

BIOEQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO SINVESTATINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Anna Luiza A. CARNEIRO^{1*}; Beatriz M. NUNES¹; Isabela F.V. CARDOSO¹; Kawane V. ADAMI¹;
Luisa M. ESPOSITO¹; Laura de O. SEMÃO¹; Andressa Keiko MATSUMOTO¹

anna.luiza.carneiro@uel.br*, akeiko@uel.br

¹Universidade Estadual de Londrina

Resumo

O trabalho aborda a bioequivalência farmacêutica da sinvastatina entre medicamento referência e genérico, um medicamento amplamente utilizado no tratamento de dislipidemias. A sinvastatina age inibindo a enzima HMG COA redutase, ocasionando na redução dos níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) no sangue, o que é crucial para o controle de doenças cardiovasculares, a principal causa de morte global. Além de destacar a eficácia das estatinas, especialmente a sinvastatina, o estudo discute a importância das regulamentações que garantem a bioequivalência e a qualidade dos medicamentos genéricos, assegurando sua intercambialidade com os medicamentos de referência. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de literatura, utilizando artigos e livros relevantes publicados entre 2010 e 2018, contribuindo assim para o entendimento da sinvastatina e seu papel na saúde pública. A partir dos artigos, foram selecionados testes em comum a fim de avaliar os parâmetros que garantem a qualidade e segurança da intercambialidade desses medicamentos. Os resultados de bioequivalência entre o medicamento genérico e o de referência estão alinhados, sem alterações estatísticas significativas e mostram-se de acordo com as especificações descritas na Farmacopeia Brasileira, sendo os métodos utilizados eficazes para o controle de qualidade.

Palavras-chave: Estatinas, referência, genérico, testes.

Introdução

A sinvastatina é um fármaco que pertence à classe das estatinas que se destacam principalmente pelo tratamento de dislipidemias, visando diminuir níveis de colesterol e triglicerídeos do sangue, tudo isso pois a sinvastatina auxilia na redução do LDL (lipoproteína de baixa densidade) do sangue. Existem algumas leis que protegem e asseguram o consumidor final de que os medicamentos genéricos que eles estão tomando sejam tão seguros e eficazes quanto os de referência. A lei nº 391, de 9 de agosto de 1999, estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, é um exemplo de lei que respalda a indústria farmacêutica de genéricos a produzir este tipo de produto. Esta lei define requisitos e atribuições de estudos sobre bioequivalência de medicamentos para serem comercializados como genéricos.

Outra lei importante é a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, a qual define o termo de medicamentos genéricos e estabelece as normas de produção, controle de qualidade e comercialização destes. Essa lei define os genéricos como intercambiáveis com os de referências, podendo ser utilizado com confiança no lugar de uma referência, se prescrito pelo médico. A lei garante que a eficácia, segurança e qualidade sejam equivalentes quando comparados à referência, estes medicamentos genéricos também devem ser identificados pela Denominação Comum Brasileira

I Seminário de Gestão Integrada em Qualidade - 1 e 2 de agosto de 2024, UEL – Paraná

(DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI). Bioequivalência consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que não apresentam diferenças estatisticamente diferentes quando administrados em uma dose molar (VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

Os estudos de bioequivalência podem ser classificados em três tipos principais farmacocinético, farmacodinâmico e clínico. Os estudos farmacocinéticos focam na análise da concentração do fármaco em fluidos biológicos, como plasma ou urina, ao longo do tempo. Durante esses estudos, mede-se como a concentração do princípio ativo varia após a administração do medicamento. Esses dados ajudam a entender a taxa e a extensão da absorção do fármaco, comparando como o medicamento é absorvido e eliminado pelo corpo em diferentes formulações (VIEIRA; REDIGUIERI; REDIGUIERI, 2013).

Material e Métodos

Este é um estudo de revisão de literatura, realizado a partir de produções científicas mediante consultas nas bases eletrônicas de dados da PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Para a seleção dos artigos utilizados, foram empregados na pesquisa os descritores sinvastatina, bioequivalência, equivalência, referência, genérico.

O recorte temporal abrangeu o período compreendido entre 2010 à 2018 e artigos propostos nos idiomas português e inglês. Também buscamos utilizar livros-textos como o Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman capítulo 35 que tem como título a Farmacoterapia da hipercolesterolemia e dislipidemia onde apresenta o assunto base, para suporte no entendimento do conceito e sua aplicabilidade.

Resultado e Discussões

Dentre as classes de fármacos utilizadas no tratamento das doenças cardiovasculares, temos as estatinas, que são substâncias que reduzem os níveis lipídicos no sangue (Oliveira et al., 2014). Os equivalentes farmacêuticos são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como produtos que contêm a mesma quantidade de princípio ativo, na mesma forma farmacêutica e são administrados pela mesma via, podendo ser avaliado por testes in vitro. Dessa forma, a equivalência farmacêutica pode ser considerada como um indicativo de bioequivalência entre os medicamentos em estudo (Oliveira et al., 2014).

