

## Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil

Nilson Oliveira Gonçalves Pita, Érika de Cássia Prates, Humberto Gomes Ferraz\*

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

*O presente trabalho avaliou, in vitro, oito especialidades farmacêuticas contendo ciprofloxacino (250 mg), sendo o produto C, o medicamento referência (Cipro<sup>®</sup>) fabricado pela Bayer<sup>®</sup> S.A. e A, B, D, E, F, G e H medicamentos considerados similares. Além do teste de dissolução preconizado pela Farmacopéia americana, foi traçado o perfil de dissolução de cada amostra a partir do qual foram calculados parâmetros de eficiência de dissolução (ED). O preço máximo ao consumidor também foi levantado, para que fosse possível compará-lo com o desempenho dos produtos. Os resultados obtidos demonstram que todas as amostras atendem aos critérios especificados pelo teste de dissolução descrito na USP 24 ed., mas somente os produtos B, C, E e H foram aprovados no primeiro estágio (S<sub>1</sub>). Após tratamento estatístico empregando-se ANOVA e teste de Tukey, para os valores de eficiência de dissolução, notou-se que os produtos A e D, B e C, B e E e C e H são semelhantes quanto à liberação do fármaco in vitro. Entretanto, os produtos que mostraram melhor desempenho quanto à liberação de ciprofloxacino in vitro não são os mesmos que se apresentam como melhor opção de custo ao consumidor.*

### Unitermos:

- Ciprofloxacino
- Comprimidos
- Perfil de dissolução
- Dissolução/eficiência

### \*Correspondência:

H. G. Ferraz  
Depto. de Farmácia  
FCF-USP  
Av. Prof. Lineu Prestes, 580  
Caixa Postal 66083  
05508-900  
São Paulo – SP – Brasil  
E-mail: sferraz@usp.br

## INTRODUÇÃO

O ciprofloxacino é um quimioterápico de amplo espectro utilizado para o tratamento de patologias causadas por microorganismos gram-positivos e gram-negativos sensíveis. É absorvido rapidamente após administração oral, apresentando biodisponibilidade superior a 80%. No Brasil, é encontrado sob a forma de comprimidos de liberação imediata, sendo produzido por vários laboratórios diferentes (Martindale, 2002; DEF, 2001; Korolkovas, 2002).

No Brasil, a implantação dos chamados genéricos, a

partir da lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999 (Brasil, 1999), foi uma tentativa de tornar os medicamentos mais acessíveis, já que, inegavelmente, tais produtos constituem-se em alternativa economicamente mais viável que os ditos medicamentos de marca ou inovadores (Medicamentos genéricos, 2001). Entretanto, uma outra categoria de produtos existentes no mercado farmacêutico brasileiro, os “similares” ocupam, ainda, posição de destaque.

Por outro lado, o ensaio de dissolução é uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de um medicamento, sob a forma sólida, no que se

refere à sua liberação a partir da forma farmacêutica (Banakar, 1992; Abdou *et al.*, 2000).

Assim, considerando-se que o ciprofloxacino, um medicamento de custo relativamente elevado, é comercializado no Brasil sob várias denominações comerciais, oriundas de laboratórios distintos e que não existem no Brasil estudos que avaliem seu desempenho *in vivo* ou *in vitro*, este trabalho é uma tentativa de auxiliar na elucidação do dilema custo *versus* qualidade dos medicamentos no País, utilizando-se, para tanto, o ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os perfis de dissolução de oito especialidades farmacêuticas contendo ciprofloxacino 250 mg, comercializadas como similares no Brasil, e compará-los ao produto referência (Cipro® - Bayer® S/A), por intermédio dos valores de eficiência de dissolução, relacionando o desempenho *in vitro* destes produtos com os valores de custo ao consumidor.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Amostras

Foram avaliadas 8 (oito) especialidades farmacêuticas, sob a forma de comprimidos revestidos de liberação imediata, contendo 250 mg de ciprofloxacino, analisando-se um lote de cada fabricante. Tais produtos correspondem a especialidades farmacêuticas de oito laboratórios fabricantes, colocados à disposição no comércio varejista farmacêutico, respectivamente denominadas, como A, B, C, D, E, F, G e H, sendo o produto C o medicamento referência Cipro® (Bayer® S/A).

