



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ  
PRÓ-REITORIA DO PROGRAMA DE GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE FARMÁCIA**

**HELOÍZA RABÊLO CUNHA  
LUCCAS JAMBERCI CARRAPEIRO**

**AVALIAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE DIFERENTES MARCAS  
DE COMPRIMIDOS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO PREDNISOLONA**

**Macapá  
2023**

**HELOÍZA RABÊLO CUNHA**  
**LUCCAS JAMBERCI CARRAPEIRO**

**AVALIAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE DIFERENTES MARCAS  
DE COMPRIMIDOS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO PREDNISOLONA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Alexandre Silva Favacho.

**Macapá**  
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP  
Elaborado por Mário das Graças Carvalho Lima Júnior – CRB-2 / 1451

---

C972 Cunha, Heloíza Rabêlo.

Avaliação de equivalência farmacêutica de diferentes marcas de comprimidos de uso veterinário contendo prednisolona / Heloíza Rabêlo Cunha, Luccas Jamberci Carrapeiro. - Macapá, 2023.

1 recurso eletrônico. 46 folhas.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Curso de Farmácia, Macapá, 2023.

Orientador: Hugo Alexandre Silva Favacho.

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Glicocorticoides. 2. Equivalência Farmacêutica. 3. Comprimidos. I. Favacho, Hugo Alexandre Silva, orientador. II. Carrapeiro, Luccas Jamberci. III. Universidade Federal do Amapá. IV. Título.

CDD 23. ed. – 615

---

**HELOÍZA RABÊLO CUNHA  
LUCCAS JAMBERCI CARRAPEIRO**

**AVALIAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE DIFERENTES MARCAS  
DE COMPRIMIDOS DE USO VETERINÁRIO CONTENDO PREDNISOLONA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Data de Aprovação: 14/04/2023

---

**Orientador: Prof. Dr. Hugo Alexandre Silva Favacho - UNIFAP**

---

**Avaliador: Prof. Dr. Fábio Rodrigues de Oliveira – UNIFAP**

---

**Avaliador: Prof. Dr. Helison de Oliveira Carvalho – UNIFAP**

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, às nossas famílias, em especial aos nossos pais Alcimery Galvão Rabêlo, Jorge Luiz Vilhena da Cunha, Gisleyne Jamberci Carrapeiro e Sérgio Luis Carrapeiro que ao longo de toda a vida não mediram esforços para nos proporcionar o melhor que poderiam nos oferecer e tornaram possível a realização desta conquista.

A todos os amigos que fizemos durante esta trajetória, especialmente Luanne Cancela, Vinícius Magno e Luilanni Brabo, somos gratos pelo apoio, amizade e incentivo que foram essenciais durante os 5 anos de curso.

Ao nosso orientador, Hugo Favacho, por ter aceitado nos orientar e se dedicar em repassar seus conhecimentos, sempre com paciência e persistência, agradecemos também pelas lições, e ensinamentos, essenciais para a construção do nosso trabalho.

A todos aqueles que cruzaram nosso caminho durante esta trajetória e nos auxiliaram direta ou indiretamente a alcançar este objetivo.

À Universidade Federal do Amapá e ao curso de Farmácia, por possibilitar acesso à educação de qualidade e proporcionar a nossa formação.

Ao Laboratório de Controle de Qualidade - (LCqB), Laboratório Fármacos, Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica e à Faculdade Anhanguera, por cederem os espaços para realização dos ensaios deste trabalho e por estarem sempre de portas abertas para nos receberem.

## RESUMO

O mercado veterinário a cada ano apresenta crescimento exponencial, principalmente medicamentos de uso veterinário. Os medicamentos veterinários devem estar adequados às exigências de qualidade assim como os medicamentos de uso humano. No entanto, são encontrados poucos estudos avaliando a qualidade desses medicamentos. A prednisolona é um fármaco glicocorticoide com ação anti-inflamatória, indicada tanto para uso humano, quanto veterinário. A análise da qualidade desse fármaco é importante, uma vez que este possui ampla utilização. Desta forma, este estudo teve como objetivo realizar a avaliação de equivalência farmacêutica de diferentes marcas de comprimidos de uso veterinário contendo o princípio ativo prednisolona. A avaliação de equivalência farmacêutica foi realizada por meio da determinação do peso médio, determinação da dureza, determinação da friabilidade, tempo de desintegração, determinação do teor de prednisolona nos comprimidos, uniformidade de conteúdo e dissolução *in vitro* de 3 marcas diferentes de comprimidos identificados como marca A, B e C. Os ensaios foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Na análise de peso médio as amostras A e B apresentaram coeficiente de variação (0,48 e 1,42 respectivamente) dentro do preconizado pela Farmacopeia, no entanto, a amostra C apresentou valor acima do limite (11,05 %). A média de dureza obtida da amostra A foi de 31 N, da amostra B, 21,2 N e 40,55 N da amostra C. No ensaio de friabilidade, as amostras foram aprovadas, sendo que A, B e C tiveram coeficiente de variação de 1,12, 0 e 0,6 %, na devida ordem. No ensaio do tempo de desintegração, comprimidos da amostra A desintegraram em aproximadamente 30 segundos, enquanto que as amostras B e C não desintegram em 2 horas de ensaio. Em relação ao teor de fármaco, na amostra A, o teor foi de 98,18 %, enquanto que B e C apresentaram 63,11 e 82,01%, respectivamente. Na uniformidade de conteúdo o valor de aceitação obtido foi de 24,30, 58,85 e 48,90 % de A, B e C, respectivamente. Na dissolução *in vitro* realizada em água destilada por 30 minutos a prednisolona dissolvida dos comprimidos de A foi de 67,66 %, enquanto B e C não apresentaram nenhuma liberação. Em meio ácido o ensaio foi realizado em 2 horas, nos 30 minutos A e B liberaram, respectivamente, 73,29 e 48,4 %. Em duas horas, a liberação foi de 72,13 % (A) e 51,70 % (B). A amostra C não teve nenhuma liberação nos dois meios testados. Os perfis de dissolução obtidos, foram comparados através de ANOVA fator único. Os resultados obtidos demonstram que os produtos avaliados não foram considerados aprovados, nas condições experimentais empregadas.

**Palavras-chave:** Glicocorticoides, equivalência farmacêutica, comprimidos, prednisolona.

## ABSTRACT

The veterinary market shows exponential growth every year, mainly veterinary drugs. Veterinary medicines must be adequate to the quality requirements, as well as medicines for human use. However, few studies evaluating the quality of these drugs are found. Prednisolone is a glucocorticoid drug with anti-inflammatory action, indicated for both human and veterinary use. The analysis of the quality of this drug is important, since it is widely used. Thus, this study aimed to evaluate the pharmaceutical equivalence of different brands of tablets for veterinary use containing the active ingredient prednisolone. The pharmaceutical equivalence assessment was carried out by determining the average weight, determination of hardness, determination of friability, disintegration time, determination of prednisolone content in the tablets, content uniformity and in vitro dissolution of 3 different brands of tablets identified as brand A, B and C. The tests were carried out in accordance with the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition. In the mean weight analysis, samples A and B showed a coefficient of variation (0.48 and 1.42 respectively) within the range recommended by the Pharmacopoeia, however, sample C showed a value above the limit (11.05%). The average hardness obtained from sample A was 31 N, from sample B, 21.2 N and 40.55 N from sample C. In the friability test, the samples were approved, and A, B and C had a coefficient of variation of 1.12, 0 and 0.6%, in due order. In the disintegration time test, sample A tablets disintegrated in approximately 30 seconds, while samples B and C did not disintegrate within 2 hours of testing. Regarding the drug content, in sample A, the content was 98.18%, while B and C presented 63.11 and 82.01%, respectively. In content uniformity, the acceptance value obtained was 24.30, 58.85 and 48.90% of A, B and C, respectively. In the in vitro dissolution performed in distilled water for 30 minutes, the prednisolone dissolved in the tablets of A was 67.66%, while B and C did not present any release. In acid medium, the test was carried out in 2 hours, in 30 minutes A and B released, respectively, 73.29 and 48.4%. In two hours, the release was 72.13% (A) and 51.70% (B). Sample C had no release on the two media tested. The dissolution profiles obtained were compared using One-way ANOVA. The results obtained demonstrate that the evaluated products were not considered approved, under the experimental conditions employed.

