

FACULDADE ASSIS GURGACZ

MELÂNIA DOS SANTOS MARCELINO DA SILVA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE
CAPTOPRIL 25MG**

Cascavel

2018

MELÂNIA DOS SANTOS MARCELINO DA SILVA

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE
CAPTOPRIL 25MG**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO DE FARMÁCIA COMO REQUISITO
PARA APROVAÇÃO NA MATÉRIA TCC II
SOBRE SUPERVISÃO DO PROF^a GIOVANE
DOUGLAS ZANIN, FACULDADE ASSIS
GURGACZ

Cascavel

2018

Sumário

REVISÃO DE LITERATURA.....	4
ARTIGO.....	22

REVISÃO DE LITERATURA

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

As indústrias farmacêuticas têm apresentado um ritmo acelerado em inovações e se intensificado cada vez mais nas pesquisas ao longo de sua história; devido a isso possibilitando grande inovação tecnológica e o lançamento de novos produtos, constituindo-se assim elemento central no padrão de competição da indústria sendo necessário o uso de elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento assim como significativos gastos em marketing e propagandas (BASTOS, 2005).

As indústrias estrangeiras participam do mercado brasileiro há bastante tempo, porém nos últimos anos algumas mudanças importantes ocorreram como a implantação da Lei de patentes e dos genéricos, situação que fez com que a indústria brasileira tomasse um rumo diferente e crescesse significativamente, ao lado das grandes indústrias internacionais, sendo capaz de suprir as necessidades do mercado nacional assim como tendo força para competir com o mercado internacional (HASENCLEVER, 2004).

A implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil auxiliou as empresas brasileiras de forma a ganharem competitividade aumentando sua participação no mercado, sendo possível dessa maneira manter no País os empregos e a renda gerados. Foram abertos pelo Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), para auxiliar nesse desenvolvimento, programas de apoio às atividades da indústria farmacêutica sendo eles: Apoio a produção e registro de medicamentos assim como o apoio à importação de equipamentos (NISHIJIMA, 2008; QUENTAL et al., 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das preocupações no campo da saúde é garantir à população o acesso global aos medicamentos, de modo que o desenvolvimento de medicamentos genéricos torne-se atrativo em termos de custo e qualidade (BRASIL, 2008).

Assim uma alternativa eficiente encontrada para a redução dos custos de produção foi o estudo de equivalência farmacêutica que pode ser desenvolvido sem a presença de seres humanos. Esse teste em 1995 passou a ser considerado referência para validação de novas drogas, após ser usado pela FDA e pela Agência de Saúde do Canadá. O estudo *in vitro* possibilita uma maneira simples quanto à validação de novos medicamentos, podendo garantir ao genérico a mesma qualidade do medicamento de referência e um custo reduzido para a sua produção (SILVA, 2010).

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

A política de medicamentos genéricos é uma garantia para a população de que usufrui de medicamento com qualidade, já que para a produção dos genéricos exige-se rigoroso controle de qualidade, proporcionando desta forma acesso a medicamentos de qualidade e com custo reduzido. (CRF-SP, 2001). Considerado o Brasil, um país onde a indústria farmacêutica pratica preços elevados, o mercado de genéricos ainda têm crescido muito nos últimos anos (NISHIJIMA, 2003).

A lei nº 9.787 de medicamentos genéricos, instituído em 10 de fevereiro de 1999, foi considerada uma estratégia governamental para o mercado brasileiro, pois permite maior acesso da população a medicamentos de qualidade e a um custo menor. Em 2003, por exemplo, já estavam disponíveis versões genéricas que correspondiam 60,48% dos medicamentos comercializados (NISHIJIMA, 2003).

Uma das exigências para obtenção do registro de um medicamento genérico é o desenvolvimento farmacotécnico, ou seja, é um produto que deve cumprir com as mesmas especificações *in vitro* em relação ao seu medicamento de referência; visando a garantia da intercambialidade entre os medicamentos (DIGHE, 1999).

O medicamento de referência diferentemente do genérico é por sua vez considerado um medicamento inovador, já que sua biodisponibilidade foi determinada ainda durante o desenvolvimento do produto, e a sua eficácia e segurança comprovadas através dos ensaios clínicos (STORPIRTIS, et al., 1999).

