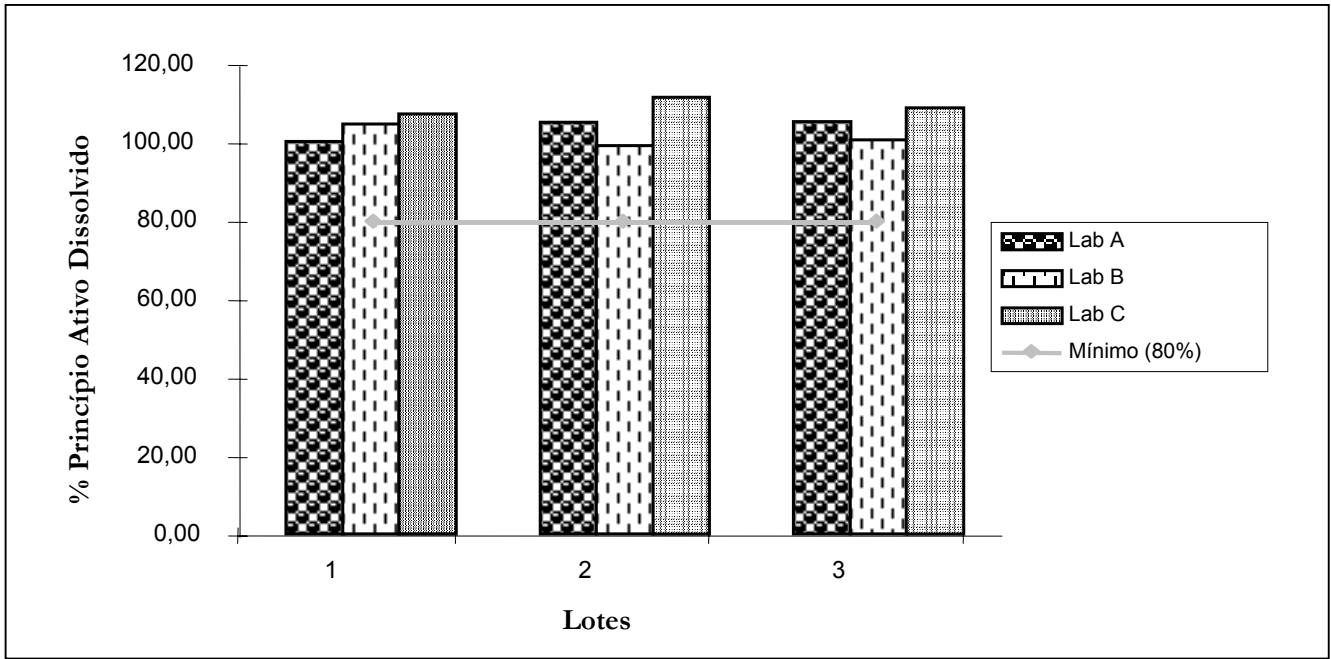


FIGURA 4 - Teste de dissolução: porcentagem de amoxicilina dissolvida, a partir de cápsulas de 500 mg dos produtos A, B, e C, após 90 minutos de ensaio, empregando-se como solvente água destilada. Valores médios de 6 determinações.

FIGURE 4 - Dissolution test: percentage of dissolved amoxicilin, from products A, B and C, after 90 minutes, using distilled water as solvent. Medium values from 6 determinations.

