AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LOSARTAN POTÁSSICO 50 MG COMERCIALIZADOS NO BRASIL

Recebido em 30/3/2011
Aceito para publicação em 28/4/2011

1º Ten (S) Rachel de Moraes Gonçalves Silva[1]
1º Ten (S) Vanessa Glória Garrido Mavropoulos Costa[2]
CF (RM1-S) Marco Antônio Arruda[3]
CC (S) Alex de Moura Silva[4]
CC (S) Ruben dos Santos[5]

RESUMO

A comparação do perfil de dissolução entre dois ou mais medicamentos pode ser um indicativo da equivalência e bioequivalência sem, contudo, garanti-la. Este artigo avalia o perfil de dissolução de comprimidos de losartan potássico 50 mg em água purificada, e em mais três meios, contemplando a faixa fisiológica de pH 1,2; 4,5 e 6,8. Foram avaliados três medicamentos, referência (R), similar (S) e genérico (G). O fármaco foi analisado por espectrofotometria no UV e os dados submetidos ao cálculo do fator de semelhança (*f2*), conforme a RDC 31/2010. Os resultados mostraram que o perfil de dissolução do genérico obteve similaridade em relação ao referência apenas em água purificada e tampão (pH 6,8) e o perfil do similar foi semelhante ao referência somente em ácido clorídrico (pH 1,2). Conclui-se que as diferenças observadas entre os perfis de dissolução podem sugerir um possível comprometimento na biodisponibilidade desses produtos, contudo para verificar a bioequivalência tanto do medicamento genérico e do similar é preciso realizar testes *in vivo*.

Palavras-chave: *Losartan/análogos & derivados; Losartan/análise; Losartan/farmacocinética.*

INTRODUÇÃO

A absorção depende da liberação do princípio ativo em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas biológicas presentes no trato gastrointestinal (TGI). Este deve estar disponível em quantidades adequadas para ser absorvido e alcançar a circulação sanguínea. Portanto, para que o processo de absorção se inicie, o fármaco deve se "dissolver" ou solubilizar-se a partir de sua forma farmacêutica originária.[1,2]

Dessa forma, não apenas sua permeabilidade frente às membranas biológicas, mas também o estudo de sua dissolução e solubilidade são parâmetros de importância na avaliação terapêutica. O estudo de dissolução *in vitro* constitui geralmente uma etapa importante para se prever o desempenho *in vivo* do fármaco.[3]

Qualquer alteração em relação ao perfil de liberação do fármaco pode resultar em impacto na proporção e na quantidade de fármaco disponível para absorção. A liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida envolve três etapas: desintegração, desagregação e dissolução, podendo esses processos ocorrer simultaneamente. A velocidade pela qual ocorre o processo de dissolução determinará a liberação do fármaco e, consequentemente, a sua absorção, podendo comprometer a eficiência do produto.[4,5]

Para o estudo de equivalência farmacêutica deve-se trabalhar realizando o perfil de dissolução comparativo no meio preconizado em compêndio oficial.[6] E com o intuito de mimetizar as condições do trato gastrointestinal e simular uma possível avaliação do medicamento para estudo de bioequivalência, pode-se trabalhar no relatório de desenvolvimento de dissolução, realizando os perfis de dissolução em mais três diferentes meios, contemplando a faixa fisiológica de pH 1,2; 4,5; e 6,8. Isto também é recomendado como suporte no desenvolvimento e otimização do método de dissolução, bem como no estabelecimento da correlação *in vivo-in vitro* (IVIVC).[7]

O medicamento losartan potássico foi objeto de nosso estudo, pois atualmente este fármaco, utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), tem uma grande demanda nos postos SisDiMe, nos hospitais da Marinha do Brasil e no programa de Farmácia Popular do Ministério da Saúde. Por ser um bloqueador de angiotensina II, é um potente anti-hipertensivo, sendo o primeiro fármaco dessa nova geração de medicamentos. Há indicação terapêutica para os casos de hipertensão arterial essencial leve a moderada e insuficiência cardíaca congestiva.[8]

[1]Farmacêutica Industrial, graduada, Laboratório Farmacêutico da Marinha, aluna do Curso de Aperfeiçoamento de 2010.
[2]Farmacêutica Industrial, pós-graduada, Laboratório Farmacêutico da Marinha, aluna do Curso de Aperfeiçoamento de 2010.
[3]Farmacêutico Industrial, graduado, Laboratório Farmacêutico da Marinha, encarregado da Seção de Estabilidade.
[4]Farmacêutico Industrial, mestre em Ciências Farmacêuticas, Laboratório Farmacêutico da Marinha, encarregado da Divisão de Pesquisa.
[5]Farmacêutico Industrial, mestre em Ciências Farmacêuticas, Laboratório Farmacêutico da Marinha, chefe do Departamento Industrial.

Baseado nesse contexto foram avaliados a comparação de perfis de dissolução dos comprimidos de losartan potássico 50 mg com o intuito de preconizar o estudo de equivalência farmacêutica e bioequivalência desses medicamentos.

MÉTODO

Material

Como material de referência foi utilizado o padrão de losartan potássico da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), teor de 99,4%, lote GOG 169. Para avaliação dos perfis de dissolução foram usadas três marcas diferentes do comprimido de losartan potássico 50 mg: referência (R), validade outubro de 2012; similar do Laboratório A (S), validade março de 2012 e genérico do Laboratório B (G), validade julho de 2011.

Método

O perfil de liberação das formas farmacêuticas foi determinado por meio de ensaio de dissolução (Hanson Research, modelo SR-8PLUS), sendo utilizados os meios: água purificada, conforme descrito na USP 33/2010; ácido clorídrico 0,1 M (HCL 0,1 M pH 1,2); tampão acetato de sódio 0,05 M pH 4,5 (tampão pH 4,5) e tampão fosfato de potássio 0,05 M pH 6,8 (tampão pH 6,8).

