

MEDICAMENTO GENÉRICO E REFERÊNCIA DE MESILATO DE IMATINIBE 400MG: ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL ESPECTROSCÓPICO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO COMPRIMIDO REVESTIDO

Palavras-Chave: mesilato de imatinibe, polimorfismo, dissolução e cromatografia.

Autores(as):

Larissa Machado Rodrigues, FCF - UNICAMP

Dra. Gabriela Trindade de Souza e Silva, FCF - UNICAMP

Prof. Dr. Paulo César Pires Rosa, FCF - UNICAMP

1. INTRODUÇÃO

Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer) para cada ano do triênio de 2023 a 2025, o número estimado de casos novos de leucemia para o Brasil, foi de 11.540 casos, sendo a décima neoplasia mais frequente, e caracteriza-se principalmente pelo acúmulo de células malignas na medula óssea, que podem afetar tanto a linhagem de células mieloides quanto linfoides, comprometendo a produção normal de células sanguíneas (1).

Entre os subtipos, destaca-se a leucemia mieloide crônica (LMC), cerca de 90 a 95% dos casos está associado ao cromossomo Philadelphia positivo (Ph+), resultante da translocação entre os braços dos cromossomos 9 na banda q34, e 22 na banda q11, a qual origina o gene de fusão BCR-ABL1 (2).

O oncogene BCR-ABL, é o resultado da aposição da porção dos genes c-abl (cromossomo 9) e bcr (cromossomo 22), sendo responsável pela síntese das proteínas p190, p210 e p230, tais quais tirosinoquinase, associadas à proliferação celular e inibição da apoptose, favorecendo a expansão clonal de células mieloides (2-3). O tratamento de escolha para pacientes com LMC Ph+, leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph+) e tumores estromais gastrointestinais metastáticos (GIST) é a terapia-alvo com Mesilato de Imatinibe (4).

O Mesilato de Imatinibe (MI) é o sal do insumo farmacêutico ativo (IFA) Imatinibe, fármaco classificado como inibidor de tirosinoquinase (ITQ). De acordo com a bula do medicamento de referência do ano de 2025, o fármaco apresenta inibição sobre a proteína BCR-ABL, uma tirosinaquinase anormal, cuja atividade constitutiva está relacionada à proliferação de células leucêmicas (4). Do ponto de vista farmacocinético, apresenta biodisponibilidade média de 98%, e tempo de meia-vida plasmática de 18 h. Embora o Imatinibe na forma de base tenha comportamento insolúvel em água (solubilidade 0,001 g/mL), sua formulação como sal, Mesilato de Imatinibe (**Figura 1**) é solúvel em água em solução de pH < 5,5, e apresenta pKa = 13,45 (ácido fraco) (5).

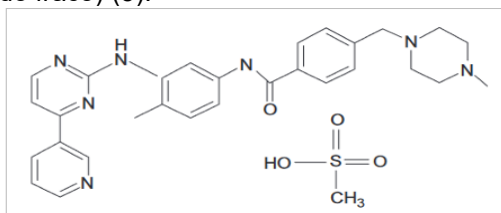


Figura 1: Fórmula estrutural da molécula do Mesilato de Imatinibe (5).

O polimorfismo farmacêutico refere-se a diferentes arranjos cristalinos de uma mesma substância química no estado sólido, podendo ser conformacional ou de empacotamento (5-6). Para o Mesilato de Imatinibe, há dois polimorfos relatados na literatura, na forma α -polimórfica e β -polimórfica devido a flexibilidade conformacional (7-8). O reconhecimento desse tipo de polimorfismo é relevante tanto sobre o aspecto farmacotécnico, devido às discrepâncias no comportamento higroscópico, quanto sobre o aspecto biofarmacêutico, por impactar o tempo de dissolução do medicamento, critério que *in vitro* correlaciona com o perfil de absorção *in vivo* do fármaco.

O medicamento de referência, apresenta a forma β cristalina, mais estável termodinâmica em temperaturas inferiores a 140°C e menos higroscópica que a forma α cristalina (8-11), já os medicamentos genéricos e similares presentes no mercado, não dispõem de documento oficial informando quais as formas polimórficas estão presentes nos genéricos brasileiros (sendo α ou β).

