



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA - FACENE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

LAILTON RUFINO DOS SANTOS BESERRA

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS
CONTENDO 50 MILIGRAMAS DE CAPTOPRIL**

JOÃO PESSOA
2022

LAILTON RUFINO DOS SANTOS BESERRA

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALENCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS
CONTENDO 50 MILIGRAMAS DE CAPTOPRIL**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado 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
2022

B465a

Beserra, Lailton Rufino dos Santos

Avaliação da equivalência farmacêutica em comprimidos contendo 50 miligramas de captopril / Lailton Rufino dos Santos Beserra. – João Pessoa, 2022.

42f.; il.

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

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

LAILTON RUFINO DOS SANTOS BESERRA

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALENCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS
CONTENDO 50 MILIGRAMAS DE CAPTOPRIL**

Trabalho apresentado pelo aluno Lailton Rufino dos Santos Beserra, do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

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

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

Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas A. Reis
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança - FACENE

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela minha vida, por não me deixar desistir nos momentos difíceis nessa jornada, por ter colado no meu caminho pessoas de bem onde recebia poio, esperança, coragem para enfrentar e buscar chegar até o final.

A minha família, em especial a minha mãe Lusia Rufino quem sempre esteve ao meu lado em toda a minha trajetória com seus conselhos, palavras, ensinamentos que me fizeram crescer na vida a adquirir responsabilidade sempre me guiando a ser uma pessoa melhor. Ao meu pai Jose Ailton que mesmo com seu jeito calado e quieto, sempre demonstrou estar preocupado comigo se eu estava bem.

A minhas irmãs Laize Rufino e Larisse Rufino por acreditar em mim e a minha tia Edileusa Rufino por todos os seus conselhos, gratidão.

A todos os amigos que fiz durante os anos de graduação, em especial, Julianne Vasconcelos e Elisabete Martins pelo companheirismo em sala, por me aturarem com minha chatice e por compartilharem de seus conhecimentos contribuindo com meu aprendizado, uma enorme satisfação desfrutar dessa amizade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo, Gratidão por ter aceitado realizar esse trabalho, agradeço a paciência que teve comigo, obrigado pelas risadas e deboches, o senhor é um professor incrível.

Agradecimento também a minha outra família, a família Farmácia da Gente em especial Dona Geanni Rívia e Seu Marcelo, pelos seus valiosos ensinamentos e pela oportunidade a mim ofertada de poder estar em um ambiente que me permita crescer como pessoa e como profissional.

Por fim, agradecer a mim por não me permitir desistir e conseguir chegar aonde cheguei, com muito esforço e dedicação poder estar vivendo esse momento.

RESUMO

O captopril é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), classificado como um anti-hipertensivo que atua no tratamento medicamentoso da hipertensão arterial. No Brasil, uma das principais Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), que acometem a população é a hipertensão arterial. Marcada pela pressão alta sustentada é a DCNT mais prevalente em todo o mundo e um dos fatores principais para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Disponível no comércio em suas apresentações referência, genérico e/ou similar, permitindo um acesso maior ao medicamento por parte da sociedade. Fazendo necessário a presença e atuação do setor de controle de qualidade para assegurar a equivalência farmacêutica entre os medicamentos para a garantia da qualidade, segurança e eficácia. O objetivo desse estudo consistiu em avaliar a equivalência farmacêutica presente em comprimidos não revestidos de captopril 50 mg, em suas três especialidades farmacêuticas, referência(R), genérico(G) e similar (S) com base nos métodos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Foi observado que nenhuma das amostras ultrapassou o limite de variação ou equivalente ao dobro dos limites estabelecidos pelo compêndio oficial no ensaio de peso médio. Bem como foram também aprovados nos testes de dureza variando entre $33,8 \pm 1,55$ N - $56,4 \pm 2,67$ N e friabilidade entre 0,255%- 0,416%. Nos testes de desintegração, observou-se uma total desintegração entre o período de 13'' - 8'29'', enquanto o doseamento revelou uma variação de teor entre 90,77% - 100,47%. No ensaio de uniformidade de doses unitárias, observou-se uma variação entre 9,173 - 14,861 (< L1). Referente a dissolução, as amostras R e G apresentaram $Q > 80\%$ em até 20 minutos enquanto S apresentou valor abaixo do preconizado. As amostras em estudo se enquadravam na classificação de dissolução muito rápida, quando o produto teste libera 85% da substância ativa em até 15 minutos, observou no estudo que R e G apresentaram comportamento de liberação semelhante, enquanto o S diferiu significativamente. Os resultados obtidos neste trabalho trazem contribuições na área quanto a importância da realização dos testes de equivalência farmacêutica, em busca da comprovação da qualidade do medicamento através de seus ensaios, tendo em vista que os resultados obtidos geram um impacto de grande importância quanto a intercambialidade do fármaco pela população brasileira.

Palavras-chave: Hipertensão. Captopril. Intercambialidade. Controle de qualidade físico-químico. IECA. Dissolução.

ABSTRACT

Captopril is a drug belonging to the class of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors, classified as an antihypertensive that acts in the drug treatment of arterial hypertension. In Brazil, one of the main Chronic Non-Communicable Diseases (NCDs) that affect the population is arterial hypertension. Marked by sustained high blood pressure, it is the most prevalent CNCD worldwide and one of the main factors for the development of cardiovascular diseases. Available commercially in its reference, generic and/or similar presentations, allowing greater access to the drug by society. Thus, the presence and performance of the quality control sector is necessary to ensure pharmaceutical equivalence between medicines to guarantee quality, safety and efficacy. The objective of this study was to evaluate the pharmaceutical equivalence present in uncoated captopril 50 mg tablets, in its three pharmaceutical specialties, based on the methods recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition. It was observed that none of the samples exceeded the variation limit or equivalent to twice the limits established by the official compendium in the average weight test, Hardness varying between 33.8 ± 1.55 N - 56.4 ± 2.67 N and friability between 0.255%-0.416%. In the disintegration tests, a total disintegration was observed between the period of 13" - 8'29", while the assay revealed a variation of content between 90.77% - 100.47%. In the unit dose uniformity test, a variation between 9.173 - 14.861 (< L1) was observed. Regarding dissolution, samples R and G showed $Q > 80\%$ in up to 20 minutes while S showed a value below the recommended. The samples under study fit the very fast dissolution classification, when the test product releases 85% of the active substance within 15 minutes, observed in the study that R and G showed similar release behavior, while S differed significantly. The results obtained in this work bring contributions in the area regarding the importance of carrying out pharmaceutical equivalence tests, in search of proof of the quality of the drug through its tests, considering that the results obtained generate an impact of great importance regarding the interchangeability of the drug. drug by the Brazilian population.