As propriedades físico-química do fármaco, bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregadas na produção da forma farmacêutica, influenciam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência. Isso destaca



a importância de avaliar o desempenho das formas farmacêuticas, realizando testes *in vitro* e garantindo um controle de qualidade eficiente. Sendo a Sinvastatina parte da classe biofarmacêutica II, que se caracteriza por baixa solubilidade e alta permeabilidade, a formulação do medicamento é crucial para sua performance *in vivo*. Dessa forma são utilizadas estratégias para melhorar a solubilidade aquosa da sinvastatina. Para a avaliação da intercambialidade entre o medicamento referência e o genérico, são feitos testes com base nos métodos gerais como determinação de peso médio, testes de friabilidade, dureza, desintegração, determinação de teor de princípio ativo e teste de dissolução.

Tabela 1 - Resultados obtidos referente aos testes farmacotécnicos dos comprimidos de sinvastatina.

Ensaio	ZEPON, Karine		OLIVEIRA, Paulo		MARINHO, Flavia	
	R	G	R	G	R	G
Peso médio (mg)	206,5 ± 2,4	202,7 ± 2,3	102,65	101,10	88±3,69	82±5,76
Dureza	93,65N	88,75N	7,92kgf	5,50kgf		
Friabilidade (%)	0,01	0,10	0	0,01		
Desintegração (min.)	5,0	6,0	5,39	8,25	16	<1
Teor de princípio ativo (mg)	10,10	9,96	98,32	104,72	99,3	98,7
Dissolução	81,87	73,58	75,37±3,1	76,85±2,6	97,9	88,2

Fonte: Autoria própria, 2024.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, nos ensaios de peso médio a variação máxima aceita deve ser inferior a 7,5, não sendo permitidas mais que duas unidades fora do limite permitido. Dentre os artigos analisados todos encontram-se dentro dos valores aceitos para serem aprovados. Tanto o genérico quanto a referência, nos três artigos, possuem dureza adequada, pois apresentam valores de dureza superiores ao valor mínimo aceitável, que é de 30 N ou 3,0 kgf. Os ensaios de friabilidade apresentaram resultados aceitáveis, uma vez que todos os comprimidos apresentaram perda de massa inferior ou igual a 1,5% em relação ao seu peso inicial. Além de não apresentar rachaduras, lascados ou quebrados no comprimido ao final do teste. Os testes de desintegração foram aprovados, pois foram desintegrados antes de atingir os 30 minutos, assim como estabelece a Farmacopeia Brasileira. O teste de quantificação de teor de princípio ativo estabelece que, de acordo com a Farmacopeia Americana, os comprimidos de sinvastatina devem apresentar em sua composição de 90a 110% de teor de princípio ativo. Os resultados encontrados foram condizentes. O teste de dissolução, de acordo com a Farmacopeia Americana, estabelece que mais ou igual a 80% de sinvastatina precisam ser liberados em até 30 minutos. Assim, todos os testes apresentaram resultados eficientes.

Conclusões

Os testes de bioequivalência realizados nos comprimidos estudados foram considerados satisfatórios, em relação a dureza, desintegração, identificação do teor de princípio ativo e peso médio estão em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (2019). Os dados estatísticos obtidos, indicam que os perfis de dissolução dos fármacos genéricos seguiram cinética de dissolução em relação ao medicamento referência. Com base nas informações apresentadas nos artigos os métodos se mostram eficazes e adequados para análises de controle de qualidade visto que é a principal ferramenta para garantir a intercambialidade entre os medicamentos.

Referências

ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

Farmacopéia Brasileira. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5ª ed.** Brasília: Ed. Fiocruz, 2010. v. 1.

FARMACOTERAPIA da hipercolesterolemia e dislipidemia. In: HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman e Gilman. 2. ed.** McGraw-Hill, Artmed, 2014. cap. 35.

MARINHO, Flavia Dias Marques. Avaliação da eficácia de sinvastatina 20 mg comprimidos e cápsulas em relação aos comprimidos referência. 2012.

OLIVEIRA, Paulo Renato et al. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**, p. 393 - 400, 1 jul. 2014.

SANTOS NETO, Jurandir Garcia dos. Avaliação da qualidade de comprimidos de sinvastatina. 2018. 44 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2018.

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. A Regulação de Medicamentos no Brasil. [s.l.] Artmed Editora, 2013.

ZEPON, Karine Modolon et al. Validação de metodologia analítica para doseamento e estudo da equivalência farmacêutica de comprimidos de sinvastatina 20 mg. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 2, p. 15-15, 2013.

AGRADECIMENTOS: Os autores agradecem a Universidade Estadual de Londrina e ao I Seminário de Gestão Integrada em Qualidade pela oportunidade. E agradecemos a nossa orientadora por todo suporte e orientação acadêmica.

