



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA - FACENE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

KAREN BIANCA DE SOUZA RUFINO

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS CONTENDO 25
MILIGRAMAS DE HIDROCLOROTIAZIDA**

JOÃO PESSOA

2021



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA - FACENE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

KAREN BIANCA DE SOUZA RUFINO

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS CONTENDO 25
MILIGRAMAS DE HIDROCLOROTIAZIDA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE, como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo.

JOÃO PESSOA

2021

R865t

Rufino, Karen Bianca de Souza

Equivalência farmacêutica em comprimidos : contendo 25 miligramas de hidroclorotiazida / Karen Bianca de Souza Rufino. – João Pessoa, 2021.

54f.; il.

Orientadora: Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

1. Intercambialidade. 2. Controle de Qualidade. 3. Dissolução. I. Título.

CDU:615.014.2

KAREN BIANCA DE SOUZA RUFINO

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS CONTENDO 25
MILIGRAMAS DE HIDROCLOROTIAZIDA**

Aprovado em: ____/____/____

Banca de Avaliação:

Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE
(Orientador)

Prof. Dra. Elisana Afonso de Moura Pires
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE
(Avaliador)

Prof. Dr. Fernando José Ramos Lima Júnior
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE
(Avaliador)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pela minha vida, pelos livramentos, por ter me ofertado essa oportunidade, por ter colocado pessoas especiais no meu caminho e pelo suporte que me fez chegar até aqui.

À minha família, em especial, à minha mãe, Adriana Cássia e à minha avó, Rita Cássia, obrigada pelo exemplo de mulher, força, fé e determinação. Ao meu pai, Manoel Salustiano, por sempre parar e me ouvir, atentamente, sobre algo novo que aprendi, ao meu namorado Guilherme Marques por todo apoio e por todas as vezes que esteve ao meu lado.

Aos meus amigos, àqueles que fiz durante os anos de graduação e os que me acompanham há anos. Obrigada por me escutarem, quando o meu único assunto era este trabalho, vocês tornaram a minha graduação ainda melhor e mais divertida.

Aos meus professores da graduação que tanto contribuíram com o meu crescimento pessoal, como acadêmico, muito obrigada por mostrarem o quão incrível e importante é a atuação do farmacêutico. Ao meu professor orientador, Diego Igor, pois, você é uma pessoa e um professor incrível, obrigada pelas risadas e pela paciência.

E, por fim, e não menos importante, gostaria de agradecer a mim por ter sonhado, não ter desistido, e estar vivenciando algo tão almejado.

“Questionar o que nos é imposto, sem rebeldias insensatas, mas sem demasiada sensatez.”

Lya Luft

RESUMO

A Hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético pertencente à classe dos tiazídicos e é bastante utilizado em monoterapia ou em associações com outros agentes anti-hipertensivos, como terapia medicamentosa para hipertensão arterial, doenças renais e edemas. É amplamente comercializado em suas apresentações de referência, genérico e/ou similar, permitindo um acesso maior ao medicamento pela população. Sendo assim, o controle de qualidade físico-químico e a equivalência farmacêutica visam garantir a qualidade, a eficácia e a segurança na utilização desses comprimidos, em suas diversas especialidades, através de análises e estudos comparativos estabelecidos pela legislação vigente. O objetivo deste trabalho foi avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos, genéricos (G) e similares (S), frente ao seu medicamento de referência (R) contendo HCTZ 25 miligramas, utilizando os parâmetros estabelecidos pela 6ª ed. da farmacopeia brasileira. No presente estudo, se observou uma variação de 0,1111 g - 0,1231 para peso médio, dureza variando entre 48 N - 66 N e friabilidade entre 0,090% - 0,331%. Para os testes de desintegração foi observado uma total de desintegração entre o período de 32" - 2'34": no doseamento apresentou-se uma variação de teor entre 95,50% - 98,87% e na uniformidade de doses unitárias pôde ser observado uma variação entre 3,032 - 8,027 (L1 = 15). Referente ao teste de dissolução, todas as amostras apresentaram $Q > 60\%$ em um período de 30 minutos, porém, ao ser comparado o fator F2 e F1, verificou-se que o medicamento G apresenta equivalência ao medicamento R (F2 = 84,26% e F1 = 2,13%), enquanto o medicamento S se provou um não equivalente ao medicamento R (F2 = 35,03% e F1 = 28,39%). Deste modo, a intercambialidade entre S e R pode estar comprometida. Os resultados obtidos neste trabalho contribuem com a elucidação da importância da qualidade e das constantes análises entre os medicamentos, gerando um impacto devido a ampla utilização do fármaco pela população brasileira.

Palavras-chave: Intercambialidade. Controle de qualidade. Dissolução.

ABSTRACT

Hydrochlorothiazide (HCTZ) is a diuretic from the thiazide class and is widely used in monotherapy or in combination with other antihypertensive agents, such as drug therapy for high blood pressure, kidney disease and oedema. Its generic and/or similar reference presentation is widely marketed, allowing greater access to the drug by people. Hence, the physical-chemical quality control and pharmaceutical equivalence aim to guarantee the quality, efficacy and safety in the use of these pills in their several specialties, through analysis and comparative studies established by current legislation. The objective of this work was to assess the pharmaceutical equivalence of pills, generic (G) and similar (S), against their reference drug (R) containing 25 milligram HCTZ, using the parameters established by the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia. In the present study, a variation of 0.1111 g - 0.1231 for medium weight was observed, hardness varying between 48 N - 66 N and friability between 0.090% - 0.331%. For the disintegration tests, a total disintegration was observed between the period of 32" - 2'34", in the dosage there was a variation of content between 95.50% - 98.87% and in the uniformity of unit doses it could be observed a range between 3.032 - 8.027 (L1 = 15). Regarding the dissolution test, all samples had $Q > 60\%$ within a period of 30 minutes, but when comparing the factor F2 and F1, it was found that drug G is equivalent to drug R (F2 = 84.26% and F1 = 2.13%), while drug S proved to be non-equivalent to drug R (F2 = 35.03% and F1 = 28.39%). Thus, the interchangeability between S and R may be compromised. The results obtained in this work shows the importance of quality and constant analyses between medicines given the wide use of the drug by the Brazilian population.

Keywords: Interchangeability. Quality control. Dissolution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fórmula estrutural da Hidroclorotiazida.....	19
Figura 2. Intercambialidade entre medicamentos.....	26
Figura 3. Curva de calibração da hidroclorotiazida.....	35
Figura 4. Perfil de dissolução comparativa.....	39
Figura 5. Perfil de liberação -referência.....	43
Figura 6. Perfil de liberação - genérico.....	43
Figura 7. Perfil de liberação - similar.....	44
Figura 8. Fator de similaridade (F2) e diferença (F1).....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do peso médio em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.....	30
Tabela 2. Avaliação da dureza em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.....	31
Tabela 3. Avaliação da friabilidade em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.....	32
Tabela 4. Avaliação da desintegração em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.....	33
Tabela 5. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida referência.....	35
Tabela 6. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida genérico.....	36
Tabela 7. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida similar.....	36
Tabela 8. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos referência.....	37
Tabela 9. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos genéricos.....	38
Tabela 10. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos similares.....	38
Tabela 11. Perfil de dissolução do medicamento referência - Absorbâncias.....	40
Tabela 12. Perfil de dissolução do medicamento genérico - Absorbâncias.....	40
Tabela 13. Perfil de dissolução do medicamento similar - Absorbâncias.....	41
Tabela 14. Perfil de dissolução do medicamento referência - Fração liberada (%).....	41
Tabela 15. Perfil de dissolução do medicamento genérico - Fração liberada (%).....	42

Tabela 16. Perfil de dissolução do medicamento similar - Fração liberada (%).....42

Tabela 17. Avaliação do fator de diferença e similaridade.....46

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

‰: Porcentagem

±: Mais ou Menos

®: Marca Registrada

°C: Grau Celsius

ABS: Absorbância

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATFP: Aqui Tem Farmácia Popular

BPF: Boas Práticas de Fabricação

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV: Doenças Cardiovasculares

DP: Desvio Padrão

DPR: Desvio Padrão Relativo

DTs: Diuréticos Tiazídicos

F1: Perfil de Diferença

F2: Perfil de Similaridade

G: Genérico

HA: Hipertensão Arterial

HCl: Ácido Clorídrico

HCTZ: Hidroclorotiazida

Kgf: Quilograma-força

L1: Valor Máximo Permitido Para o Valor de Aceitação

M: Molar

mcg: Microgramas

mg/comp: Miligramas por Comprimido

mg: Miligrama

Min: Minuto

mL: Mililitro

mmHg: Milímetros de Mercúrio

N: Newton

NaOH: Hidróxido de Sódio

NCC: Cotransportador Sódio-cloro

nm: Nanômetro

PA: Pressão Arterial

PB: Paraíba

Q: Quantidade Dissolvida de Fármaco

R: Referência

R²: Coeficiente de Determinação

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

rpm: Rotação Por Minuto

S: Similar

SQR: Substância Química de Referência

TCD: Túbulo Contorcido Distal

UC: Uniformidade de conteúdo

VA: Valor de Aceitação

Vigitel: Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VP: Variação de Peso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 GERAL	17
2.2 ESPECÍFICOS	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 DIURÉTICOS: DIURÉTICOS TIAZÍDICOS	18
3.2 HIDROCLOROTIAZIDA	18
3.2.1 Características gerais	18
3.2.2 Mecanismo de ação	19
3.2.3 Uso e riscos	19
3.3 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	20
3.4 CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE QUALIDADE	21
3.5 MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS	21
3.5.1 Determinação de peso	21
3.5.2 Teste de dureza	22
3.5.3 Teste de friabilidade	22
3.5.4 Teste de desintegração	23
3.5.5 Teste de dissolução	23
3.5.6 Doseamento	23
3.5.7 Uniformidade de dose unitária	24
3.6 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	24
3.7 INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS	24
4 METODOLOGIA	26
4.1 PESO MÉDIO	27
4.2 TESTE DE DUREZA	27

4.3	TESTE DE FRIABILIDADE	27
4.4	TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	27
4.5	TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	28
4.6	DOSEAMENTO	28
4.7	UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA	28
4.8	ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVA	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1	PESO MÉDIO.....	30
5.2	DUREZA	31
5.3	FRIABILIDADE	32
5.4	DESINTEGRAÇÃO.....	33
5.5	DOSEAMENTO	34
5.6	UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA	37
5.7	PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVA	39
6	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

O coração humano é uma máquina capaz de fornecer nutrientes indispensáveis aos tecidos e contribuir com a excreção de resíduos (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016). A pressão sanguínea elevada nos vasos arteriais é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e se caracteriza como uma das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) de maior prevalência em todo o mundo (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

As DCNT apresentam uma origem fundamentada em multifatores, os quais são capazes de apresentar riscos em comum que podem ser modificados, como o tabagismo, a falta da prática de atividade física, a alimentação inadequada, a obesidade e o consumo de álcool (IBGE, 2020).