### Teste de dissolução – único ponto

O teste de dissolução das amostras foi executado a partir da quantificação do cloridrato de ciprofloxacino nas cubas de dissolução, após 30 minutos de ensaio, de acordo com o especificado pela USP 24 ed. (1999) (Tabela I). O equipamento utilizado (Hanson Research Corp.- modelo SR6) obedece às especificações da USP 24 ed. (1999) e da Farmacopéia Brasileira IV (1988).

As amostras (10 mL) foram centrifugadas (Centrifuga Donner CD 100) e 1 mL do sobrenadante foi diluído em água destilada (1:50) e, posteriormente, submetido à leitura espectrofotométrica em 276 nm (Espectrofotômetro Shimadzu – UV 1601). Foram testadas seis unidades de cada produto no primeiro estágio (S1), seis no segundo estágio (S2) e doze unidades para as amostras que necessitaram passar ao terceiro estágio (S3) do teste de dissolução (USP 24 ed., 1999).

**TABELA I** - Condições utilizadas para execução do teste de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino, segundo USP 24 ed. (1999)

Sistema de agitação	Aparato 2 (pá)
Velocidade de agitação	50 rpm
Meio de dissolução	Água desgaseificada
Volume do meio	900 mL
Deteção (método)	Espectrofotometria UV (276 nm)
Tempo de retirada da amostra	30 minutos
Temperatura do meio de dissolução	37 ± 0,5 °C

### Perfil de dissolução

Para avaliação do perfil de dissolução das amostras, foram utilizadas condições idênticas às descritas no item anterior. Porém, as amostras (5 mL) foram retiradas após 3, 5, 10, 20 e 30 minutos do início do ensaio, procedendo-se à reposição, em cada tempo, do meio de dissolução a 37 °C com água desgaseificada à mesma temperatura. Neste ensaio foram utilizados 12 (doze) comprimidos de cada especialidade farmacêutica e os valores de porcentagem dissolvida foram devidamente corrigidos considerando-se as alíquotas retiradas (Aronson, 1993).

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo (perfil de dissolução). Obtendo-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico, neste caso 100% x 30 minutos, (superfície), a ED é calculada pela razão entre estes dois parâmetros e expressa em porcentagem (Khan, Rhodes, 1975; Cid, 1981; Ferraz *et al.*, 1997). Os valores obtidos foram submetidos a tratamento estatístico por ANOVA e teste de Tukey (Bolton, 1990).

### Comparação de preços das especialidades farmacêuticas analisadas

O valor por unidade foi obtido dividindo-se o custo máximo do produto ao consumidor pelo número de comprimidos existentes na embalagem. Como em alguns casos existiam apresentações diferentes (embalagens com 6, 10 e 14 unidades), foi necessário calcular a média dos preços de tais apresentações para se obter o valor final (Associação brasileira, 2003).

## RESULTADOS

O teste de dissolução (único ponto) dos comprimidos

de ciprofloxacino dos diferentes laboratórios foram executados e interpretados, levando-se em consideração os estágios S1, S2 e S3, conforme especificado pela USP 24 (1999), e os resultados estão apresentados na Tabela II. Os perfis de dissolução (% dissolvida de ciprofloxacino *versus* tempo) estão apresentados na Figura 1.

A eficiência de dissolução (%) determinada individualmente para doze comprimidos, procedentes dos oito labora-

tórios fabricantes, os respectivos valores de desvios-padrão e coeficiente de variação estão apresentados na Tabela III.