Os perfis de dissolução foram construídos a partir da quantificação do losartan potássico dissolvido nas cubas, em intervalos predefinidos, para todos os medicamentos avaliados. As concentrações de losartan dissolvido no meio foram obtidas por comparação de valores de absorbâncias em comprimento de onda 256 nm (Varian, modelo Cary 50), com curva de calibração, obtida das soluções-padrão preparadas com material de referência.[9] Os ensaios foram conduzidos sob as condições descritas na Tabela 1.

Tabela 1: *Especificações para determinação dos perfis de dissolução do losartan potássico 50 mg*

Temperatura	37 ± 0,5°C
Sistema de agitação	2 (pá)
Velocidade (rotação por minuto)	50
Volume do meio	900 ml
Alíquota amostrada	15 ml
Tempo de amostragem	4, 8, 16, 20, 30 e 45 minutos (água purificada) 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos (tampão pH 6,8, tampão pH 4,5 e HCL 0,1 M pH 1,2)
Detecção	Espectrofotometria UV (256 nm)

Fonte: *USP 33, 2010.*

A comparação dos perfis obtidos, no presente estudo foi realizada por meio do modelo independente simples, pela determinação do fator de semelhança (*f2*). O fator *f2* corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis e foi calculado com a equação 1, conforme preconizado na RDC 31/2010, onde:

n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento referência;

Tt = valor da porcentagem dissolvida do produto teste, no tempo t.

$$f_2 = 50 \times \log\left[100 \Big/ \sqrt{1 + \Sigma\left(R_t - T_t\right)^2 / n}\,\right] \quad (1)$$

RESULTADOS

As curvas de calibração geradas estão demonstradas na Tabela 2. No ensaio de linearidade, o critério mínimo aceitável de coeficiente de correlação deve ser igual a 0,99.[10] Foram geradas curvas de calibração que estão de acordo com R^2 especificado.

Tabela 2: *Resultados da curvas de calibração do losartan potássico*

Meio	Curva	Coeficiente de correlação (R^2)
Água purificada	Abs = 257,412 * Conc + 0,0141	0,999
Tampão fosfato de potássio 0,05 M pH 6,8	Abs = 27,387 * Conc + 0,0114	1
Tampão acetato de sódio 0,05 M pH 4,5	Abs = 25,761 * Conc + 0,0008	1
Ácido clorídrico 0,1 M	Abs = 22,761 * Conc + 0,0024	1

Abs *= absorbância;* ***Conc*** *= concentração dissolvida de losartan potássico.*

No Gráfico 1 podem ser observados os dados comparativos de perfis de dissolução no meio em água purificada dos produtos de referência, similar e genérico.

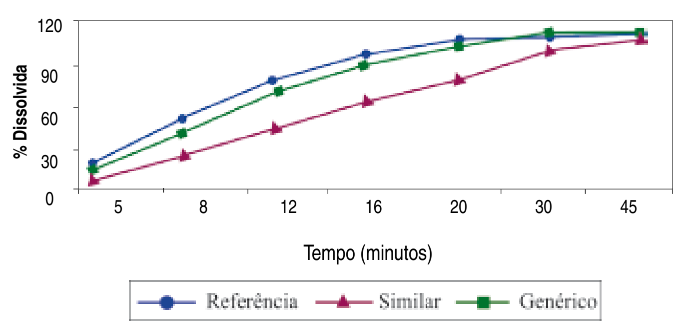

Gráfico 1: *Perfis de dissolução do losartan potássico em comprimidos de 50 mg (referência, similar e genérico) no teste de dissolução em meio água purificada, usando aparato 2 (pá), com agitação de 50 rpm*

Segundo a USP 33/2010 pelo menos 75% do losartan potássico deve ser liberado após 30 minutos de dissolução no meio em água purificada. Na avaliação da dissolução dos comprimidos, os três medicamentos analisados encontram-se em conformidade com as especificações estabelecidas, pois todos apresentaram porcentagens de fármaco liberados superiores a 75% em 30 minutos no meio em água purificada (Figura 1).

Avaliou-se, também, os perfis de dissolução, em água purificada, dos produtos similar e genérico em relação ao referência, por meio dos cálculos dos fatores de semelhança, *f2* (Tabela 3).

Tabela 3: *Valores de f2 resultantes das comparações de perfil de dissolução entre os produtos referência x similar (R x S) e referência x genérico (R x G) em meio água purificada*

	*f2**
	Água purificada
R x S	32,76
R x G	60,52

** Equivalência corresponde a valores entre 50 a 100 (Brasil, 2010).*

Ao comparar os perfis de dissolução no meio preconizado em compêndio oficial (água purificada), o medicamento genérico apresentou similaridade no perfil de dissolução em comparação ao referência. Já o similar, não obteve similaridade pelo cálculo de *f2*, que deveria estar entre 50 a 100 para ser considerado equivalente entre o medicamento teste e o referência.[6]

Com a finalidade de mimetizar as condições do trato gastrointestinal e simular uma possível avaliação do medicamento para estudo de bioequivalência, realizaram-se perfis de dissolução em mais três diferentes meios: ácido clorídrico 0,1 M, tampão acetato 0,05 M pH 4,5 e tampão fosfato 0,05 M pH 6,8; contemplando a faixa fisiológica de pH 1,2; 4,5 e 6,8. Nos Gráficos 2, 3 e 4 podem ser observados os dados comparativos de perfis de dissolução nesses meios dos produtos de referência, similar e genérico.