A hipertensão arterial (HA) é caracterizada pela elevação sustentada dos níveis da pressão arterial (PA) igual ou acima de 140 por 90 mmHg (PRÉCOMA *et al.*, 2019; QUEIROZ *et al.*, 2020). Segundo a Vigitel (2020), em um estudo realizado com 26 capitais brasileiras e o Distrito Federal (DF), a frequência de diagnósticos médicos para hipertensão arterial foi de 24,5%, e de 83,1% para indivíduos com hipertensão arterial que se referiram ao tratamento medicamentoso para a doença. Foi possível observar que a frequência dessa condição clínica aumentava de forma proporcional à idade dos indivíduos e que o uso de medicamentos anti-hipertensivos era mais elevado à medida que o nível de escolaridade ia diminuindo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento farmacológico incorporado à atenção básica se apresenta como um dos métodos de melhor concordância entre o custo e a efetividade para enfrentar as doenças cardiovasculares (DE ALMEIDA *et al.*, 2019). A criação do programa Aqui Tem Farmácia Popular (ATFP) surgiu com a finalidade de possibilitar a compra de medicamentos por meio do auxílio governamental, em um sistema em que há a colaboração entre o governo e o usuário (FERREIRA, 2017). Esse sistema foi pensado de modo que existisse uma contribuição à dispensação de medicamentos cobertos pelas farmácias básicas, como os medicamentos utilizados no tratamento da HA, ofertando estas medicações com uma porcentagem pequena, ou mesmo gratuitamente. Entre os medicamentos cobertos por esse programa encontra-se a Hidroclorotiazida (HCTZ), com sua apresentação em 25 miligramas (MARTINEZ *et al.*, 2020).

A HCTZ é o protótipo derivado da classe terapêutica dos diuréticos tiazídicos (DTs) e é, amplamente, utilizada a nível nacional como um dos agentes de primeira linha para o

tratamento da hipertensão arterial (HA) podendo, também, ser utilizado para tratamento de doenças renais e edemas (DE ALMEIDA *et al.*, 2017; DA SILVA PEREIRA *et al.*, 2020). Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da reabsorção de sódio e cloreto no túbulo contorcido distal (TCD), causando redução do volume intravascular (KATZUNG; TREVOR, 2017; HERMAN; BASHR, 2020).

O controle de qualidade incorpora as diretrizes que constituem as Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um conjunto de métodos e práticas validadas que visam avaliar a qualidade de cada lote do medicamento, garantindo a sua reprodutibilidade e a eficácia na obtenção do fármaco. Desta forma, afirmar que um medicamento está apto para a venda e o uso é assegurar que ele está cumprindo com todos os ensaios de qualidade de forma satisfatória e em concordância com os padrões estabelecidos pela legislação vigente (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A equivalência farmacêutica visa medir a qualidade dos medicamentos baseando-se em parâmetros comparativos entre o fármaco teste com a sua especialidade de referência. De modo que a equivalência farmacêutica determina, através de ensaios, se os medicamentos em análise apresentam as mesmas características físico-químicas ao serem comparados entre si. Os resultados dessas comparações só poderão ser obtidos por laboratórios que possuam autorização da Anvisa (BRASIL, 2019a; SILVA *et al.*, 2020).

Os medicamentos podem ser considerados intercambiáveis após atestarem segurança comprovada pelos testes *in vitro*, da equivalência farmacêutica, e por testes *in vivo*, em ensaios de bioequivalência (MARTINEZ *et al.*, 2020). Sendo assim, a prática de substituir um medicamento de referência por seu equivalente no momento da dispensação se torna permitida e de competência do profissional farmacêutico.

Diante do assunto exposto, o presente trabalho busca avaliar a equivalência farmacêutica em comprimidos de três especialidades farmacêuticas distintas, sendo o medicamento genérico (G) e o medicamento similar (S), frente o medicamento de referência (R) da Hidroclorotiazida 25 miligramas. Este trabalho teve como base os parâmetros estabelecidos pela farmacopeia brasileira 6ª edição (2019).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos (referência, genérico e similar) contendo 25 miligramas de Hidroclorotiazida, utilizando os parâmetros estabelecidos pela 6ª edição da farmacopeia brasileira.

2.2 ESPECÍFICOS

- Determinar o peso médio dos comprimidos;
- Avaliar a resistência mecânica dos comprimidos através dos testes de dureza e friabilidade;
- Indicar o tempo necessário para a sua desintegração;
- Indicar o tempo que os comprimidos levam para liberar o fármaco no meio;
- Comparar os resultados obtidos nos ensaios de dissolução frente aos perfis de diferença (F1) e de similaridade (F2).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DIURÉTICOS: DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Os diuréticos irão atuar no controle dos altos níveis da pressão arterial (PA) por meio da diminuição do volume plasmático intravascular, aumentando a excreção renal de água, eletrólitos, possibilitando a diminuição dos níveis de sódio. Além disso, diversos fatores são favoráveis à sua escolha, como o baixo custo da terapia e a diminuição das morbimortalidades em decorrência da hipertensão arterial (HA) (BARROS; DA SILVA SANTOS; DA SILVA REIS, 2019; PÓVOA; PÓVOA, 2020).

Os diuréticos tiazídicos (DTs) têm sido comumente utilizados como agentes farmacológicos para o tratamento da hipertensão arterial há mais de cinco décadas (MARTINS, 2019). São considerados os mais frequentemente utilizados, da classe dos diuréticos, tanto em terapias nas quais se apresentam sozinhos, quanto em associação com outras classes farmacológicas de medicamentos anti-hipertensivos (BUENO; MOREIRA; OLIVEIRA, 2012).

Os tiazídicos apresentam um grupo sulfonamida, que não sofre alteração, em sua estrutura, mas isso não implica dizer que não exista variabilidade estrutural nessa classe. O termo “diurético tiazídico” abrange todos os diuréticos que detenham ação primária no túbulo contorcido distal (TCD), podendo passar por diferentes processos de metabolização (KATZUNG; TREVOR, 2017; WENJING *et al.*, 2017). Apresentam ação predominante no TCD, inibindo a reabsorção de sódio e cloreto, auxiliando na excreção renal de água e eletrólitos, mediante a formação da urina, causando uma redução no volume intravascular (KATZUNG; TREVOR, 2017; PÓVOA; PÓVOA, 2020; DE ALMEIDA *et al.*, 2017).

3.2 HIDROCLOROTIAZIDA

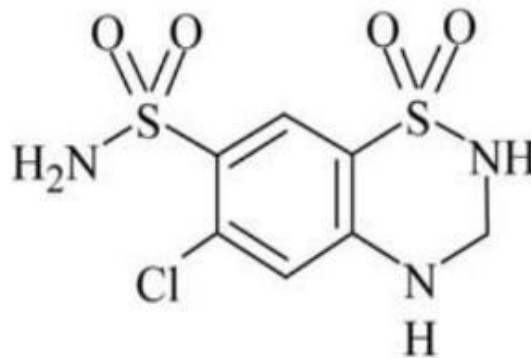
3.2.1 Características gerais

A Hidroclorotiazida (HCTZ), 1,1 -dióxido de 6 -cloro -3,4 -dihidro -2H -1,2,4 -benzotiadiazina -7 -sulfonamida (Figura 1) é um diurético da classe dos tiazídicos comumente utilizado na terapia farmacológica anti-hipertensiva. Em monoterapia, ou em associação, a HCTZ faz parte dos medicamentos de primeira linha prescritos para o tratamento da hipertensão

arterial, devido a sua contribuição na redução do volume intravascular (BRASIL, 2019b; VACULIKOVA *et al.*, 2016; DE ALMEIDA *et al.*, 2017; BARROS; DA SILVA SANTOS; DA SILVA REIS, 2019).

Apresenta solubilidade muito baixa e baixa na presença de água e álcool etílico, respectivamente. Por outro lado, é facilmente solubilizada em soluções de hidróxido de sódio, podendo se apresentar no formato de pó cristalino branco ou quase branco (BRASIL, 2019b).

Figura 1. Fórmula estrutural da Hidroclorotiazida (HCTZ).



Fonte: Brasil (2019b).

3.2.2 Mecanismo de ação

O seu mecanismo de ação, que determina a atuação diurética, fundamenta-se no bloqueio do sistema co-transportador de sódio e cloreto (NCC) no túbulo contorcido distal (TCD) do néfron. Essa ação irá promover a inibição da reabsorção de íons de sódio e cloro, assim como a excreção de água e outros eletrólitos, favorecendo a natriurese e a diurese, diminuindo os níveis plasmáticos (VASCO, 2019; AKBARI; KHORASANI-ZADEH, 2020; HERMAN; BASHIR, 2020).

3.2.3 Uso e riscos

A HCTZ é um medicamento frequentemente indicado para o tratamento da pressão alta sustentada, podendo ser utilizada, também, para o tratamento de doenças renais e edemas associados à insuficiência cardíaca (HERMAN; BASHIR, 2020; MARTINEZ *et al.*, 2020; DA SILVA PEREIRA *et al.*, 2020).

Para o tratamento da HA se deve iniciar em doses mais baixas, podendo ser elevada de acordo com as necessidades individuais do indivíduo. Quando prescrita em doses de 12,5 mg e 25 mg por dia, apresentam uma redução pequena da PA, quando comparado com outros agentes anti-hipertensivos, por outro lado possuem efeitos que se mantêm em quase todas as pessoas. Seus efeitos possuem duração de cerca de 6 a 12 horas (SPRINGER, 2015; AKBARI; KHORASANI-ZADEH, 2020).

Entre os efeitos adversos, mais comuns, relatados em pacientes que fazem uso da HCTZ encontra-se a hipocalemia, explicada pelo mecanismo de ação do fármaco, devido a um desequilíbrio eletrolítico causado pelo bloqueio da reabsorção de sódio e cloreto no TCD (TATU *et al.*, 2018; AKBARI; KHORASANI-ZADEH, 2020).

3.3 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que permitem a administração de um ou mais fármacos em uma mesma dose, através da constrição de volumes uniformes de partículas. Podendo existir uma diversidade em suas características de apresentação, como o seu tamanho, formato, cor, marcações na superfície e serem revestidos ou não (AULTON; TAYLOR, 2016; BRASIL, 2019a).

Mesmo com as constantes buscas acerca de novas vias de administração, as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, como os comprimidos, continuam sendo a primeira escolha e as mais utilizadas por parte da população (OLIVEIRA, 2019). Essa preferência está ligada às diversas vantagens em relação a sua administração, quando comparado a outras formas farmacêuticas de via oral. Como também pode ser citado o baixo custo de sua produção e terapia, a capacidade da administração em dose única e exata, maior estabilidade e fácil conservação do fármaco, apresentando uma variação mínima (CRUZ, 2017; SANTOS NETO, 2018).