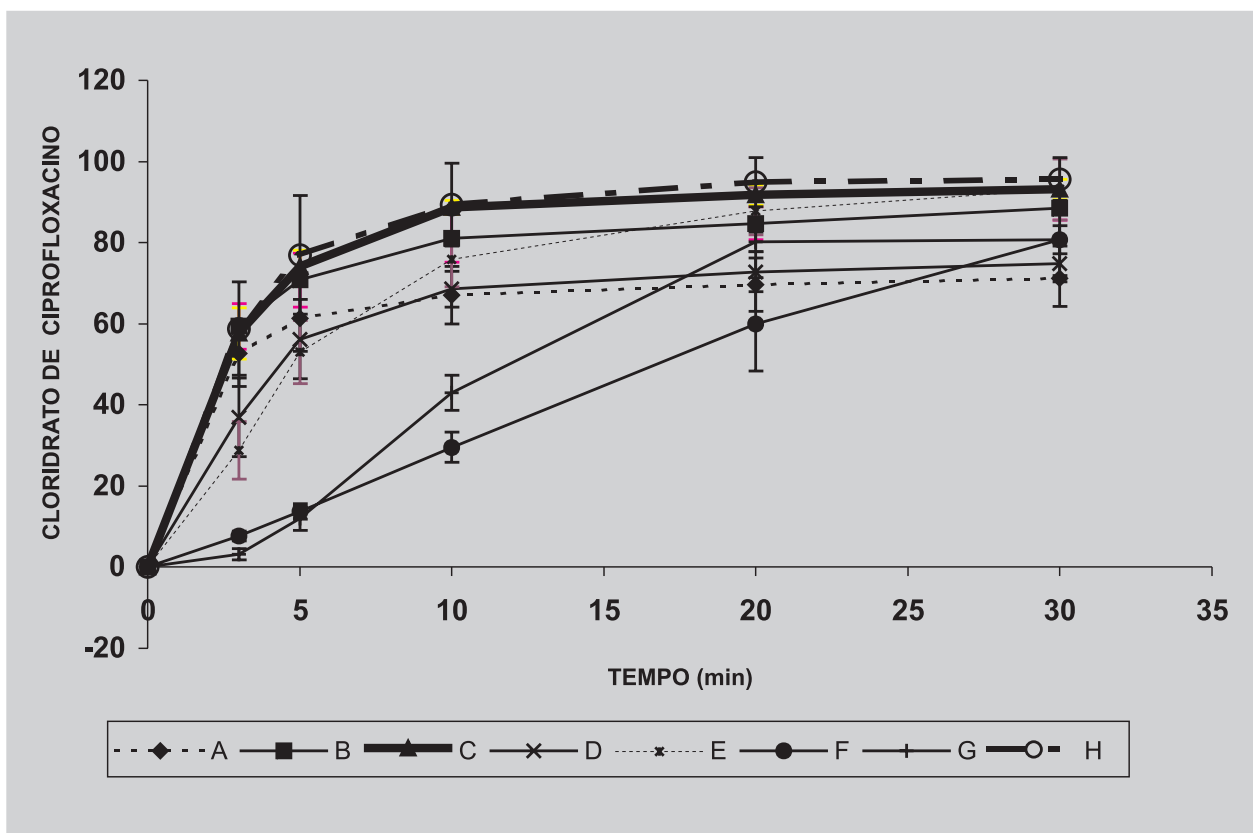
O resultado do tratamento estatístico a que foram submetidos os valores de ED de cada produto encontra-se nas Tabelas IV (ANOVA) e V (TUKEY).

A Tabela VI apresenta os preços das especialidades farmacêuticas contendo ciprofloxacino praticados no comércio varejista de medicamentos.

**TABELA II** - Resultados do teste de dissolução dos comprimidos de ciprofloxacino dos laboratórios A, B, C, D, E, F, G e H

Produto	1º estágio - S <sub>1</sub> (n=6)	2º estágio - S <sub>2</sub> (n=12)	3º estágio - S <sub>3</sub> (n=24)
A	*	APROVADO	-
B	APROVADO	-	-
C	APROVADO	-	-
D	*	*	APROVADO
E	APROVADO	-	-
F	*	*	APROVADO
G	*	APROVADO	-
H	APROVADO	-	-

\* produto submetido ao estágio seguinte



**FIGURA 1** - Perfis de dissolução e os respectivos desvios-padrão dos produtos A, B, C, D, E, F, G e H, em meio de dissolução água desgasificada a 37°C.

**TABELA III** - Valores de Eficiência de Dissolução (%) para comprimidos de ciprofloxacino, provenientes dos diferentes fabricantes, média, desvio-padrão e coeficiente de variação (%)