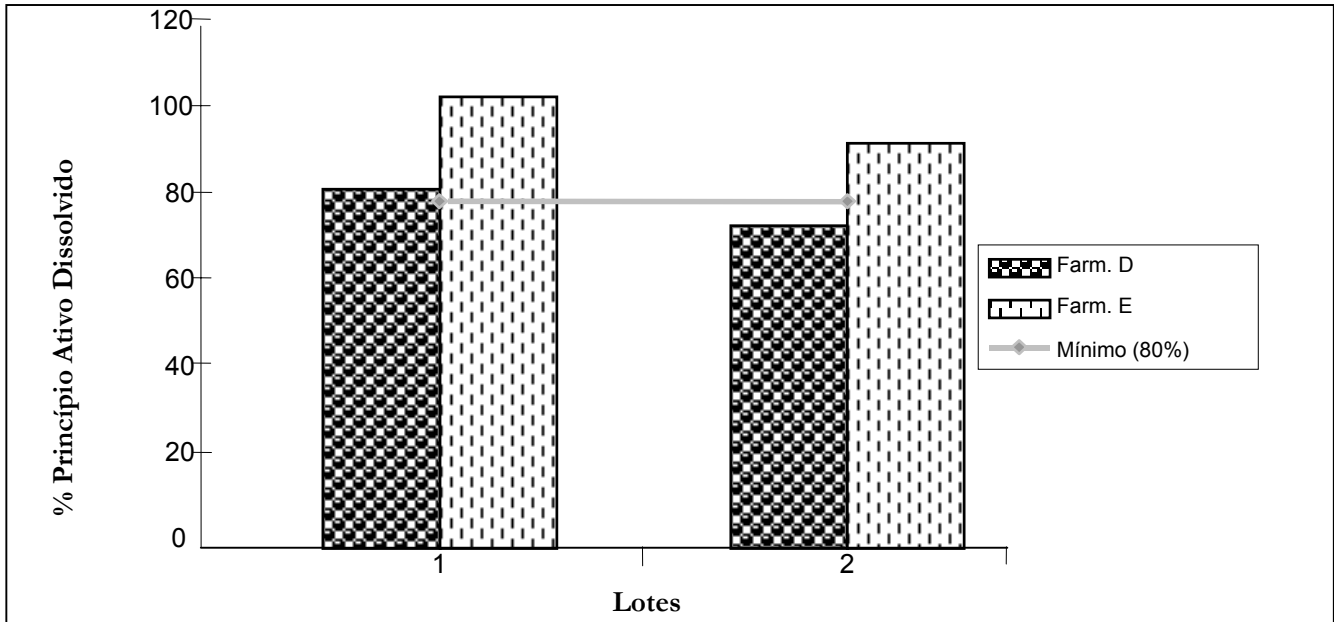


FIGURA 5 - Teste de dissolução: porcentagem de amoxicilina dissolvida, a partir de cápsulas de 500 mg dos produtos D e E, após 90 minutos de ensaio, empregando-se como solvente água destilada. Valores médios de 6 determinações.

FIGURE 5 - Dissolution test: percentage of dissolved amoxicilin, from products D and E, after 90 minutes, using distilled water as solvent. Medium values from 6 determinations.