Keywords: Hypertension. captopril. Interchangeability. Physicochemical quality control. ACEI. Dissolution.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fórmula estrutural do captopril.....	15
Figura 2. Intercambialidade entre medicamentos.....	20
Figura 3. Cálculo da amostragem	24
Figura 4. Representação gráfica da curva de calibração de captopril.....	29
Figura 4. Representação gráfica da comparação do perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do peso médio em comprimidos de captopril referência, genérico e similar.....	25
Tabela 2. Avaliação da dureza em comprimidos de captopril referência, genérico e similar.....	26
Tabela 3. Avaliação da friabilidade em comprimidos de captopril referência, genérico e similar.....	27
Tabela 4. Avaliação da desintegração em comprimidos de captopril referência, genérico e similar.....	28
Tabela 5. Avaliação do doseamento em comprimidos de captopril referência.....	29
Tabela 6. Avaliação do doseamento em comprimidos de captopril genérico.....	30
Tabela 7. Avaliação do doseamento em comprimidos de captopril similar.....	30
Tabela 8. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos referência.....	31
Tabela 9. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos genéricos.....	31
Tabela 10. Avaliação da uniformidade de doses unitárias por variação de peso para comprimidos similares.....	32
Tabela 11. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar - Absorbâncias.....	33
Tabela 12. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar -microgramas por mililitro.....	34
Tabela 13. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar - Fração liberada (%)	34
Tabela 14. . Avaliação da dissolução do medicamento referência	36
Tabela 15. . Avaliação da dissolução do medicamento genérico	36
Tabela 16. . Avaliação da dissolução do medicamento similar	37

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

‰: Porcentagem

±: Mais ou menos

°C: Grau Celsius

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF: Boas Práticas de Fabricação

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV: Doenças Cardiovasculares

ECA: Enzima Conversora da Angiotensina

F1: Perfil de diferença

F2: Perfil de similaridade

G: Genérico

G1: Genérico 1

G2: Genérico 2

HA: Hipertensão arterial

IECA: Inibidor de Enzima Conversora da Angiotensina

Kgf: Quilograma-força

M: Molar

mg: Miligrama

mL: Mililitro

mmHg: Milímetros de mercúrio

N: Newton

nm: Nanômetro

OMS: Organização mundial de saúde

PA: Pressão arterial

Q: Quantidade dissolvida de fármaco

R: Referência

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

rpm: Rotação por minuto

S: Similar

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SQR: Substância Química de Referência

VA: Valor de Aceitação

Vigitel: Vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 GERAL.....	13
2.2 ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)	14
3.2 CAPTOPRIL, CARACTERÍSTICAS GERAIS, USO E RISCOS	14
3.3 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	15
3.4 CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE QUALIDADE	16
3.5 MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS	16
3.6 INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS	19
4 METODOLOGIA	21
4.1 PESO MÉDIO	21
4.2 TESTE DE DUREZA	21
4.3 TESTE DE FRIABILIDADE	22
4.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO	22
4.5 TESTE DE DISSOLUÇÃO	22
4.6 DOSEAMENTO	23
4.7 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA	23
4.8 ESTUDO DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVA	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 PESO MÉDIO	25
5.2 DUREZA	26
5.3 FRIABILIDADE	27
5.4. DESINTEGRAÇÃO	28
5.5. DOSEAMENTO	28
5.6. UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA	31
5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	33
5.8 DISSOLUÇÃO	36
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O cenário epidemiológico brasileiro tem sido afetado pela alta carga de morbimortalidade pelas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). O rápido aumento da carga das DCNT justifica-se pela urbanização acelerada e não planejada, o aumento da expectativa de vida e, principalmente, a globalização de estilos de vida não saudáveis diretamente ligados ao desenvolvimento dessas doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Sendo as responsáveis no Brasil por grande parte da mortalidade e pelo maior custo nas hospitalizações (QUEIROZ *et al.*, 2020).

A hipertensão é a mais frequente das DCNT. É considerada um dos principais fatores de risco para a ocorrência de acidente vascular cerebral, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca. A hipertensão arterial ou pressão alta é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Ocorre quando os valores das pressões máxima e mínima são iguais ou ultrapassam os 140/90 mmHg. Fazendo com que o coração tenha que exercer um esforço maior do que o normal para que o sangue seja distribuído corretamente no corpo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A HA é tratável e, quando adequadamente controlada, pode retardar ou até evitar o desenvolvimento de doença cardiovascular sintomática. Dentre as estratégias voltadas ao seu controle, destaca-se o tratamento medicamentoso, o que, quando monitorado e conduzido apropriadamente, possibilita o controle das doenças, redução da morbimortalidade e melhoria da qualidade de vida dos usuários (MENGUE *et al.*, 2016). Estudos epidemiológicos demonstraram uma considerável redução na morbimortalidade cardiovascular ao se fazer o tratamento da hipertensão com anti-hipertensivos de uso contínuo (RIBEIRO DA SILVA, 2021).

Para que a hipertensão arterial volte para a homeostase foram desenvolvidos medicamentos denominados anti-hipertensivos. Os principais utilizados no tratamento da HA podem ser divididos em grupos como: diuréticos, β -bloqueadores, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina-II (BRA) (MACHADO *et al.*, 2021).

O Captopril, um dos anti-hipertensivo mais utilizado no mundo, pertencente à classe dos Inibidores de Enzima Conversora da Angiotensina (IECA). Seu mecanismo de ação atua na inibição da enzima conversora (ECA), bloqueando a transformação de angiotensina I e II, no sangue e nos tecidos, proporcionando a diminuição dos níveis de angiotensina II e aldosterona

e a pressão arterial é reduzida por diminuição de resistência vascular periférica, reduzindo a pressão arterial (DIAS *et al.*, 2020). Os IECA têm poucos efeitos colaterais, não havendo aumento do risco de hipocalcemia e nem causam aumento dos níveis de glicose e lipídios (GONÇALVES *et al.*, 2021).

No mercado brasileiro o Captopril é comercializado na forma de comprimido, disponível no mercado como produtos de Referência, Similar e Genérico (MEDEIROS, 2019).

Incluindo a diversa variedades de produtos e medicamentos presentes no mercado, discute-se muito a qualidade desses produtos. Estudos publicados relatam que existem diversos questionamentos relacionados com medicamentos em comprimidos, com ênfase nos ensaios de peso médio, desintegração, friabilidade e dureza, o que compromete a eficácia do medicamento. Sendo assim, os testes laboratoriais de controle de qualidade de medicamentos são de suma importância no que diz respeito à garantia e confiança do medicamento. (DA SILVA, 2020)

O estudo de equivalência farmacêutica é realizado com o medicamento teste e o referência simultaneamente, envolvendo diversos testes *in vitro* que atestem a similaridade quanto aos aspectos de identidade, dosagem e forma farmacêutica. Para tanto, são realizados ensaios farmacopeicos físico-químicos. Já os estudos de biodisponibilidade relativa para comprovação da bioequivalência são realizados por meio da avaliação da quantidade e velocidade com que um fármaco e/ou seu metabólito se disponibilizam a partir da forma farmacêutica (BRETAS, 2018; BRASIL, 2019).

Diante do assunto exposto, o presente trabalho buscou avaliar a equivalência farmacêutica, com base nos parâmetros estabelecidos previamente pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), em comprimidos não revestidos de captopril nas suas diferentes especialidades farmacêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos (referência, genérico e similar) contendo 50 miligramas de captopril, utilizando os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

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;
- Verificar o tempo de dissolução dos comprimidos;
- Comparar os resultados obtidos nos ensaios de dissolução frente aos perfis de similaridade e diferença (F2 e F1).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um dos responsáveis pela regulação dos níveis pressóricos no organismo, tendo importante atuação no tratamento da HAS. A rota final da SRAA é a formação da angiotensina II, que atua nos receptores da angiotensina. Quando ativado, o receptor irá desencadear: vasoconstrição periférica, secreção de aldosterona e a degradação da bradicinina, que é um vasodilatador periférico (CUPERTINO *et al.*, 2016). O principal mecanismo de ação dos inibidores da ECA e de Inibir a conversão de angiotensina I em angiotensina II (Angio II) pelo bloqueio da convertase, a enzima conversora, alvo dos IECAs. Esta ação leva a uma queda nos valores de pressão, por redução desta substância importante: Angio II (REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2020).

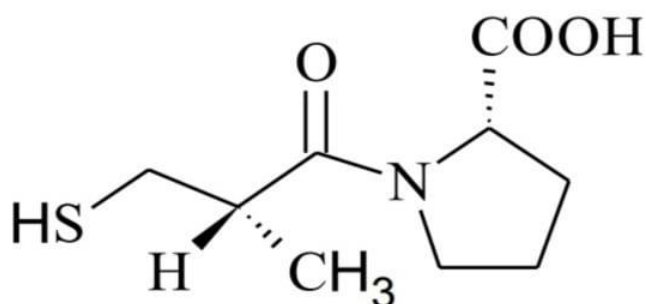
A angiotensina II é um vasoconstritor extremamente poderoso. Rapidamente ocorre a vasoconstrição, muito intensa nas pequenas artérias e menos evidente nas veias. A constrição das arteríolas aumenta a resistência vascular periférica elevando a pressão arterial (CUPERTINO *et al.*, 2016).