**Key words:** Glucocorticoid, pharmaceutical equivalence, tablets, prednisolone.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Curva analítica para construção dos perfis de dissolução das amostras A, B e C de prednisolona 20 mg..... 32
- Figura 2** - Perfis de dissolução de prednisolona versus tempo, das amostras dos comprimidos A, B e C, avaliados em meio água destilada a 37°C e velocidade de agitação 50 rpm. As barras representam os desvios-padrão..... 36
- Figura 3** - Perfis de dissolução de prednisolona versus tempo, das amostras dos comprimidos A, B e C, avaliados em meio ácido clorídrico pH 1,2 ( $\pm$  0,1), a 37°C e velocidade de agitação 50 rpm. As barras representam os desvios-padrão..... 37

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Peso médio das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos individualmente (n=20), além dos respectivos valores de média, DP (Desvio Padrão) e CV (Coeficiente de variação) expresso em percentagem (%). 27
- Tabela 2** - Dureza das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos individualmente (n=10), além dos respectivos valores de média e DP (Desvio Padrão). 29
- Tabela 3** - Friabilidade das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos através da média de peso inicial e peso final (n=20) e CV (Coeficiente de variação) expresso em percentagem (%). 30
- Tabela 4** - Teor de prednisolona presente nas amostras A, B e C de prednisolona 20 mg. O resultado foi descrito através da média dos valores de massa do fármaco (mg) e o teor descrito em percentagem (%). 32
- Tabela 5** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra A. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em percentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação). 33
- Tabela 6** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra B. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em percentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação). 33
- Tabela 7** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra C. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em percentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação). 34

**Tabela 8** - Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos de prednisolona 20 mg das amostras A, B e C. O resultado do tempo de desintegração da Amostra A foi descrito em segundos e das amostras B e C em horas..... 35

**Tabela 9** - Resultado do cálculo de eficácia de dissolução (ED), utilizando a equação proposta por Khan e Rhodes, das amostras A, B e C de prednisolona 20 mg em meio água destilada e meio ácido. Os resultados foram expressos em porcentagem (%)...... 38

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
% ED	Eficiência de dissolução
±	Mais ou menos
µm	Micrômetro
ABS	Absorbância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CV	Coefficiente de variação
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
mg	Miligrama
MIR	Infravermelho médio
N	Newton
NIR	Infravermelho próximo
nm	Nanômetro
°C	Grau celsius
PA	Princípio ativo
RPM	Rotações por minuto
UV-VIS	Ultravioleta visível
VA	Valor de aceitação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
2.1	OBJETIVO GERAL .....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	17
3.1	PRODUTO VETERINÁRIO.....	17
3.2	PREDNISOLONA.....	17
3.3	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	19
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	23
4.1	MATERIAL.....	23
<b>4.1.1</b>	<b>Substâncias químicas e Reagentes</b> .....	23
<b>4.1.2</b>	<b>Equipamentos</b> .....	23
4.2	MÉTODOS.....	23
<b>4.2.1</b>	<b>Seleção de amostras</b> .....	23
<b>4.2.2</b>	<b>Determinação do peso médio</b> .....	23
<b>4.2.3</b>	<b>Determinação da dureza</b> .....	24
<b>4.2.4</b>	<b>Determinação da friabilidade</b> .....	24
<b>4.2.5</b>	<b>Desintegração</b> .....	24
<b>4.2.6</b>	<b>Doseamento por Espectrofotometria na região do Ultravioleta (UV)</b> .....	24
<b>4.2.7</b>	<b>Determinação do teor de prednisolona nos comprimidos</b> .....	25
<b>4.2.8</b>	<b>Uniformidade de doses unitárias</b> .....	25

4.2.9	Dissolução <i>in vitro</i> .....	25
4.2.10	Análise Estatística.....	26
5	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
5.1	DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO.....	27
5.2	DETERMINAÇÃO DA DUREZA.....	29
5.3	DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE.....	30
5.4	DOSEAMENTO.....	31
5.5	DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PREDNISOLONA NOS COMPRIMIDOS.....	32
5.6	UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS.....	33
5.7	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO.....	35
5.8	DISSOLUÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	35
6	CONCLUSÃO.....	40
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

Os animais domésticos, atualmente, possuem grande importância e são considerados como membros da família pelos seus tutores. Nesse sentido, observa-se maior cuidado, dedicação e investimento na saúde e bem-estar dos pets. Esse panorama reflete na indústria farmacêutica veterinária, que se expande a cada ano e tem se tornado um grande alvo de interesse, principalmente no que diz respeito à produção de medicamentos e cosméticos de uso animal.

Segundo o portal Panorama Farmacêutico (2022), o Brasil apresentou crescimento de 30% do mercado pet/veterinário, com R\$50 bilhões de faturamento em 2021, com projeções para crescimento ainda maior nos próximos anos. O país está entre os 6 principais mercados globais e o segundo em população canina do mundo, com registro de 35 milhões de novos cães.

Decreto-Lei n.º 387/87, permite a introdução de medicamentos veterinários no mercado, no âmbito de fabricação, importação, exportação, comercialização e utilização. A comercialização de medicamentos de uso animal, está sujeita a autorização do Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento - INFARMED, órgão responsável por regular indústrias de medicamentos humanos e veterinários, bem como outros produtos de saúde, possibilitando o acesso da população a produtos de qualidade, eficazes e seguros (INFARMED, 2007).

Os medicamentos veterinários de origem nacional ou internacional, incluindo vacinas, são registrados e aprovados pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) do Departamento de Defesa Animal (DDA), sendo regulamentados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), responsável pela organização de políticas públicas e pelo fomento do agronegócio, além da normatização de serviços associados ao setor. O MAPA integra aspectos ambientais, tecnológicos e científicos, visando garantir a segurança e produtos de boa qualidade para comercialização (BRASIL, 2021). Dentre os produtos fiscalizados pelo MAPA estão, produtos de origem animal e vegetal, seus derivados, partes e subprodutos, agrotóxicos e fertilizantes, insumos agropecuários, vinhos e bebidas (PROSEFTUR, 2023). No cenário mundial, a regulamentação, orientação e controle de qualidade dos medicamentos veterinários é feita pelo VICH (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*) (FORESTI, 2015).

A equivalência farmacêutica é o estudo que comprova e garante que ambos os medicamentos possuem o mesmo fármaco nas mesmas doses e vias de administração, podendo diferenciar ou não nos excipientes, desde que destinados à mesma função e possuindo a mesma

forma farmacêutica. Por meio dos testes de controle são obtidas informações responsáveis por garantir a eficácia terapêutica comprovada de formulações farmacêuticas (STORPIRTIS et al., 2004; ANVISA, 2020; BARANCELLI; FERREIRA, 2007).

Entretanto, na literatura científica é perceptível que estudos sobre a equivalência farmacêutica de produtos veterinários, principalmente relacionados às características físicas das formas sólidas, como os comprimidos, determinação de teor e perfil de dissolução são escassos e contribuem para que o mercado *pet* não possua o mesmo padrão adotado na produção de medicamentos de uso humano.

A prednisolona é um fármaco glicocorticoide com ação anti-inflamatória, indicada tanto para uso humano, quanto para uso veterinário (DRUGBANK, 2023). Na prática veterinária é utilizado com sucesso, entretanto são encontrados poucos relatos na literatura sobre métodos para controle de qualidade deste medicamento.

O fármaco apresenta diversos efeitos colaterais, que incluem, principalmente, hipertensão arterial, hiperglicemia, poliúria, polifagia entre outros, tornando o seu uso irracional potencialmente perigoso (THO et al., 2019; ANVISA, 2021; DRUGBANK, 2023).

Nesse sentido, o trabalho ressalta o questionamento: Os medicamentos veterinários contendo prednisolona 20 mg das três marcas selecionadas apresentam equivalência farmacêutica?

Este estudo possui como hipótese nula (H<sub>0</sub>): Os comprimidos de prednisolona 20 mg das três marcas selecionadas possuem equivalência farmacêutica, e como hipótese alternativa (H<sub>1</sub>) os comprimidos de prednisolona 20 mg das três marcas selecionadas não possuem equivalência farmacêutica.

O estudo tem como objetivo realizar a avaliação de equivalência farmacêutica de diferentes marcas de comprimidos de uso veterinário contendo o princípio ativo prednisolona 20 mg.

Diferentemente dos medicamentos de uso humano, não há a descrição das monografias dos insumos e produtos em farmacopéias. A realização de estudos envolvendo o controle de qualidade de medicamentos desta categoria contribuem para a implantação de métodos a serem empregados para tal. Considerando os efeitos colaterais da prednisolona de uso veterinário é necessário que haja procedimentos de que garantem uma avaliação criteriosa antes de chegar ao consumidor final, além da orientação para utilização adequada, que minimize os efeitos indesejáveis e os riscos para os animais. Evidencia-se a importância de verificar se existem desconformidades de qualidade nos comprimidos veterinários produzidos por diferentes laboratórios através do estudo de equivalência farmacêutica, a fim de analisar se todos os

medicamentos das marcas escolhidas e testadas estão dentro dos padrões exigidos pelo MAPA para garantir a eficácia e segurança do fármaco.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a equivalência farmacêutica de diferentes marcas de comprimidos contendo prednisolona de uso veterinário.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Definir o peso médio dos comprimidos de prednisolona 20 mg, das amostras A, B, e C;
- b) Analisar a friabilidade de comprimidos de prednisolona 20 mg, das amostras A, B, e C;
- c) Determinar o tempo de desintegração dos comprimidos de prednisolona 20 mg, das amostras A, B, e C;
- d) Avaliar o perfil de dissolução dos comprimidos de prednisolona 20 mg, das amostras A, B, e C;

### **3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 PRODUTO VETERINÁRIO**

Produto veterinário pode ser definido como toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada que é destinada à prevenção, diagnóstico, cura ou tratamento de patologias veterinárias (BRASIL, 2012). Os produtos farmacêuticos são divididos em classes farmacêuticas: biológicos, fármacos e suplementos nutricionais, para animais de grande e pequeno porte. Além disso, assim como os medicamentos de uso humano são agrupados em medicamentos de referência e genéricos (CAPANEMA et al., 2007).

Segundo o decreto-lei 467 (Ministério da Agricultura), de 13 de fevereiro de 1969, todos os produtos de uso veterinário, elaborados no país ou importados, bem como os estabelecimentos que os fabriquem ou fracionam, e ainda aqueles que comercializem ou armazenem produtos de natureza biológica e outros que necessitem de cuidados especiais, ficam obrigados ao registro no Ministério da Agricultura, para efeito de licenciamento.

A Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012, regulamenta aspectos relativos ao medicamento, como seu registro, controle de qualidade e equivalência farmacêutica. O MAPA fiscaliza e avalia a eficácia e o controle de qualidade dos produtos farmacêuticos de uso veterinário (BRASIL, 2012). A emissão de registro para a fabricação ou importação de um produto veterinário de natureza farmacêutica, tem como objetivo principal assegurar a qualidade dos produtos que seriam comercializados no país. Segundo o Ministério da Agricultura e Pecuária (2014), para que o processo de registro seja iniciado é necessário que a solicitação esteja acompanhada de: relatório técnico em conformidade com o roteiro da Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996; relatório de fabricação da partida piloto de acordo com a Instrução Normativa nº 26, de 29 de setembro de 2005; relatório dos estudos de estabilidade de acordo com a Instrução Normativa nº 15, de 12 de maio de 2005; relatório de estudos que comprovem a eficácia para as indicações contidas na rotulagem e relatório de estudos que comprovem a segurança para as espécies alvo. Caso comprovado a segurança do produto, o registro é emitido em até 180 dias e deve ser renovado anualmente.

#### **3.2 PREDNISOLONA**

A prednisolona é um glicocorticóide indicado no tratamento de condições inflamatórias e como agente imunossupressor em enfermidades cujos mecanismos

fisiopatológicos envolvam processos inflamatórios e/ou autoimunes; para o tratamento de condições endócrinas; e em composição de esquemas terapêuticos em algumas neoplasias (RANG et al., 2016; ANVISA, 2021; DRUG BANK, 2022).

Glicocorticoides naturais são hormônios secretados pela região cortical das glândulas suprarrenais, são liberados ao organismo de acordo com a necessidade. A concentração do hormônio esteroide endógeno depende do ciclo circadiano, apresentando em níveis maiores pela manhã e diminuindo ao entardecer, alguns fatores externos podem alterar sua liberação. (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005; RANG et al., 2016). Foram isolados pela primeira vez por Edward Kendall no final da década de 1930 (TORRES et al., 2012). O grande uso dessas substâncias naturais gerou a necessidade de pesquisas para sintetizar derivados com propriedades terapêuticas superiores, ação mais específica, efeitos adversos reduzidos e maior potência (COELHO, 2004). São uma classe de medicamentos mundialmente utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas.

Esses fármacos possuem o mecanismo de ação similar ao dos naturais, entretanto podem ocorrer diferenças de potência que se devem, principalmente, ao aumento da meia-vida e atraso na catabolização ao nível hepático (COELHO, 2004; SCHIJVENS et al., 2019).

O mecanismo fundamental que promove a transativação ou a transrepressão gênica inicia-se com a molécula de glicocorticoide cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva. No citoplasma, ligam-se aos receptores específicos de glicocorticóides. Esse processo, chamado de transativação, induz a síntese de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico e proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e I $\kappa$ B. Os glicocorticóides também atuam por meio do mecanismo de transrepressão em que monômeros de moléculas e receptores de glicocorticóides interagem com fatores de transcrição, como a proteína ativadora 1 e o fator nuclear  $\kappa$ B, promovendo efeito inibitório de suas funções (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005; ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008; RANG et al., 2016).

Segundo a IUPAC, o nome químico da prednisolona é 11,17,21-trihidroxipregna-1,4-diene-3,20-dione. Apresenta fórmula estrutural  $C_{21}H_{28}O_5$  e peso molecular de 360,4. É um pó branco, higroscópico e cristalino, com ponto de ebulição entre 230 a 235° C (DRUGBANK, 2022; PUBCHEM, 2022).

O fármaco se liga aos receptores de glicocorticóides, inibindo sinais pró-inflamatórios, promovendo ação anti-inflamatória. Sua meia-vida é de apenas 2,1 a 3,5 horas sendo considerado um fármaco de curta duração. A prednisolona apresenta boa biodisponibilidade oral, de aproximadamente 70 %, com concentração máxima em 1,0 - 2,6 horas. O volume de

distribuição varia de acordo com a quantidade em mg de ativo presente, doses de 0,15 mg/kg apresenta volume de distribuição de 29,3 L, enquanto doses de 0,30 mg/kg possuem volume de distribuição de 44,2 L. A principal via de excreção do fármaco é na urina, sendo a taxa de eliminação de 98 %. Pode ser administrado, também, na forma de um pró-fármaco, como é o caso da prednisona, que é convertida em prednisolona no organismo (DRUGBANK, 2022; PUBCHEM, 2022).

A prednisolona entra no núcleo da célula alvo e se liga, ativando os receptores nucleares específicos. Essa ligação resulta em uma expressão gênica alterada dos mediadores inflamatórios. Esse fármaco também atua diminuindo o número de linfócitos circulantes, induz a diferenciação celular e estimula a apoptose em populações de células tumorais sensíveis. (GADEYNE et al., 2014; PUBCHEM, 2022).

O uso de prednisolona pode incluir diversas reações adversas: reações neurológicas como cefaléia, convulsões e vertigem; dermatológicas tais como atraso na cicatrização, aparecimento de petéquias, pele fina e frágil, eritema facial, sudorese aumentada e em alguns casos pode suprimir reações de testes cutâneos; reações gastrointestinais como pancreatite, úlcera péptica e distensão abdominal; hidroeletrólíticas, como a retenção de sódio e líquido e hipertensão arterial, oftálmicas, como exemplo catarata, elevação da pressão intraocular e glaucoma, e reações endócrinas que abrangem alterações no ciclo menstrual, ausência de resposta secundária adrenocortical e hipofisária, manifestação de diabetes mellitus em estado de latência e redução da tolerância a carboidratos (ANVISA, 2021).

A prednisolona de uso veterinário pode ser indicada no tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas (miosite, artrite reumatóide e osteoartrite), dermatites, alívio de prurido (associada à trimeprazina), otite, alergias e outros casos a critério do médico veterinário. (ROCHA; JOAQUIM, 2012; LONGO, 2019).

### 3.3 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Boas práticas de fabricação (BPF) são um conjunto de medidas que garantem que padrões de produção previamente estabelecidos sejam cumpridos, a fim de obter um medicamento de qualidade, eficaz e seguro, minimizando os riscos implicados aos meios de fabricação (VOGLER et al., 2017).

Diretamente relacionado ao controle de qualidade de medicamentos tem-se a equivalência farmacêutica. Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, o estudo de equivalência farmacêutica engloba ensaios físico e químicos e,

quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, com o objetivo de comprovar que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos.

Medicamentos equivalentes são medicamentos que possuem igual forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa, mas podem ou não conter os mesmos excipientes, desde que estejam condizentes com a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos descritos na monografia individual da Farmacopéia Brasileira ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa e, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico (BRASIL, 2010).

Floriano, Oliveira e Oliveira, em 2022, avaliaram a equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno 600 mg, sendo: um lote de referência (REF), um lote de genérico (GEN) e quatro similares (SIM 1, SIM 2, SIM 3 e SIM 4) de diferentes fornecedores, além de um padrão farmacopeico. A equivalência foi analisada a partir dos testes e métodos descritos na farmacopéia brasileira: peso médio, dureza, friabilidade, teste de desintegração, uniformidade dose unitária, teor e dissolução. As autoras concluíram através dos ensaios que o medicamento referência, genérico e similares cumpriram com todas as especificações físico-químicas e microbiológicas preconizadas. Entretanto, no teste de perfil de dissolução comparativo, somente o SIM 2 apresentou um perfil de dissolução semelhante ao medicamento REF. Os demais medicamentos analisados não obtiveram perfis aceitáveis comparados ao REF.

Igualmente, Heinzen, Miranda e Hoscheid (2020), realizaram um estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg, por meio de análise de peso médio, teste de dureza, friabilidade, desintegração e doseamento dos comprimidos de três fabricantes distintos: sendo um de referência (denominado como R), um genérico (denominado como G) e um similar (denominado como S). O estudo constatou que as amostras testadas cumprem as especificações farmacopeicas e podem ser consideradas equivalentes farmacêuticos.

Amorim (2019), realizou estudo de equivalência utilizando comprimidos de paracetamol 500 mg. Foram selecionadas amostras de comprimidos de TYLENOL® 500 mg (medicamento referência) e de Paracetamol 500 mg (medicamento genérico), submetidas a ensaios de peso médio, friabilidade, tempo de desintegração e perfil de dissolução. A partir dos

resultados, concluiu-se que ambas amostras estavam dentro dos valores de referência preconizadas e podem ser consideradas equivalentes.

Diversos outros medicamentos de uso humano foram avaliados por meio de equivalência farmacêutica, entretanto, apesar de serem encontrados numerosos estudos descrevendo ensaios de equivalência farmacêutica, é notável que há escassez de ensaios dessa natureza na literatura utilizando medicamentos de uso veterinário.

A farmacopeia brasileira 6ª edição (2022) estabelece alguns métodos que podem ser aplicados às formas farmacêuticas: Identificação, determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração, uniformidade de dose unitária e dissolução *in vitro*.

Os ensaios de identificação verificam a identidade da matéria-prima presente no medicamento, são ensaios específicos, mas não garantem prova absoluta de identidade. Os ensaios considerados conclusivos são, infravermelho, espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (STORPIRTIS et al., 2009; ANVISA, 2022). A espectrofotometria de infravermelho é um método que mede a absorção de luz por uma substância. Espectrofotometria permite a identificação de várias substâncias farmacêuticas utilizando regiões ultravioleta (UV), visível (VIS), infravermelho próximo (NIR) e infravermelho médio (MIR). As regiões UV/VIS apresentam maior sensibilidade, já os espectros de MIR possuem mais especificidade (PEREIRA, 2018; MAZER; GASPAR, 2021).