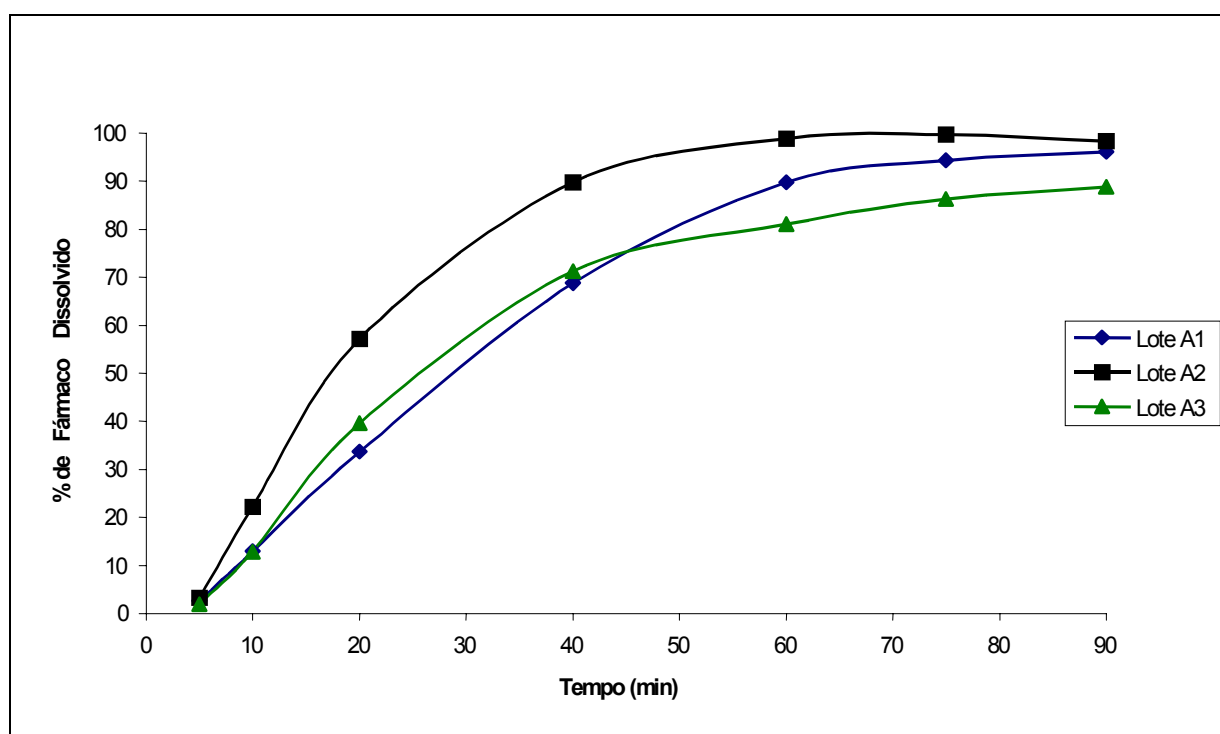


FIGURA 6 - Perfis de dissolução obtidos, em meio aquoso, a partir de cápsulas de 500 mg de amoxicilina do produto industrializado A, lotes A1, A2 e A3. Valores médios de 5 determinações.

FIGURE 6 - Dissolution profile, in aqueous solvent, from capsules containing 500 mg of amoxicilin of product A, lots A1, A2 and A3. Medium values of 5 determinations.