Os comprimidos podem apresentar uma ou mais camadas finas, com a finalidade de garantir proteção para o fármaco, como também, pode ser utilizado para fármacos com odor e sabor desagradáveis. Assim como há medicamentos que não apresentam revestimento, pois seus excipientes não atuam alterando na liberação do fármaco (BRASIL, 2019a).

Quanto às suas características, os comprimidos devem apresentar estabilidade físico-química, desintegração no tempo previsto, baixa friabilidade, possuir integralidade e ser ausente de qualquer defeito (SANTOS NETO, 2018).

3.4 CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE QUALIDADE

O controle de qualidade é o conjunto de métodos e práticas validadas que possam garantir, a qualquer momento, a produção de medicamentos que correspondam à eficácia e à atividade requerida ao fármaco (DA SILVA PEREIRA *et al.*, 2020; BRASIL, 2019a).

Sendo assim, todos os produtos e/ou medicamentos que estejam fora dos padrões de qualidade estabelecidos pela legislação vigente, são considerados inaptos para a comercialização e, conseqüentemente, para o uso. Tendo em vista que a utilização de produtos ou medicamentos que não demonstram resultado satisfatório, nos testes de controle de qualidade, podem colocar em risco a saúde do próprio indivíduo (SANTOS NETO, 2018; CRUZ, 2017).

Desse modo, faz-se necessário uma gestão que garanta a rigorosidade no cumprimento dos processos de qualidade, assim como uma rigorosa observação sanitária nas produções dos fármacos, com o objetivo de atestar a segurança e a eficácia de tudo o que é produzido (ROCHA; GALENDE, 2014).

Os comprimidos devem passar por testes físico-químicos, que possibilitem a reprodutibilidade, que verifiquem e comprovem a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Os principais testes realizados são preconizados na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, sendo eles: determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração, teste de dissolução, doseamento e teste de uniformidade de dose unitária (BRASIL, 2019a).

3.5 MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS

3.5.1 Determinação de peso

O teste é realizado para verificar se as unidades dos medicamentos pertencentes ao mesmo lote apresentam as mesmas conformidades, através da determinação do seu peso (ANSELMO *et al.*, 2018). Serão aplicados às formas farmacêuticas sólidas em dose unitária, como também, às formas sólidas que estão contidas em recipiente para doses únicas, e as formas sólidas e as semissólidas que se apresentam em recipientes para doses múltiplas (BRASIL, 2019a).

Para que o teste garanta a qualidade da sua execução, as pesagens devem ser feitas em balanças de sensibilidade apropriada para o seu uso. Com isso o peso médio será determinado

pela divisão do resultado da soma dos pesos individuais, de cada comprimido, pelo número de unidades da amostra (SANTOS NETO, 2018).

A presença de valores em desconformidade representa um risco. Levando em consideração que os medicamentos que estão fora da sua faixa de especificação não podem garantir a segurança e a eficácia na sua utilização terapêutica. Vale salientar que, um comprimido pode apresentar total ineficiência para o tratamento indicado, como também ele pode apresentar altas dosagens colocando em perigo a vida de um paciente (COSTA; GOMES, 2017; CRUZ, 2017).

3.5.2 Teste de dureza

O teste de dureza irá avaliar a rigidez dos comprimidos diante do processo de esmagamento ou de ruptura por uma pressão radial exercida. O teste é empregado a comprimidos não revestidos em que verifica-se a integridade física dos medicamentos, como também, a sua resistência a choques mecânicos (AULTON; TAYLOR, 2016; DA SILVA PEREIRA *et al.*, 2020).

Compreende submeter o comprimido à pressão de um aparelho que calcula a força necessária que foi empregada para esmagá-lo, em que o resultado da força será medido por newtons (N) ou quilograma-força (Kgf). Assim, quanto maior for a dureza de um comprimido, menor será a sua porosidade e essas alterações podem interferir na característica de liberação do fármaco para o meio (KUROVSKI; OLIVEIRA, 2018; BRASIL, 2019a).

3.5.3 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade consiste em avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito. É um ensaio destinado a comprimidos não revestidos e será desempenhado por um aparelho específico (BRASIL, 2019a).

Os comprimidos estão propensos aos choques mecânicos, desde o processo de produção industrial até o manuseio dos pacientes (ANSELMO *et al.*, 2018). Sendo assim, os ensaios de friabilidade irão avaliar o quão íntegros os comprimidos se manterão após abrasão. Considerando como faixa de especificação aceitável os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5 % do seu peso (CRUZ, 2017; BRASIL, 2019a).

3.5.4 Teste de desintegração

Esse teste baseia-se na determinação de tempo em que um comprimido se desintegra em meio aquoso, tendo como objetivo imitar as condições fisiológicas em que o medicamento enfrenta após sua administração por via oral (MARKL; ZEITLER, 2017).

A desintegração é estabelecida, totalmente, quando não há resíduos do fármaco em teste no aparelho de desintegração, como também, quando as unidades do fármaco se transformam em uma massa pastosa que não apresenta núcleo palpável (BRASIL, 2019a).

Esse ensaio está amplamente ligado à biodisponibilidade que a forma farmacêutica do medicamento apresenta, pois os comprimidos que não desintegram, no tempo adequado, podem resultar em uma dissolução não aceitável e com isso apresentar uma ineficácia terapêutica (CRUZ, 2017; SANTOS NETO, 2018).

3.5.5 Teste de dissolução

O teste de dissolução permite uma análise da quantidade de substância ativa que é liberada no meio de dissolução, sujeitando o comprimido à atividade de aparelhos específicos, em condições previamente descritas, e em um espaço de tempo determinado (MARKL; ZEITLER, 2017; BRASIL, 2019a).

O ensaio é realizado com o objetivo de assemelhar-se, através da simulação *in vitro*, ao processo fisiológico que ocorre no organismo (BORGE, 2018) e, assim, determinar, em porcentagem, quanto do fármaco em teste será necessário liberar para que haja a absorção e o efeito terapêutico desejado (BRASIL, 2019a).

3.5.6 Doseamento

O ensaio de doseamento é extremamente relevante no âmbito do controle de qualidade, tendo em vista que o mesmo permite a identificação fidedigna da quantidade que há de princípio ativo em um medicamento. Com essa informação é possível estabelecer a dose terapêutica ideal que irá resultar em um efeito desejado. Conseqüentemente, se o indivíduo receber uma dose abaixo da especificação, não haverá a resposta terapêutica esperada e em situação inversa, uma dose acima da especificação poderá provocar reações graves ao indivíduo (COSTA; GOMES, 2017; CRUZ, 2017).

3.5.7 Uniformidade de dose unitária

Para garantir a administração de dose correta e a segurança na sua utilização, o medicamento precisa comportar uma quantidade adequada da substância ativa junto ao quantitativo previamente definido. Esse resultado será alcançado através da análise das unidades (ANSELMO *et al.*, 2018).

O ensaio de uniformidade de doses unitárias consente com a determinação, de forma individualizada, da quantidade de ativo que se encontra nos comprimidos de mesmo lote, permitindo assim a verificação da uniformidade dos resultados obtidos (BRASIL, 2019a).

3.6 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A equivalência farmacêutica é composta por parâmetros que são estabelecidos a medicamentos genéricos e similares. Esses ensaios serão realizados para comprovar se há conformidade entre duas especialidades do medicamento, através de uma análise comparativa entre os resultados obtidos *in vitro* (BRASIL, 2010).

Segundo a RDC de nº 31/2010, que se refere sobre a elaboração de ensaios de equivalência e de perfil de dissolução comparativo, a equivalência farmacêutica compreende a avaliações físico-químicas desenvolvidas para garantir que o medicamento em teste cumpre com as mesmas exigências do medicamento de referência. Os resultados dessas comparações só poderão ser obtidos por laboratórios habilitados e autorizados pela Anvisa.

Desta forma, o medicamento que apresenta sua equivalência comprovada, serve como um indicativo para a existência da qualidade e da garantia de segurança e eficácia no uso dessa especialidade farmacêutica (CRUZ, 2017; MARKL; ZEITLER, 2017; BRASIL, 2019a).

3.7 INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS

Quando se comprova que dois medicamentos correspondem aos mesmos requisitos terapêuticos exigidos pode-se atribuir que ambos apresentam o mesmo perfil de eficácia e segurança em sua administração, da mesma maneira que, um potencial para efeitos adversos (BRASIL, 2019a).

A nível nacional, os medicamentos podem apresentar-se em três especialidades diferentes, sendo: medicamento de referência, genérico e similar. Os conceitos relacionados a

intercambialidade de medicamentos estão diretamente ligados a essas apresentações e compete ao profissional farmacêutico o domínio acerca dessa prática, assim como, a busca por atualização e qualificação de toda a sua equipe (CRUZ, 2017).

A possibilidade de intercambiar medicamentos no ato da dispensação é resultado de métodos validados rigorosamente, em que determina-se a existência da equivalência entre um medicamento e a sua apresentação de referência, quando não, essa substituição não será possível, levando em consideração a falta de garantias de segurança e eficácia em sua terapia. No Brasil, só são aceitas as substituições feitas entre o medicamento de referência com a sua apresentação correspondente, sendo ele genérico ou similar, e vice-versa (FREITAS, 2016; LIMA *et al.*, 2020).

O medicamento apresentado como referência é obtido após serem realizadas as primeiras pesquisas e desenvolvimentos, por parte do laboratório fabricante, com uma substância ativa candidata. Com a confirmação da eficácia e segurança em seu uso, o laboratório irá deter direitos exclusivos sobre a comercialização da substância desenvolvida até que o prazo expire (BARATA-SILVA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2020).

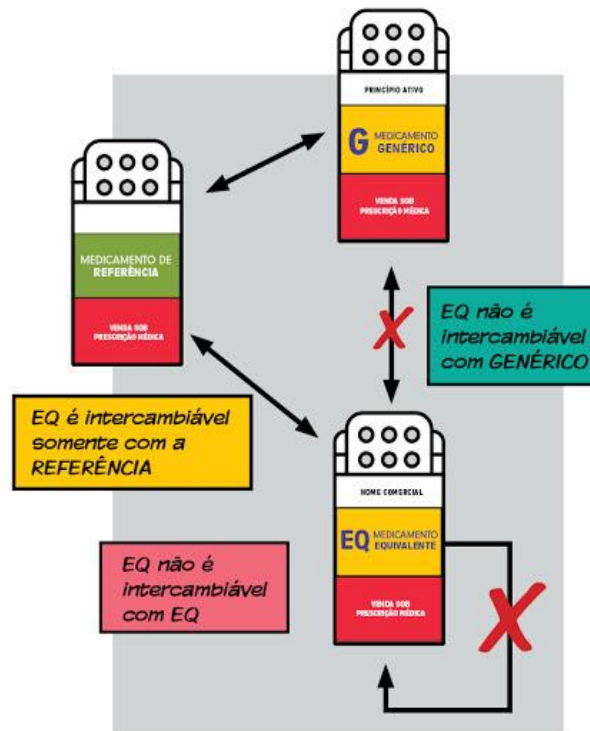
Os medicamentos genéricos estão disponíveis há mais de vinte anos no país, e, desde então, vêm auxiliando na terapêutica da população, ofertando alternativas mais acessíveis de tratamento. O medicamento genérico irá surgir após a quebra de patente do medicamento de referência e é identificado de acordo com o nome do seu princípio ativo. Irão possuir a mesma substância ativa, em mesma concentração e com uma formulação semelhante ao de referência, sendo necessário a aplicação de métodos que comprovem a equivalência entre ambas as apresentações para fins de intercambialidade (SILVA; ROCHA, 2016; BARATA-SILVA *et al.*, 2017; BRASIL, 2019a).