Amostra	Produto							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	69,09	77,99	79,99	59,45	84,00	46,55	51,78	90,48
2	59,56	78,04	82,43	59,15	81,18	37,53	50,77	89,94
3	63,75	83,09	78,31	68,02	68,42	51,73	52,82	89,63
4	68,17	79,63	82,58	68,28	77,77	41,07	52,50	90,51
5	57,01	80,37	81,65	65,55	69,59	43,25	49,88	89,07
6	55,42	76,35	81,78	69,22	71,49	43,57	50,48	93,25
7	69,20	74,95	79,37	65,13	69,98	33,69	52,91	73,46
8	68,87	74,62	81,39	60,01	66,87	36,96	54,63	78,49
9	55,70	68,00	84,02	63,84	67,02	52,82	55,73	79,12
10	54,80	77,06	82,79	64,94	71,33	42,40	53,12	82,02
11	69,78	73,42	82,49	58,25	73,23	41,63	52,93	70,97
12	68,28	74,53	83,86	60,35	66,84	45,45	53,89	78,40
MÉDIA	63,38	76,50	81,72	63,52	72,31	43,05	52,62	83,70
DP	6,37	3,87	1,74	3,94	5,74	5,65	1,71	7,58
CV	10,05	5,06	2,12	6,20	7,94	13,12	3,24	9,05

**TABELA IV** - Análise de variância para os valores de ED encontrados para os comprimidos de ciprofloxacino dos diferentes laboratórios

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F0 OBSERVADO
Entre tratamentos	7	17064,0	2437,700	97.822
Dentro dos tratamentos	88	2192,0	24,920	
Total	95	19257,0	Extremamente	significativo

**TABELA V** - Teste de Tukey aplicado aos valores de ED encontrados para os produtos estudados

Produto	A	B	C	D	E	F	G	H
A	—	<0,001	<0,001	> <b>0,05</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
B	<0,001	—	> <b>0,05</b>	<0,001	> <b>0,05</b>	<0,001	<0,001	> <b>0,05</b>
C	<0,001	> <b>0,05</b>	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	> <b>0,05</b>
D	> <b>0,05</b>	<0,001	<0,001	—	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
E	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	<0,001	<0,001	<0,001
F	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	<0,001	<0,001
G	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	<0,001
H	<0,001	> <b>0,05</b>	> <b>0,05</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—

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

**TABELA VI** - Número de comprimidos por embalagem, preços máximos ao consumidor, preço médio por comprimido (valor médio considerando-se a diferença entre as apresentações) dos produtos A, B, C, D, E, F, G e H. Valores expressos em reais com data base de abril de 2003

Produto	Comprimidos/ Embalagem	Preço máximo ao consumidor(R\$)	Preço médio (R\$)	Diferença de preço*(%)
A	6	29,01	4,84	20,53
	14	67,74		
B	6	25,02	4,17	31,53
	14	58,42		
C	6	37,53	6,09	0,00
	14	84,36		
D	6	16,98	2,55	58,13
	14	33,95		
E	6	16,24	2,06	66,17
	10	16,69		
F	6	14,97	2,50	58,95
G	10	28,06	2,81	53,86
H	6	27,84	4,60	24,47
	10	45,12		
	14	64,97		

\*Desconto em relação ao medicamento referência (produto C).

## DISCUSSÃO

No presente trabalho foram avaliados oito produtos contendo ciprofloxacino 250 mg comercializados no Brasil, sob a forma de comprimidos revestidos, que receberam as denominações de A, B, C, D, E, F, G, e H. Entre as especialidades farmacêuticas destaca-se o produto C, medicamento de referência fabricado pela Bayer® S/A, comercialmente denominado Cipro®. Os demais produtos são conhecidos no mercado brasileiro como medicamentos similares. As análises transcorreram no sentido de avaliar a capacidade que estes produtos têm de liberar o fármaco, a partir de ensaios *in vitro*.

O teste de dissolução (USP 24, 1999) exige que não menos que 85% de ciprofloxacino devem se dissolver em 30 minutos para que o produto seja considerado aprovado no primeiro estágio (S<sub>1</sub>). Assim, foram aprovados no estágio S<sub>1</sub> os produtos B, C, E e H. Necessitaram de submissão ao estágio S<sub>2</sub> os produtos A, D, F e G, sendo aprovados os produtos A e G. Os produtos D e F não conseguiram aprovação neste estágio sendo submetidos ao estágio S<sub>3</sub>, o que caracteriza a dificuldade destes em liberar o fármaco no ensaio *in vitro* (Tabela II).