A região do infravermelho consiste em um intervalo do espectro da radiação eletromagnética do comprimento de onda 780 nm a 1000  $\mu\text{m}$ . Possui comprimentos de onda maiores que a luz visível, é dividida em infravermelho próximo (780-2500 nm), médio (2,5-50  $\mu\text{m}$ ) e distante (50-1000  $\mu\text{m}$ ). Permite identificação de grupos funcionais, a espectroscopia de infravermelho é considerada a técnica com maior capacidade de discriminação para análises de compostos puros, discernindo sais, bases e ácidos em uma mesma substância (PEREIRA, 2018; ANVISA, 2022).

A determinação de peso é um ensaio realizado em doses unitárias que tem como objetivo verificar a uniformidade de peso das unidades de um mesmo lote. Os ensaios para produtos de doses múltiplas analisam a homogeneidade do envase (ANVISA, 2022). É aplicado a formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária como, pós estéreis, pós para injetáveis, para reconstituição de uso oral e pós liofilizados. E formas farmacêuticas sólidas e semi sólidas para doses múltiplas como granulados, géis, pós, pomadas, cremes e pós para reconstituição (ANVISA, 2022).

O ensaio de dureza determina a resistência do comprimido ao ser esmagado ou rompido sob pressão radial, sendo aplicado principalmente em comprimidos não revestidos. A dureza é

proporcional à força aplicada na compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (ANVISA, 2022).

O teste de friabilidade é realizado em comprimidos não revestidos e avalia a resistência dos comprimidos ao atrito mecânico, devendo se manter íntegros aos procedimentos de revestimentos, envelopamentos e transporte. Segundo a Farmacopéia Brasileira (6ª edição) os comprimidos aprovados devem apresentar perda igual ou inferior a 1,5% de seu peso e nenhum dano físico como lasca, rachadura, partição ou quebra (LOURENÇO et al., 2019; ANVISA, 2022).

O teste de desintegração pode ser realizado em comprimidos não revestidos, revestidos, cápsulas duras ou moles, não é aplicado em comprimidos e cápsulas de liberação controlada. Tem a finalidade de verificar se os comprimidos e cápsulas desintegram dentro do limite de tempo estabelecido pelo laboratório, servindo como parâmetro para medir a biodisponibilidade da forma farmacêutica (LANNA E. G., et al., 2013; LOURENÇO et al., 2019; ANVISA, 2022).

O teste de uniformidade de dose unitária garante que todas as unidades do lote apresentem uma quantidade de ativo próxima da quantidade declarada. O teste avalia a quantidade de ativo em cada unidade do lote e se eles apresentam uma uniformidade entre os comprimidos testados (ANVISA, 2022).

Os testes de dissolução permitem determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução, com o objetivo de avaliar a quantidade apresentada no rótulo, atendendo as exigências presentes na monografia. É realizado em medicamentos em comprimidos e cápsulas (HANSON RESEARCH-CORPORATION, 1996; COSTA, LOBO, 1999; ANVISA, 2022).

Segundo a RDC nº 31 de 2010, é necessário a realização de dois procedimentos, o teste propriamente dito, coletando apenas um ponto, e realizar o perfil de dissolução, com cinco coletas no mínimo (ANVISA, 2010). A realização do teste com apenas uma coleta não possibilita a avaliação da velocidade e a extensão da desassociação do fármaco de sua forma farmacêutica ao decorrer do tempo, se fazendo necessário a realização do perfil de dissolução (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; STORPIRTIS et al., 2009).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 MATERIAL**

#### **4.1.1 Substâncias Químicas e Reagentes**

Foi utilizado como substância química de referência prednisolona com teor declarado acima de 99 %. Os reagentes utilizados foram ácido clorídrico (Vetec Química Fina - Rio de Janeiro/RJ - Brasil) e água destilada (Destilador Lucadema - São José do Rio Preto/SP - Brasil).

#### **4.1.2 Equipamentos**

Balança analítica (WebLabor - Mogi das Cruzes/SP - Brasil); Durômetro (Ethik technology - Vargem Grande do Sul/SP - Brasil.); Friabilômetro (Ethik technology - Vargem Grande Paulista/SP - Brasil); Desintegrador (Nova Ética® Ethik technology - Vargem Grande Paulista/SP - Brasil); Dissolutor (Ethik technology - Vargem Grande Paulista/SP - Brasil) e Espectrofotômetro UV/Vis (Perkin Elmer - São Paulo/SP - Brasil).

### **4.2 MÉTODOS**

#### **4.2.1 Seleção das amostras**

Para este estudo foram selecionadas 3 amostras comerciais de comprimidos contendo 20 mg de prednisolona de uso veterinário, contendo 10 comprimidos em cada *blister*. As amostras de cada fabricante foram denominadas como A, B e C.

#### **4.2.2 Determinação do peso médio**

O peso médio foi determinado pelo cálculo da média aritmética de 20 comprimidos para cada marca. Foram pesados 20 comprimidos usando balança de precisão modelo Shimadzu AY 220 de sensibilidade adequada. Aplicado o método 5.1.1 descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. O critério de aceitação para comprimidos contendo peso médio de 250 mg ou mais é de  $\pm 5,0\%$ .

#### **4.2.3 Determinação da dureza**

Para o teste de dureza foi utilizado o método abordado na Farmacopeia Brasileira (2022), segundo o item 5.1.3.1 sendo 10 comprimidos de cada laboratório submetidos ao método. Foi eliminado qualquer resíduo superficial antes de cada determinação, os comprimidos foram testados individualmente ao equipamento de durômetro para a determinação da força necessária para a quebra dos comprimidos.

#### **4.2.4 Determinação da friabilidade**

A friabilidade desenvolveu-se conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (2022). item 5.1.3.2. As amostras foram pesadas, colocadas em um friabilômetro, em seguida, foram efetuadas 100 rotações. Após a execução das rotações, os resíduos foram removidos e os comprimidos foram novamente pesados. A friabilidade dos comprimidos foi determinada pela diferença de peso inicial e final, expressa em porcentagem da média de peso dos comprimidos.

#### **4.2.5 Desintegração**

O ensaio foi realizado por meio de movimentação oscilatória vertical dos comprimidos em meio água pH 6,8 mantido a 37 °C. Os comprimidos foram colocados no interior de tubos que ficam em uma cesta cuja parte terminal é uma tela com abertura de malhas específica. A ausência de partículas sobre a malha foi considerada como tempo de desintegração. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não-revestidos é de no máximo 30 minutos.

#### **4.2.6 Doseamento por Espectrofotometria na região do Ultravioleta (UV)**

Foi preparado uma solução estoque com determinada concentração. A partir desta solução foram realizadas quatro soluções com diferentes concentrações. Todas as concentrações foram feitas em triplicata e posteriormente feita sua leitura no espectrofotômetro no comprimento de onda 242 nm, de acordo com o método estabelecido por Shareef (2008).

#### **4.2.7 Determinação do teor de prednisolona nos comprimidos**

Para o doseamento das formulações, foram triturados 10 comprimidos a pó fino. A massa equivalente ao peso médio dos comprimidos ( $n=3$ ) foi transferida quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL. O conjunto foi levado ao banho de ultra-som USC 4800 (Unique Group, Indaiatuba, SP, Brasil) por 30 minutos para a extração do fármaco e, posteriormente, o volume completado com etanol. Em seguida, as suspensões obtidas foram centrifugadas a 10.000 rpm por 10 min à temperatura ambiente ( $25 \pm 2$  °C). O sobrenadante foi filtrado em filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  de nylon, diluído apropriadamente com água destilada e inserido em espectrofotômetro UV/Vis (Perkin Elmer - São Paulo/SP - Brasil) para quantificação dos fármacos. Os teores foram expressos como massa dos fármacos (mg) por comprimido.

#### **4.2.8 Uniformidade de doses unitárias**

A uniformidade de doses unitárias foi avaliada quanto a uniformidade de conteúdo e desenvolveu-se utilizando 10 comprimidos, examinados individualmente. Para tanto, a amostra de um comprimido foi preparada e analisada de acordo com o procedimento para determinação de teor de substância ativa, descrito no item anterior.

#### **4.2.9 Dissolução *in vitro***

O ensaio de dissolução para os comprimidos de prednisolona foi realizado em dissolutor, conforme método preconizado pela Farmacopéia brasileira (2022). Foi utilizado aparato II (pá) sob velocidade de agitação de 50 rpm e 900 mL de água destilada em temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C. Alíquotas de 5 mL foram coletadas nos intervalos de tempo de 5, 10, 20, 30 minutos, com auxílio de pipeta de vidro e posteriormente foram filtradas em filtro 0,22  $\mu\text{m}$  de nylon. Foi realizado também, ensaio utilizando ácido clorídrico em temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C durante 120 minutos, sendo coletadas alíquotas de 5mL nos intervalos de tempo de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 120 minutos. Após a retirada de cada alíquota, realizou-se a reposição do meio no mesmo volume. A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro no comprimento de onda de 242 nm.