3.2 CAPTOPRIL, CARACTERÍSTICAS GERAIS, USO E RISCOS

O captopril, 1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina (figura 1), é um medicamento pertencente à classe dos anti-hipertensivos, indicado para pacientes em tratamento com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética. O descobrimento do captopril como primeiro fármaco anti-hipertensivo da classe IECA, foi realizado por Sérgio Ferreira e Rocha e Silva (1965), na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, ao em estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca, da espécie *Bothrops jararaca*, os quais evidenciaram efeitos hipotensores do veneno (PEIXOTO, 2005; BRUNTON, 2018; BRASIL, 2019b).

Solúvel em água, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e facilmente solúvel em álcool metílico, administrado por via oral, o captopril sofre rápida absorção e tem biodisponibilidade de cerca de 75%. Em 1 hora já são observadas as concentrações plasmáticas máximas e o fármaco é rapidamente depurado (com meia-vida de cerca de 2 h) (BRASIL, 2019b).

Figura 1. Fórmula estrutural do captopril.



Fonte: Brasil (2019b)

O seu mecanismo de ação, baseia-se em suprimir o sistema renina-angiotensina, agindo como inibidor reversível da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II, inibem a inativação da bradicinina. Ambas as ações dos inibidores da ECA levam à vasodilatação diminuindo a pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica. Quando administrado em altas dosagens em pacientes com insuficiência renal, pode causar o aparecimento de neutropenia ou proteinúria, sendo que alterações do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa constituem efeitos tóxicos de menor gravidade, a biodisponibilidade oral do fármaco no organismo diminui 25-30% em contato com o alimento, por isso é indicado que a medicação seja administrada 1 hora antes da refeição (GOLAN, 2009; BRUNTON, 2018, BRASIL, 2019b)

3.3 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A Equivalência Farmacêutica tem como objetivo avaliar e comprovar que, dois medicamentos com a mesma indicação, mesma forma farmacêutica, mesmo princípio ativo, a mesma via de administração, a mesma base, éster ou sal, na mesma dosagem, que quando comparados em relação a concentração e/ou à potência através dos resultados de testes in vitro, que se resumem aos ensaios de friabilidade, dureza, determinação de peso, desintegração, dissolução, doseamento e uniformidade de dose unitária, seja equivalentes (BRASIL, 2019a; SANTOS, 2020).

Os ensaios de Equivalência Farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, no medicamento candidato a genérico ou a similar e no medicamento de referência, e devem ser, indispensavelmente, executados por laboratórios autorizados pela ANVISA e amparados pela

RDC 31/2010. O medicamento em teste não deve ser formulado com o intuito de ser superior ao medicamento de referência, mas sim, apresentar as mesmas características de liberação do fármaco, absorção, desintegração, biodisponibilidade e a qualidade já estabelecida para o de referência. A evidência da Equivalência Farmacêutica apresentada é um indicativo da qualidade e segurança que o candidato a genérico, ou similar, apresentará o seu efeito terapêutico (BRASIL, 2019a; DOS SANTOS, 2020).

3.4 CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE QUALIDADE

Os testes de controle físico-químico de qualidade em medicamentos são extremamente essenciais, pois eles vão garantir que os medicamentos em uso não trarão danos à saúde dos pacientes que fizerem uso (MELO, 2019).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, todas as formas farmacêuticas devem ser submetidas a vários testes para garantir a efetividade do medicamento e assegurar que estão dentro dos parâmetros estabelecidos. O controle de qualidade é um conjunto de medidas estabelecidas para garantir, a qualquer momento que a produção de medicamentos seja eles genéricos, similares ou éticos, e os demais produtos garantam a satisfação ao se tratar de normas de identidade, pureza, teor, atividade, eficácia e inocuidade (SANTOS NETO, 2018; BRASIL, 2019a).

A qualidade de medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, ético e moral, os comprimidos devem ser testados para que essa qualidade seja comprovada e assim o medicamento ser liberado para comercialização sem que forneça danos à população. Alguns dos principais testes para avaliar o controle físico-químico de qualidade estão descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, estão presentes os ensaios de: determinação de peso, teste de dureza, teste de friabilidade, teste de desintegração, teste de dissolução, doseamento e teste de uniformidade de dose unitária (COLONBO, 2016; BRASIL, 2019a).

3.5 MÉTODOS GERAIS APLICADOS A MEDICAMENTOS

3.5.1 Determinação de peso

Este teste possibilita verificar se as unidades de um medicamento do mesmo lote apresentam uniformidade de peso. A execução do ensaio é feita em balanças com sensibilidade

adequada. O peso médio é obtido dividindo a soma dos pesos individuais de cada comprimido, pela quantidade que foram pesados na amostra (CRUZ, 2017; SANTOS NETO, 2018).

Este teste se aplica em diversas formas farmacêuticas sólidas e semissólidas em doses unitárias ou recipientes acondicionados para doses unitárias ou multidoses, como: comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles, supositórios, pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis, pós para reconstituição de uso oral, granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição (BRASIL, 2019a).

A não conformidade na pesagem dos comprimidos representa um perigo, pois o peso do produto pode garantir a quantidade de princípio ativo correta, portanto, a dose terapêutica correta. O peso em variação pode gerar uma menor dosagem, fazendo com que não alcance o efeito terapêutico esperado, interferindo no tratamento, ou uma maior dosagem fazendo com que os efeitos colaterais se manifestem mais rápidos causando um mal-estar no paciente ou até mesmo uma intoxicação medicamentosa (MOISÉS, 2006; COLONBO, 2016).

3.5.2 Teste de dureza

O teste de dureza irá medir a força de resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial exercida, o teste é designado especificamente para comprimidos não revestidos, onde será avaliado sua integridade física determinado se conseguem demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas (NASCIMENTO, 2016; BRASIL, 2019a).

O teste consiste na aplicação de uma carga ao comprimido e na determinação da força necessária para quebrá-lo, a força é aplicada e medida através de um aparelho onde o resultado será medido por newtons (N) ou quilograma-força (Kgf). Quanto maior a dureza de um comprimido, menor será sua porosidade, sendo assim, a dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade (NASCIMENTO, 2016; BRASIL, 2019a).

3.5.3 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade se aplica exclusivamente a comprimidos não revestidos, onde a tendência do teste é de avaliar a deterioração dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica do friabilômetro (aparelho utilizado para teste) (PEREIRA, 2020).

O teste se resume em pesar com precisão um determinado número de comprimidos e submetê-los a ação do aparelho, depois de passado 100 rotações deve-se retirar os comprimidos, remover todos os resquícios de pó e pesar novamente. A diferença de peso entre a pesagem inicial e a pesagem final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (BRASIL, 2019^a; GOMES *et al.*, 2020).

3.5.4 Teste de desintegração

O teste tem como fundamento analisar se os comprimidos se desintegram no limite de tempo adequado, quando submetido a aparelhagem padrão sob condições descrita na farmacopeia. A confirmação da desintegração só é dada quando, por fim do teste não apresentar nenhum resquício das unidades de comprimidos testadas no aparelho de desintegração, ao acontecer a formação de uma massa pastosa pode se considerar a desintegração desde que não seja palpável (BRASIL, 2019a).

Este ensaio está relacionado a biodisponibilidade, ao analisar a desintegração de uma forma farmacêutica, avalia-se a biodisponibilidade. Uma vez que a desintegração não ocorreu de forma eficaz pode-se encontrar teores de princípio ativo abaixo dos limites especificados podem acarretar ineficiência do efeito terapêutico e consequentemente danos ao paciente (SANTOS NETO, 2018).