Os similares apresentam semelhanças com o medicamento de referência quando se refere à substância ativa utilizada, à sua forma farmacêutica e à concentração a qual se apresenta. Diferentemente dos genéricos, o medicamento similar irá se apresentar por seu nome de marca própria, permitindo haver divergência de tamanho, excipientes, validade, rotulagem e embalagem com o de referência (TODESCATO; BERTOLOTO; MELLO, 2017). De acordo com a RDC de nº 58/2014, para que exista intercambialidade entre um medicamento referência e um medicamento similar é necessário que haja comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência e bioisenção de ambos os medicamentos pela Anvisa. As informações acerca da possibilidade de substituição deverão constar na bula do medicamento (BRASIL, 2014).

A intercambialidade entre genérico e similar não é realizada, da mesma forma que não haverá entre dois medicamentos similares, pois mesmo que apresentem equivalência com o

mesmo medicamento de referência, isso não garante de que exista bioequivalência entre os dois (FREITAS, 2016).

Figura 2. Intercambialidade entre medicamentos.



Fonte: <http://equivalentes.com.br>

4 METODOLOGIA

Para a elaboração do trabalho exposto, foram utilizados comprimidos de Hidroclorotiazida em sua apresentação de 25 mg, provenientes de três laboratórios distintos, em suas três especificações farmacêuticas de lote específico. Medicamento de referência (R), medicamento genérico (G) e medicamento similar (S), foram obtidos em uma farmácia comercial na cidade de João Pessoa - PB. Os ensaios foram realizados no Laboratório Multidisciplinar VIII da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE, com base nos parâmetros fornecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

4.1 PESO MÉDIO

Se utilizou 20 comprimidos, pesados, individualmente, em uma balança de sensibilidade adequada para o ensaio, com o objetivo de determinar o seu peso médio. O método apresenta tolerância de no máximo duas unidades fora dos limites de especificações, em que nenhuma poderá ser superior ou inferior ao dobro das porcentagens estabelecidas. Segundo a farmacopeia brasileira 6ª edição (2019), o comprimido em teste permite uma variação de $\pm 10,0\%$ para peso médio de 80 mg ou menos, ou $\pm 7,5\%$ caso contenha peso médio até 250 mg (BRASIL, 2019a).

4.2 TESTE DE DUREZA

Utilizou-se 10 comprimidos, retirando qualquer resíduo da superfície antes das determinações. Foram testados, individualmente, submetidos a uma pressão aplicada de forma manual, ou mecânica, com o intuito de determinar a força necessária empregada para esmagá-lo (BRASIL, 2019a).

4.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Foram utilizados 20 comprimidos, pesados com exatidão e, posteriormente, introduzidos na aparelhagem específica. Se fez necessário o ajuste da velocidade do aparelho para 25 rotações por minuto (rpm), durante o período de quatro minutos. Após o término do ensaio foi removido qualquer resíduo de pó presente nas amostras e pesado novamente. São consideráveis aceitáveis os comprimidos que não apresentem quebra, lasca, rachadura ou partição e que apresentem uma perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2019a).

4.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Para a realização desse ensaio, foram utilizados 6 comprimidos. Os comprimidos foram colocados, por unidade, em cada um dos seis tubos do aparelho, contendo a água a $37 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ como meio, submetendo-os a uma movimentação. Após o final do teste, todos os comprimidos devem apresentar desintegração completa, em um tempo previamente determinado de aproximadamente 30 minutos (BRASIL, 2019a).

4.5 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Foi necessária a utilização da monografia específica para o medicamento. O meio de dissolução preconizado para a realização do ensaio foi 900 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M. A amostra foi colocada em uma cesta e, posteriormente, submetida a um agitador, que proporcionou 100 rotações por minuto em um espaço de tempo de 30 minutos (BRASIL, 2019b).

Após finalizado o tempo do teste, foi retirada uma alíquota do meio, a qual foi filtrada e, em seguida, diluída com o HCl 0,1 M. Posteriormente, foi determinado a absorbância presente na amostra através de um comprimento de 272 nm. Deve-se calcular a quantidade do medicamento dissolvida e respeitar o seu parâmetro de tolerância estabelecido, de no mínimo 60% (Q) + 5% da quantidade determinada da Hidroclorotiazida durante os 30 minutos de teste (BRASIL, 2019b).

4.6 DOSEAMENTO

Foram utilizados 20 comprimidos e, em seguida, pesados e moídos. Misturou-se o pó obtido, que corresponde a 30 mg de Hidroclorotiazida, em 50 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M, em um tempo de 20 minutos. Posteriormente, foi diluído a 100 mL com o mesmo solvente e em seguida homogeneizado e filtrado. A quantidade de Hidroclorotiazida nos comprimidos será determinada através da aferição das leituras de absorbância obtidas na solução amostra e na solução padrão, em um comprimento de 273 nm (BRASIL, 2019b).

4.7 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

Foram pesados, precisamente, 10 comprimidos individualmente. Após a determinação do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se quanto havia de componente ativo em cada unidade e seus resultados se manifestam em porcentagens da quantidade declarada, sendo calculado, também, o valor de aceitação (VA) estabelecido (BRASIL, 2019a).

4.8 ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVA

Foram utilizados os mesmos parâmetros referentes ao teste de dissolução. Em tempos previamente determinados (i.e., 1, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 min), sendo coletadas amostras de 10 mL do meio de dissolução, em que o volume foi repostado de forma idêntica ao do mesmo meio. As amostras foram filtradas e diluídas corretamente com HCl 0,1 M. Em seguida, foram medidas as absorbâncias das amostras em um comprimento de 273 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A cada amostragem, as quantidades de Hidroclorotiazida dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e Hidroclorotiazida SQR na mesma concentração, preparada em HCl 0,1 M. Para comparar os perfis de dissolução dos medicamentos G, S, em relação ao R, foram calculados, a partir das cedências médias (n= 12) em cada intervalo de tempo, o fator de similaridade (F2), segundo a equação, e o fator de diferença (F1), como proposto na RDC de nº 31/2010 (BRASIL, 2010):

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Em que: n, será o número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2; Rt é o valor em porcentagem dissolvida no tempo, t é obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador; Tt será o valor em porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PESO MÉDIO

Após serem pesados, individualmente, 20 comprimidos de Hidroclorotiazida (referência, genérico e similar), em uma balança analítica (Bel[®], modelo M214AIH), foram anotados seus valores e, posteriormente, calculado o peso médio. Nos quais os valores totais dos comprimidos foram somados e divididos pelo número de comprimidos utilizados para a realização do ensaio. Segundo a farmacopeia brasileira (2019a), o medicamento em teste permite uma variação de até $\pm 7,5\%$, com tolerância de no máximo duas unidades fora da faixa limite.

Tabela 1. Avaliação do peso médio em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.

Comprimidos (n = 20)	Peso (g)		
	R	G	S
1	0,1112	0,1215	0,1261
2	0,1113	0,1226	0,1222
3	0,1091	0,1192	0,1270
4	0,1115	0,1180	0,1225
5	0,1101	0,1213	0,1224
6	0,1110	0,1212	0,1242
7	0,1081	0,1170	0,1227
8	0,1092	0,1213	0,1190
9	0,1109	0,1220	0,1224
10	0,1121	0,1218	0,1225
11	0,1112	0,1220	0,1227
12	0,1134	0,1231	0,1241
13	0,1117	0,1216	0,1212
14	0,1134	0,1218	0,1249
15	0,1125	0,1222	0,1210
16	0,1091	0,1214	0,1223
17	0,1098	0,1195	0,1226
18	0,1122	0,1210	0,1241
19	0,1113	0,1215	0,1243
20	0,1131	0,1212	0,1233

Maior Peso Encontrado (g)	0,1134	0,1231	0,1270
Menor Peso Encontrado (g)	0,1081	0,1170	0,1190
Peso Médio (g)	0,1111	0,1211	0,1231
Varição Máxima (+ 7,5%)	0,1194	0,1301	0,1323
Varição Mínima (- 7,5%)	0,1028	0,1120	0,1138

R: referência; G: genérico; S: similar; g: gramas; %: porcentagem; n: número de comprimidos utilizados.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos (tabela 1) demonstraram que, entre as três classes farmacêuticas, o medicamento R foi o que apresentou um menor peso médio (0,1111 g), enquanto o medicamento S apresentou o maior peso médio (0,1231 g) e, isso, pode ser um indicativo para uma menor presença de excipientes na composição do medicamento R. No entanto, nenhuma das amostras teve seu peso superior ou inferior ao limite de variação permitido (7,5%) em relação à média. Sendo assim, as três amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto a este parâmetro de qualidade.

Segundo Sousa e colaboradores (2020), um fator que induz o peso de um comprimido são os excipientes, juntamente com a quantidade de ativo usado. Podendo ocorrer variações em pesos de comprimido de mesmo lote, o que acaba gerando uma atenção referente a essa variação de massa nos comprimidos, que deve ser mínima, para que estejam de acordo com os padrões de qualidade (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

5.2 DUREZA

Após a retirada de qualquer possível resíduo de suas superfícies, todos os 10 comprimidos foram submetidos, individualmente, a um durômetro (Ethik, modelo ATTS). Foi exercido uma força sobre as amostras e, posteriormente, o valor referente ao teste foi medido e registrado em Newtons.

Tabela 2. Avaliação da dureza em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.

Comprimidos (n = 10)	Força em Newtons (N)		
	R	G	S
1	65	48	49
2	66	52	48

3	64	55	48
4	66	51	49
5	67	52	46
6	69	53	49
7	64	53	44
8	69	49	45
9	68	51	47
10	66	52	50
Média	66	52	48

R: referência; G: genérico; S: similar; g: gramas; N: Newtons; n: número de comprimidos utilizados.