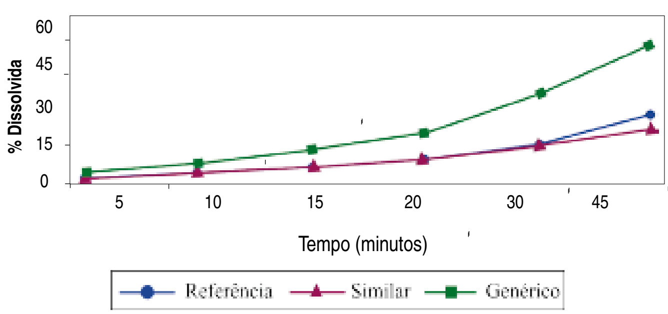

Gráfico 2: *Perfis de dissolução do losartan potássico em comprimidos de 50 mg (referência, similar e genérico) no teste de dissolução em meio ácido clorídrico 0,1 M, usando aparato 2 (pá), com agitação de 50 rpm*

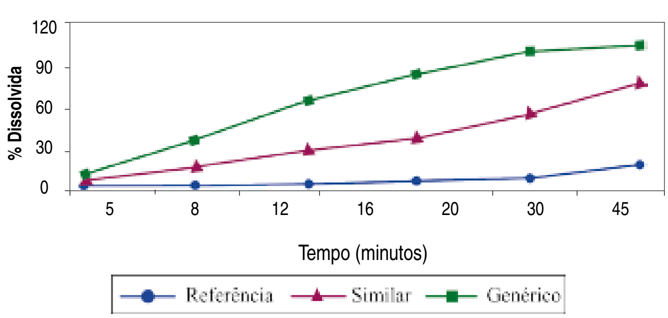

Gráfico 3: *Perfis de dissolução do losartan potássico em comprimidos de 50 mg (referência, similar e genérico) no teste de dissolução em meio tampão acetato de sódio 0,05 M pH 4,5, usando aparato 2 (pá), com agitação de 50 rpm*

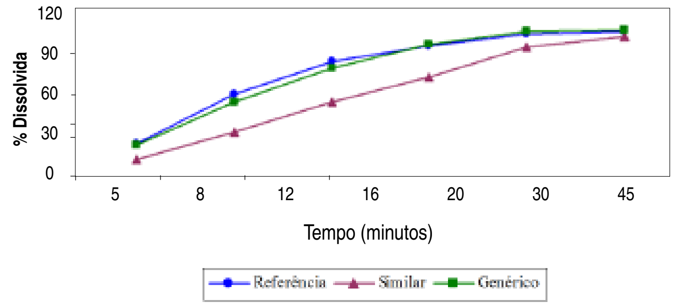

Gráfico 4: *Perfis de dissolução do losartan potássico em comprimidos de 50 mg (referência, similar e genérico). Teste de dissolução em meio tampão fosfato de potássio 0,05 M pH 6,8 usando aparato 2 (pá), com agitação de 50 rpm*

Na comparação dos perfis de dissolução, entre o medicamento referência x genérico nos meios HCl 0,1 M pH 1,2 e tampão pH 4,5 (Figuras 2 e 3) e entre o medicamento referência x similar (Figuras 3 e 4) nos meios tampão pH 4,5 e tampão pH 6,8, são verificadas diferenças que sugerem possíveis comprometimentos na absorção e disponibilidade do princípio ativo desses produtos. A Tabela 4 estabelece os valores de *f2* usados para a comparação dos perfis de dissolução desses meios, e verificamos que:

Tabela 4: *Valores de f2 resultantes das comparações de perfil de dissolução entre os produtos referência x similar (R x S) e referência x genérico (R x G) em meio ácido clorídrico 0,1 M, tampão acetato 0,05 M pH 4,5 e tampão fosfato 0,05 M pH 6,8*

	*f2**		
	HCl 0,1 M pH 1,2	Tampão pH 4,5	Tampão pH 6,8
R x S	84,03	25,62	35,57
R x G	45,45	11,71	73,66

** Equivalência corresponde a valores entre 50 a 100 (Brasil, 2010).*

a) HCl 0,1 M pH 1,2 – o perfil de dissolução do medicamento G obteve valor *f2* inferior a 50, logo não demonstrou semelhança com o perfil de dissolução do referência. Contudo, o medicamento S apresentou similaridade com o perfil de dissolução do R nesse meio;

b) tampão pH 4,5 – os perfis de dissolução dos medicamentos G e S não apresentaram semelhança em relação ao R no método estatístico aplicado; e

c) tampão pH 6,8 – o perfil de dissolução do medicamento G apresentou similaridade em relação ao R no método estatístico aplicado. Porém, o medicamento S não obteve esse mesmo comportamento, uma vez que o valor de *f2* foi inferior a 50.

DISCUSSÃO

Partindo do pressuposto de que o teste de dissolução *in vitro* é considerado atualmente o método preditivo mais sensível e confiável da performance do produto farmacêutico *in vivo*, a análise do perfil de dissolução deve ser considerada para garantir a qualidade e eficiência de um produto.[11]

Ao comparar os perfis de dissolução no meio preconizado na USP 33/2010, foi avaliado que o medicamento S, possivelmente, não pode ser considerado um equivalente farmacêutico. Além disso, pode-se comprovar que o medicamento G é potencialmente intercambiável com o medicamento de referência.