ANTI-HIPERTENSIVOS

De acordo com a sociedade Brasileira de Cardiologia (2006), a hipertensão arterial (HA) trata-se de níveis de pressão arterial elevados, e que podem estar relacionados a alterações hormonais e, no metabolismo, a fenômenos tróficos; sendo que em estágio avançado causa lesões graves em alguns órgãos específicos como o coração, rins, retina e cérebro, podendo levar o indivíduo à dependência física ou até a falecer.

A hipertensão arterial na população adulta é muito comum, sendo esta um fator de risco em todo o mundo, já que pode estar relacionada a doenças cardiovasculares como o acidente vascular cerebral (AVC). Os medicamentos anti-hipertensivos, como o captopril são inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), são usados no tratamento da hipertensão assim como em alguns tipos de insuficiência cardíaca congestiva (MAGALHÃES, 1998 e. SUAREZ et al., 2007).

São diversas as classes de anti-hipertensivos que demonstram reduzir o risco cardiovascular, em alguns casos é necessária associação com outros fármacos de mecanismos de ação diferentes. Além do benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar diversos fatores, como as comorbidades do paciente, perfil de efeitos adversos, interação medicamentosa, posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado farmacêutico. (PERROTTI, et al, 2007).

Atualmente a hipertensão arterial é um dos maiores problemas de saúde pública do mundo; no Brasil este índice tem aumentando significativamente e estima-se que a população de hipertensos com idade acima de 20 anos já esteja próximo de 20%. A hipertensão pode estar associada a alterações metabólicas, hormonais, hipertrofia cardíaca e vascular e por isso considerada uma doença multifatorial já que representa um fator de risco para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e doença renal (ZAITUNE et al., 2006).

CAPTOPRIL

Como o Captopril é um agente hipertensivo de alta eficácia terapêutica e baixa toxicidade, é considerado um dos medicamentos de escolha para o tratamento da hipertensão arterial. Encontra-se disponível comercialmente na forma de comprimido de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg, sendo o uso mais indicado na prática médica por via oral. (SOARES et al., 2006 e BORGES et al., 2008).

Sendo este o primeiro Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina - IECA a ser descoberto; o captopril ainda é considerado um medicamento padrão nesta classe de drogas de anti-hipertensivos. Dentre os diversos efeitos colaterais, como o edema angioneurótico, erupção cutânea, urticária e até mesmo a perda do paladar assim como a tosse é o principal e mais freqüente efeito colateral ocasionado pelos inibidores da ECA (BARBOSA et al., 2008).

O captopril é um agente anti-hipertensivo cuja finalidade é de reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial assim como infarto do miocárdio complicado por insuficiência cardíaca e até mesmo a disfunção sistólica ventricular esquerda dentre outras disfunções; o mesmo corresponde à fórmula molecular (S)-1-(3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil)-1-prolina (PFEFFER et al., 2003).

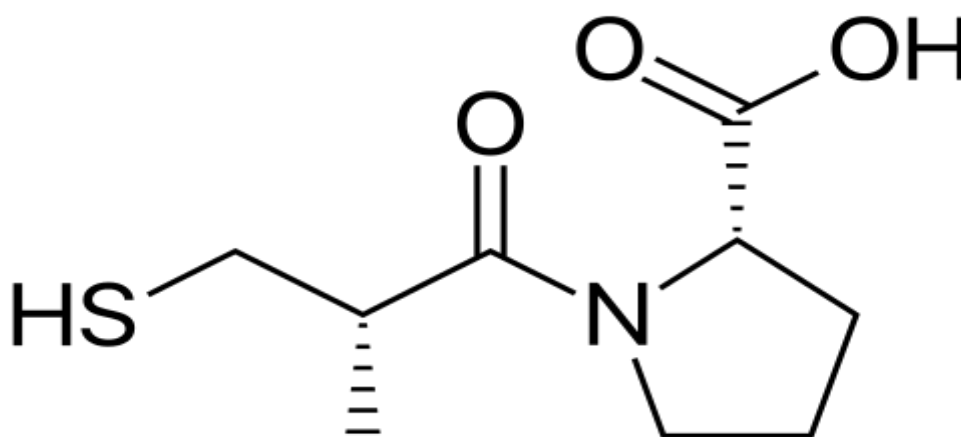


Figura 1- Estrutura química do captopril.