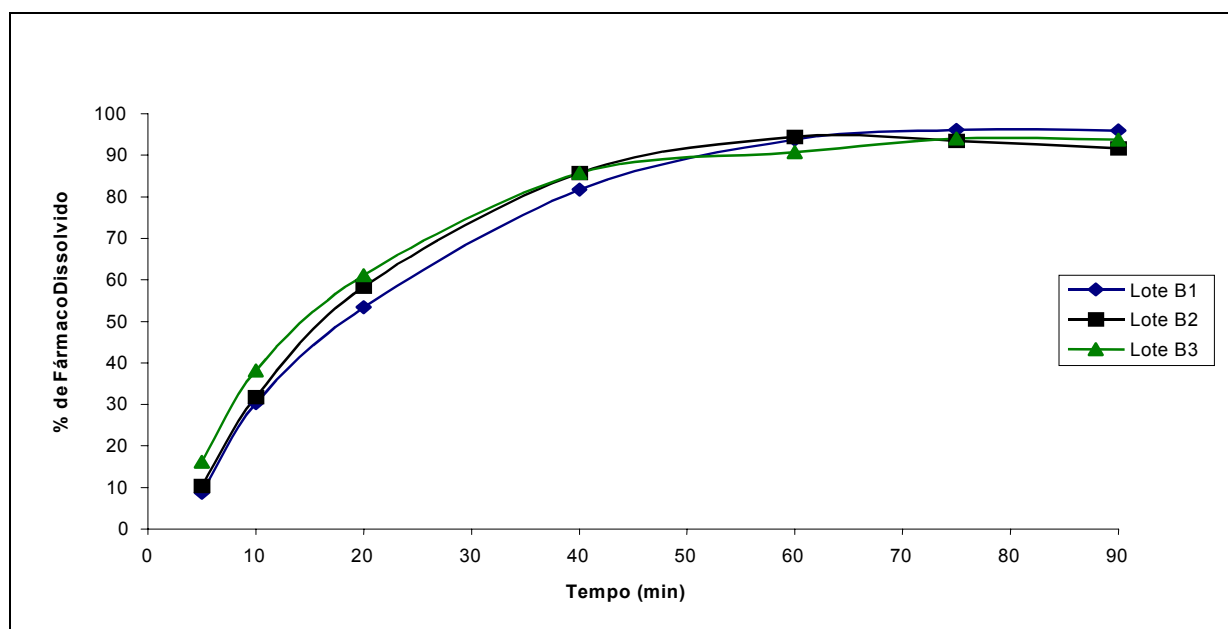


FIGURA 7 - Perfis de dissolução obtidos, em meio aquoso, a partir de cápsulas de 500 mg de amoxicilina do produto industrializado B, lotes B1, B2 e B3. Valores médios de 5 determinações

FIGURE 7 - Dissolution profile, in aqueous solvent, from capsules containing 500 mg of amoxicilin of product B, lots B1, B2 and B3. Medium values of 5 determinations

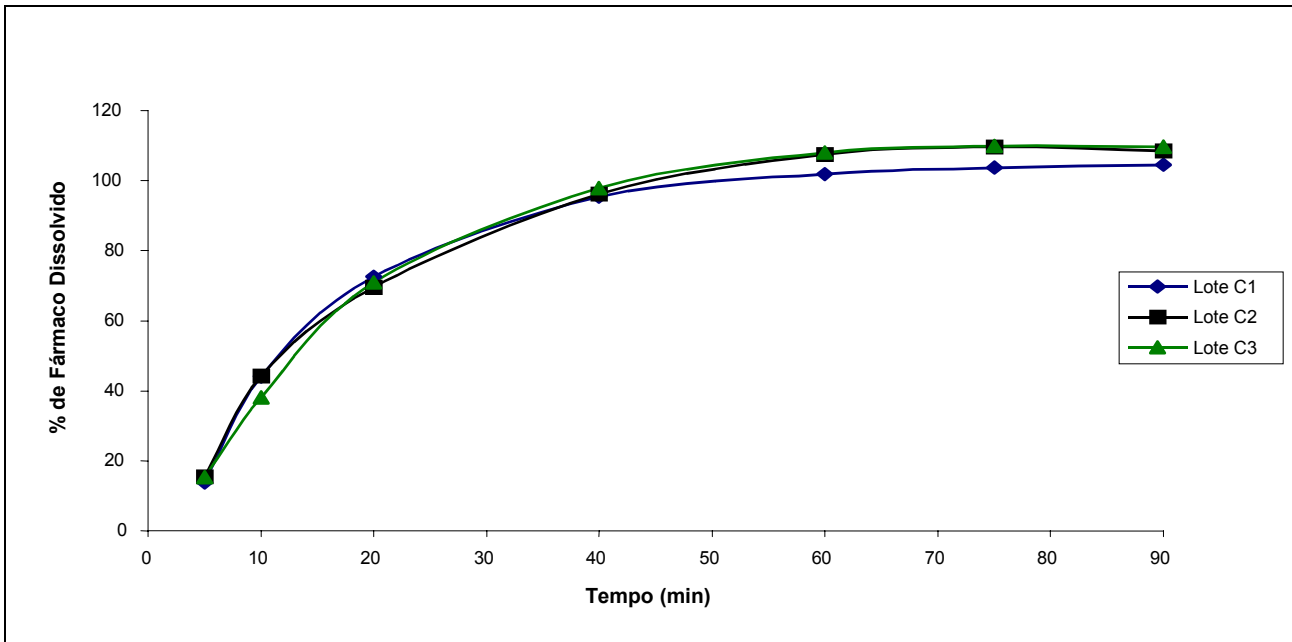


FIGURA 8 - Perfis de dissolução obtidos, em meio aquoso, a partir de cápsulas de 500 mg de amoxicilina do produto industrializado C, lotes C1, C2 e C3. Valores médios de 5 determinações