Estas diferenças observadas nos perfis de dissolução do medicamento G e do S em relação ao R, pode-se ter como provável causa o fato da legislação brasileira passar a exigir os resultados de equivalência farmacêutica dos medicamentos similares no ano de 2007. Os medicamentos registrados antes de 2003 têm um período de adaptação garantido, e os resultados desses testes podem ser incluídos ao seu registro até 2014. Logo esse medicamento analisado pode não ter sido submetido ao estudo de equivalência farmacêutica.[12]

Com o intuito de simular uma possível avaliação do medicamento para estudo de bioequivalência, realizaram-se perfis de dissolução contemplando a faixa fisiológica de pH 1,2; 4,5 e 6,8. A partir do método estatístico aplicado, foi observado que os perfis de dissolução do medicamento genérico foram considerados similares ao referência apenas em tampão pH 6,8, e do similar somente em HCl 0,1 M. Embora a biodisponibilidade de um fármaco seja afetada por outros fatores que não a dissolução (como dieta, ritmo circadiano, sexo, idade etc.), mudanças no comportamento do perfil de um produto farmacêutico podem representar um impacto na disponibilidade *in vivo* e podem predizer problemas clínicos.[13] Essas diferenças, ocorridas nos perfis de dissolução dos medicamentos no presente estudo, podem ser um indicativo para um comprometimento na biodisponibilidade desses fármacos em relação ao referência.

De acordo com estudo das propriedades moleculares de diferentes fármacos, o losartan potássico foi classificado como fármaco altamente solúvel e de baixa permeabilidade, Classe III da Classificação do Sistema Biofarmacêutica.[14] Para fármacos inseridos nesta classe, por apresentarem alta solubilidade, é desejável uma rápida dissolução, maximizando o tempo de contato entre o fármaco dissolvido e a mucosa absorvente e, consequentemente, sua biodisponibilidade. Nesse caso, a permeabilidade é o passo limitante da absorção desses fármacos e uma limitada IVIVC pode ser alcançada, dependendo da relação entre dissolução e trânsito intestinal.[1,13]

Dessa forma, para verificar a bioequivalência tanto do medicamento G e do S é preciso realizar testes *in vivo*, pois o perfil de dissolução é um indicativo do comportamento da solubilidade do fármaco no meio de dissolução, e estudos demonstram que outros fatores influenciam na absorção do fármaco e podem comprometer sua biodisponibilidade.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que o teste de dissolução, com retirada de amostra em um só intervalo, não é suficiente para caracterizar uma liberação adequada do fármaco, pois todos os medicamentos estão de acordo com o ensaio de dissolução previsto em compêndio oficial. Entretanto, na comparação dos perfis de dissolução no meio em água purificada (meio preconizado na USP 33, 2010), os medicamentos não tiveram o mesmo comportamento. Enquanto o medicamento genérico apresentou similaridade no perfil de dissolução em relação ao referência, o similar não obteve similaridade, pelo cálculo de *f2*.

Estas constatações reforçam que a realização do perfil de dissolução é uma importante ferramenta para orientar, tanto no desenvolvimento de novas formulações, como no monitoramento da qualidade dos medicamentos existentes no mercado.

As diferenças observadas nos perfis de dissolução (nos meios tampão pH 6,8 e tampão pH 4,5 para o medicamento similar; HCl 0,1 M e tampão pH 4,5 para o medicamento genérico) sugerem um comprometimento na absorção e disponibilidade do princípio ativo desses produtos, ainda que tenha sido comprovada sua possível equivalência pelo teste de dissolução *in vitro.* No entanto, para confirmar a bioequivalência entre os produtos, assim como o impacto dessas diferenças entre os perfis de dissolução, é necessário realizar testes *in vivo.*

REFERÊNCIAS

1. FDA. Guidance for Industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. US Center for drug Evaluation and Research; 1997.

2. Ferreira AO. Formas farmacêuticas sólidas de uso oral. [Local desconhecido]: Anfarmag; 2006. 53 p.

3. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica. 3th ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian; 1981. v.1.

4. Desenvolvimento de formas farmacêuticas: considerações farmacêuticas e de formulação. In Allen JRLV, Poppovick NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. Seção 2, p. 111-58.

5. Storpirtis S, et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam na dissolução e a absorção de fármacos. Rev Bras Cienc Farm. 1999; 35(1): 1-16.

6. Brasil. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de ago 2010.

7. Marques MRC, Brown W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. Rev Anal. 2002; (1): 48- 51.

8. Jackson EK. Renina e Angiotensina. In: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2001. p. 609-27.

9. United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 33. 33rd ed. Rockville: U.S. Pharmacopeia; 2010. p. 1164-70.

10. Brasil. Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 02 de jun. 2003.

11. Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectiva na área farmacêutica. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003. 117 p.

12. Brasil. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 05 de mar. 2007.

13. Lima DM. Estudo de estabilidade e do perfil de liberação de comprimidos de maleato de enalapril e determinação da concentração plasmática em pacientes. [tese]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2008. 150 p.

14. Therapeutic Systems Research Laboratories. Biopharmaceutics Classification System (BCS). [acesso em 12 de maio de 2010]. 2008. Disponível em: <http://69.20.123.154/services/bcs/search.cfm>.

Como citar este artigo: Silva RMG, Costa VGGM, Arruda MA, Silva AM, Santos R. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de losartan potássico 50 mg comercializados no Brasil. Arq Bras Med Naval. 2011 jan/dez; 72(1): 16-19.

EVALUATION OF THE DISSOLUTION PROFILE OF LOSARTAN POTASSIUM 50 MG TABLETS SOLD IN BRAZIL

Received on 3/30/2011
Accepted for publication on 4/28/2011

1º Ten (S) Rachel de Moraes Gonçalves Silva[1]
1º Ten (S) Vanessa Glória Garrido Mavropoulos Costa[2]
CF (RM1-S) Marco Antônio Arruda[3]
CC (S) Alex de Moura Silva[4]
CC (S) Ruben dos Santos[5]

ABSTRACT

The comparison of the dissolution profile among two or more drugs may be an indication of equivalence or bioequivalence, but not a guarantee. This article studies the dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg in purified water and in three other media, in the physiological range of pH 1.2; 4.5 and 6.8. Three drugs were evaluated: reference (R), similar (S) and generic (G). The drug was analyzed by UV spectrophotometry and data were submitted to calculation of the similarity factor (*f2*), according to RDC 31/2010. The results showed that the dissolution profile of the generic drug achieved similarity to that of the reference drug in purified water and buffer (pH 6.8) only, and the profile of the similar drug was similar to that of the reference drug in hydrochloric acid (pH 1.2) only. The conclusion is that the differences observed among the dissolution profiles may suggest a possible impairment of the bioavailability of these products. However, in order to check the bioequivalence of both generic and similar drugs, *in vivo* tests are required.