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme apresentado na tabela 2, os comprimidos (R) apresentaram o maior valor referente à dureza (66 N), comparando com as outras amostras em estudo. Enquanto os comprimidos (S) apresentaram o menor valor quanto a dureza (48 N). Apesar disso, todos os comprimidos analisados, no presente estudo, foram considerados aptos de acordo com as especificações do compêndio oficial (BRASIL, 2019a).

O mesmo pôde ser observado por Buttow e colaboradores (2012), ao analisarem a resistência de comprimidos contendo HCTZ. Observou-se que os comprimidos de referência apresentaram uma maior dureza, enquanto o medicamento similar apresentou a menor dureza do ensaio.

5.3 FRIABILIDADE

Foram pesados 20 comprimidos, em conjunto, de cada amostra e, posteriormente, inseridos em um friabilômetro (Ethik, modelo 300D), em que sua velocidade foi ajustada para 25 rpm, por um período de duração de 4 minutos. Decorrido o prazo, os comprimidos foram pesados, novamente, para avaliar a sua integridade diante o atrito. Considerando aceitável os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% de seu peso (BRASIL, 2019a).

Tabela 3. Avaliação da friabilidade em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.

Amostras	R	G	S
Peso inicial (g)	2,212	2,415	2,440
Peso final (g)	2,210	2,407	2,435

Perda (%)	0,090	0,331	0,205
-----------	-------	-------	-------

R: referência; G: genérico; S: similar; g: gramas; %: porcentagem.

Fonte: Dados da pesquisa.

O que pode ser observado nos resultados alcançados (tabela 3) é que todas as amostras foram aprovadas no teste de friabilidade, tendo em vista que obtiveram uma perda em sua massa inferior a faixa de especificação para esse teste, sendo de $\leq 1,5\%$. Posto isso, o medicamento R foi o que menos teve perda (0,090%) e o medicamento G foi o que teve uma maior porcentagem de perda (0,331%) para o teste.

Gomes e colaboradores (2020) realizaram um estudo semelhante no qual foram utilizados os comprimidos de HCTZ 25 mg, genéricos e similares, comparando-os com o seu medicamento de referência. No qual, na avaliação de friabilidade, todos os comprimidos testados estavam dentro do limite de perda que é preconizado.

A perda ou não de massa, por parte do comprimido, determina sua habilidade de resistir ao atrito durante o processo de manuseio, acondicionamento e transporte (FERREIRA, 2018).

5.4 DESINTEGRAÇÃO

Foram utilizados 6 comprimidos de cada amostra, em que foram depositados em um desintegrador (Ethik, modelo 301D), utilizando água destilada a 37 ± 1 °C como meio de desintegração. Conforme a farmacopeia brasileira (2019a), o tempo de desintegração preconizado e considerado excelente para comprimidos não revestidos são de no máximo 30 minutos.

Tabela 4. Avaliação da desintegração em comprimidos de hidroclorotiazida referência, genérico e similar.

Tempo de Desintegração (Min)	Amostras		
	R	G	S
	2'34"	32"	1'58"

R: referência; G: genérico; S: similar.

Fonte: Dados da pesquisa.

Pode-se dizer que todas as três amostras foram aprovadas quanto ao teste de desintegração, tendo em vista que todas obtiveram sua total desintegração em um tempo inferior ao limite para o ensaio (30 minutos). Dessa maneira, foi avaliado que a amostra G apresentou sua desintegração total em um menor período de tempo (32”), quando comparado com as outras, e a amostra R apresentou o maior período de tempo para sua completa desintegração (2’34”).

Em uma análise feita por Silva e colaboradores (2020a) em comprimidos contendo 25 mg de Atenolol, em que utilizou-se medicamentos genéricos e similares frente ao seu medicamento de referência, apresentou resultados satisfatórios quanto ao teste, ou seja, resultados inferiores ao limite estabelecido.

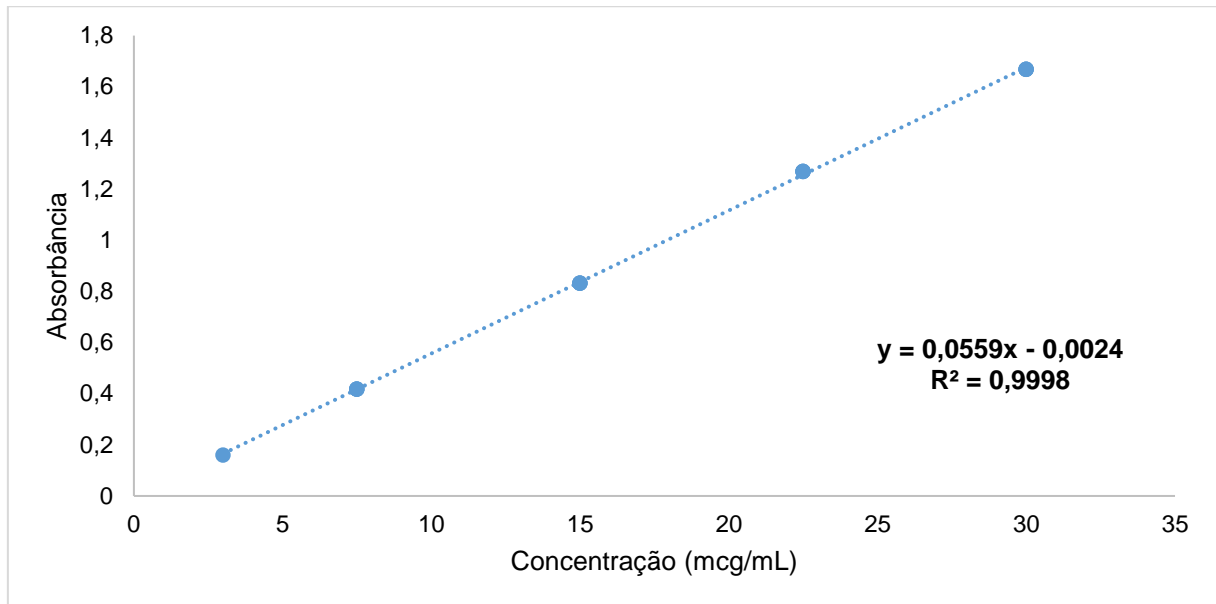
A desintegração de comprimidos é uma etapa na qual afeta diretamente a absorção e a biodisponibilidade de um fármaco. Dessa forma, para que se tenha a liberação do ativo e conseqüentemente uma ação farmacológica, é necessário que ocorra a diminuição das partículas do comprimido com o intuito de aumentar sua superfície de contato com o meio (SANCHES; PEREIRA, 2017).

5.5 DOSEAMENTO

A partir das leituras das soluções padrão, montou-se um gráfico da curva de calibração (Imagem 3), contendo a curva analítica que apresenta a correlação da absorbância em função da concentração do analito, assim como a linha de tendência obtida por regressão linear.

A equação de reta encontrada ($y = 0,0559x - 0,0024$) permitiu a definição do R^2 , que representa o valor do coeficiente de determinação da regressão. Este dado equivale ao percentual da variação total do Y, que é a absorbância, explicado pela variação do X, que é a concentração.

Como pode ser observado na imagem 4, o aumento das absorbâncias é linear com o aumento da concentração, assim como os valores de R^2 estão acima de 0,99 (0,9998), existindo a correlação linear entre a absorbância e concentração, obedecendo então à Lei de Lambert-Beer.

Figura 3. Curva de calibração da hidroclorotiazida.

A farmacopeia brasileira (2019b) determina como valores excelentes teores entre a faixa de 93,0% - 107,0%.

Tabela 5. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida referência.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
R1	0,839	15,05	100,35	25,09
R2	0,825	14,80	98,68	24,67
R3	0,816	14,64	97,60	24,40
Média	0,827	14,831	98,87	24,72
DP	0,012	0,207	1,382	0,35
DPR	1,402	1,398	1,398	1,40

R: referência; ABS: absorbância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, mg/comp: miligramas por comprimido; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida genérico.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
G1	0,825	14,80	98,68	24,67
G2	0,819	14,69	97,96	24,49
G3	0,819	14,69	97,96	24,49
Média	0,821	14,730	98,20	24,55
DP	0,003	0,062	0,413	0,10
DPR	0,422	0,421	0,421	0,42

G: genérico; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, mg/comp: miligramas por comprimido; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 7. Avaliação do doseamento em comprimidos de hidroclorotiazida similar.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
S1	0,796	14,28	95,22	23,80
S2	0,801	14,37	95,81	23,95
S3	0,798	14,32	95,46	23,86
Média	0,80	14,32	95,50	23,87
DP	0,00	0,05	0,30	0,08
DPR	0,32	0,31	0,31	0,31

S: similar; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, mg/comp: miligramas por comprimido; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

As análises de teor das três amostras (tabela 5, tabela 6, tabela 7) permitem interpretar que todos os comprimidos em teste foram considerados aprovados quanto ao seu doseamento. Tendo em vista que todos apresentaram um teor dentro da faixa requerida (93-107%). Dispondo com o maior teor a amostra referência (98,87%), em seguida o genérico (98,20%) e o similar classificado como o teor mais baixo (95,50%) da análise.

Segundo Assis (2013), existem fatores que auxiliam diretamente o surgimento de desconformidades em comprimidos quanto a uniformidade dos teores, e entre eles está a variação do peso do comprimido.

5.6 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

Após a pesagem individual dos comprimidos, de cada amostra, os valores foram anotados para, posteriormente, serem calculados. O ensaio consente na determinação de quanto há de ativo em cada comprimido de um mesmo lote e se a quantidade do ativo presente nesses medicamentos está próxima, ou não, da quantidade declarada, sendo estimada a partir dos resultados de doseamento e dos pesos individuais unitários (BRASIL, 2019a).

A realização do teste de uniformidade de conteúdo, assim como o de teor, é fundamental para a garantia da segurança e eficácia terapêutica na resposta oferecida pelo fármaco. Deste modo, preconiza-se que os fármacos em análises estejam dentro dos limites especificados para o teste (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

Tabela 8. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos referência

Amostra R	Peso	ABS	mcg/mL	UC (%)	VP (%)
1	0,1081	0,805	14,44	96,29	96,81
2	0,1102	0,838	15,03	100,23	98,69
3	0,1095	0,835	14,98	99,87	98,06
4	0,1113	0,816	14,64	97,60	99,68
5	0,1107	0,803	14,41	96,05	99,14
6	0,1121	0,799	14,34	95,58	100,39
7	0,1098	0,811	14,55	97,01	98,33
8	0,1099	0,819	14,69	97,96	98,42
9	0,1114	0,807	14,48	96,53	99,77
10	0,1106	0,796	14,28	95,22	99,05
Média	0,1104	0,813	14,58	97,23	98,83
DP	0,00	0,01	0,26	1,71	1,02
DPR	1,027	1,760	1,755	1,755	1,027
			VA	6,979	3,631

R: referência; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; VP: variação de peso; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 9. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos genéricos.