Os perfis de dissolução foram comparados através de modelos independentes de análise como o cálculo de eficiência de dissolução (ED %), estabelecido por Khan e Rhodes (1975), a ED (Figura 1) foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida versus tempo, após

obter-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico (ASC<sub>TR</sub>). A ED foi expressa em porcentagem e pode ser definida através da seguinte equação:

$$(\%) ED: \frac{ASC}{ASC_{TR}} \times 100$$

#### **4.2.10 Análise estatística**

Foi empregada a Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste T de Student-Newman-Kels utilizando o software GraphPad InStat 3.1 (Systat Software, Massachusetts, EUA), nas análises das amostras, foram considerados significativos os valores de p menores ou iguais a 5 % ( $p \leq 0,05$ ). Os gráficos foram desenvolvidos utilizando o software Sigmaplot 10.0 (Systat Software, Califórnia, EUA).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras selecionadas, foram submetidas aos ensaios físico-químico e os resultados comparados aos especificados na 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira.

### 5.1 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

Os comprimidos A e C apresentam peso próximo ao especificado na bula do medicamento, na qual a amostra A apresenta 500 mg e a amostra C, 200 mg. A amostra B apresenta desconformidade em relação a embalagem e comprimido. A embalagem declara ter 140 mg, mas o peso de seus comprimidos demonstra valores próximos de 500 mg. Segundo a farmacopeia brasileira 6ª edição (2022), o limite de variação para comprimidos que possuem mais que 80 mg e menos de 250 mg é  $\pm 7,5\%$  e  $\pm 5\%$  para comprimidos que possuem 250 mg ou mais. Os resultados obtidos (tabela 1) demonstraram que, entre as amostras, o medicamento C foi o que apresentou um peso médio superior à variação permitida em relação à média. Sendo assim, as amostras A e B apresentaram resultados satisfatórios quanto a este parâmetro de qualidade.

**Tabela 1** - Peso médio das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos individualmente (n=20), além dos respectivos valores de média, DP (Desvio Padrão) e CV (Coeficiente de variação) expresso em porcentagem (%).

Comprimido	Amostra A (g)	Amostra B (g)	Amostra C (g)
1	0,489	0,497	0,228
2	0,498	0,504	0,222
3	0,496	0,499	0,228
4	0,508	0,509	0,220
5	0,504	0,507	0,225
6	0,506	0,527	0,217
7	0,502	0,498	0,221

<b>Comprimido</b>	<b>Amostra A (g)</b>	<b>Amostra B (g)</b>	<b>Amostra C (g)</b>
<b>8</b>	0,493	0,493	0,211
<b>9</b>	0,508	0,498	0,220
<b>10</b>	0,497	0,508	0,225
<b>11</b>	0,498	0,499	0,216
<b>12</b>	0,508	0,505	0,224
<b>13</b>	0,499	0,471	0,226
<b>14</b>	0,497	0,501	0,213
<b>15</b>	0,505	0,499	0,222
<b>16</b>	0,502	0,505	0,230
<b>17</b>	0,501	0,504	0,228
<b>18</b>	0,504	0,501	0,224
<b>19</b>	0,514	0,495	0,218
<b>20</b>	0,503	0,520	0,224
<b>Média</b>	<b>0,501</b>	<b>0,502</b>	<b>0,222</b>
<b>D.P</b>	<b>0,005897</b>	<b>0,010911</b>	<b>0,00516</b>
<b>CV (%)</b>	<b>0,98</b>	<b>1,42</b>	<b>11,05</b>

Fonte: Autores (2023).

Bianchin et al. (2012), realizaram um estudo avaliando a qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril. Foram utilizadas 7 amostras de 4 laboratórios distintos, sendo 2 amostras de enalapril e 5 de propranolol. Na avaliação de peso médio uma das amostras de propranolol foi reprovada.

O peso de um comprimido pode ser diretamente influenciado pela quantidade utilizada de princípio ativo (PA) e pelos excipientes selecionados, que podem ser variáveis conforme a marca, ou seja, é possível que medicamentos que possuem a mesma quantidade de PA

apresentem peso médio distinto entre os laboratórios fabricantes (SOUSA et al., 2020). É possível também que ocorram alterações de peso médio em comprimidos de um único lote, isso pode ser associado à calibração das máquinas de compressão ou ao lubrificante (deslizante) utilizado, que pode estar em uma quantidade insuficiente ou possuir distribuição irregular (PRISTA et al., 2013).

## 5.2 DETERMINAÇÃO DA DUREZA

Após o resultado do ensaio para determinação dos valores de dureza (tabela 2), constatou-se que a amostra C apresentou maior valor de dureza (40,55 N). Os comprimidos da amostra B apresentaram menor valor médio de dureza (21,2). Além disso, é importante ressaltar a variação expressiva de dureza presente, principalmente, nas amostras A e C.

**Tabela 2** - Dureza das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos individualmente (n=10), além dos respectivos valores de média e DP (Desvio Padrão).

<b>Comprimidos (n=10)</b>	<b>Amostra A (N)</b>	<b>Amostra B (N)</b>	<b>Amostra C (N)</b>
1	34	22	33
2	14	32	21,5
3	29,5	17,5	54
4	37	22	59
5	30,5	16,5	36
6	34,5	18	38,5
7	36	22	60,5
8	24	25,5	31
9	38,5	20	28
10	32	16,5	44

<b>Média</b>	<b>31</b>	<b>21,2</b>	<b>40,55</b>
<b>D.P</b>	<b>7,30</b>	<b>4,79</b>	<b>13,43</b>

Fonte: Autores (2023).

Strasburg e colaboradores (2017), realizaram um trabalho no qual avaliaram a qualidade de comprimidos veterinários de enrofloxacino comercializados na cidade de Uruguaiiana. No ensaio de dureza foram testados 10 comprimidos de diferentes laboratórios. Em relação à dureza, todas as amostras foram aprovadas, estando dentro dos limites preconizados pela farmacopeia brasileira.

A dureza de um comprimido está diretamente associada à força de compressão, uma vez que as punções superiores das máquinas de compressão compactam o granulado formando o comprimido, dessa forma, a força empregada define a dureza e a espessura, além de afetar a porosidade do comprimido. É ideal que o comprimido tenha dureza ideal, pois existe o risco de a força de compressão ser elevada, resultando em comprimidos não desagregáveis. Além disso, a dureza inadequada pode interferir na dissolução e no tempo de desintegração do comprimido. Apesar de ser um teste informativo, é necessário que a dureza esteja de acordo com o uso a que o comprimido é destinado (MOISÉS, 2006; PRISTA et al., 2013).

### 5.3 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE

Após a realização do ensaio de friabilidade, constatou-se que os comprimidos da amostra A apresentaram-se ao final do teste levemente lascados, diferentemente das amostras B e C que não tiveram nenhum tipo de alteração visível. Com base nos resultados obtidos (tabela 3), observa-se que as amostras B e C foram aprovadas no teste de friabilidade, tendo em vista que obtiveram uma perda em sua massa inferior ao limite de tolerância de  $\leq 1,5\%$ , amostra A, apesar de estar dentro do limite aceitável, apresentou alterações físicas e não pode ser considerada dentro dos parâmetros (ANVISA, 2022).

**Tabela 3** - Friabilidade das amostras de comprimidos de prednisolona 20 mg A, B e C. Os resultados foram descritos através da média de peso inicial e peso final (n=20) e CV (Coeficiente de variação) expresso em porcentagem (%).

	<b>Amostra A</b>	<b>Amostra B</b>	<b>Amostra C</b>
--	------------------	------------------	------------------

<b>Peso inicial (g)</b>	2,488	2,529	1,059
<b>Peso final (g)</b>	2,460	2,529	1,053
<b>CV (%)</b>	1,12	0	0,56

Fonte: Autores (2023).

Assim, o medicamento A foi o que demonstrou maior perda e o medicamento B foi o que teve menor porcentagem de perda ao final do teste.

Rufino et al. (2021) realizaram estudo semelhante, utilizando comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida 25 mg. No qual, a avaliação da friabilidade dos comprimidos testados foi aprovada, pois o limite de perda se manteve dentro do preconizado. O ensaio de friabilidade é importante para verificar a resistência dos comprimidos, pois a presença de rachaduras, lascas ou esfarelados podem causar má impressão aos pacientes podendo levar ao abandono do tratamento e consequências, o teor também pode ser comprometido com as perdas dos comprimidos (SANCHES; PEREIRA, 2017).

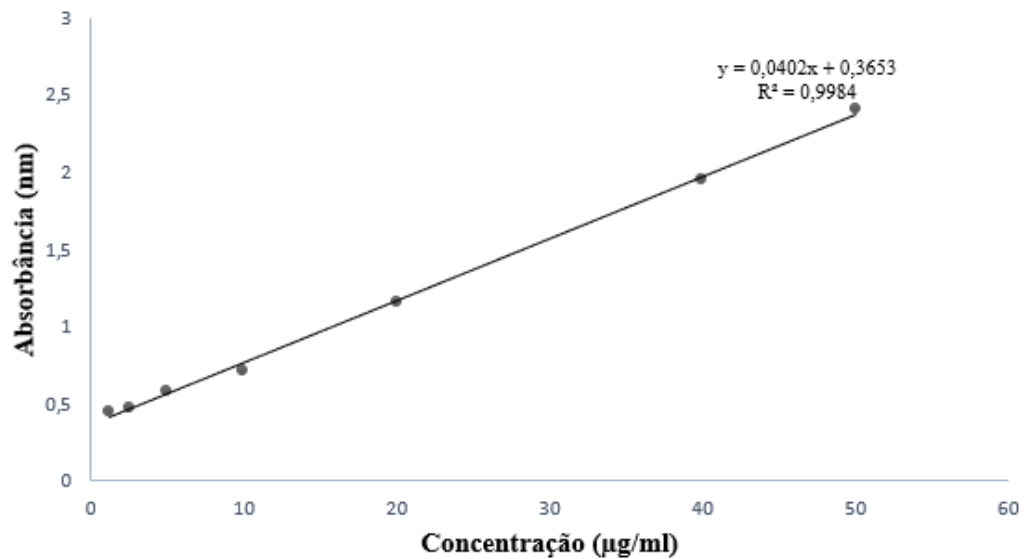
#### 5.4 DOSEAMENTO

Com os resultados obtidos nas leituras das soluções padrão, foi elaborado um gráfico da curva analítica (Figura 2), apresentando a correlação da absorbância em função da concentração do analito.