Keywords: *Losartan/analogs & derivatives; Losartan/analysis; Losartan/pharmacokinetics.*

INTRODUCTION

The absorption depends on the release of the active pharmaceutical ingredient under physiological conditions and its permeability through biological membranes present in the gastrointestinal tract (GIT). This should be available in suitable amounts to be absorbed and reach the blood circulation. Therefore, in order to start the absorption process, the drug must "dissolve" or solubilize from its original pharmaceutical form.[1-2]

Thus, not only its permeability to biological membranes, but also the study of its dissolution and solubility are important parameters in therapeutic evaluation. The study of *in vitro* dissolution is generally an important step to predict *in vivo* performance of the drug.[3]

Any change in the drug release profile may result in an impact on the proportion and amount of drug available for absorption. The drug release from a solid pharmaceutical form comprises three stages: disintegration, dissociation and dissolution, and these processes may take place simultaneously. The speed at which the dissolution process occurs will determine the drug release, and hence, its absorption, and it may impair the efficiency of the product.[4-5]

For the pharmaceutical equivalence study, one has to work in the performance of the comparative dissolution profile in the medium recommended in the official compendium.[6] And in order to mimic the conditions in the gastrointestinal tract and simulate a possible evaluation of the drug for the bioequivalence study, one may work with the dissolution development report by performing the dissolution profiles in other three different media, contemplating a range of physiological pH 1.2; 4.5 and 6.8. This is also recommended as support for the development and optimization of the dissolution method, as well as for the establishment of an in vivo-in vitro correlation (IVIVC).[7]

The drug losartan potassium was the object of our study, because this drug currently used to treat systemic high blood pressure (HBP) has put a high demand on SisDiMe health care centers, in the Brazilian Navy hospitals and in the Farmácia Popular (People's Pharmacy) program

[1]Industrial Pharmacist, undergraduate degree, Navy Pharmaceutical Laboratory.
[2]Industrial Pharmacist, graduate degree, Navy Pharmaceutical Laboratory, student of the Extended Training Program in 2010.
[3]Industrial Pharmacist, undergraduate degree, Navy Pharmaceutical Laboratory, person in charge of the Stability Unit.
[4]Industrial Pharmacist, Master's degree in Pharmaceutical Sciences, Navy Pharmaceutical Laboratory, person in charge of the Research Unit.
[5]Industrial Pharmacist, Master's degree in Pharmaceutical Sciences, Navy Pharmaceutical Laboratory, head of the Industrial Department.

of the Ministry of Health. Because this is an angiotensin II receptor blocker, it is a powerful antihypertensive, and the first drug of this new generation of drugs. There is a therapeutic indication for essential, mild to moderate blood hypertension and congestive heart failure.[8]

Based on this context, the comparison of dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg was evaluated aiming at recommending the pharmaceutical equivalence and bioequivalence study of these drugs.

METHOD

Material

Losartan potassium standard of the United States Pharmacopoeia (USP), content 99.4%, batch GOG 169, was used as reference material. For the evaluation of the dissolution profiles, three different brands of losartan potassium 50 mg tablets were used: reference (R), shelf life October 2012; similar of Laboratory A (S), shelf life March 2012 and generic of Laboratory B (G), shelf life July 2011.

Method

The release profile of the pharmaceutical forms was determined using a dissolution test (Hanson Research, model SR8PLUS), and the following media were employed: purified water, as described in USP 33/2010; 0.1 M hydrochloric acid (0.1 M HCL, pH 1.2); sodium acetate buffer 0.05 M pH 4.5 (buffer pH 4.5) and potassium phosphate buffer 0.05 M pH 6.8 (buffer pH 6.8).

The dissolution profiles have been built from the quantification of losartan potassium dissolved in vats, at preset intervals, for all drugs assessed. The concentrations of losartan dissolved in the medium were obtained by comparing the absorbance values at a wavelength of 256 nm (Varian, model Cary 50), with calibration curve, obtained from standard solutions prepared with the reference material.[9] The studies were conducted under the conditions described in Table 1.

Table 1: *Specifications for determination of dissolution profiles of losartan potassium 50 mg*

Temperature	37 ± 0.5°C
Agitation system	2 (paddle)
Speed (rotation per minute)	50
Medium volume	900 ml
Aliquot sampled	15 ml
Sampling time	4, 8, 16, 20, 30 and 45 minutes (purified water) 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutes (buffer pH 6.8, buffer pH 4.5 and HCL 0.1 M pH 1.2)
Detection	UV Spectrophotometry (256 nm)

Source: *USP 33, 2010.*

The comparison of the profiles obtained in the present study was performed using a simple independent model for the determination of the similarity factor (*f2*). *f2* factor corresponds to a similarity measure between dissolved percentages of both profiles and it was calculate with equation 1, as recommended in RDC 31/2010, where:

n = number of collection times; R_t = percentage value dissolved in time t, obtained with the reference drug; Tt = percentage value dissolved of the test product in time t.

$$f_2 = 50 \times \log\left[100 \Big/ \sqrt{1 + \Sigma\left(R_t - T_t\right)^2 / n}\,\right] \tag{1}$$

RESULTS

The calibration curves generated are shown in Table 2. In the linearity study, the minimum acceptable criteria for the correlation coefficient must be equal to 0.99.[10] Calibration curves in accordance with specified R^2 were generated.