Amostra G	Peso	ABS	mcg/mL	UC (%)	VP (%)
1	0,1212	0,781	14,01	93,43	98,28
2	0,1203	0,797	14,30	95,34	97,55
3	0,1207	0,785	14,09	93,91	97,88
4	0,1211	0,786	14,10	94,03	98,20
5	0,1204	0,799	14,34	95,58	97,63
6	0,1213	0,801	14,37	95,81	98,36
7	0,1221	0,798	14,32	95,46	99,01
8	0,1215	0,796	14,28	95,22	98,52
9	0,1204	0,804	14,43	96,17	97,63
10	0,1217	0,812	14,57	97,13	98,69
Média	0,1211	0,796	14,28	95,21	98,18
DP	0,001	0,01	0,17	1,13	0,49
DPR	0,503	1,188	1,185	1,185	0,503
			VA	7,637	3,032

G: genérico; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; VP: variação de peso; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 10. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos similares.

Amostra S	Peso	ABS	mcg/mL	UC (%)	VP (%)
1	0,1204	0,789	14,16	94,38	93,63
2	0,1221	0,798	14,32	95,46	94,96
3	0,1251	0,801	14,37	95,81	97,29
4	0,1243	0,795	14,26	95,10	96,67
5	0,1214	0,791	14,19	94,62	94,41
6	0,1217	0,790	14,18	94,50	94,64
7	0,1252	0,802	14,39	95,93	97,37
8	0,1246	0,805	14,44	96,29	96,90
9	0,1210	0,786	14,10	94,03	94,10
10	0,1223	0,778	13,96	93,07	95,11
Média	0,1228	0,794	14,24	94,92	95,51
DP	0,002	0,01	0,15	0,99	1,41
DPR	1,473	1,045	1,042	1,042	1,473
			VA	7,580	8,027

S: similar; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; VP: variação de peso; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

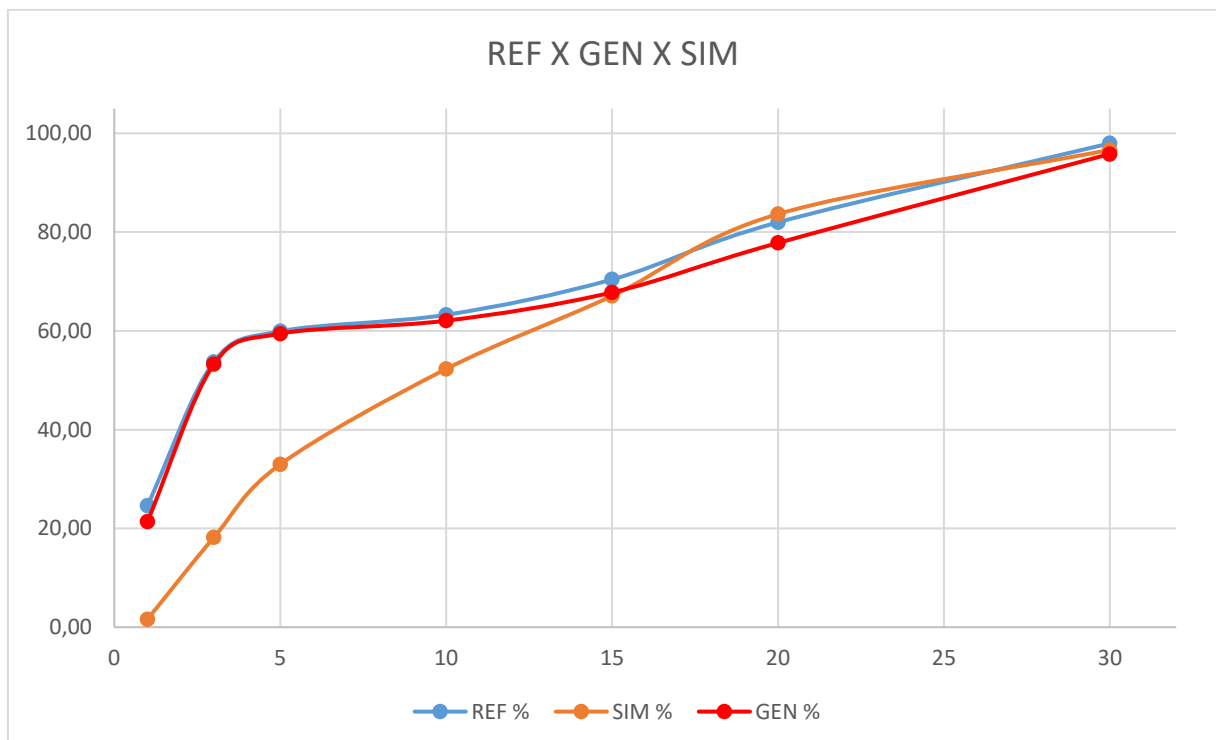
Ao analisar as tabelas 8, 9 e 10 pode-se observar, através dos valores de aceitação (VA), que todas as amostras cumprem com o valor determinado para o teste. Em que o valor calculado para as 10 unidades do fármaco apresentou uma variação de 3,032 - 8,027, não sendo maior que L1 (L1 = 15,0), em todas as amostras testadas. Demonstrando haver uniformidade de distribuição do ativo avaliado entre os comprimidos do lote analisado.

5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVA

Para a obtenção dos seguintes resultados, foram utilizados os mesmos parâmetros referentes ao teste de dissolução, em que se determina o fator de diferença entre os comprimidos e compara se estes têm ou não perfis de dissolução semelhantes.

Segundo a RDC 31/2010, a comparação feita entre perfis de dissolução se faz necessário quando se deseja conhecer o comportamento entre medicamentos. Sendo assim, os comprimidos referência, genéricos e similares foram submetidos a um dissolutor (Ethik, modelo 301AC) em tempos determinados, no qual não excedeu 30 minutos. Posteriormente, as amostras foram lidas e fez-se o cálculo acerca da quantidade de medicamento dissolvida no meio pelo tempo.

Imagem 4. Perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar.



Nas tabelas 11, 12 e 13 pode ser observado os resultados da análise, quanto a absorvância, das amostras de referência, genérico e similar.

Tabela 11. Perfil de dissolução do medicamento referência - Absorbâncias.

Amostra R												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS
1	0,204	0,201	0,204	0,207	0,205	0,199	0,210	0,204	0,202	0,202	0,209	0,206
3	0,448	0,444	0,447	0,451	0,446	0,442	0,455	0,445	0,443	0,446	0,451	0,448
5	0,500	0,501	0,499	0,504	0,499	0,495	0,503	0,501	0,498	0,500	0,503	0,503
10	0,528	0,525	0,527	0,533	0,527	0,521	0,523	0,529	0,521	0,526	0,532	0,526
15	0,588	0,584	0,585	0,593	0,586	0,582	0,581	0,590	0,583	0,586	0,592	0,584
20	0,685	0,682	0,681	0,689	0,684	0,679	0,679	0,687	0,678	0,683	0,689	0,681
30	0,819	0,814	0,815	0,823	0,814	0,811	0,810	0,821	0,816	0,817	0,823	0,813

R: referência; ABS: absorvância.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 12. Perfil de dissolução do medicamento genérico - Absorbâncias.

Amostra G												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS
1	0,177	0,175	0,175	0,176	0,181	0,175	0,177	0,182	0,178	0,181	0,177	0,174
3	0,444	0,443	0,445	0,449	0,449	0,441	0,445	0,450	0,446	0,449	0,444	0,441
5	0,496	0,495	0,497	0,503	0,501	0,488	0,499	0,504	0,498	0,498	0,496	0,495
10	0,518	0,517	0,519	0,521	0,523	0,512	0,521	0,524	0,521	0,523	0,518	0,513
15	0,570	0,571	0,572	0,575	0,578	0,565	0,572	0,579	0,573	0,576	0,571	0,571
20	0,655	0,654	0,657	0,660	0,662	0,659	0,658	0,663	0,658	0,664	0,656	0,651
30	0,811	0,810	0,813	0,816	0,818	0,804	0,815	0,816	0,814	0,817	0,813	0,811

G: genérico; ABS: absorvância.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 13. Perfil de dissolução do medicamento similar - Absorbâncias.

Amostra S												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS	ABS
1	0,011	0,012	0,015	0,012	0,014	0,013	0,014	0,014	0,015	0,016	0,013	0,015
3	0,150	0,151	0,150	0,153	0,154	0,155	0,149	0,155	0,155	0,160	0,152	0,156
5	0,274	0,276	0,279	0,276	0,278	0,279	0,273	0,277	0,279	0,279	0,276	0,280
10	0,436	0,438	0,442	0,438	0,441	0,445	0,433	0,439	0,442	0,444	0,435	0,445
15	0,560	0,562	0,565	0,564	0,565	0,566	0,558	0,565	0,569	0,569	0,565	0,570
20	0,699	0,702	0,706	0,703	0,706	0,706	0,696	0,704	0,709	0,708	0,706	0,710
30	0,808	0,806	0,809	0,808	0,811	0,809	0,806	0,807	0,810	0,806	0,811	0,808

S: similar; ABS: absorbância.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nas tabelas 14, 15 e 16 pode ser observado os resultados da análise, quanto a porcentagem liberada de fármaco, das amostras de referência, genérico e similar

Tabela 14. Perfil de dissolução do medicamento referência - Fração liberada (%).

Amostra R												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	24,62	24,26	24,62	24,97	24,73	24,02	25,33	24,62	24,38	24,38	25,21	24,85
3	53,71	53,24	53,60	54,07	53,48	53,00	54,55	53,36	53,12	53,48	54,07	53,71
5	59,92	60,04	59,80	60,39	59,80	59,32	60,27	60,04	59,68	59,92	60,27	60,27
10	63,26	62,90	63,14	63,85	63,14	62,42	62,66	63,38	62,42	63,02	63,73	63,02
15	70,41	69,93	70,05	71,01	70,17	69,70	69,58	70,65	69,82	70,17	70,89	69,93
20	81,98	81,62	81,50	82,46	81,86	81,26	81,26	82,22	81,14	81,74	82,46	81,50
30	97,96	97,36	97,48	98,44	97,36	97,01	96,89	98,20	97,60	97,72	98,44	97,25

R: referência; %: porcentagem.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 15. Perfil de dissolução do medicamento de genérico - Fração liberada (%).

Amostra G												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	21,40	21,16	21,16	21,28	21,87	21,16	21,40	21,99	21,51	21,87	21,40	21,04
3	53,24	53,12	53,36	53,83	53,83	52,88	53,36	53,95	53,48	53,83	53,24	52,88
5	59,44	59,32	59,56	60,27	60,04	58,49	59,80	60,39	59,68	59,68	59,44	59,32
10	62,06	61,94	62,18	62,42	62,66	61,35	62,42	62,78	62,42	62,66	62,06	61,47
15	68,26	68,38	68,50	68,86	69,22	67,67	68,50	69,34	68,62	68,98	68,38	68,38
20	78,40	78,28	78,64	79,00	79,24	78,88	78,76	79,36	78,76	79,48	78,52	77,92
30	97,01	96,89	97,25	97,60	97,84	96,17	97,48	97,60	97,36	97,72	97,25	97,01

G: genérico; %: porcentagem.