3.5.5 Teste de dissolução

O teste de dissolução tem como objetivo medir e determinar a quantidade de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução em certo período quando o comprimido é submetido a aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas (BRASIL, 2019a).

O ensaio de dissolução tem como objetivo avaliar e indicar a eficiência do produto sob condições *in vivo* assegurando se o produto cumpre as especificações de qualidade. Pois é de acordo com os resultados obtidos no teste de dissolução que é estudado a maneira de como o medicamento se comporta no organismo do paciente, avaliando sua capacidade de liberação do fármaco no organismo, absorção e produção do efeito terapêutico (SANTOS, 2016; OLIVEIRA, 2019).

3.5.6 Doseamento

O ensaio de doseamento tem uma grande relevância no âmbito do que diz respeito a controle de qualidade, tendo como função identificar a quantidade exata que há de princípio ativo em um medicamento, assim com os resultados obtidos é possível estabelecer a dose correta que terá como resultado o efeito terapêutico esperado. Dose acima ou abaixo das especificações descritas poderá resultar em interferência no tratamento do paciente, causando danos à saúde (COLOMBO, 2016; COSTA; GOMES, 2017; OLIVEIRA, 2019).

3.5.7 Uniformidade de dose unitária

O teste de uniformidade de dose unitária permite avaliar a quantidade de ativo em unidades individuais de comprimidos do mesmo lote, analisando conseqüentemente se a quantidade é uniforme nas unidades testadas, de forma a assegurar, a administração correta da dose. O teste se aplica a forma farmacêutica com um único fármaco ou mais de um componente ativo (BRASIL, 2019a).

3.6 INTERCAMBIALIDADE DE MEDICAMENTOS

Na busca da reabilitação e manutenção da saúde é necessário a utilização de um tratamento medicamentoso, sendo o tratamento medicamentoso imprescindível para que os pacientes tenham uma alternativa para a proteção e promoção da saúde. No Brasil o custo financeiro de um tratamento muitas das vezes se torna muito alto a depender da doença a ser tratada. Com isso se faz necessário a busca pela intercambialidade de medicamentos onde o custo do medicamento genérico, por lei devem ser pelo menos 35% mais baratos em relação ao medicamento de referência (DE AMORIM RODRIGUES, 2020)

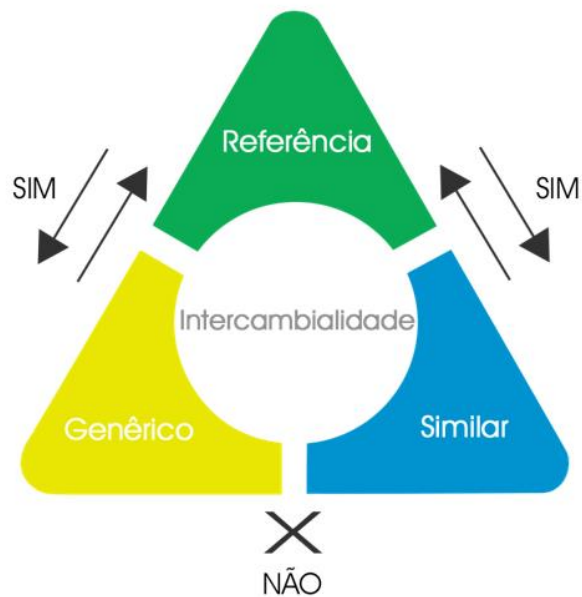
Quando afirmada a comprovação de que dois medicamentos são equivalentes assume-se que ambos apresentam os mesmos requisitos terapêuticos exigidos, como: eficácia e segurança ao serem administrado no organismo. Por tanto a possibilidade de ser intercambiáveis no ato da dispensação do medicamento pelo farmacêutico, seja entre genérico e referência ou similar e medicamentos de referência (BRASIL, 2019a).

O medicamento de referência é aquele que detém a primeira patente o originador, considerado inovador. Já o Medicamento similar é aquele que apresenta as mesmas características do de referência, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca. O Medicamento

genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, e as mesmas características de forma farmacêutica, administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, a diferença é que Como os genéricos não têm marca, o que você lê na embalagem é o princípio ativo do medicamento (ANVISA, 2020).

De acordo com a RDC de nº 58/2014 que determina as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com os respectivos medicamentos de referência. O medicamento similar será considerado intercambiável caso os estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela ANVISA. As informações acerca da intercambialidade do medicamento deverão constar na bula, os medicamentos similares intercambiáveis que não tiverem suas bulas alteradas não poderão ser dispensados no país (BRASIL, 2014)

Figura 2: Intercambialidade de medicamentos



Fonte: <https://guiadafarmacia.com.br>

4 METODOLOGIA

Para a realização do trabalho apresentado, foram utilizados comprimidos não revestidos de captopril na sua apresentação de 50 mg. Adquiridos em drogarias na cidade de João Pessoa – PB, em suas três especialidades farmacêuticas, medicamento de referência (R), genérico (G) e similar (S). O ensaio de dureza foi realizado em parceria com o laboratório farmacêutico Hebron[®], os demais testes foram executados no laboratório de controle de qualidade da Faculdade Nova Esperança - FACENE, com base nos parâmetros fornecidos pela Farmacopeia Brasileira 6^a edição.

- Matérias-primas

Água destilada, álcool etílico (Neon Química, São Paulo, Brasil), captopril referência - Lote: 21002435; captopril genérico - Lote: 2N6207; captopril similar - Lote: 2110904.

- Equipamentos e vidrarias

Balança analítica (Bel[®], modelo M214AIH), balão volumétrico de 10 e 100 mL, becker de 50, 100 e 250 mL, durômetro (Erweka, TBH 125), friabilometro, desintegrador (Ethik, modelo 301D), dissolutor (Ethik, modelo 301AC), espectrofotômetro ultravioleta-visível (uv-vis) (PH científica, PHOX UV12).

4.1 PESO MÉDIO

Foram pesados, 20 comprimidos não revestidos individualmente, em uma balança de sensibilidade adequada para o ensaio, com o intuito de determinar o peso médio. O método tolera no máximo duas unidades fora dos limites de especificações, porém nenhuma pode ser superior ou inferior ao dobro das porcentagens estabelecidas. De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6^a edição, os comprimidos podem apresentar um limite de variação de $\pm 10,0\%$ para peso médio de 80 mg ou menos, ou $\pm 7,5\%$ caso contenha peso médio até 250 mg, igual ou acima de 250 mg $\pm 5,0\%$ (BRASIL, 2019a).

4.2 TESTE DE DUREZA

Utilizou-se 10 comprimidos, retirando em primeiro instante qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Cada unidade foi testada individualmente, submetidos a uma pressão aplicada através de um Durômetro, onde se mediu a força necessária para esmagá-lo.

Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos em cada determinação (BRASIL, 2019a).

4.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Para a execução desse teste foram utilizados 20 comprimidos, pesados com exatidão e introduzidos no Friabilômetro, se fez necessário o ajuste da velocidade do aparelho para 25 rotação por minuto (rpm), durante o período de quatro minutos. Após o término do ensaio foram removidos todos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos e pesados novamente. Considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso, nenhum comprimido deve apresentar quebra, lasca, rachadura ou partição (BRASIL, 2019a).

4.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Na realização deste ensaio foram utilizados 6 comprimidos, foi adicionado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho, utilizando água como meio de desintegração mantida à $37 \pm 1 \text{ C}^\circ$, submetendo-os a uma movimentação. Posteriormente foi adicionado um disco a cada tubo evitando que o comprimido fique solto. Após o final do intervalo de tempo todos os comprimidos devem apresentar completamente desintegrado, o tempo de desintegração total deverá ser igual ou inferior a trinta minutos (BRASIL, 2019a).