Esta informação é relevante pois o processamento durante a obtenção da forma farmacêutica pode interferir no arranjo cristalino do fármaco que está sendo veiculado. Alguns testes de parâmetros farmacotécnicos e farmacodinâmicos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration* (FDA) são obrigatórios para assegurar ao paciente o direito de receber um medicamento genérico seguro, com qualidade e eficácia, entres os testes, estão: equivalência farmacêutica, perfil de dissolução, e identificação de polimorfos na estrutura cristalina do fármaco (12-13).

A caracterização dos polimorfos é essencial para garantir a qualidade terapêutica dos medicamentos. Entre as técnicas empregadas para a caracterização, a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), avalia a absorção de radiação infravermelha por ligações químicas presentes na amostra. Na presença de um emissor de energia, no caso à luz infravermelha, ocorrem vibrações e rotações moleculares específicas, como alongamentos e deformações angulares. Cada tipo de ligação química absorve a radiação em uma faixa característica de frequência, permitindo a identificação de grupos funcionais e a diferenciação estrutural de compostos para identificar diferenças estruturais entre as formas cristalinas (12,14).

O teste de dissolução, por sua vez, avalia o desempenho *in vitro* do fármaco, que está diretamente relacionado à morfologia dos cristais formados durante a síntese do IFA. A organização das faces cristalinas influencia a área de superfície e, conseqüentemente, a taxa de dissolução e biodisponibilidade (6,14–15). Assim, projeta-se o comportamento das formas cristalinas nos padrões de biodisponibilidade do IFA, para isso realiza-se o teste de dissolução, enquanto a quantificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) permite mensurar a concentração do princípio ativo em diferentes condições (14-15). Os testes físico-químicos, como peso médio e medidas de volume, verificam a uniformidade dos comprimidos seguindo critérios da ANVISA (12).

Apesar do amplo uso do MI na LMC Ph+, não há, até o momento, uma monografia oficial na Farmacopeia Brasileira (12). Essa lacuna compromete a padronização de métodos analíticos no contexto nacional. Em contrapartida, o composto está presente na United States Pharmacopeia (USP–NF), a qual estabelece critérios analíticos e padrões para sua identificação e quantificação. Diante dessa ausência normativa no Brasil, torna-se fundamental o desenvolvimento de estudos que promovam a caracterização físico-química do mesilato de imatinibe comercializado, de modo a assegurar sua qualidade, eficácia e segurança terapêutica. Nesse contexto, a análise das formas polimórficas do fármaco, e parâmetros como teor e dissolução, são de grande relevância. Portanto, o objetivo do presente trabalho visa avaliar e comparar amostras dos medicamentos genérico e referência contendo Mesilato de Imatinibe, comercializados no mercado nacional para caracterizar os polimorfos α e β , correlacionando seus perfis espectroscópicos, dissolutivos de modo a contribuir para o entendimento da influência do polimorfismo na qualidade e desempenho do medicamento.

2. METODOLOGIA:

Neste estudo, foram analisadas amostras de medicamento genérico e referência contendo Imatinibe de 400mg comprimidos revestidos, fornecidas pelo Hemocentro da Unicamp, sem conflito de interesse. As análises compreenderam em:

Caracterização espectroscópica por espectroscopia de infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

- A análise foi conduzida em espectrofotômetro *Agilent Technologies*, com acessório de Refletância Total Atenuada (ATR), na faixa de 400-4000 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras por amostra (9,12) comparando-se o comprimido triturado com o padrão;

Aspecto dos comprimidos - Para a determinação do peso médio e desvio padrão relativo (DPR), realizou-se com três comprimidos por grupo, pesados em balança analítica calibrada e as dimensões foram medidas com o auxílio de um paquímetro digital (MTX®) (12).

Perfil de dissolução comparativo – O ensaio de dissolução foi conduzido em dissolutor da marca ETHIK 299/06. Conforme os critérios estabelecidos pela FDA para o Mesilato de Imatinibe: volume do meio 1000 mL de HCl 0,1 N a 37 °C, aparato USP II (pás), rotação de 50 rpm e coleta nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 minutos e 35 minutos (200 rpm, “infinity”) para fins de controle. Foram utilizadas três cubas para cada grupo, com volume de coleta de 5 mL (sem reposição de meio), filtradas previamente em membranas de 0,45 μm . Também foi observada a especificação para o comprimido estabelecido pelo FDA a dissolução mínima de 85% em até 30 min (17).