FIGURE 8 - Dissolution profile, in aqueous solvent, from capsules containing 500 mg of amoxicilin of product C, lots C1, C2 and C3. Medium values of 5 determinations

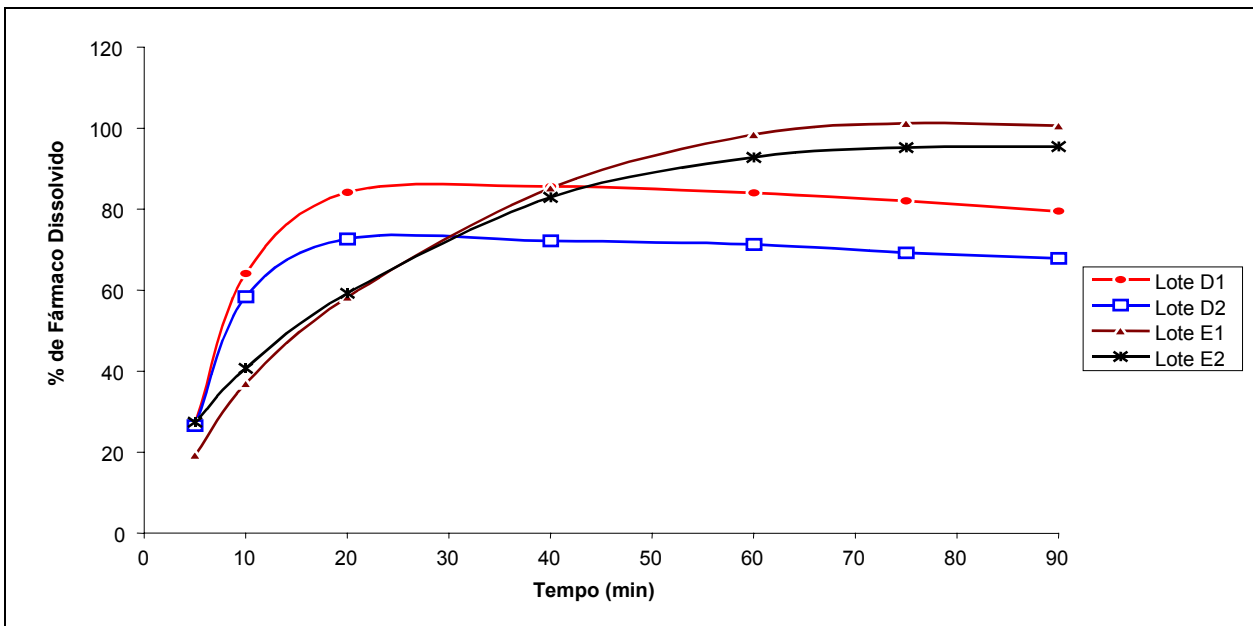


FIGURA 9 - Perfis de dissolução obtidos, em meio aquoso, a partir de cápsulas de 500 mg de amoxicilina dos produtos de farmácias magistrais D, (lotes D1 e D2) e E (lotes E1 e E2). Valores médios de 5 determinações.

FIGURE 9 - Dissolution profile, in aqueous solvent, from capsules containing 500 mg of amoxicilin of product D, (lots D1 and D2) and E (lots E1 and E2). Medium values of 5 determinations.