Fonte: Fciencias, 2006

O captopril é um pó cristalino, levemente amarelo, com odor característico de dissulfeto. Sendo sua solubilidade em água, metanol, cloreto de metileno e soluções diluídas de hidróxidos alcalinos; apresentando ponto de fusão entre 105 e 108°C. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010 e JURCA et al., 2010).

No estado sólido, o ativo de captopril, de forma isolada, apresenta boa estabilidade, no entanto, quando associado aos excipientes, estes podem liberar umidade para a formulação, e associado ao acondicionamento inadequado, assim como condições de umidade e temperatura elevadas, promoverão degradação do medicamento (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

O medicamento captopril quando vendido comercialmente deve possuir no mínimo 90% e no máximo 110% de $C_9H_{15}NO_3S$, isso em relação à quantidade declarada, este por sua vez age farmacologicamente inibindo a (ECA) enzima conversora de angiotensina provocando efeitos anti-hipertensivos. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Conforme disposto na bula do medicamento Captosen (CAPTOSEN® PHARLAB, 2013) a absorção do captopril por via oral é rápida e apresenta picos sanguíneos em aproximadamente uma (uma) hora após sua administração de uma dose individual, sendo a absorção mínima média de aproximadamente 75%.

Sabe-se que a presença de alimentos no trato gastrointestinal reduz a absorção em torno de 30 a 40%. Somente 25 a 30% do medicamento apresentam-se circulante e ligam-se às proteínas plasmáticas, com meia vida de eliminação aparente no sangue, menor do que 3 horas. Absorção de 95% da dose é eliminada na urina sendo que 40 a 50% como droga inalterada e o restante como metabólitos (CAPTOSEN® PHARLAB, 2013).

O Ministério da Saúde do Brasil criou uma lista de medicamentos denominada Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, conhecido como RENAME, que visa orientar o uso de produtos seguros, eficazes e com possibilidade de solucionar a maior parte dos problemas de saúde da população brasileira (BRASIL, 2002).

O captopril na apresentação de 25 mg comprimidos simples faz parte do RENAME sendo este um inibidor da enzima conversora da angiotensina por sua vez um medicamento utilizado no controle da hipertensão leve, moderada e grave, na

forma isolada ou em associações com outras classes de anti-hipertensivos (FIOCRUZ, 2006).

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

O conceito de equivalência terapêutica está relacionado com a intercambialidade entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência. Assim sendo a intercambialidade é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e o controle de qualidade (SHARGEL & YU, 1999).

Desta forma a equivalência farmacêutica entre os medicamentos comprova que ambos, ou seja, tanto a apresentação titulada como genérico e seu referência apresentam o mesmo princípio ativo, sal, éster e base na molécula terapeuticamente ativa, na mesma forma farmacêutica e dosagem sendo estes avaliados em testes *in vitro* (SOARES et al., 2006).

A equivalência terapêutica também pode ser garantida pela biodisponibilidade semelhante entre as formulações testadas, pois trata-se uma avaliação de suma importância para que o medicamento em teste passe a ser considerado como um genérico, além de proporcionar um preço acessível à população (BARACAT et al.2009 e BRASIL, 2005).

A Resolução 310 instituída em 1º de setembro de 2004, traz o guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, determinando que os testes relativos à identificação, à forma farmacêutica específica e à quantificação do teor devem, ser realizados nos produtos teste e referência com até 6 meses de fabricação. Nessa mesma resolução também são estabelecidos critérios para o estudo de equivalência farmacêutica para três grupos de medicamentos, sendo eles:

- Medicamentos isentos do estudo de bioequivalência;
- Medicamentos em que o estudo de equivalência farmacêutica substitui o estudo de bioequivalência;

- Medicamentos que serão submetidos ao estudo de bioequivalência;

Para a forma farmacêutica sólida neste caso os comprimidos ao serem analisados, devem apresentar todos os parâmetros atribuídos nos testes físico-químicos que já estão preconizados pela Farmacopéia Brasileira, tendo que apresentar integridade de superfície lisa, desintegração no tempo previsto, ausência de fissuras, destituídos de contaminações e com seu perfil de dissolução adequado (BRASIL, 2007).