Os produtos C e H atingem rapidamente, aos 10 minutos, porcentagem de fármaco dissolvido no meio, respectivamente, de 88,63 e 89,35%. A comparação entre estes perfis sugere que os produtos C (medicamento referência) e H tenham capacidades semelhantes de liberar o fármaco no meio de dissolução. As especialidades farmacêuticas A e D foram as que demonstram menores porcentagens de fármaco dissolvido, mesmo no instante final (30 minutos). Perfis de dissolução bastante característicos foram apresentados pelos produtos E, F e G, que apontam para a deficiência destas formulações em liberar o fármaco no meio de dissolução.

A comparação dos perfis de dissolução pelo método modelo independente (cálculo dos parâmetros  $f_1$  e  $f_2$ ) não pode ser aqui aplicada, uma vez que devem ser considerados os valores obtidos pelo produto C (medicamento de referência – Cipro®) como base para comparação em relação aos demais produtos e observados os seguintes requisitos: (a) Todos os intervalos de tempo de dissolução devem ser os mesmos para os produtos avaliados (mínimo de cinco pontos de coleta); (b) Deve-se considerar apenas um ponto após dissolução de 85% do fármaco e (c) O coeficiente de variação (CV%) nos intervalos de

tempo anteriores a 15 minutos não devem ser maiores que 20% e após os 15 minutos não devem ser superiores a 10%.

Assim, os requisitos estabelecidos para cálculo de  $f_1$  e  $f_2$  não puderam ser considerados para a grande maioria dos produtos (A, D, E, F e G), uma vez que foram obtidos coeficientes de variação fora dos critérios estabelecidos. Mostraram coeficientes de variações acima de 20% até 15 minutos os produtos D (3 minutos = 26,27%), E (3 minutos = 24,74%) e G (3 minutos = 43,80% e 5 minutos = 24,33%) e acima de 10% após os 15 minutos o produto F (20 minutos = 19,13% e 30 minutos = 11,05%). Contudo, entre as especialidades farmacêuticas que não atenderam aos requisitos estabelecidos para  $f_1$  e  $f_2$ , o produto A foi o único que apresentou valores de coeficiente de variação (CV% inferior a 20% antes dos 15 minutos e inferior a 10% após a este intervalo de tempo) dentro dos requisitos estabelecidos. (Tabelas I a V).

Além disso, considerando-se, também que não devem ser tomados mais que um ponto do perfil após a dissolução de 85% do fármaco, aqueles produtos nos quais a dissolução é bastante rápida não cumprem com este requisito. É o caso de C, E e H.

A partir dos perfis de dissolução de cada especialidade farmacêutica foi possível calcular o parâmetro de eficiência de dissolução (ED). Este parâmetro, proposto por Khan e Rhodes (1975), é bastante útil quando se deseja comparar formulações e/ou produtos diferentes. Entretanto, para avaliação mais criteriosa, um estudo de ED deve ser acompanhado de tratamento estatístico adequado para que se possa concluir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados.

Os valores de ED (Tabela III) mostram superioridade dos produtos C e H em relação aos demais com, respectivamente, 81,72 e 83,78%. Num segundo grupo, encontram-se B (76,50%) e E (72,31%) e, mais afastados, A (63,28%), G (52,62%) e F (43,05%). Tais resultados parecem indicar que F e G não se comportam como produtos de liberação imediata, como era de se esperar.

Com relação ao tratamento estatístico a que foram submetidos os valores de ED, a análise por ANOVA indicou a presença de diferenças significativas entre os perfis de dissolução (Tabela IV). Empregando-se o teste de Tukey, foi verificado que não existem diferenças significativas entre os valores de ED dos produtos A e D, B e C, B e E e C e H (Tabela V).

Nota-se que entre os produtos de preço médio por comprimidos mais elevado, estão aqueles (B, C e H) que apresentaram melhor desempenho na liberação do cloridrato de ciprofloxacino *in vitro*. Por outro lado, os de pior desempenho (F e G) estão dentre os mais acessíveis, em termos de custo, ao paciente. A diferença de preços,

nestes casos é de 51,79% e 53,86%, respectivamente, em comparação com o medicamento referência.

Entretanto, o menor custo foi registrado para o produto E (66,17% de diferença com relação ao referência). Embora tenha sido aprovado logo no primeiro estágio do teste de dissolução (único ponto – Tabela II), este produto somente aos 30 minutos libera cerca de 85% do fármaco, o que resultou em diferenças significativas nos valores de ED, quando comparados estatisticamente ao produto referência (Tabela V). Portanto, o produto E, uma interessante opção em termos de custo, não pode ser considerado, pelo critério aqui adotado, uma alternativa viável.