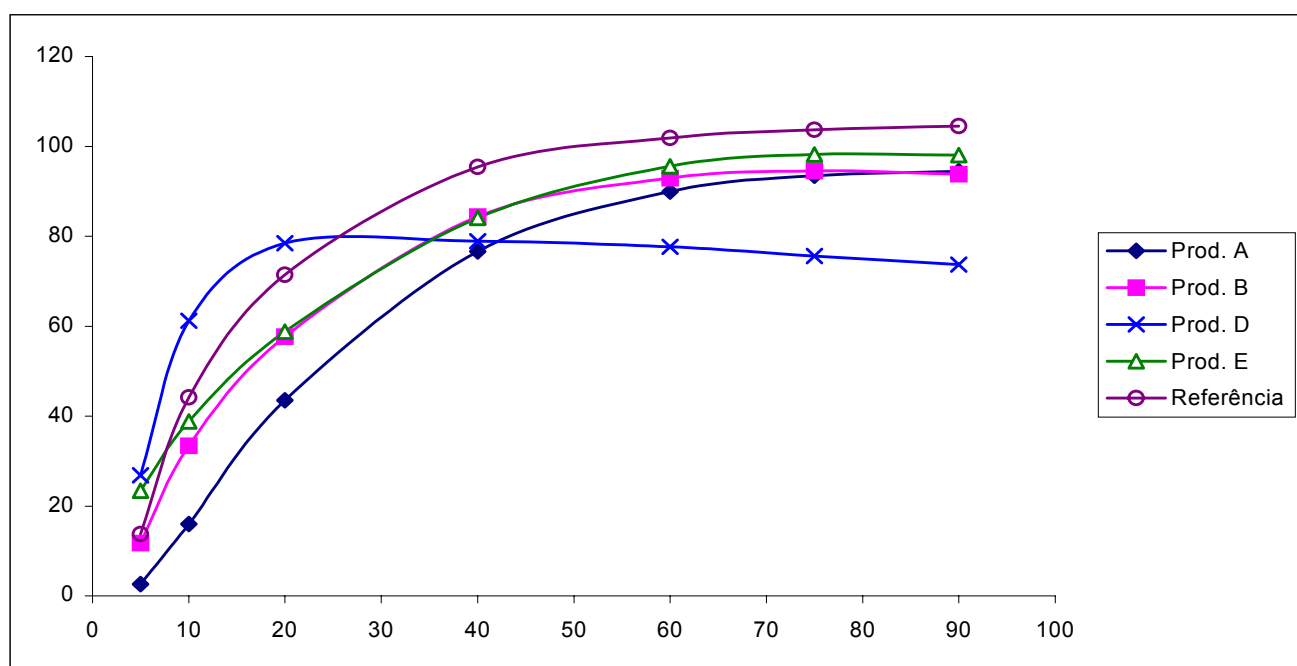


FIGURA 10 - Perfis de dissolução obtidos a partir de cápsulas de amoxicilina de 500 mg em meio aquoso. Valores médios referentes aos lotes dos produtos industrializados A, B, C(referência) e de farmácias magistrais D e E.

FIGURE 10 - Dissolution profile from capsules containing 500 mg of amoxicilin in aqueous solvent. Medium values from lots of the products A, B, C(reference), D and E.

Discussão

Em estudos preliminares, objetivando padronização da análise quantitativa, foi testado o método descrito por Doadrio & Doadrio, 1983, que se fundamenta na formação de complexo através do íon cobre com a amoxicilina, em condições específicas, resultando um composto colorido que apresenta absorvidade na região do visível. Porém, verificou-se que o mesmo era pouco estável e as soluções submetidas à análise espectrofotométrica não seguiram a lei de Lamber-Beer. Deste modo, optou-se pelo procedimento descrito na Farmacopéia Americana (USP 23) (1989) pelo que, as soluções do fármaco foram avaliadas no ultravioleta em 274 nm. A reta de calibração (Fig. 1) mostrou boa linearidade, visto que o coeficiente de determinação se situou próximo à unidade, isto é, $R^2=0,9997$.

O teor das amostras analisadas revelou uma variação entre 78,50 e 118,36%, embora o limite recomendado permita uma oscilação entre 90 e 120%. Neste caso, destacou-se o produto D lote 2 (farmácia magistral), que apresentou um teor de 78,5% e peso médio de $442,93 \pm 18,69$ mg, inferior a 500 mg do fármaco como expresso no rótulo.