4.5 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Na execução desse ensaio utilizaram-se os parâmetros descritos na monografia específica para o medicamento. O meio de dissolução preconizado para a realização do ensaio foi ácido clorídrico (HCl) 0,1 M em um volume de 900 mL, A amostra foi colocada em uma cesta e por um espaço tempo de 20 minutos submetida à agitação, que proporciona 50 rotações por minuto (BRASIL, 2019b).

Após o fim do tempo de teste, retirou-se uma alíquota do meio de dissolução e feita a diluição com ácido clorídrico 0,1 M, foram realizadas sucessivas diluições até concentração adequada. Logo após, foi determinada a absorbância presente na amostra através de uma leitura em um comprimento de 212 nanômetros (nm). Procedendo o ajuste do zero utilizando o mesmo solvente. A quantidade do medicamento dissolvida foi calculada respeitando seu parâmetro de

tolerância, no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de captopril se dissolve em 20 minutos (BRASIL, 2019b).

4.6 DOSEAMENTO

Os 20 comprimidos de cada produto foram pesados e triturados. Utilizou-se quantidade do pó equivalente a cerca de 0,15 g de captopril em seguida o material foi transferido para balão volumétrico de capacidade adequada, contendo 5 mL de água, e aguardou-se a desintegração total do comprimido. Posteriormente, foi adicionado volume de mistura de álcool etílico e água (1:1), correspondente à metade da capacidade do balão. As amostras foram submetidas ao banho de ultrassom por 15 minutos, homogeneizadas e filtradas.

Diluiu-se, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorbâncias das soluções resultantes foram medidas em 212 nm, utilizando mistura de álcool etílico e água (1:1) para ajuste do zero. A quantidade de C₉H₁₅NO₃S em cada comprimido foi calculada a partir das leituras obtidas.

Para a realização do doseamento, uma curva de calibração média foi obtida utilizando as concentrações de 1,0; 10,0; 20,5; 30,0; 50,0 µg/mL executadas em 3 curvas analíticas realizadas em dias consecutivos.

4.7 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

Foram pesados com exatidão, 10 comprimidos individualmente e foi utilizada a metodologia descrita para uniformidade de conteúdo descrita na Farmacopeia Brasileira 6 ed. Foi estimado quanto há de componente ativo em cada unidade e os seus resultados foram expressos individualmente em porcentagens da quantidade declarada, também, foi calculado, o valor de aceitação (VA) (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 e 20 min), foram coletadas amostras de 10 mL do meio de dissolução, onde 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 absorvâncias das amostras em um comprimento de 212 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A cada amostragem, as quantidades de captopril dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras de captopril 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 n° 31/2010 (BRASIL, 2010):

Figura 3: Cálculo da amostragem

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |Rf - Tt|}{\sum_{i=1}^n Rf} \right\} * 100$$

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

*Onde: **n**=número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2.

Rt = valor em porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de Referência.

Tt = valor em porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo realizado pode ser caracterizado como uma pesquisa aplicada ou tecnológica, de natureza experimental com abordagem quantitativa analítica e de procedimentos técnicos laboratoriais que foi realizado no laboratório VIII da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE.

Foram utilizados comprimidos de captopril 50 mg identificados por: “R” medicamento de referência Lote: 21002435, “G” medicamento genérico Lote: 2N6207, “S” medicamento similar Lote: 2110904. Os aspectos visuais foram analisados, onde, observou-se que todos apresentaram cor, forma, datação e lote legíveis e dentro da normalidade.

5.1 PESO MÉDIO

Quanto ao teste de determinação do peso médio, após pesar individualmente 20 comprimidos de captopril nas apresentações de referência, genérico e similar em uma balança analítica, os valores obtidos foram somados e divididos pelos números de comprimidos utilizados assim encontrando o peso médio. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019a), o limite de variação permitido para o medicamento de referência em teste e de $\pm 5\%$, e para as demais amostras e de $\pm 7,5\%$, com tolerância de no máximo duas unidades fora da faixa limite.

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

Comprimidos (n = 20)	Peso (g)		
	R	G	S
1	0,2604	0,2033	0,2011
2	0,2583	0,1996	0,2037
3	0,2592	0,2002	0,2052
4	0,2558	0,1997	0,2077
5	0,2639	0,2014	0,2023
6	0,2621	0,2017	0,2015
7	0,2611	0,2051	0,1990
8	0,2605	0,2004	0,2070
9	0,2622	0,2010	0,2020
10	0,2588	0,1996	0,1984
11	0,2620	0,2010	0,2021
12	0,2570	0,2028	0,2032
13	0,2617	0,2034	0,2015
14	0,2619	0,2029	0,2008
15	0,2643	0,1999	0,2019
16	0,2617	0,2066	0,1984
17	0,2619	0,1993	0,1994
18	0,2569	0,2003	0,2013
19	0,2576	0,1992	0,2016

20	0,2583	0,2026	0,2019
Peso Médio (g)	0,26028	0,2015	0,202
Varição Máxima	0,2733	0,2166	0,2171
Varição Mínima	0,2473	0,1864	0,1868

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme exibido na (Tabela 1), os resultados obtidos demonstram entre as três amostras, a amostra de R foi a que apresentou o maior peso médio =0,26028g em seguida a amostra S com peso médio =0,202g e a amostra G com média de 0,2015g, essa variação de peso médio entre as amostras pode ser indicativo de que a amostra R tenha uma maior presença de excipientes na formulação dos seus comprimidos do que as amostras G e S. Portanto verifica-se que nenhuma das amostras ultrapassou o limite de variação ou equivalente ao dobro dos limites estabelecidos pelo compêndio oficial, portanto exibindo assim que todas as amostras foram aprovadas.

Um dos fatores que induz a alteração de peso entre comprimidos do mesmo lote são geralmente a quantidade de ativo usado juntamente com os excipientes, podendo gerar assim a variação do peso médio inferior ou superior dos limites especificado na Farmacopeia Brasileira. Chegando a interferir no processo de desintegração, absorção, biodisponibilidade, afetando assim a eficácia do medicamento no tratamento do paciente. (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

5.2 DUREZA

No teste em estudo, os 10 comprimidos utilizados foram analisados visualmente observando se não apresentavam rachaduras, foi retirado qualquer tipo de resíduo, e em seguida foram submetidos individualmente a ação de um durômetro. Após exercido uma força sobre as amostras foi obtido o valor referente ao teste registrado em Newtons.

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

Comprimidos (n = 10)	Força em Newtons (N)		
	R	G	S
1	38	35	60
2	37	33	56
3	36	31	55
4	35	34	57

5	43	35	55
6	35	32	53
7	40	36	59
8	41	33	58
9	38	35	52
10	37	34	59
Média ± DP	38 ± 2,63	33,8 ± 1,55	56,4 ± 2,67

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme exibido na (tabela 2), entre os comprimidos R, G e S, os comprimidos S apresentaram o maior valor referente à dureza ($56,4 \pm 2,67$ N) quando comparados às demais amostras em estudo. Enquanto os comprimidos R apresentaram ($38 \pm 2,63$ N) de dureza, os comprimidos G apresentaram o menor valor de ($33,8 \pm 1,55$ N). Todos os comprimidos utilizados no teste em estudo estavam aptos a serem utilizados de acordo com os compêndios oficiais (> 30 N) (BRASIL, 1988).

5.3 FRIABILIDADE

No ensaio em questão, foram pesados 20 comprimidos, em conjunto, de cada apresentação R, G e S, posteriormente inseridos em um friabilômetro, por um período de duração de 4 minutos. Ao término do tempo decorrido, os comprimidos foram retirados e pesados novamente para avaliar se perderam massa por conta do 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 captopril referência, genérico e similar.