Então, é possível afirmar que existem no País boas alternativas considerando-se o custo de medicamentos contendo ciprofloxacino (comprimidos de 250 mg), mas que, em algumas situações, a eficácia do produto pode não ser a mesma, em caso de substituição. Isto implica dizer que alguns produtos contendo cloridrato de ciprofloxacino aqui estudados deveriam ter suas formulações otimizadas por seus respectivos produtores e que muitos destes medicamentos já apresentam custo compatível com aquele esperado para medicamentos genéricos. Investimentos em estudos de bioequivalência seriam capazes de torná-los, verdadeiramente, intercambiáveis.

## CONCLUSÕES

A partir dos resultados aqui obtidos, é possível concluir que todas as especialidades farmacêuticas estudadas atenderam às especificações da Farmacopéia Americana em relação ao ensaio de dissolução para comprimidos de ciprofloxacino. Entretanto os produtos designados por A e G só foram aprovados no estágio  $S_2$  e D e F apenas em  $S_3$ . Pelos métodos de comparação estudados, mostraram-se semelhantes os perfis de dissolução dos produtos A e D, B e C, B e E e C e H. Com relação ao custo dos medicamentos, aqueles de valores mais elevados foram exatamente os de melhor desempenho quanto à liberação do fármaco. Por outro lado, os produtos de menor custo foram os que exibiram um desempenho questionável quanto à sua dissolução.

## ABSTRACT

### Dissolution profile evaluation of ciprofloxacin 250 mg tablets marketed as similar drugs in Brazil

*The present study has assessed, in vitro, eight pharmaceutical brands containing ciprofloxacin (250 mg). The product C is the reference drug (Cipro® - Bayer® S/A) and A, B, D, E, F, G and H are similar*

drugs. The following physicochemical tests have been carried out: dissolution test and dissolution profile, from which dissolution efficiency (DE) have been calculate. The maximum price for consumer has also been obtained, in order that it was possible to compare it with the performance of the products. The results show that all the products comply with USP specifications, but only the products, B, C, E and H have been approved on the first stage ( $S_1$ ). After statistic treatment, by applying ANOVA and Tukey test for DE values, it has been noted that the products A and B, B and C, B and E, and C and H are similar, concerning to ciprofloxacin release in vitro. The products which demonstrated better performance are not same that are offered to the consumer as a better price option.

UNITERMS: Ciprofloxacin. Tablets. Dissolution profile. Dissolution efficiency

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOU, H.M., HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution In: Genaro A.R., ed. *Remington: The science and practice of pharmacy*. 20. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.654-666.
- ARONSON, H. Correction factor for dissolution profile calculations. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.82, n.11, p.1190, 1993.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO PARA FARMÁCIAS, DROGARIAS E EMPRESAS DO SETOR. Lista de preços Portaria 37/92. *Rev. ABCFARMA*, São Paulo, n.104. p. 32-33, 35, 84, 2002.
- BANAKAR, U.V. *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker, 1992. 437 p.
- BOLTON, S. *Pharmaceutical Statistics: practical and clinical applications*. 2. ed., New York: Marcel Dekker, 1990. 646p.
- BRASIL. Leis, Decretos, etc. Lei n. 9787, de 10 fev. 1999a. Altera a lei nº 6360, de 23 set. 1976, que dispõe vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização do nome genérico em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 29, 11 fev. 1999, Seção I, p. 1-2.
- CID, E.C. *Cinética de disolución de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 102p.
- DEF 2001/2002: *Dicionário de especialidades farmacêuticas* 30. ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2001. p.91
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt1. pag. irreg.
- FERRAZ, H.G., CONSIGLIERI, V.O., STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de ampicilina comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.
- KHAN, K.A., RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.27, p. 48-49, 1975.
- KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico Guanabara 2002/2003*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.18.31-18.32.
- MARTINDALE: the complete drug reference. 33. ed. Grayslake: Pharmaceutical Press, 2002. p. 123.
- MEDICAMENTOS genéricos: informações para médicos, farmacêuticos e profissionais de saúde. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2001. p. 8-19.
- UNITED States Pharmacopeial. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999. 2569 p.

Recebido para publicação em 23 de junho de 2003.  
Aceito para publicação em 26 de julho de 2004.