Fonte: Dados da pesquisa.

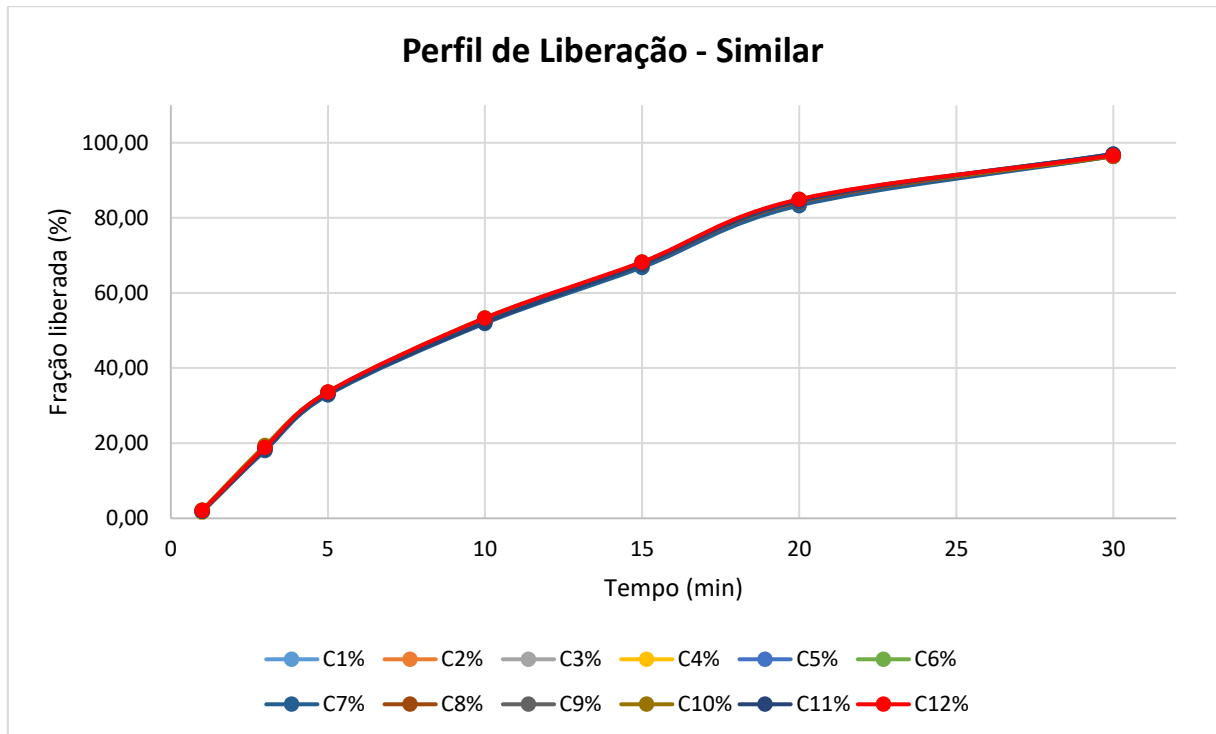
Tabela 16. Perfil de dissolução do medicamento similar - Fração liberada (%).

Amostra S												
Cuba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tempo (Min)	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	1,60	1,72	2,08	1,72	1,96	1,84	1,96	1,96	2,08	2,19	1,84	2,08
3	18,18	18,29	18,18	18,53	18,65	18,77	18,06	18,77	18,77	19,37	18,41	18,89
5	32,96	33,20	33,56	33,20	33,44	33,56	32,84	33,32	33,56	33,56	33,20	33,68
10	52,28	52,52	53,00	52,52	52,88	53,36	51,93	52,64	53,00	53,24	52,16	53,36
15	67,07	67,31	67,67	67,55	67,67	67,79	66,83	67,67	68,15	68,15	67,67	68,26
20	83,65	84,01	84,48	84,13	84,48	84,48	83,29	84,25	84,84	84,72	84,48	84,96
30	96,65	96,41	96,77	96,65	97,01	96,77	96,41	96,53	96,89	96,41	97,01	96,65

S: similar; %: porcentagem.

Fonte: Dados da pesquisa.

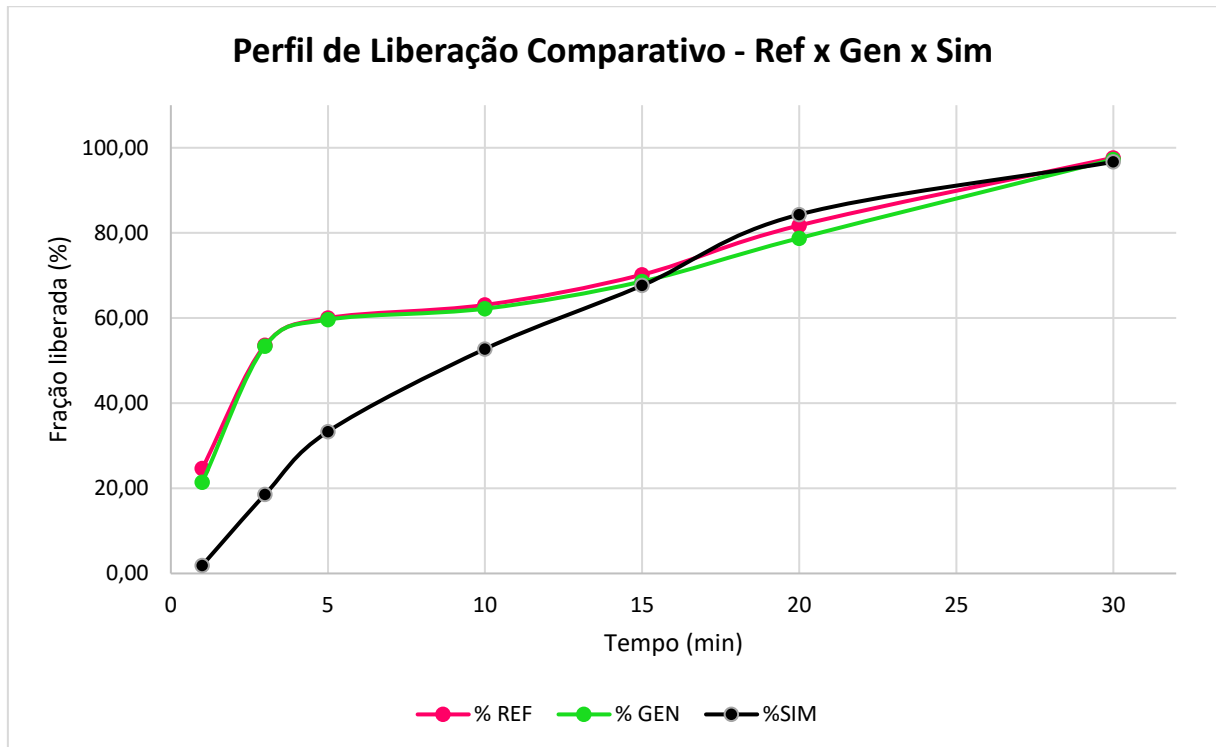
Segundo a farmacopeia brasileira (2019b), o parâmetro de tolerância estabelecido para a liberação da Hidroclorotiazida é de no mínimo 60%, durante um período máximo de 30 minutos. Através dos valores obtidos em análise, pôde ser desenvolvido gráficos no qual ilustram a liberação dos medicamentos referência, genérico e similar.

Imagem 7. Perfil de liberação - similar.

Observou-se que todas as amostras foram aprovadas quanto às suas dissoluções, levando em conta que as três apresentaram uma liberação de 60% do seu ativo em um tempo inferior a 30 minutos.

Ao analisar a imagem 8, percebe-se que há uma pequena variação inicial na liberação do fármaco para o meio, ao comparar-se os comprimidos R, G e S. Em contrapartida, todas as amostras apresentaram liberação completa (100%) no tempo final preconizado.

Imagem 8. Representação gráfica do perfil comparativo.



Em seguida, foram avaliadas a curva como um todo aplicando-se um Método Modelo Independente Simples, que corresponde a um cálculo no qual avalia-se a diferença (F1) e a similaridade (F2), em que é definido que para a avaliação do perfil comparativo entre as curvas se faz necessário somente o cálculo que se destina a F2 (BRASIL, 2010).

A partir dos resultados obtidos ao calcular o fator de similaridade (tabela 17), pode-se afirmar que apenas o medicamento G em teste apresentou equivalência com o medicamento R (84,26%), pois seu valor encontra-se dentro da faixa limite de 50 - 100% para F2. No entanto, o medicamento em teste S não apresentou equivalência quanto ao R, visto que seu fator de similaridade ficou abaixo da faixa (35,03%).

Assim como F2 foi avaliado, o fator de diferença (F1) também foi determinado. Confirmando a conformidade entre o fármaco G e R, pois atenderam aos resultados recomendados para F1 (<15%). Do mesmo modo, o fármaco S apresentou valor acima da faixa recomendada para o ensaio (28,39%).

Ensaio de F2 e F1, também, foram realizados entre os medicamentos G e S, porém os ensaios apresentaram valores de F2 = 36,56% e F1 = 22,02%. Sendo assim, é seguro afirmar que não há equivalência entre os medicamentos G x S, e nem entre R x S, testados no presente trabalho.

Tabela 17. Avaliação do fator de similaridade (F2) e diferença (F1).

Amostras	F2	F1
R x G	84,26%	2,13%
R x S	35,03%	28,39%
G x S	36,56%	22,02%

R: referência; G: genérico; S: similar; %: porcentagem; F2: fator de similaridade; F1: fator de diferença.

Fonte: Dados da pesquisa.

6 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados, neste estudo, permitem concluir que as três amostras (R, G, S), apresentaram peso médio variando entre 0,1111 g - 0,1231 g, e que nenhuma apresentou valores superiores ou inferiores a faixa de variação aceitável ($\pm 7,5\%$), considerando assim aprovadas.

Quanto à resistência mecânica, a média dos resultados obtidos variaram entre 48 N - 66 N e a friabilidade apresentou perda variando de 0,090% - 0,331%. Com isso, todos os comprimidos analisados apresentaram resultados favoráveis quanto esses testes.

No estudo feito no presente trabalho, os comprimidos apresentaram sua desintegração total no período entre 32" - 2'34", considerando aprovadas quanto o teste. Quanto ao doseamento (95,50% - 98,87%) e a uniformidade de doses unitárias (3,032 - 8,027), em ambos os testes os resultados foram considerados ideais e, conseqüentemente, os comprimidos em análise foram aprovados.