Table 2: *Results of the calibration curves for losartan potassium*

Medium	Curve	Correlation coefficient (R^2)
Purified Water	Abs = 257.412 * Conc + 0.0141	0.999
0.05 M potassium phosphate buffer pH 6.8	Abs = 27.387 * Conc + 0.0114	1
0.05 M sodium acetate buffer pH 4.5	Abs = 25.761 * Conc + 0.0008	1
0.1 M Hydrochloric acid	Abs = 22.761 * Conc + 0.0024	1

Abs *= absorbance;* ***Conc*** *= dissolved concentration of losartan potassium.*

In Chart 1, comparative data of dissolution profiles of the reference, similar and generic products in purified water medium can be observed.

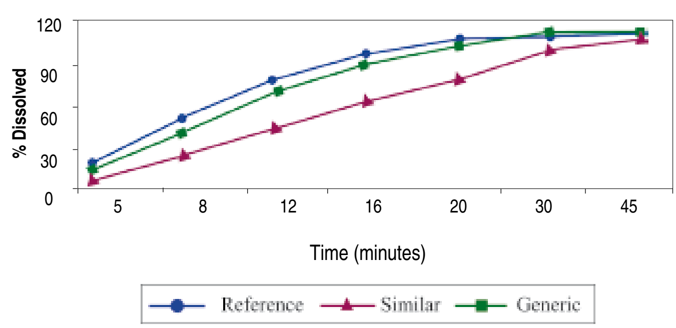

Chart 1: *Dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg (reference, similar and generic) in the dissolution test in purified water medium using apparatus 2 (paddle), at a stirring rate of 50 rpm.*

According to USP 33/2010, at least 75% of losartan potassium should be released after a 30-minute dissolution in purified water medium. In the dissolution evaluation of the tablets, the three drugs analyzed were in accordance with the specifications established, because all showed drug release percentages above 75% within 30 minutes in purified water medium (Figure 1).

The dissolution profiles of similar and generic products in respect of the reference drug, in purified water, were also assessed through calculations of similarity factors *f2* (Table 3).

***Table 3:** f2 values resulting from comparisons of dissolution profiles between reference vs. similar products (R vs. S) and reference vs. generic (R vs. G) in purified water medium.*

	*f2**
	Purified water
R x S	32.76
R x G	60.52

** Equivalence corresponds to values from 500 to 100 (Brazil, 2010).*

When comparing the dissolution profiles in the medium recommended in the official compendium (purified water), on the one hand the generic drug showed dissolution profile similarity as compared to the reference drug. On the other hand, the similar drug did not achieve similarity through calculation of *f2*, which should be between 50 and 100 to be considered equivalent between test and reference drug.[6]

In order to mimic the conditions of the gastrointestinal tract and simulate a possible evaluation of the drug for bioequivalence study, tests for dissolution profiles were conducted in other three different media: 0.1 M hydrochloric acid, 0.05 M acetate buffer pH 4.5 and 0.05 M phosphate buffer pH 6.8; contemplating a range of physiological pH 1.2; 4.5; and 6.8. In Charts 2, 3 and 4, comparative data of the dissolution profiles of reference, similar and generic products in these media can be observed.

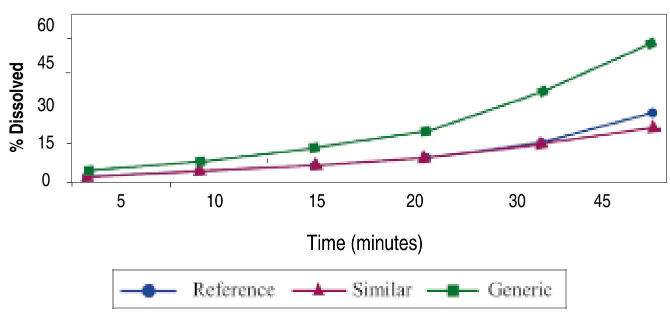

***Chart 2:** Dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg (reference, similar and generic) in the dissolution test with 0.1M hydrochloric acid as medium and using apparatus 2 (paddle), at a stirring rate of 50 rpm.*

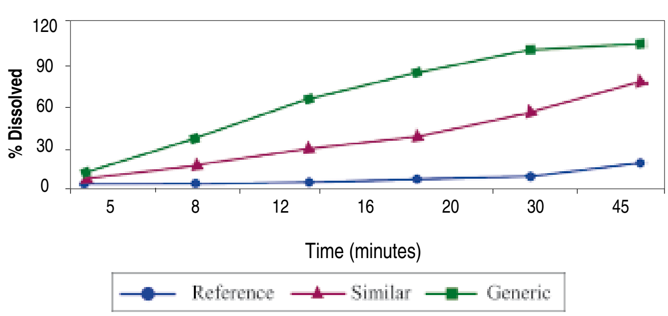

***Chart 3:** Dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg (reference, similar and generic) in the dissolution test with 0.05 M sodium acetate buffer pH 4.5 as medium, and using apparatus 2 (paddle), at a stirring rate of 50 rpm.*