Amostras	R	G	S
Peso inicial (g)	5,1991	4,0140	4,0319
Peso final (g)	5,1803	3,9973	4,0216
Perda (%)	0,361	0,416	0,255

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme pode ser observado, todas as amostras exibidas na (tabela 3) foram aprovadas no teste de friabilidade, visto que apresentaram uma perda de massa inferior a 1,5% do seu peso como preconiza o ensaio na Farmacopeia Brasileira, tendo isso, a amostra G foi a quem mais perdeu massa, com uma perda igual a 0,416% e a amostra S foi a que menos perdeu, com perda

igual a 0,255%. Estes resultados corroboram aos achados no ensaio de dureza do presente estudo, visto que os comprimidos S apresentaram maior resistência à quebra, enquanto a amostra G apresentou a menor entre os testados (BUENO; WEBER; MOREIRA, 2010).

5.4 DESINTEGRAÇÃO

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

Tempo de Desintegração (Min ± DP)	Amostras		
	R	G	S
	13" ± 3,6	27" ± 2,5	8'29" ± 3,9

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Durante a análise do teste foi constatado que os seis comprimidos não revestido contendo 50 mg de captopril de todas as amostras testadas desintegraram-se em menos de 30 minutos, sendo assim pode-se afirmar que as três especialidades foram aprovadas.

Dentre as apresentações testadas, a apresentação R foi a que apresentou o menor tempo de desintegração, 13 segundos, enquanto a amostra S apresentou um tempo de 8,29 minutos para se desintegrar por completo, ± 8 minutos de diferença em relação ao medicamento de referência e o genérico.

A desintegração de um comprimido é um fator muito importante, pois é uma etapa que afeta diretamente a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo, interferindo assim no seu efeito farmacológico. Este ensaio também permite avaliar se houve excesso de compactação, se as quantidades dos excipientes estão corretas ou se houveram escolhas inadequadas na fabricação desse comprimido que possam ter promovido alteração no seu tempo de desintegração (SANCHES; PEREIRA, 2017).

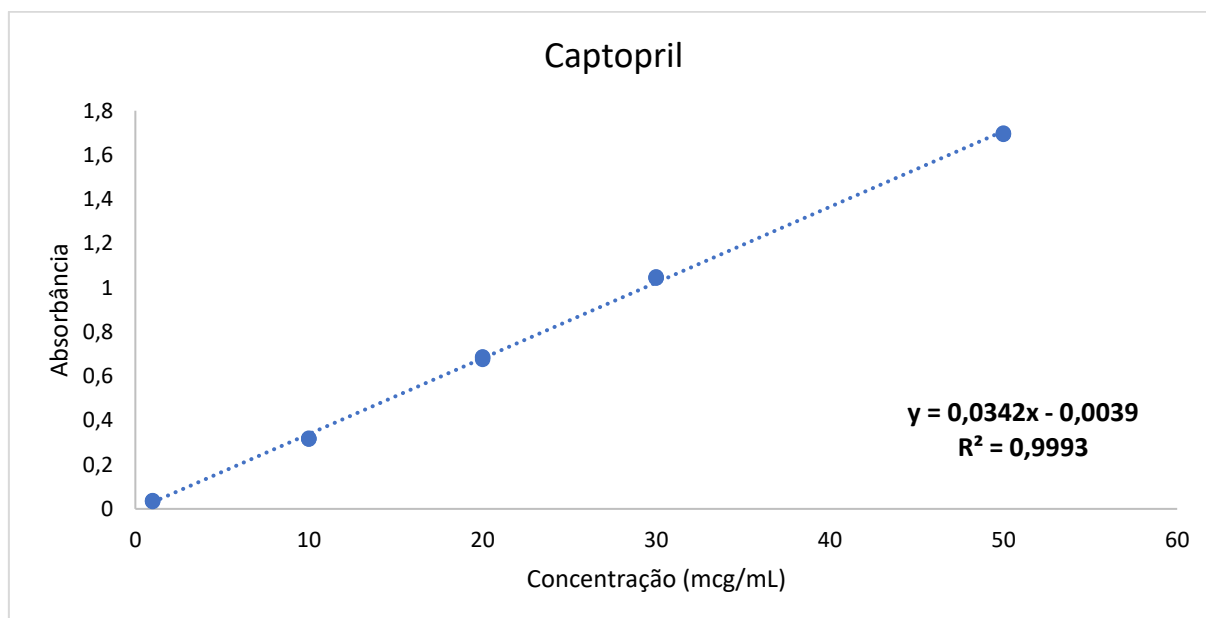
5.5 DOSEAMENTO

A partir das leituras das soluções padrão, montou-se um gráfico da curva de calibração (Figura 4), 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 ($y = 0,0342x - 0,0039$) 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 figura 4 o aumento das absorvâncias é linear com o aumento da concentração, assim como os valores de R^2 estão acima de 0,99 (0,9993), existindo a correlação linear entre a absorvância e concentração, obedecendo então à Lei de Lambert-Beer.

Figura 4. Representação gráfica da curva de calibração do captopril.



A farmacopeia brasileira (2019b) determina como valores aceitáveis teores entre a faixa de 90,0% - 110,0% de princípio ativo.

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

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
R1	0,689	20,26	101,30	50,65
R2	0,681	20,03	100,13	50,07
R3	0,68	20,00	99,99	49,99
Média	0,683	20,095	100,47	50,24
DP	0,005	0,144	0,721	0,36
DPR	0,722	0,718	0,718	0,72

R: referência; 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 6. Avaliação do doseamento em comprimidos de captopril genérico.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
G1	0,675	19,85	99,25	49,63
G2	0,666	19,59	97,94	48,97
G3	0,672	19,76	98,82	49,41
Média	0,671	19,734	98,67	49,33
DP	0,005	0,134	0,670	0,33
DPR	0,005	0,679	0,679	0,68

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 captopril similar.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)	Quantidade em mg/comp
S1	0,618	18,18	90,92	45,46
S2	0,621	18,27	91,36	45,68
S3	0,612	18,01	90,04	45,02
Média	0,62	18,15	90,77	45,39
DP	0,001	0,13	0,67	0,33
DPR	0,74	0,74	0,74	0,74

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), permitiram constatar que todos os comprimidos das especialidades testadas foram aprovados quanto ao seu doseamento. Tendo em vista que apresentaram teor dentro da faixa requerida (90-110%). A amostra R foi a que apresentou o maior teor (100,47%), seguida pelo G com (98,67%) e por fim, o S classificado como o teor mais baixo (90,77%) da análise.

Entretanto, mesmo com todas as amostras aprovadas, notou-se uma variação de $\pm 10\%$ entre a amostra R e S. Muitos fatores podem interferir no surgimento de não conformidades em comprimidos quanto aos teores, um destes fatores pode ser a falta de homogeneidade na mistura de pós, visto que este processo garante uma dose adequada por unidade posológica, e a variação do peso do comprimido. Outro ponto que pode ser destacado, refere-se às condições de

transporte e armazenamento do produto acabado, que podem ter promovido a redução do teor de princípio ativo na amostra S (PEREIRA,2016).