A quantificação da alíquota coletada foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado ao detector UV-VIS (CLAE-UV/VIS) com posterior diluição de 16 vezes a concentração inicial com fase móvel, composta pelas soluções A e B na proporção 450:550 (v/v). A fase A consistiu em tampão de monofosfato de sódio ajustado para pH 8, enquanto a fase B foi preparada com 450 mL de acetonitrila e 550 mL de metanol.). O comprimento de onda foi fixado em 265 nm, em modo de eluição isocrático, com a coluna Luna C18 (150 \times 4,6 mm \times 5 μm), vazão de 0,8 mL/min, injeção de 10 μL tempo total de corrida de 15 minutos. Foi realizada uma curva de calibração no intervalo de concentração 5,0 a 75,0 $\mu\text{g/mL}$, permitindo quantificar o fármaco liberado ao longo do ensaio. (16).

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1 CARACTERIZAÇÃO POR ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Os espectros obtidos foram tratados no software *OMNIC* para a determinação das bandas características. A seguir são apresentadas, respectivamente, as figuras com as imagens dos espectros de IV da amostra medicamento genérico, referência e IFA. Segunda a literatura o Mesilato de Imatinibe (MI) apresenta vibrações por alongamentos nas seguintes

ligações atômicas: N-H, C=O, C=C (aromática), C=N, C N, C-O, C-H (aromática), sendo possível reconhecê-las nas amostras analisadas (7) (10-11) (18).

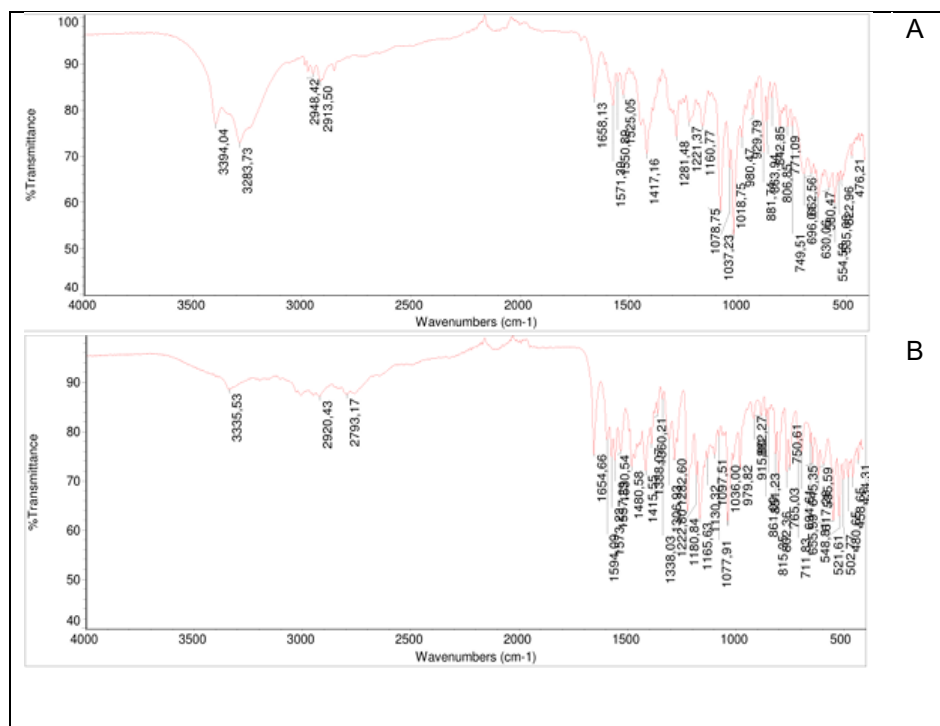


Figura 2: (A) Espectro de IV do medicamento genérico de Mesilato de Imatinibe. (B) Espectro de IV do medicamento referência de Mesilato de Imatinibe.