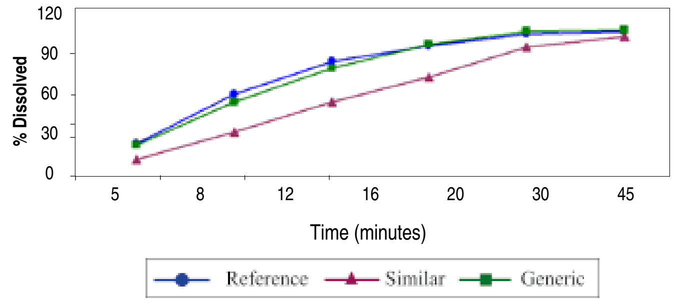

***Chart 4:** Dissolution profiles of tablets of losartan potassium 50 mg (reference, similar and generic). Dissolution test in 0.05 M potassium phosphate buffer pH 6.8 as medium, and using apparatus 2 (paddle), at a stirring rate of 50 rpm.*

The comparison of dissolution profiles between the reference vs. generic drug in 0.1 M HCL pH 1.2 and buffer pH 4.5 media (Figures 2 and 3) and between the reference vs. similar drug (Figures 3 and 4) in buffer pH 4.5 and buffer pH 6.8 media revealed differences, suggesting possible impairment of absorption and availability of the active pharmaceutical principle of these products. Table 4 establishes *f2* values used for the comparison of dissolution profiles in these media, and we found that:

***Table 4:** f2 values resulting from comparisons of dissolution profiles between reference vs. similar products (R vs. S) and reference vs. generic (R vs. G) in 0.1 M hydrochloric acid medium, 0.05 M acetate buffer pH 4.5 and 0.05 M phosphate buffer pH 6.8.*

	*f2**		
	HCl 0.1 M pH 1.2	Buffer pH 4.5	Buffer pH 6.8
R x S	84.03	25.62	35.57
R x G	45.45	11.71	73.66

** Equivalence corresponds to values from 50 to 100 (Brazil, 2010).*

a) 0.1 M HCL, pH 1.2 – the dissolution profile of drug G obtained a *f2* value lower than 50, thus showing no similarity to the dissolution profile of the reference drug. However, drug S showed similarity to the dissolution profile of R in this medium;
b) buffer pH 4.5 – the dissolution profiles of drugs G and S showed no similarity to that of drug R in the statistical method applied; and
c) buffer pH 6.8 – the dissolution profile of drug G showed similarity to that of drug R in the statistical method applied. However, drug S had a different behavior, since the value of *f2* was of less than 50.

DISCUSSION

Assuming that *in vitro* dissolution test is currently considered the most sensitive and reliable predictive method of the performance of the pharmaceutical product *in vivo*, the analysis of the dissolution profile should be taken into account to assure the quality and efficiency of a product.[11]

By comparing the dissolution profiles in the medium recommended in USP 33/2010, it was found that drug S cannot be possibly considered a pharmaceutical equivalent. In addition, it can be proven that drug G is potentially interchangeable with the reference drug.

The probable cause for these differences observed in the dissolution profiles of drugs G and S in respect of drug R may be the fact that as of year 2007 the Brazilian law requires submission of results of pharmaceutical equivalence tests for similar drugs. Drugs registered before 2003 have a secured adaptation period, and thus the results of these tests are allowed to be included in their registration up to 2014. So, the analyzed drug may not have been subjected to pharmaceutical equivalence study.[12]

Aiming at simulating a possible evaluation of the drug for bioequivalence study, dissolution profiles were made contemplating a range of physiological pH 1.2; 4.5; and 6.8. From the statistical method applied, it was observed that the dissolution profiles of the generic drug were considered similar to that of the reference drug in buffer pH 6.8 only, and to that of the similar drug in HCL 0.1 M only. Despite the bioavailability of a drug is affected by other factors rather than dissolution (e.g. diet, circadian rhythm, sex, age, etc.), changes in the profile behavior of a pharmaceutical product may represent an impact on its availability *in vivo* and predict clinical problems.[13] The differences occurred in the dissolution profiles of the drugs in this study may be an indicative of impairment of the bioavailability of these pharmaceutical products in relation to the reference.

According to a study of molecular properties of different drugs, losartan potassium was classified as low permeability, high solubility drug, Class III of the Biopharmaceutics Classification System.[14] As drugs included in this class show high solubility, quick dissolution is desirable, thus maximizing the time of contact between the drug dissolved and the absorbing mucous, and consequently, its bioavailability. In this case, the permeability is the step limiting the absorption of these drugs and a limited IVIVC may be achieved, depending on the relationship between dissolution and bowel transit.[1,13]

Therefore, in order to check the bioequivalence of both drugs G and S, it is necessary to perform *in vivo* tests, as the dissolution profile is an indicative of impairment of the solubility of the drug in the dissolution medium, and studies show that other factors influence the absorption of the drug and may impair its bioavailability.

CONCLUSION

The results obtained showed that the dissolution test, with the sample being taken at one interval only, is not sufficient to constitute proper release of the drug, as all drugs are in accordance with the dissolution test provided in the official compendium. However, in the comparison of dissolution profiles in purified water medium (medium recommended in USP 33, 2010), the drugs have not shown the same behavior. While the generic drug has shown dissolution profile similarity to that of the reference drug, the similar drug has shown no similarity through *f2* calculation.

These findings ratify the fact that the performance of the dissolution profile is an important guiding tool in both development of new formulations and monitoring of the quality of drugs existing in the market.

The differences observed in dissolution profiles (in the media: buffer pH 6.8 and buffer pH 4.5 for the similar drug; 0.1 M HCL and buffer pH 4.5 for the generic drug) suggest impairment of the absorption and availability of the active pharmaceutical principle of these products, even if their possible equivalence was proved by dissolution test *in vitro*. However, in order to confirm the bioequivalence between products, as well as the impact of these differences on the dissolution profiles, *in vivo* tests are required.

REFERENCES

1. FDA. Guidance for Industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. US Center for drug Evaluation and Research; 1997.

2. Ferreira AO. Formas farmacêuticas sólidas de uso oral. [Unknown Place]: Anfarmag; 2006. 53 p.

3. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica. 3th ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian; 1981. v.1.