5.6 UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA

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

Amostra R	Peso (g)	ABS	mcg/mL	UC (%)
1	0,2619	0,678	19,94	99,69
2	0,2558	0,685	20,14	100,72
3	0,2571	0,686	20,17	100,86
4	0,2666	0,69	20,29	101,45
5	0,2557	0,698	20,52	102,62
6	0,2653	0,695	20,44	102,18
7	0,2597	0,637	18,74	93,70
8	0,2610	0,65	19,12	95,60
9	0,2663	0,706	20,76	103,79
10	0,2664	0,635	18,68	93,41
Média	0,2616	0,676	19,88	99,40
DP	0,00	0,03	0,76	3,78
DPR	1,693	3,821	3,799	3,799
			VA	9,717

R: Referência; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; 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 genérico

Amostra G	Peso (g)	ABS	mcg/mL	UC (%)
1	0,1995	0,67	19,70	98,52
2	0,2006	0,675	19,85	99,25
3	0,2012	0,708	20,82	104,08
4	0,1985	0,678	19,94	99,69
5	0,2018	0,735	21,61	108,03
6	0,1982	0,681	20,03	100,13
7	0,2009	0,701	20,61	103,06

8	0,1975	0,659	19,38	96,92
9	0,2009	0,691	20,32	101,59
10	0,1997	0,635	18,68	93,41
Média	0,1999	0,683	20,09	100,47
DP	0,00	0,03	0,81	4,04
DPR	0,719	4,040	4,017	4,017
			VA	9,173

G: Genérico; ABS: absorbância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; 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 similar

Amostra S	Peso (g)	ABS	mcg/mL	UC (%)
1	0,2003	0,613	18,04	90,19
2	0,2018	0,602	17,72	88,58
3	0,2000	0,623	18,33	91,65
4	0,1988	0,592	17,42	87,12
5	0,2051	0,601	17,69	88,44
6	0,2020	0,595	17,51	87,56
7	0,1995	0,619	18,21	91,07
8	0,2010	0,599	17,63	88,14
9	0,2006	0,607	17,86	89,31
10	0,1976	0,605	17,80	89,02
Média	0,2007	0,606	17,82	89,11
DP	0,00	0,01	0,29	1,47
DPR	1,019	1,664	1,654	1,654
			VA	14,861

S: Similar; ABS: absorbância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, UC: uniformidade de conteúdo; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao analisar as tabelas 8, 9 e 10 pode-se contatar que, todas as amostras cumprem com o valor determinado para o teste do valor de aceitação (VA). Onde o VA calculado para as 10 unidades do fármaco apresentou uma variação de 9,173 a 14,861 não sendo superior a L1 ($L1 <$

15,0), em todas as amostras testadas. Demonstrando, com isso, existência da uniformidade de distribuição do ativo avaliado entre os comprimidos das amostras analisadas.

O aumento da ineficácia terapêutica, os efeitos colaterais, toxicidade então diretamente relacionados à dose incorreta dos medicamentos administrados. Portanto, a garantia e segurança da dose unitária dos fármacos se faz necessário junto com o controle de qualidade por meio das análises de teor e de uniformidade de conteúdo, sendo considerados, de extrema importância na avaliação dos produtos farmacêuticos (LOPES, 2015).

5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Foram utilizados os mesmos parâmetros referentes ao teste de dissolução. Onde 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 em tempo determinado de 20 minutos. Logo após as amostras foram lidas e fez-se o cálculo acerca da quantidade de medicamento dissolvida no meio pelo tempo.

Na tabela 11 pode ser observado os resultados da análise, quanto a absorbância, das amostras de referência, genérico e similar.

Tabela 11. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar - Absorbâncias.

AMOSTRAS			
	R	G	S
Tempo (Min)	ABS	ABS	ABS
1	0,054	0,078	0,012
3	0,61	0,598	0,059
5	0,661	0,657	0,128
10	0,668	0,672	0,307
15	0,671	0,677	0,401
20	0,683	0,681	0,508

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 12 pode ser observado do resultado das análises, quanto a quantidade do fármaco liberado em microgramas por mililitro.

Tabela 12. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar - mcg/mL: microgramas por mililitro

AMOSTRAS			
	R	G	S
Tempo (Min)	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL
1	1,69	2,39	0,46
3	17,95	17,60	1,84
5	19,44	19,32	3,86
10	19,65	19,76	9,09
15	19,73	19,91	11,84
20	20,08	20,03	14,97

R: referência; G: genérico; S: similar; ABS: mcg/mL: microgramas por mililitro

Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 13 pode ser observado os resultados da análise, quanto a porcentagem liberada de fármaco, das amostras de referência, genérico e similar

Tabela 13. Perfil de dissolução do medicamento referência, genérico e similar - Fração liberada (%).

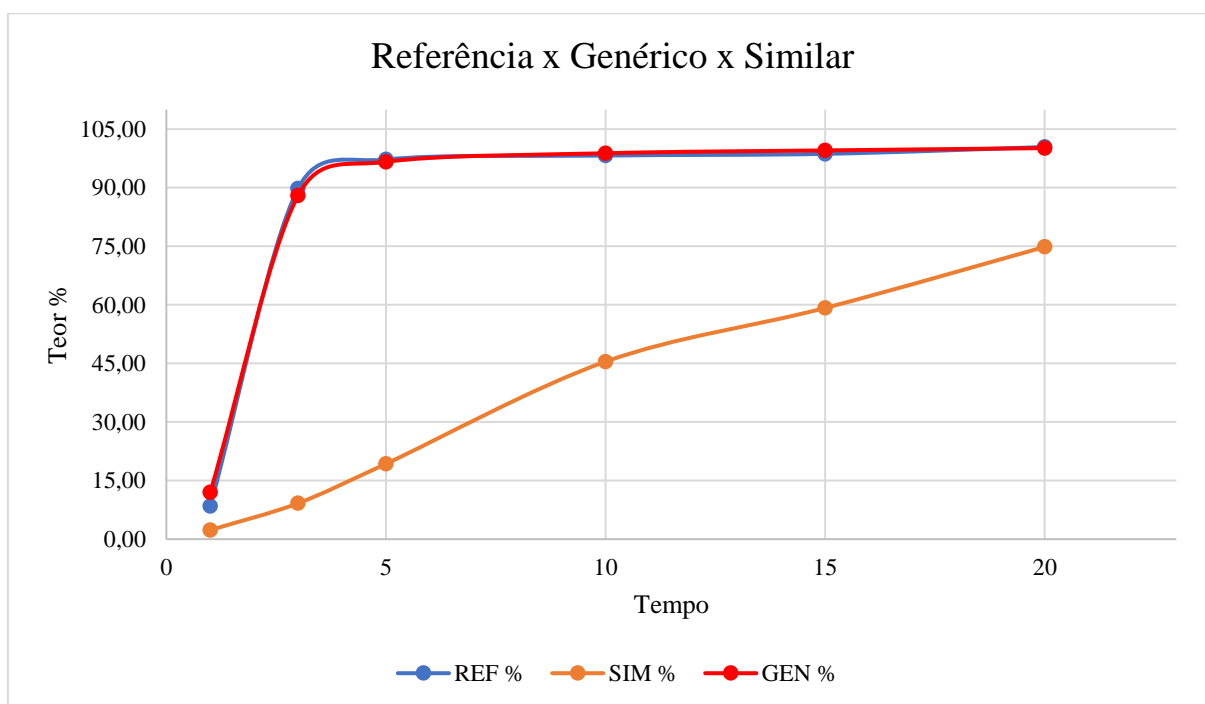
AMOSTRA			
	R	G	S
Tempo (Min)	%	%	%
1	8,46	11,97	2,32
3	89,75	88,00	9,20
5	97,21	96,62	19,28
10	98,23	98,82	45,45
15	98,67	99,55	59,20
20	100,42	100,13	74,84

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Após a realização do teste, em triplicata, foi possível verificar que os comprimidos analisados se enquadravam na classificação de dissolução muito rápida, quando o produto teste libera 85% da substância ativa em até 15 minutos. Dessa forma, de acordo com a resolução 31/2010, quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, o fator F2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos devendo-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, 1, 3, 5, 10, 15, 20 minutos (BRASIL, 2010). Conforme observado nas tabelas 11,12 e 13 e figura 5

Figura 5. Representação gráfica da comparação do perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar.



De acordo com os resultados obtidos, foi possível verificar que os medicamentos R e G apresentaram comportamento de liberação semelhante, enquanto o S diferiu significativamente. Ainda, destaca-se a liberação insuficiente de princípio ativo no período recomendado pelo compêndio oficial $> 80\%$ em até 20 minutos. Este fenômeno pode estar associado à elevada dureza apresentada pelo produto. Dessa forma, o ensaio de dissolução foi realizado para confirmar ou descartar os resultados observados.