A equação encontrada ( $y = 0,0402 x + 0,3653$ ) possibilitou definir o  $R^2$ , que corresponde ao valor do coeficiente de determinação da regressão. Esse valor equivale ao percentual da variação total da absorbância (Y), explicado pela variação da concentração (X).

Como demonstrado na figura 2, o aumento da absorbância é proporcional ao aumento da concentração, para existir uma correlação linear entre a absorbância e concentração a Lei de Lambert-Beer determina que os valores de  $R^2$  estejam acima de 0,99 (0,9984). Sendo assim, existe uma correlação linear entre a absorbância e a concentração de prednisolona (RUFINO,2021).

**Figura 1** - Curva analítica para construção dos perfis de dissolução das amostras A, B e C de prednisolona 20 mg.



Fonte: Autores (2023).

## 5.5 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PREDNISOLONA NOS COMPRIMIDOS

Segundo a farmacopeia brasileira (ANVISA, 2022), é estabelecido que os comprimidos contendo o fármaco devem possuir como valores ideais de teores entre a faixa de 90 % - 110 %. Nesse sentido, são expressadas as análises de teores (tabela 4, tabela 5 e tabela 6) das amostras A, B e C.

**Tabela 4** - Teor de prednisolona presente nas amostras A, B e C de prednisolona 20 mg. O resultado foi descrito através da média dos valores massa do fármaco (mg) e o teor descrito em porcentagem (%).

Amostra	Média de massa do fármaco (mg)	Teor (%)
A	19,63	98,18
B	12,62	63,11
C	16,40	82,01

Fonte: Autores (2023).

As análises de teores determinam que apenas a amostra A foi considerada aprovada no ensaio, apresentando um teor dentro da faixa requerida (90 % - 110 %). A amostra A apresentou

o maior teor (98,18 %), enquanto, as amostras B e C não foram aprovadas, apresentando teores de 63,11 % e 82,01 % respectivamente (ANVISA, 2022).

## 5.6 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Comparando os resultados obtidos (tabelas 7, 8 e 9) observa que somente a amostra A obedece aos critérios instituídos na farmacopeia, diferentemente das amostras B e C. O ensaio de uniformidade de conteúdo indica a distribuição do fármaco no comprimido, alguns fatores físicos podem afetar a distribuição uniforme do fármaco, como a variação de peso, mistura ineficaz de pós, tempo de mistura insuficiente e a heterogeneidade de tamanho das partículas (TEIXEIRA et al., 2011).

**Tabela 5** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra A. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em porcentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação).

<b>Amostra A</b>	<b>Peso (mg)</b>	<b>Massa (mg)</b>	<b>UC (%)</b>
<b>Média</b>	0,494	19,63	98,18
<b>DP</b>	0,005	2,02	10,15
<b>DPR</b>	0,95	10,32	10,33
		<b>VA</b>	24,30

Fonte: Autores (2023).

**Tabela 6** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra B. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em porcentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação).

<b>Amostra B</b>	<b>Peso</b>	<b>Massa (mg)</b>	<b>UC (%)</b>
<b>Média</b>	0,500	12,58	63,11

<b>DP</b>	0,003	2,72	13,37
<b>DPR</b>	0,72	21,65	21,20
		<b>VA</b>	58,85

Fonte: Autores (2023).

**Tabela 7** - Determinação da uniformidade de doses unitárias, através da uniformidade de conteúdo da amostra C. Os valores foram expressos através da média de peso (mg), massa (mg) e UC (uniformidade de conteúdo) em percentagem (%), além do DP (desvio padrão), DPR (desvio padrão relativo) e VA (Valor de aceitação).

<b>Amostra C</b>	<b>Peso</b>	<b>Massa (mg)</b>	<b>UC (%)</b>
<b>Média</b>	0,226	16,39	82,01
<b>DP</b>	0,003	2,76	13,82
<b>DPR</b>	1,53	16,88	16,86
		<b>VA</b>	48,90

Fonte: Autores (2023).

Analisando as tabelas 7, 8 e 9, observa-se que nenhuma apresenta-se dentro do valor de aceitação (VA). A farmacopeia preconiza valores de aceitação para ensaios n=10 menor que L1 (L1=15,0). O ensaio de uniformidade de conteúdo determinou que nenhuma amostra estudada foi aprovada no teste. O mesmo ensaio foi realizado por Rufino e colaboradores (2021) e Pires et al. (2017) utilizando comprimidos de hidrocortisona 25 mg e de carvedilol genéricos e similares, respectivamente, apresentaram resultados satisfatórios de uniformidade de conteúdo apresentando-se dentro dos valores de aceitação estabelecido pela farmacopeia.

O ensaio de determinação da uniformidade de conteúdo, juntamente com o teste de teor, é importante para garantir a segurança do medicamento, uma vez que a concentração do fármaco presente estiver fora dos limites especificados, poderá trazer riscos ao paciente (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

## 5.7 TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO

A determinação do tempo de desintegração realizado nas amostras demonstrou significativa discrepância no tempo necessário para desintegrar a amostra A comparado ao tempo das amostras B e C. Segundo a farmacopeia brasileira (ANVISA, 2022) o tempo de desintegração indicado para comprimidos não revestidos é de no máximo 30 minutos, dessa forma as amostras B e C não cumpriram as exigências suficientes no teste realizado, diferentemente dos comprimidos da amostra A que respeitam os padrões da Farmacopeia brasileira.

**Tabela 8** - Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos de prednisolona 20 mg das amostras A, B e C. O resultado do tempo de desintegração da Amostra A foi descrito em segundos e das amostras B e C em horas.

<b>Tempo de desintegração</b>	<b>Amostra A (Segundos)</b>	<b>Amostra B (Horas)</b>	<b>Amostra C (Horas)</b>
	± 65 seg	> 2h	> 2h

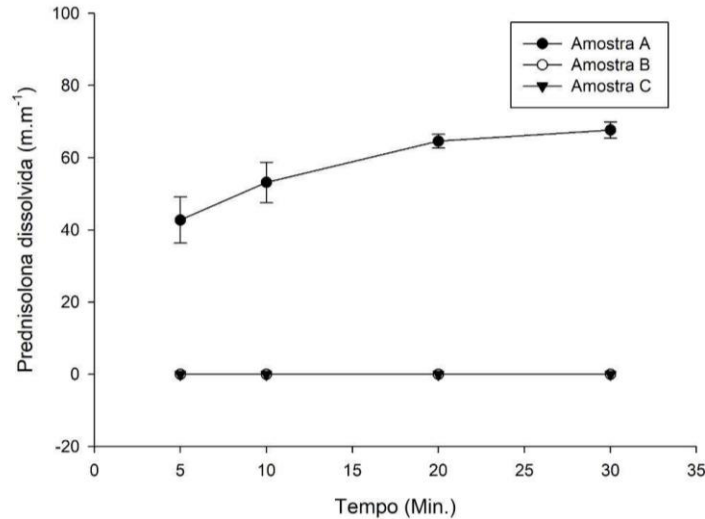
Fonte: Autores (2023).

O teste de desintegração de comprimidos consiste em uma importante etapa da avaliação de equivalência farmacêutica, uma vez que reflete diretamente na biodisponibilidade e na absorção do fármaco. Quando o fármaco possui desintegração ideal e é reduzido em fragmentos menores, ocorre o aumento da superfície de contato com o meio dissolutor, aumentando a absorção e a biodisponibilidade. Segundo a farmacopeia brasileira 6<sup>a</sup> ed. (ano) a desintegração de um comprimido não deve ultrapassar o tempo limite de 30 minutos. Os comprimidos que não estão de acordo com esse parâmetro, ou seja, não desintegram possuem o risco de serem eliminados da forma como foram ingeridos, não sendo capazes de exercer o efeito terapêutico desejado (MOISÉS, 2006; SANCHES; PEREIRA, 2017).

## 5.8 DISSOLUÇÃO *IN VITRO*

Após o ensaio realizado no dissolutor em meio água destilada, e posteriormente realizados os devidos cálculos a respeito da quantidade de fármaco liberada, ilustrada nos gráficos (figura 3), obtiveram-se os seguintes resultados.

**Figura 2** - Perfis de dissolução de prednisolona versus tempo, das amostras dos comprimidos A, B e C, avaliados em meio água destilada a 37°C e velocidade de agitação de 50 rpm. As barras representam os desvios-padrão.