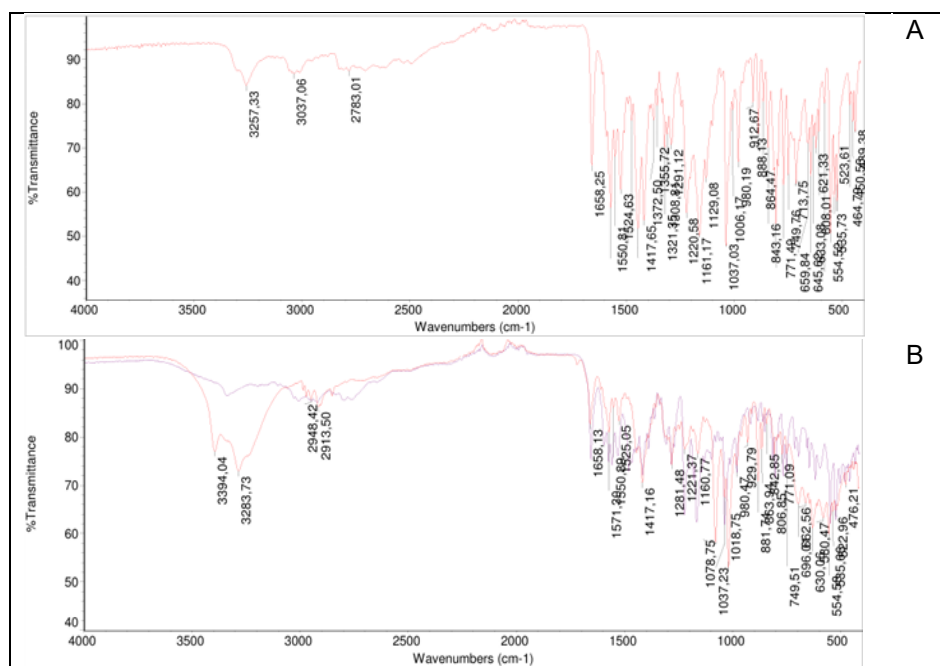


Figura 3: (A) Espectro de IV da amostra padrão do insumo farmacêutico ativo (IFA). (B) Comparativo do Espectro de IV entre referência e genérico de Mesilato de Imatinibe.

Na **Figura 2A** e **Figura 3A**, observam-se dois picos na região da ligação N-H, além da semelhança entre os espectros obtidos. Com base nessa análise, pode-se inferir que a amostra padrão IFA e amostra genérico de Mesilato de Imatinibe apresentam o mesmo tipo polimórfico, diferente na referência, como mostrado na **Figura 3B**. No entanto, para uma determinação precisa do polimorfo é preciso outros métodos para afirmar qual definição do polimorfo α ou β como DRx, que serão analisados mais para frente.

3.2 ASPECTOS DOS COMPRIMIDOS

Nos testes físicos dos comprimidos foram feitos os testes de descrição (aspecto e dimensões) e peso médio (**Tabela 1**). Conforme estabelece a Farmacopeia Brasileira, comprimidos com peso unitário ≥ 250 mg, no caso Mesilato de Imatinibe com 400mg devem apresentar variação de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, parâmetro este aplicado em nossas amostras (12).

	Referência	Genérico
Descrição	Comprimido revestido	Comprimido revestido
Dimensões (mm)	Altura:7,02 Largura:7,21 Comprimento:18,18	Altura:8,41 Largura:10,29 Comprimento:22,29
Determinação de Peso (mg)	Máximo:771,8 Mínimo:770,5 Média:770,9 DPR (%): 0,1	Máximo:1554,7 Mínimo:1543 Média: 1548,3 DPR (%): 0,4

Tabela 1: Resultados para os testes de descrição, dimensões e determinação de peso realizados para os comprimidos de Mesilato de imatinibe 400 mg.

Apesar do medicamento ter a mesma quantidade de princípio ativo, há diferenças significativas quanto ao peso total, evidencia-se no tamanho dos comprimidos (**Figura 4**), devido aos excipientes usados. Enquanto o medicamento de referência em sua bula tem descrito os excipientes como: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, estearato de magnésio e dióxido de silício, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, macrogol, talco e hipromelose. O medicamento genérico tem em sua formulação: manitol, celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearil fumarato de sódio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo. Sendo o manitol, povidona, estearil fumarato de sódio, compostos não presentes no de referência. Apesar da diferença de peso total, e da pequena amostra tomada os medicamentos se encontram dentro das diretrizes da Farmacopeia de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio (4,12).



Figura 4: Genérico Mesilato de Imatinibe à esquerda e referência à direita. **Fonte:** O autor.