Acerca do teste de dissolução, todas as amostras foram aprovadas quanto a sua liberação total no período determinado de 30 minutos. Quando os resultados dessas dissoluções foram comparados, apresentaram valores de $F_2 = 84,26\%$ e $F_1 = 2,13\%$ entre o medicamento G e R, comprovando sua equivalência. Enquanto isso, entre o medicamento S - R e S - G, observou-se $F_2 = 35,03\%$, $F_1 = 28,39\%$ e $F_2 = 36,56\%$, $F_1 = 22,02\%$, respectivamente. Sendo assim, nesses dois últimos casos, os fármacos não foram considerados equivalentes entre si.

Desse modo, pode-se afirmar que todos os comprimidos estão aprovados quanto aos testes preconizados, com exceção do teste de dissolução comparativa. Pois, ele comprovou que há equivalência entre R x G e que não há equivalência entre R x S e G x S nos fármacos utilizados para este estudo.

O estudo em questão traz contribuições acerca da importância da realização dos testes de equivalência farmacêutica, tendo em vista que esse resultado observado no teste de dissolução comparativa gera um impacto diretamente na intercambialidade do medicamento e, conseqüentemente, na terapia de muitos brasileiros.

REFERÊNCIAS

- AKBARI, P.; KHORASANI-ZADEH, A. Thiazide Diuretics. In: [s.l.] Elsevier, 2020.
- ANSELMO, C. S. *et al.* Physicochemical quality profiles of commercial oral tablets and capsules containing lutein – impact of insufficient specific sanitary regulations. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 3, p. 3063-3073, 2018.
- ASSIS, R. E. Avaliação Da Qualidade De Comprimidos De Hidroclorotiazida 25 mg Disponíveis No Município De Cuité-PB. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Campina Grande, p. 75, 2013.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª Ed., Elsevier, 855p, 2016.
- BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 362–370, 2017.
- BARROS, J. B. DE SOUSA; DA SILVA SANTOS, R.; DA SILVA REIS, A. A. Farmacoterapia de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica na região Brasil central Pharmacotherapy of patients with systemic arterial hypertension in central Brazil Region. **crbio04.gov.br**, n. 2, p. 101–117, 2019.
- BORGE, L. F. **Análise comparativa de perfis de dissolução in vitro e in silico de comprimidos de liberação modificada contendo metformina**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-04122018-120622/en.php>>. Acesso em: 03 maio. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010. **Diário Oficial da União**, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 58, de 10 de outubro de 2014. **Diário Oficial da União**, p. 2, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf>

BRASIL. Farmacopeia Brasileira Volume I. 6a Edição. **Anvisa**, v. 1, p. 874, 2019a. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>

BRASIL. Farmacopeia Brasileira Volume II – Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades. 6a Edição. **Anvisa**, v. 2, p. 1–1504, 2019b. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>

BUENO, C. S.; MOREIRA, A. C.; OLIVEIRA, K.R. Preço dos medicamentos utilizados nas doenças cardiovasculares no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 31, n. 1, p. 62-7, 2012.

BUTTOW, A. A. et al. Avaliação do processo de partição em comprimidos de hidroclorotiazida. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 555-560, 2012.

CORIDIOLA, J. F. F.; PELEGRINI, D. D. Avaliação Comparativa Da Qualidade De Comprimidos De Dipirona Similar Em Relação Ao De Referência. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 1, p. 48–57, 2016.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. **Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS)**[aems.edu.br](http://www.aems.edu.br). [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoatual/Sumario/downloads/2017/1. Ciências Biológicas e Ciências da Saúde/11 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO E DOSEAMENTO DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICOS E SIMILARES CONTENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO \(AAS\).pdf](http://www.aems.edu.br/conexao/edicaoatual/Sumario/downloads/2017/1.Ci%C3%94ncias%20Biol%C3%B3gicas%20e%20Ci%C3%94ncias%20da%20Sa%C3%9Ade/11%20DETERMINA%C3%87%C3%83O%20DO%20PESO%20M%C3%89DIO%20E%20DOSEAMENTO%20DE%20MEDICAMENTOS%20DE%20REFER%C3%84NCIA%2C%20GEN%C3%89RICOS%20E%20SIMILARES%20CONTENDO%20%C3%81CIDO%20ACETILSALIC%C3%89LICO%20(AAS).pdf)>. Acesso em: 29 abr. 2021.

CRUZ, N. **Controle de qualidade físico-químico de dipirona monoidratada comprimido 500mg de medicamentos similares, genéricos e de referência comercializados nas farmácias do município de santo antônio de jesus-ba**. 69 p. Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia, Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira – BA, 2017.

DA SILVA PEREIRA, F. *et al.* Brazilian Journal of Development Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida Pharmaceutical equivalence analysis of generic and similar hydrochlorothiazide tablets. **brazilianjournals.com**, v. 6, n. 6, p. 38499–38512, 2020.

DE ALMEIDA, A. T. C. *et al.* Impacts of a Brazilian pharmaceutical program on the health of chronic patients. **Revista de Saude Publica**, v. 53, n. 1, 2019.

DE ALMEIDA, L. M. *et al.* **Diuréticos: um artigo de revisão revista.fagoc.br.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://revista.fagoc.br/index.php/saude/article/view/188>>. Acesso em: 22 mar. 2021.

FERREIRA, I. R. R. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO CAPTOPRIL 25 mg COMERCIALIZADOS NO CENTRO-OESTE DE MINAS GERAIS.** 53 p. Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário de Formiga – UNIFOR – MG, 2018.

FERREIRA, P. A. DE A. **Prêmio bndes de economia 36 o efeitos do copagamento de medicamentos sobre saúde no brasil: evidências do programa Aqui Tem Farmácia Popular.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/13574>>. Acesso em: 6 abr. 2021.

FREITAS, M. S. T. **Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência.** 196 p. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2016.

GOMES, N. D. B. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, p. 172–182, 2020.

HERMAN, L. L.; BASHIR, K. Hydrochlorothiazide. In: [s.l.] Elsevier Inc., 2020.

KATZUNG, B.; TREVOR, A. **Farmacologia Básica e Clínica** - 13 ed. 2017.

KUMAR, V., ABBAS, A. K., ASTER, J. C. Robbins & Cotran. **Bases patológicas das doenças** 9ª ed. 1421 p. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

KUROVSKI, D.; OLIVEIRA, V. B. DE. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de nimesulida Pharmaceutical equivalence evaluation in nimesulida tablets. **revistas.ufpr.br**, v. 19, 2018.

LIMA, R. Q. *et al.* Intercambialidade Entre Medicamentos De Referência E Similar / Interchangeability Between Reference Drugs and Similar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 101122–101132, 2020.

MARKL, D.; ZEITLER, J. A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. **Pharmaceutical research**, v. 34, n. 5, p. 890–917, 2017.

MARTINEZ, R. M. *et al.* Controle de qualidade e perfil de dissolução comparativo de

comprimidos contendo hidroclorotiazida Control quality and profile of dissolution comparison of tablets containing hydrochlorothiazide. **Rev. Terra & Cult**, v. 36, 2020.

MARTINS, V. M. **Tese de Doutorado Eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos isolados ou em associação com diuréticos poupadores de potássio em pacientes com hipertensão arterial**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/211302>>. Acesso em: 22 abr. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2019**. – Brasília: Ministério da saúde, 2020 [s.l: s.n.]. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2021.

OLIVEIRA, C. DE L. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos**. p. 33, 2019. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010246/tcc-ficha-27-02-19.pdf>> Acesso em 23 abr. 2021

OLIVEIRA, J. P. B. DE *et al.* Análise Do Peso Médio, Resistência Mecânica E Desintegração De Comprimidos Genéricos De Varfarina Sódica / Analysis of Average Weight, Mechanical Resistance and Disintegration of Generic Warfarin Sodium Pills. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 69865–69875, 2020.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. **Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal**. Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 113p.

PÓVOA, F. F.; PÓVOA, R. Existem diferenças entre os diuréticos tiazídicos? Are there any differences between thiazide diuretics? **Ponto de Vista /Point of View**. v. 27, n. 3, p. 103–108, 2020.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

QUEIROZ, M. G. *et al.* Brazilian Journal of Development Hipertensão arterial no idoso- doença prevalente nesta população: uma revisão integrativa Arterial hypertension in the elderly-prevalent disease in this population: an integrative review. **brazilianjournals.com**, v. 6, n. 4, p. 22590–22598, 2020.

RIBEIRO, C. C.; ANDRADE, G. M. M.; COUTO, R. O. Estudos De Equivalência Farmacêutica E Perfil De Dissolução Comparativo De Medicamentos Contendo Hidroclorotiazida. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 1, p. 5–13, 2018.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v. 20, n. 2, p. 97-103, 2014.

SANCHES, A. M. B.; PEREIRA, G. G. Análise De Comprimidos De Captopril De 25Mg , Nas Apresentações Referência , Genérico E Similar Analysis of Captopril Tablets of 25Mg , in the. **Revista Congrega**, v. 1, 2017.

SANTOS NETO, J. G. DOS. **Avaliação da qualidade de comprimidos de sinvastatina**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/6742>>. Acesso em: 5 maio. 2021.

SILVA, G. A. R. DA et al. Verificação Da Equivalência Farmacêutica De Comprimidos De Referência, Genéricos E Similares De Atenolol/ Verification of the Pharmaceutical Equivalence of Reference, Generic and Similar Tabs of Atenolol. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 88934–88949, 2020a.

SILVA, N. C. DE S.; ROCHA, L. C. Medicamentos genéricos: legislação, política e mercado. Generic drugs: law, politics and market. **Unica Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, p. 29, 2016.

SILVA, T. P. DA et al. Estudo De Equivalência Farmacêutica De Comprimidos De Cloridrato De Metformina Genéricos E Similares. **Infarma - Ciências**, 2020.

SOUSA, M. N. DE et al. Estudo De Equivalência Farmacêutica Entre Comprimidos De Furosemida Similares E Genéricos. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 1, p. 77–85, 2020.

SPRINGER, K. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Treatment of Hypertension. **Am Fam Physician**, v. 92, n. 11, p. 1015-6, 2015.

TATU, A. L. *et al.* Hydrochlorothiazide: Chemical structure, therapeutic, phototoxic and carcinogenetic effects in dermatology. **Rev Chim (Bucharest)**, v. 69, n. 8, p. 2110-14, 2018.

TODESCATO, J. T.; BERTOLOTO, M. I.; MELLO, A. R. N. A classificação terapêutica como facilitadora do uso racional de medicamentos. **Revista Científica Semana Acadêmica**,

p. 27, 2017.

VACULIKOVA, E. et al. Preparation of hydrochlorothiazide nanoparticles for solubility enhancement†. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 1–8, 2016.

VASCO, R. F. V. **Efeitos dos diuréticos furosemida e hidroclorotiazida sobre o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica**. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, p. 102, 2019.

WENJING, L. *et al.* Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2634–2642, 2017.