4. Desenvolvimento de formas farmacêuticas: considerações farmacêuticas e de formulação. In Allen JRLV, Poppovick NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. Seção 2, p. 111-58.

5. Storpirtis S, et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam na dissolução e a absorção de fármacos. Rev Bras Cienc Farm. 1999; 35(1): 1-16.

6. Brasil. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de ago 2010.

7. Marques MRC, Brown W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. Rev Anal. 2002; (1): 48- 51.

8. Jackson EK. Renina e Angiotensina. In: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2001. p. 609-27.

9. United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 33. 33rd ed. Rockville: U.S. Pharmacopeia; 2010. p. 1164-70.

10. Brasil. Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 02 de jun. 2003.

11. Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectiva na área farmacêutica. [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003. 117 p.

12. Brasil. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o registro de medicamento similar e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 05 de mar. 2007.

13. Lima DM. Estudo de estabilidade e do perfil de liberação de comprimidos de maleato de enalapril e determinação da concentração plasmática em pacientes. [thesis]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2008. 150 p.

14. Therapeutic Systems Research Laboratories. Biopharmaceutics Classification System (BCS). [accessed on May, 12 2010]. 2008. Available at: <http://69.20.123.154/services/bcs/search.cfm>.

How to cite this article: Silva RMG, Costa VGGM, Arruda MA, Silva AM, Santos R. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de losartan potássico 50 mg comercializados no Brasil. Arq Bras Med Naval. 2011 jan/dez; 72(1): 20-23.

Chart 2. *Normal ranges for biochemical tests, according to the Laboratory of HNMD*

	Normal range	
Hematocrit	H: 39-53%	M: 35-48%
Hemoglobin	H: 13-17.5 g/dl	M: 11.5-16.5 g/dl
Fasting glucose	up to 100 mg/dl	
Total cholesterol	up to 200 mg/dl	
HDL-cholesterol	H: 35-45 mg/dl	M: 45-65 mg/dl
Triglyceride	up to 150 mg/dl	
LDL-cholesterol	up to 140 mg/dl	

During the first visits, patients were asked about the strategies used for weight loss, before referral to perform bariatric surgery, such as diet attempts and use of anorectic drugs under health professional supervision or taken by their own.

In the visit records, pathologies present in the study group were also identified and in this case, they were considered comorbidities related to morbid obesity.

The postoperative period was divided into three different time points: < 6 months, 6 to 11 months and 12 to 24 months. Postoperative nutritional assessment was based on body weight, BMI and percentage weight loss (%WL). The %WL was calculated using the following formula: [(Preoperative weight – Current weight)/Preoperative weight]x100.

Database and statistical analysis were performed using the following software programs: Excel® version 2000 and BioStat® version 2009. For statistical tests, a significance value of up to 5% of probability was used ($p<0.05$). A comparison between means was made using Student's t-test.

This study was previously assessed and approved by the Comitê de Ética em Pesquisa (Research Ethics Committee) of the Hospital Naval Marcílio Dias (CEP/HNMD), in accordance with the Brazilian National Health Council Resolution n° 196/96, under the research protocol number 015.III.2010. Patients who took part were informed of the research goals and the methods to be adopted. Each patient signed an informed consent allowing his/her participation in the study and the disclosure of research data.

RESULTS

From January 2006 to May 2008, 34 laparoscopic bariatric surgeries were carried out using Fobi-Capella technique without ring placement at HNMD. Of these, 10 patients out of the headquarters and 4 patients who had incomplete data for research were excluded from the study. Of the 20 obese patients analyzed, most were women (90%), and the most prevalent age range were between 20 and 39 years old (55%), and 75% were married. Demographic data are shown in Table 1.

According to the standards established by the Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (Brazilian Society of Metabolic and Bariatric Surgery) consensus,17 as indication to gastroplasty, increased body weight and BMI were observed, with mean body weight of 123.65 ± 12.64 kg and average BMI of 46.33 ± 4.23

Table 1: *Demographic characteristics of the sample under study.*

Variables	N	%
Gender		
Female	18	90
Male	2	10
Age range		
20-39 years	11	55
40-59 years	7	35
60-79 years	2	10
Marital status		
Single	3	15
Married or partner	15	75
Widow (er)	2	10

Table 2: *Preoperative anthropometric and biochemistry assessment .*

Variables	X ± SD
Weight (kg)	123.65 ± 12.64
BMI (kg/m²)	46.33 ± 4.23
Hematocrit (%)	39.04 ± 4.08
Hemoglobin (g/dl)	12.97 ± 4.08
Fasting glucose (g/dl)	112.50 ± 23.53
Total cholesterol (g/dl)	189.90 ± 28.60
LDL-cholesterol (g/dl)	120.49 ± 26.96
HDL-cholesterol (g/dl)	42.95 ± 6.88
Triglyceride (g/dl)	132.60 ± 53.42

Table 3: *Obesity-associated comorbidities in the study group.*

Pathologies	n	%
Systemic hypertension	15	75
Diabetes mellitus	13	65
Systemic hypertension + diabetes mellitus	10	50
Dyslipidemia	2	10
Bone disease	9	45
Others (hypothyroidism, thrombosis, asthma, sleep apnea, liver steatosis)	12	60
No pathologies	1	5

Table 4: *Body weight assessment at different time points after surgery.*

Parameters	< 6 months		6-11 months		12-24 months	
	X	SD	X	SD	X	SD
Weight (kg)	100.05*	12.44	82.07*	10.62	78.17*	13.40
BMI (kg/m²)	38.08*	4.96	31.10*	2.93	31.70*	9.09
Weight loss (%)	19.05*	6.20	33.63*	5.33	36.91*	7.44

(*) $p< 0.05$.