3.3 PERFIL DE DISSILUÇÃO COMPARATIVO

A curva analítica realizada para a estimativa da concentração de MI dissolvido durante o ensaio de dissolução apresentou $R^2 > 0,99$, indicando uma resposta linear, e desvio padrão relativo $< 5\%$ entre as replicatas, viabilizando o uso desta técnica analítica na quantificação da dissolução. Constatou-se também que a classificação do genérico como, dissolução rápida (dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 30 minutos) (**Tabela 3**) enquanto da referência como dissolução muito rápida (dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos) (**Tabela 2**). Mediante o observado foi calculado o valor de F2 (fator de semelhança), conforme a legislação sanitária, e o resultado obtido foi de 43,66 (12). O valor abaixo de 50 %, indica a não semelhança dos perfis de dissolução, conforme o preconizado na RDC n° 31/2010 e 749/2022 (19-20). Os resultados aqui observados são preliminares, para a confirmação do comportamento observado, seriam necessários 12 cubas e comprimidos com a devida repetição caso o comportamento se confirmasse. Apesar da fragilidade encontrada, o observado pode estar relacionado ao polimorfismo identificado na análise de FTIR. O polimorfo α é descrito como metaestável e higroscópico, inclusive, inicialmente considerado como inapropriado para preparações farmacêuticas, reservando um alerta à mistura medicamentos analisados (7), ou também pelo motivo dos excipientes essa diferença, já que a presença do estearato de magnésio pode responder pelo comportamento no ensaio da dissolução, utilizado como lubrificante para a produção do comprimido (19). Tal interferência, inclusive pode alterar a classificação das amostras em dissolução muito rápida ou dissolução rápida, conforme a legislação sanitária.

Medicamento referência: % Dissolvida do fármaco						Medicamento genérico: % Dissolvida do fármaco					
Tempo (minutos)	5	10	15	20	30	Tempo (minutos)	5	10	15	20	30
Volume Cuba (mL)	1000	1000	1000	1000	1000	Volume Cuba (mL)	1000	1000	1000	1000	1000
# 1	43,40	103,50	114,50	108,10	117,50	# 1	14,40	25,60	49,00	84,90	103,40
# 2	46,81	91,00	104,20	104,20	106,90	# 2	10,90	24,00	33,00	44,20	78,10
# 3	54,70	97,50	108,50	106,20	104,20	# 3	12,20	18,60	33,80	50,60	94,50
Média	48,30	97,33	109,07	106,17	109,53	Média	12,50	22,73	38,60	59,90	92,00
RSD%	12,00	6,42	4,74	1,84	6,42	RSD%	14,15	16,13	23,36	36,54	13,95

Tabela 2: Valores de Q% do medicamento referência.

Tabela 3: Valores de Q% do medicamento genérico.

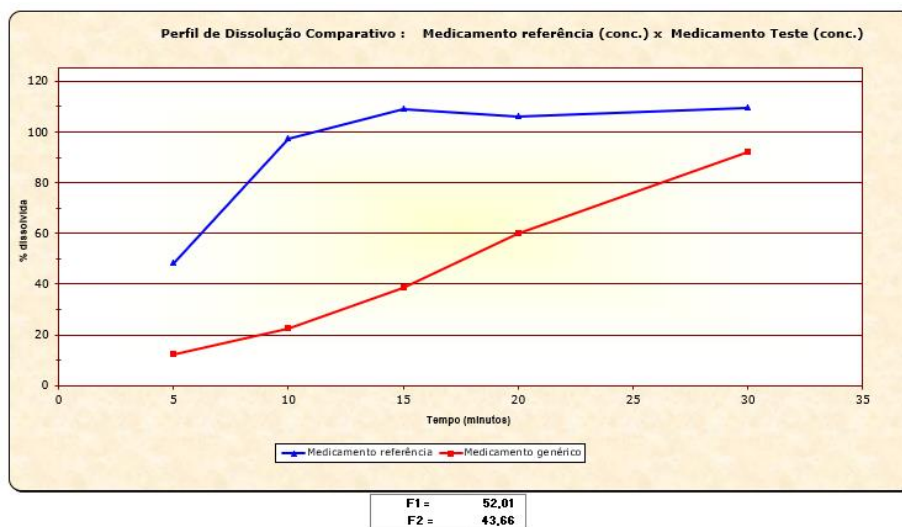


Gráfico 1: Curvas de dissolução e fatores de diferença e semelhança entre os medicamentos.