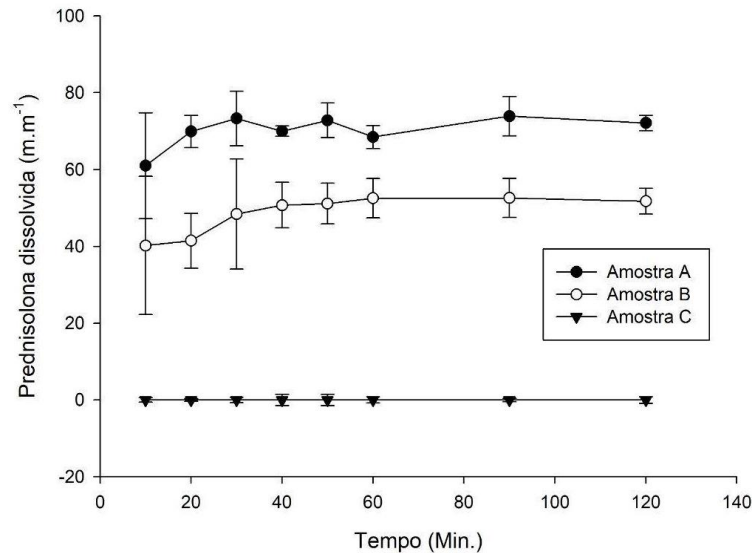
Fonte: Autores (2023).

Com base nos dados obtidos, observa-se que a amostra A apresentou dissolução em 67,66 % ( $\pm 2,25$ ), em contrapartida, as amostras B e C não tiveram prednisolona no período de 30 minutos. Nesse sentido, nenhuma amostra foi aprovada na dissolução em água destilada, uma vez que a farmacopeia brasileira preconiza liberação de no mínimo 80 % em 30 minutos.

A análise de variância obtida das amostras nos tempos de 5, 10, 20 e 30 demonstraram que C versus A e A versus B possuem valor de  $p < 0,001$ . Comparando as amostras C versus B, observou-se valor de  $p < 0,05$ . A diferença significativa é justificada pela quantidade de fármaco liberada na dissolução, onde apenas a amostra A apresentou liberação em meio à água destilada.

Considerando a ausência de liberação das amostras B e C em água destilada no tempo de 30 minutos e o tempo de desintegração de ambas as amostras ser superior a 2 horas de ensaio, foi realizado um ensaio no dissolutor em meio ácido clorídrico por 120 minutos, com o objetivo de avaliar como as amostras de comprimidos reagiriam em um espaço de tempo superior, obteve-se os seguintes resultados (figura 4) do perfil de dissolução das amostras A, B e C em meio ácido.

**Figura 3** - Perfis de dissolução de prednisolona versus tempo, das amostras dos comprimidos A, B e C avaliados em meio ácido clorídrico pH 1,2 ( $\pm 0,1$ ), a 37°C e velocidade de agitação 50 rpm. As barras representam os desvios-padrão.



Fonte: Autores (2023)

No meio de dissolução com pH ácido constata-se que a amostra A apresentou inicialmente em 10 minutos dissolução de aproximadamente 60,98% ( $\pm 13,79$  %) e a amostra B demonstrou dissolução inferior a amostra A apresentando no tempo de 10 minutos dissolução em 40,2 % ( $p < 0,01$ ). A amostra C, quando comparada às amostras A e B ( $p < 0,001$ ) não apresentou liberação de fármaco ao final dos 10 minutos.

Em 30 minutos de ensaio, tempo preconizado pela farmacopeia para dissolução do fármaco, o medicamento A atingiu a concentração de 73,29 % de prednisolona dissolvida e o B 48,4 % de dissolução ( $p < 0,01$ ). A amostra C, quando comparada às amostras A e B ( $p < 0,001$ ) não apresentou liberação de fármaco ao final dos 30 minutos.

O tempo de desintegração pode ser correlacionado com o tempo de dissolução dos comprimidos, ou seja, os fármacos com maior tempo de desintegração apresentaram uma dissolução retardada da prednisolona, enquanto a amostra A que obteve o menor tempo de desintegração apresentou a maior dissolução da prednisolona nas condições testadas.

No tempo de duas horas, os comprimidos das amostras A e B apresentaram 72,13 e 51,70 % de dissolução respectivamente. A amostra C em meio ácido clorídrico, assim como na dissolução em água, não apresentou liberação do fármaco durante o ensaio mesmo com o período estendido de 120 minutos, mantendo-se praticamente íntegra ao final do período de

teste estipulado esse fato pode estar associado à presença de um revestimento identificado durante a análise que recobre o comprimido e não possui descrição na bula do medicamento.

Considerando a farmacopeia brasileira, um medicamento é considerado aprovado quando possui no mínimo 80 % de liberação em 30 minutos, ou seja, neste ensaio nenhuma das amostras foi aprovada em ambos os meios de dissolução testados.

Nas condições testadas no tempo de 120 minutos, a prednisolona foi dissolvida em 72,13 % na amostra A, enquanto que na amostra B, foi dissolvida em 51,76 % ( $p < 0,01$ ). A amostra C, quando comparada às amostras A e B ( $p < 0,001$ ) não apresentou liberação de fármaco ao final dos 120 minutos.

Demonstrando que na comparação estatística as amostras não são consideradas semelhantes. As comparações das amostras A e B são menos significativas quando comparadas a C, pois as mesmas apresentaram um grau de liberação em meio à ácido, diferente da amostra C que não apresentou liberação do fármaco.

A % ED (tabela 9) foi calculada a partir dos resultados obtidos nas dissoluções tanto em meio água destilada quanto em meio ácido.

**Tabela 9** - Resultado do cálculo de eficácia de dissolução (ED), utilizando a equação proposta por Khan e Rhodes, das amostras A, B e C de prednisolona 20 mg em meio água destilada e meio ácido. Os resultados foram expressos em porcentagem (%).

	<b>Amostra A</b>	<b>Amostra B</b>	<b>Amostra C</b>
<b>ED em meio água destilada (%)</b>	66,27	0	0
<b>ED em meio ácido (%)</b>	71,21	50,21	0

Fonte: Autores (2023).

As amostras A e B apresentaram diferença na eficácia quando testadas em meios de dissolução distintos, sendo mais eficazes no meio ácido. Entretanto, a amostra C, não teve eficiência de dissolução em nenhum dos meios propostos.

O cálculo de % ED é um parâmetro que está associado com a quantidade mais próxima da real de fármaco que se encontra dissolvida no meio escolhido, resultando em um melhor prognóstico dos possíveis resultados *in vivo* (SERRA; STORPIRTIS, 2007).

Caixeta e colaboradores (2005) realizaram um estudo semelhante avaliando o perfil de dissolução de diferentes excipientes em cápsulas duras magistrais contendo prednisolona. Para

o ensaio de dissolução foi utilizado o aparato nº 2, temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , velocidade de agitação igual a 50 rpm e volume de 900 ml do meio água 95% + etanol 5%. O ensaio foi realizado em 30 minutos sendo coletadas amostras a cada 5 minutos. Neste estudo foi possível concluir que os excipientes, podem alterar de modo significativo a liberação do fármaco, favorecendo ou prejudicando sua absorção.

Souza (2009), realizou um estudo semelhante. O autor avaliou a influência da matéria-prima prednisona, oriunda de diferentes fabricantes, no perfil de dissolução de comprimidos de prednisona 20 mg. Para esse estudo foram selecionados dois fabricantes diferentes de origem alemã e um de origem chinesa. A matéria-prima prednisona de origem chinesa foi identificada como prednisona A, as matéria-prima dos dois fabricantes alemães foram identificadas como prednisona B e prednisona C. O perfil de dissolução dos medicamentos Prednisona A, B, C, e do medicamento referência foi realizado segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, em meio água destilada. Alíquotas de 10 mL foram retiradas em 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Inicialmente (5 minutos), o medicamento de referência apresentou liberação de 34,54 %, enquanto que as amostras A, B e C, liberaram 70,01, 75,24 e 72,16 %, respectivamente. Ao final do ensaio (30 minutos), o fármaco referência liberou cerca de 100,5 %, diferente das amostras A, B e C que liberaram, respectivamente, 90,77, 92,49 e 91,64 % de prednisona no meio. Dessa forma, o autor do estudo concluiu que os perfis de dissolução foram semelhantes, mostrando que os três produtos são equivalentes farmacêuticos.

O ensaio de dissolução tem o objetivo de demonstrar se o medicamento atende às exigências constantes da monografia do medicamento para comprimidos e cápsulas e outras formas farmacêuticas. Com base nos resultados obtidos *in vitro*, se estima a capacidade de um produto sólido liberar seu princípio ativo no organismo, ser absorvido e produzir o efeito terapêutico esperado. No ensaio de dissolução a formulação, granulação e compressão podem afetar (SOUZA, 2009).

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo, permitem concluir que dentre as três amostras (A, B e C), a amostra A apresentou variação de peso médio dentro da faixa de variação aceitável (5 %), a amostra B apresentou incongruência com seu peso médio apresentado e o peso especificado na bula do medicamento. Entretanto, o peso médio dos comprimidos pesados, apresentam-se dentro da faixa de variação aceitável. A amostra C apresentou variação de peso médio superior ao aceitável de ( $\pm 7,5$  %) para comprimidos que possuem de 80 a 250 mg. Levando em consideração a variação aceitável, são aprovadas apenas as amostras A e B.

Quanto à resistência mecânica, as amostras apresentaram média de dureza entre 31 a 40,55 N.

A friabilidade apresentou maior coeficiente de variação na amostra A, a amostra B não apresentou perda ao final do ensaio e a amostra C apresentou perda menor de massa quando comparada a amostra A, sendo assim, todas as amostras apresentaram resultados favoráveis.