No que se refere à uniformidade de conteúdo, verificou-se que os produtos industrializados A, B e C (lotes 1, 2 e 3), não mostraram variações acentuadas (Fig. 2). No entanto, os valores estão acima do mínimo recomendado (90%), chegando ao limite máximo (120%), o que pode ser considerado normal, visto que, os fabricantes, com base na cinética de degradação do fármaco, aumentam as concentrações para compensar a decomposição durante o período de validade. Ao contrário, os produtos magistrais D2 e E1 exibiram valores muito abaixo dos limites recomendados (Fig. 3), o que gera uma situação preocupante, uma vez que, pode prejudicar o efeito terapêutico esperado.

Quando se aplicou o teste de dissolução descrito na USP 23, observou-se que todos os produtos cumpriram com as especificações, exceto o lote D2, cuja liberação foi abaixo do valor mínimo exigido, isto é, de 80%.

Os perfis de dissolução do produto E foram bastante diferenciados dos demais produtos. No entanto, pelos resultados da Análise de Variância (One Way), com base na eficiência de dissolução (ED) que expressa a área sob a curva em porcentagem obtida do perfil de dissolução, constatou-se que os lotes 1 e 2 do produto A apresentaram diferença significativa, o

mesmo ocorreu com os lotes 1 e 2 do produto D, conforme TABELAS 3 e 4.

Os produtos A e B revelaram processo cinético de ordem 1, enquanto que os produtos C e D se adequaram mais ao modelo proposto por Higuchi. O produto E exibiu, para cada lote, um modelo cinético diferente, indicando falta de uniformidade entre os mesmos.

Os lotes do produto C apresentaram meia-vida de dissolução entre 14 e 15 minutos e valores elevados da ED, isto é, entre 83,17 e 86,42%, tendo, as constantes de velocidade de dissolução (Kd), de cada lote da amoxicilina, sido bastante homogêneas.

O produto D mostrou meia-vida de dissolução mais baixa (8,38 min), enquanto o produto A lote 3 valores mais altos (55 min), indicando que a liberação do fármaco ocorreu, comparativamente, de forma lenta.

Procurou-se, também, investigar as interações entre os produtos, aplicando-se o teste de Bonferroni, tendo-se observado que apenas os produtos A *versus* B não mostraram diferença significativa (TABELA 5).

O produto C (lotes 1, 2 e 3) faz parte da lista do Anexo VI, inserido na Resolução 391/99, amparada pela lei nº9.787/99, que regulamenta os produtos genéricos no Brasil, sob a coordenação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS), foi empregado como referência, tendo, em todos os ensaios, mostrado desempenho satisfatório.

A liberação inicial do fármaco nos produtos magistrais ocorreu de forma mais rápida em relação aos produtos industrializados, possivelmente, em razão da natureza dos excipientes e processos técnicos de enchimento das cápsulas. Em geral, as indústrias, além de seguirem os procedimentos operacionais padrão POP's para manter a qualidade da forma farmacêutica, empregam cilindros medidores compactadores, enquanto que nas farmácias magistrais o enchimento das cápsulas é feito por espalhamento manual dos pós, em

aparelho próprio, pelo que resulta em maior variação de peso e teor, o que pode ser justificado se forem comparados os resultados obtidos no teste de desintegração (TABELA 1), em que os produtos magistrais revelaram, em relação aos industrializados, menor tempo de desintegração.

Considerando-se os resultados da ED dos produtos industrializados *versus* magistrais e, aplicando-se Análise de Variância e Teste "t" de Student, verifica-se que não existe diferença significativa, de acordo com a TABELA 6. O fato pode ser por causa das variações observadas entre lotes do produto A e lotes do produto D, que refletem a falta de homogeneidade e uniformidade dentro de cada produto (TABELA 3).

Tendo em vista que as farmácias magistrais não possuíam normatização para atividades relacionadas à manufatura de medicamentos, a ANVS editou a Resolução 33/2000, já em vigor, que fixa os requisitos mínimos para o fracionamento, conservação, transporte, dispensação e controle de qualidade de preparações magistrais e oficiais, alopatias, homeopáticas e de outros produtos relacionados com a saúde pública, objetivando a padronização e, em consequência, a melhoria da qualidade. (Paludetti, 2000).