4. CONCLUSÕES:

O estudo comparou medicamentos genérico e referência de mesilato de imatinibe 400 mg na forma de comprimido revestido. Na avaliação do FTIR foi possível observar diferenças em algumas bandas, sugerindo a presença de polimorfos distintos nos medicamentos (α no genérico e β na referência). Comparando-se as informações descritas nas bulas foi possível notar grande diferença nos excipientes utilizados nas formulações estudadas, indicando a necessidade de um estudo em maior amostragem dos medicamentos presentes no mercado brasileiro. Sobre os testes qualitativos, apesar de ambos atenderem aos critérios de determinação de peso, nota-se que o medicamento genérico apresenta maiores dimensões, o que pode comprometer a adesão ao tratamento daqueles pacientes que possuem dificuldades na deglutição. Em relação aos resultados preliminares do teste de dissolução, os comprimidos apresentaram perfis diferentes ($f_2 < 50$), tal discrepância, pode ser atribuída à composição excipiente-polimorfo.

Embora indique divergência entre os perfis de dissolução, a limitação amostral do presente estudo impossibilita conclusões definitivas. Ainda assim, os testes físico-químicos realizados foram essenciais para levantar hipóteses iniciais sobre possíveis diferenças entre os produtos, servindo como base preliminar para futuras investigações. Dessa forma, reforça-se a relevância de ensaios *in vitro* bem conduzidos, e quando necessário, estudos adicionais de equivalência ou bioequivalência, especialmente quando se busca garantir a segurança terapêutica e a intercambialidade dos medicamentos.

5. BIBLIOGRAFIA

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), v. I, 2022, p. 49-50. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2025.
2. HEHLMANN, R. *et al.* Chronic Myeloid Leukemia. **The Lancet**, Londres, v. 370, p. 342-350, jul 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673607611659>>. Acesso em: 25 jul. 2025.
3. HOCHHAUS, A. *et al.* **European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia**. *Leukemia*. abril de 2020; ;34 (4):966–84.
4. GLIVEC [Bula]. Novartis. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Glivec>>. Acesso em: 25 jul. 2025.
5. AL-HADIYA, B. M. H. *et al.* Imatinib Mesylate. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. Elsevier; 2014, p. 265–97
6. REMINGTON, J. P. *et al.* **A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20ª ed, v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004, p. 2208.
7. GRILLO, D. *et al.* **Conformational Polymorphism on Imatinib Mesylate: Grinding Effects**. *J Pharm Sci*. fevereiro de 2012;101 (2):541–51.
8. CAIRA, M. R. Polymorphs of Molecular Crystals. **Comprehensive Supramolecular Chemistry II**. Elsevier; 2017, p. 127–60.
9. **WIPO**. Patent Information Initiative for Medicine. Disponível em: <<https://www.wipo.int/patinfo/>>. Acesso em: 25 jul. 2025.
10. SRIVASTAVA, A. *et al.* Study of polymorphism in imatinib mesylate: A quantum chemical approach. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 103, outubro 2012, p. 325- 332.
11. BELLUR, A. E. *et al.* Quantitative determination of two polymorphic forms of imatinib mesylate in a drug substance and tablet formulation by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry and attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. **J Pharm Biomed Anal**. outubro de 2015; 114:330–40.
12. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, v. I, 2019. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 25 jul 2025.
13. **Food and Drug Administration - FDA**. Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical solid 7 polymorphism- chemistry, manufacturing and controls information. Rockville; 2007.
14. HOLLER, F. J, SKOOG, D. A. *et al.* **Princípios de Análise Instrumental**. 6ª ed, v. I. Porto Alegre: Bookman; 2009.
15. FLORECEN, A. *et al.* **Princípios Físico-químicos em Farmácia**. 2ª ed, v. I. São Paulo: Pharmabooks; 2011, p. 690.
16. SHAH, Pratik; SHAH, Nisha; SHAH, Rutesh. Method development and validation of stability indicating RP-HPLC method for assay determination of imatinib in imatinib mesylate tablets dosage form. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 10, p. 4453-4468, 2015. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4453-68.
17. FDA. **Dissolution Methods**. Maryland, US; 2011. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm> Acesso em: 30 ago. 2025.
18. KAROLEWICZ, B. *et al.* **Molecular Mobility and Stability Studies of Amorphous Imatinib Mesylate**. *Pharmaceutics*. julho de 2019;11(7):304.
19. ROWE, R.C. *et al.* Sheskey PJ, Quinn ME. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6th ed. London: Pharmaceutical press; 2009.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. Acesso em: 3. ago. 2025.