O teor das amostras foi quantificado e apenas a amostra A apresentou-se dentro da faixa requerida pela Farmacopeia, sendo a única amostra aprovada no ensaio. As amostras B e C apresentaram-se abaixo da faixa e foram reprovadas.

O ensaio de desintegração determinou que os comprimidos da amostra A desintegram-se em menor tempo comparados aos comprimidos das amostras B e C, que necessitam de tempo superior ao estipulado pela legislação, logo apenas a amostra A foi aprovada.

A dissolução em 30 minutos das amostras em meio à água destilada evidenciou que houve liberação do fármaco apenas da amostra A, porém, a mesma não atingiu valor mínimo de liberação preconizada pela Farmacopeia. As amostras B e C não apresentaram liberação de fármaco ao final do ensaio, sendo que todas as amostras foram reprovadas no teste também. Após a dissolução em água destilada, foi realizado em meio ácido clorídrico de pH  $1,2 \pm 0,1$  por 120 minutos, onde a amostra A apresentou a maior liberação de fármaco, comparada às amostras B e C, a amostra B apresentou liberação em meio ácido, diferente do meio água destilada, porém não atingiu valor requerido. A amostra C não apresentou liberação de fármaco em ambos os meios testados.

Dentre as possíveis hipóteses geradas no estudo, foi aceita a hipótese alternativa (H1), na qual as amostras não possuem equivalência farmacêutica e estatisticamente são significativamente diferentes entre si.

O estudo em questão evidencia a importância dos testes de controle de qualidade e equivalência farmacêutica, tendo em vista que os resultados observados demonstram

discordância com as normas preconizadas na farmacopeia brasileira, ratificando a significância de estudos nesse sentido. O papel do farmacêutico na indústria farmacêutica é garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos produzidos para uso humano e veterinário.

## REFERÊNCIAS

ANTI, S. M. A; GIORGI, R. D. N; CHAHADE, W. H. Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides. **Einstein**, s/l, n. 6, p. 159-165, 2008.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010.

ANVISA. Prednisolona: Comprimidos. Responsável técnico Luiz Donaduzzi. Paraná: Prati Donaduzzi, 2021. Bula de remédio.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2022.

BAVARESCO, L; BERNARDI, A; BATTASTINI, A. Glicocorticoides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, [s. l.], v. 17, n. 7/9, p. 58-60, 2005.

BRASIL. **Decreto nº 467, de 13 de fevereiro de 1969**. Dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. Brasil, 1969.

BRASIL. **Resolução-RE nº 310, de 1º de setembro de 2004**. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Brasília DF: Anvisa, Ministério da Saúde. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0310\\_01\\_09\\_2004.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0310_01_09_2004.html). Acesso em 10 de maio de 2022.

BRASIL. **Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, DF: palácio do Planalto, 2010. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031\\_11\\_08\\_2010.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html). Acesso em: 10 de maio de 2022.

BRASIL. **Ministério da Agricultura e Pecuária (Mapa)**. Atribuições, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/aceso-a-informacao/institucional/o-ministerio/atribuicoes>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2023.

BRASIL. **Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012**. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento estabelecerá mecanismos que assegurem ampla comunicação, divulgação de informações e educação sobre medicamentos genéricos de uso veterinário. Brasília, DF: palácio do Planalto, 2012. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2012/lei/L12689.htm#:~:text=O%20Ministério%20da%20Agricultura%2C%20Pecuária%20e%20Abastecimento%20estabelecerá%20mecanismos%20que,medicamentos%20genéricos%20de%20uso%20veterinário](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/L12689.htm#:~:text=O%20Ministério%20da%20Agricultura%2C%20Pecuária%20e%20Abastecimento%20estabelecerá%20mecanismos%20que,medicamentos%20genéricos%20de%20uso%20veterinário). Acesso em 10 de maio de 2022.

BRASIL. **Decreto nº11.050, de 26 de abril de 2022**. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Brasília, DF: palácio do Planalto, 2022. Disponível

em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2019-2022/2022/Decreto/D11050.htm#art1](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2022/Decreto/D11050.htm#art1). Acesso em: 10 de maio de 2022.

BEZERRA, T; FILHO, N; SOLER, O. Marcos regulatórios e a atuação do farmacêutico no mercado de medicamentos veterinários para animais de companhia: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 4, 2022.

BIANCHIN, M. D.; BLATT, C. R.; SOARES, A. S. S.; KULKAMP-GUERREIRO, I. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BISPO, L; GASPAROTTO, A. Um estudo sobre as boas práticas de fabricação na indústria de medicamentos veterinários. **Interface Tecnológica**, [s. l.], p. 111-122, 2017.

CAIXETA, E. V. ; RIBAS , P; ATTUX , M ; PASCOA , H; ZAMPIERI , A.T. C.; DINIZ , D G. A. ; LIMA , E. M In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 2., 2005, Goiânia. **Anais eletrônicos do XIII Seminário de Iniciação Científica**, Goiânia, 2005. n.p.

COELHO, A. L. **Desenvolvimento de procedimento de derivatização fotoquímica para dois glicocorticóides sintéticos (prednisolona e triancinolona acetonido) visando à análise espectrofluorimétrica de formulações farmacêuticas**. 2004. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica, Rio de Janeiro, 2004.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparacion of dissolution profiles. **Eur J Pharm Sci**, [s. l.], n. 13, p. 123-133, 2001.

FERGUSON, D; HOENIG, M. Glicocorticóides, Mineralocorticóides e Inibidores da Síntese de Esteróides. In: ADAMS, H. Richard. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. p. 542-561, 2013.

FORESTI, Gabriela Ribas. **Enrofloxacino: desenvolvimento de métodos analíticos e perfil de dissolução baseado em dados in vivo**. 121 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, 2015.

FLORIANO, T. S.; OLIVEIRA, Y. S.; OLIVEIRA, C. L. C. G. Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ibuprofeno Comercializados em Fortaleza. **Ensaio e Ciências**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 299-307, 2022.

GADEYNE, C; LITTLE, P; KING, V.L; EDWARDS, N; DAVIS, K; STEGEMANN, M. R.. Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. **Veterinary Dermatology**, [s. l.], n. 25, p. 512-519, 2014.

GRUBERT, L. O que é a cromatografia líquida de alta eficiência? [S. l.], 2018. Disponível em: <https://freitag.com.br/blog/o-que-e-a-cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia/>. Acesso em: 10 maio 2022.

HANSON-RESEARCH-CORPORATION. Dissolution: **Past, Present & Future**. 2. ed. Chatsworth: Hanson Research, 1996. p.2-12.

HEINZEN, C. L.; MIRANDA, N.; J., HOSCHEID. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1-14, 2020.

KHAN, K. A; RHODES, C.T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. **Pharm Acta Helv**, [s. l.], n. 47, p. 594-607, 1972.

LAMOLHA, M. A; RODRIGUES, A. C. P; SILVA, B. C; GRANATA, F. C; PODAVIN, G. S; LIMA, J. C. O. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 17-21, 2012.

LANNA E. G; LEÃO, G. R; SIQUEIRA, R. A; SOARES, A. F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da Faminas**. 2013; 9(3): 12-22.

LONGO, B. P. **Avaliação dos efeitos metabólicos, da qualidade de vida e da redução do prurido em cães com dermatite atópica tratados com prednisolona e oclacitinibe**. 2019. Dissertação (Mestrado) - Universidade Santo Amaro, S/l, 2019.

LONGUI, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, n. 5, p. 163-171, 2007.

LOURENÇO, J. V; SILVA, J. P. C; SOUSA, A. K. M; FERNANDES, F. P. Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 6, p. 118-129, 2019.

MANADAS, R; PINA, M. E; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MOISÉS, Ricardo P. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos & Medicamentos**, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Carta de Serviços ao Cidadão: Produtos Veterinários**. [S. l.], 2014.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Proseftur**. Registro no MAPA. Proseftur, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.proseftur.com.br/registro-no-mapa/>. Acesso em: 7 fev. 2023.

PANORAMA FARMACÊUTICO. Panorama Farmacêutico lança portal especializado no mercado pet: Potencial do mercado. **Panorama Farmacêutico**, [s. l.], 12 mar. 2022. Disponível em: <https://panoramafarmacutico.com.br/panorama-farmacutico-lanca-portal->



Vinculados à Vigilância Sanitária.) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, [S. l.], 2009.

STORPIRTIS, S; GONÇALVES, J. E; CHIANN, C; GAI, M. N. **Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica.** [S. l.]: Guanabara Koogan, 2009.

STRASBURG, J.; SILVA, A. T.; BRABO, G. R.; BERRO, L. F.; SILVA, F. E. B. Avaliação da qualidade de comprimidos de enrofloxacino comercializados na cidade de Uruguaiana-RS. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 9, n. 2, 2017.

TEIXEIRA, E. M.; TAVARES, M. S. S.; OLIVEIRA, N. K. L.; SOUSA, R. L. **Análise de captopril cápsulas comercializadas em farmácias magistrais.** Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2011.

THO, J. S; ROMÃO, F. G; ALMEIDA, B. F. M; FLORIANO, B. P. Avaliação dos efeitos da terapia com prednisona em cães com dermatopatia. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, SP, v. 35, n. 3, p. 122-126, 2019.

TORRES, R. C; INSUELA, D. B. R; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticóides. **Corpus et Scientia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 36-51, 2007.

VOGLER, M; GRATIERI, T; GELFUSO, G. M; FILHO, M. S. S. C. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. **Visa em debate, sociedade, ciência e tecnologia**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 34-41, 2017.