Conclusões

Os produtos A e D apresentaram variações acentuadas que foram detectadas pela Análise de Variância, tendo mostrado diferença significativa. No teste de dissolução e na avaliação do teor de amoxicilina, o produto D2 não cumpriu com as especificações. Os produtos D2 e E1 apresentaram uniformidade de conteúdo não condizente com os limites recomendados. Os demais produtos obedeceram aos testes descritos nos códigos oficiais.

Referências Bibliográficas

- ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacêutica. Estudios *in vitro* e *in vivo*. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 10, n. 2, p. 123-133, 1991.
- DOADRIO, J. C.; DOADRIO, A. Determinación espectrofotométrica de la amoxicilina como quelato cúprico. *An. Real Acad. Farm.* v.49, p.61-68, 1983.
- DOLLERY, C. - *Therapeutical drugs*, New York: Churchill Livingstone, v. 1, 1991, p. A109-A112.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da Cinética de Dissolução de Ampicilina em Comprimidos Comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím.* Univ. S. Paulo, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.
- GENÉ, R.; PODEROSO, J. J.; CORAZZA, C.; LASALA, M. B.; WIEMEYER, J. C. M.; FERNÁNDEZ, M.; GUERREIRO, R. B. Influence of Ambroxol on Amoxicillin Levels in Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Hospital de Clínicas José de San Martín, University of Buenos Aires, Farmerit S.A.*, v. II, p. 967-968, 1987.

GONZÁLES, M. S.; RETACO, P.; PIZZORNO, M. T.; VOLONTÉ, M. G. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propanolol. *Rev. Farm. Bioquím.* Univ. S. Paulo, v. 31, n. 2, p. 79-83, 1995.

HILTON, A. K.; DEASY, P. B. *In vitro* and *in vivo* evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxicillin trihydrate. *Int. J. Pharm.*, 86, p. 79-88, 1992.

HILTON, A. K.; DEASY, P. B. Use of Hidroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate in an Enteric Polymer Matrix to Design Controlled-Release Tablets of Amoxicillin Trihydrate. *J. Pharm. Sci.*, v. 82, n. 7, p. 737-742, 1993.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico guanabara*. Ed. 1995/1996, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995, 18.36-18-38.

MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia, 31st ed. London: The Royal Pharmaceutical Society, 1996, 2739p.

PALUDETTI, L. A. Resolução 33 – Definidas as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. *Pharm. Compounding* (Ed. Bras.) v.2, n.2, p.54-55, 2000.

PINHO, J. J. R. G. *Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada*. Formulação e efeito dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica. 1999, 215p. Tese (Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos: área de produção e controle de qualidade). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, SP.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*, v.1, 5. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, 786p.

SPÁTOLA, J.; PODEROSO, J. J.; WIEMEYER, J. C. M.; FERNÁNDEZ, M.; GUERREIRO, R. B.; CORAZZA, C. Influence of Ambroxol on Lung Tissue Penetration of Amoxicillin. *Instituto Roffo, University of Buenos Aires, Farmerit S.A. and Laboratorios Promeco S.A.*, v. II, p. 965-967, 1987.

STORPIRTS, S. *Dissolução e biodisponibilidade: parâmetros fundamentais para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos*. Apostila [Material didático para o curso homônimo promovido pela sociedade Q'TROP de Química Fina para o Combate a Doenças Tropicais]. Rio de Janeiro, 1996.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, XXII ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 1989, 2067p.

VILLANOVA, J. C. O., BRANDÃO, M. A. F., REIS, J. E. P., MACÊDO, J. A. B., PINHO, J. J. R. G. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. *Revista. Bras. Ciênc. Farm.*, v.35, n.1, p.87-93, 1999.