5.8 DISSOLUÇÃO

Tabela 14. Avaliação da dissolução do medicamento referência

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)
R1	0,674	19,82	99,11
R2	0,669	19,68	98,38
R3	0,677	19,91	99,55
Média	0,673	19,80	99,01
DP		0,12	0,59
DPR		0,60	0,60

R: referência; ABS: absorvância; mcg/mL: microgramas por mililitro; %: porcentagem, conteúdo; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 15. Dissolução do medicamento genérico.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)
G1	0,625	18,39	91,94
G2	0,645	18,97	94,87
G3	0,653	19,21	96,04
Média	0,641	18,86	94,28
DP		0,42	2,11
DPR		2,24	2,24

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 16. Avaliação da dissolução do medicamento similar.

Amostras	ABS	Quantidade em mcg/mL	Teor (%)
S1	0,486	14,32	71,62
S2	0,499	14,70	73,52
S3	0,493	14,53	72,65
Média	0,493	14,52	72,60
DP		0,19	0,95
DPR		1,31	1,31

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

Fonte: Dados da pesquisa.

Nas tabelas 14, 15 e 16 relativas às análises de dissolução das amostras, observou-se que a amostra R e G foram consideradas aprovadas quanto à sua dissolução. A amostra R liberou um teor médio de (99,01%) e a G, teor médio de (94,28%), enquanto a amostras S liberaram apenas (72,60%) de substância ativa sendo considerada reprovada no teste.

O teste de dissolução o é um ensaio físico *in vitro*, onde é possível determinar a quantidade liberada do fármaco no meio de dissolução sendo possível analisar a sua biodisponibilidade *in vitro*, o ensaio de dissolução e realizado, principalmente em comprimidos de liberação imediata buscando analisar se o comprimido liberar o teor de substância ativa correta, pois vai aprovar ou reprovar o comprimido, pois se o resultado for reprovado significa que o medicamento não houve liberação suficiente indicando que o paciente ficará com uma sub dose não alcançando se efeito terapêutico esperado (OLIVEIRA, 2019).

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no estudo, permitiu-se concluir no ensaio de determinação de peso médio que as amostras (R, G e S) apresentaram peso médio variando entre 0,2015g - 0,26028g. Onde nenhuma apresentou valores superiores ou inferiores a faixa de variação aceitável ($\pm 5\%$), sem assim todas as amostras analisadas foram consideradas aprovadas.

Quanto ao teste de dureza, a média dos resultados obtidos variaram entre 33,8 N – 56,4 N e a friabilidade apresentou perda variando de 0,255%- 0,416%. Portanto, todos os comprimidos analisados apresentaram resultados favoráveis e satisfatórios quanto esses testes.

Acerca do teste de desintegração presente no estudo, os comprimidos apresentaram tempo desintegração total entre 13” - 8’29”, considerando-se assim as amostras aprovadas quanto o teste. Quanto ao doseamento (90,77%- 100,47%), e uniformidade de doses unitárias (8,198 - 14,954), em ambos os estudos os resultados foram considerados ideais e conseqüentemente os comprimidos em análise foram aprovados.

Acerca do teste de dissolução, apenas a amostra R e G foram aprovadas quanto a sua liberação total no período determinado de 20 minutos enquanto a amostra S foi reprovado no estudo pois liberou menos que 80% ao final tempo teste. o fator F2 perde o seu poder discriminativo quando a substância ativa apresentar alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida para ambos os medicamentos, a liberação no ponto de 15 minutos da amostra R foi de (98,67%), G (99,55%), enquanto a amostra S apresentou apenas (59,20%) excedendo assim o coeficiente de variação com as demais amostras na apresentando equivalência.

Desse modo pode-se afirmar que todos os comprimidos estão aprovados quanto aos testes preconizados, com exceção do teste de dissolução onde S apresentou uma média de teor de 72,60% e no ensaio de dissolução comparativa. Pois ele comprovou que há equivalência entre R x S e que não há equivalência entre R x S e G x S nos fármacos utilizados para este estudo.

O trabalho em questão apresenta resultados que contribuem com a importância de constantes análises entre os medicamentos nos testes de equivalência farmacêutica tendo em vista que os resultados observados no doseamento e no teste de dissolução comparativa contribuem com a determinação de princípio ativo no produto que irá ser administrado, gerando um impacto na intercambialidade do medicamento.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian guidelines of hypertension–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 1988.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira Volume I. 6a Edição. Anvisa, v. 1, p. 874, 2019a. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeiabrasileira>>
- 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>>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC No 58, de 10 de outubro de 2014. **Diário Oficial da União**, p. 2, 2014. Disponível em: <
- BRUNTON, L L; HILAL-DANDAN, R; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13** . Artmed Editora, 2018.
- COLOMBO, K R; BRUM, M T; ZANIN, G D. Testes físico-químicos em comprimidos distribuídos na saúde pública. **Revista Thêma et Scientia**, v. 6, n. 2, p. 152-163, 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). **Revista Conexão Eletrônica, Três Lagoas**, v. 14, n. 1, p. 101-111, 2017.
- CRUZ, E dos S. **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE**. 2017. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7467> Acesso em: 13 outubro. 2021
- CUPERTINO, L H *et al.* Medicamentos Anti-hipertensivos Dispensados em uma Unidade Básica de Saúde no Município de Ipatinga-MG. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2016.
- DE AMORIM RODRIGUES, L *et al.* MEDICAMENTOS GENÉRICOS NOS ÚLTIMOS 20 ANOS E A PERCEPÇÃO DOS CONSUMIDORES. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 1, p. 01, 2020.
- DOS SANTOS, H. C., *et al.* Verificação da equivalência farmacêutica de comprimidos de referência, genéricos e similares de antihipertensivos distribuídos pela rede pública de saúde. **Brazilian Journal of Development**, 2020, 6.3: 11350-11363.
- GOLAN, D. *et al.* Princípios de farmacologia: uma base fisiopatológica da farmacoterapia. In: **Princípios de farmacologia: uma base fisiopatológica da farmacoterapia** . 2009. p. xxiv, 952-xxiv, 952.
- GOMES, N D B *et al.* **Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar.**

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf>

MACHADO, L. *et al.* Critérios de escolha de fármacos anti-hipertensivos em adultos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6756-6775, 2021.

LOPES, G. L. N. *et al.* Influência das variáveis de processo na obtenção de cápsulas gelatinosas duras de ibuprofeno em farmácia universitária. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 4, p. 59, 2015

MAGALHÃES, L. A TOSSE DOS IECAS É REALMENTE UM FATOR LIMITANTE. **Rev Bras Hipertens**, v. 27, n. 3, p. 94-7, 2020.

MELO, C. C.; PEREIRA, D. B. S.; ANDRADE, Valéria Farias. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 1, n. 2, p. 33-39, 2019.

MENGUE, S S *et al.* Fontes de obtenção de medicamentos para tratamento de hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 192-203, 2015.

MENGUE, S S *et al.* Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de Saúde Pública** , v. 50, p. 8s, 2016.

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

NASCIMENTO, A. A. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p. 98-104, 2016.

OLIVEIRA, C L. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos.** 2019.

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma** , v. 16, n. 13-14, pág. 69-73, 2005.

PEREIRA, G C *et al.* Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. **Brazilian Journal of Technology**, v. 3, n. 4, p. 160-168, 2020.

PEREIRA, F. G. F. *et al.* **Conformidades e não conformidades no preparo e administração de antibacterianos.** 2016.

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.

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: 15 outubro. 2021.

SANTOS, L. A. R.; BORTOCAN, R. **Equivalência farmacêutica de comprimidos de trazodona 50mg.** 34p. Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia, Universidade de Uberaba – MG, 2020.

SANTOS, L. P. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações e estudo de caso.** 2016. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.