Não pode haver variações entre as amostras como: tamanho, espessura, diâmetro, dureza, peso e forma, sendo que ao final será dada uma boa qualidade ao medicamento a ser dispensado para o mercado, de forma que as condições garantam a segurança, eficácia terapêutica e qualidade do produto durante seu prazo de validade e em comparação com seu medicamento de referência (LINSBINSKI et al., 2008).

O medicamento desenvolvido deve passar por vários testes, são eles:

- Determinação de Peso
- Dureza
- Friabilidade
- Desintegração
- Uniformidade de doses Unitárias
- Perfil de Dissolução

Todos os testes devem ser realizados para assegurar a qualidade, segurança e simular como será a eficácia do medicamento desenvolvido *in vivo* e assim como utilizar-se do padrão de referência da Farmacopéia Brasileira. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Como diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de embalagem de má qualidade ou incompatíveis; como de processos de fabricação inadequados; as Boas Práticas de Fabricação impõe as exigências a serem cumpridas no armazenamento ou manuseio, além de outras condições que podem garantir a qualidade e estabilidade dos medicamentos, condições que propicia a equivalência farmacêutica entre medicamentos (ANSEL, 2000)

CONTROLE DE QUALIDADE

De acordo com a RDC nº 17 de 16 de abril de 2010, que trata sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, o controle de qualidade tem a finalidade de certificar que o armazenamento dos medicamentos realizado por parte do fabricante, a distribuição e o manejo garantam que a qualidade do medicamento será mantida por todo o prazo de validade (BRASIL, 2010).

Para a produção de medicamentos é importante que os mesmos sejam acessíveis, seguros, eficazes apresentando durante e ao final da etapa produtiva qualidade. A adesão de Boas Práticas de Fabricação (BPF) assegura tanto a uniformidade dos procedimentos, quanto à inclusão da garantia da qualidade, assim os consumidores são os principais beneficiados (DEUS; SÁ, 2011).

A qualidade de um medicamento deve ser avaliada através dos testes de controle de qualidade físico-químicos que são indicadores para atestar se o produto foi fabricado com matéria-prima, forma e quantidade certas (KNAPPMANN; MELO, 2010).

Os medicamentos que não atendem os requisitos de qualidade podem causar riscos para a saúde do paciente, desse modo, o controle de qualidade rígido é necessário nas produções dos fármacos e uma rigorosa inspeção sanitária de medicamentos isentos de prescrição médica. Logo, um medicamento similar que não aponta a qualidade comprovada, deve-se aplicar obrigatoriamente testes de biodisponibilidade e bioequivalência para atestar a segurança e a eficácia (CORIDIOLA; PELEGRINE, 2016).

Para a comercialização de medicamentos com garantia de qualidade é importante que na indústria farmacêutica à avaliação da qualidade, assim sendo, para obter confiabilidade é necessário à efetivação de um controle de qualidade eficiente a fim de evitar impactos negativos para a saúde pública (RIBEIRO, 2012).

Para assegurar a reprodutibilidade dos lotes medicamentos industriais é preciso realizar o controle de qualidade conforme os testes os compêndios oficiais, com a finalidade de apontar possíveis falhas durante o processo, garantir que os produtos desempenhem o emprego desejado e fornecer segurança para os consumidores. Os testes aplicados para averiguação da qualidade dos comprimidos

de modo geral são: doseamento, determinação de peso, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias (TOMASI, 2013).

DETERMINAÇÃO DE PESO

Segundo a farmacopéia brasileira a determinação do peso de cada comprimido é feito individualmente, tanto para os produtos de dose individual quanto aos de doses múltiplas; as pesagens devem ser feitas em balança calibrada. Os medicamentos com dose individual dependem do tamanho e da quantidade de formas de apresentação e obtêm-se as informações sobre o peso por unidade, por sua vez os produtos com doses múltiplas as diferenças de peso são determinadas pela quantidade nominal de enchimento, gerando ao final a homogeneidade do envase (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O ensaio consiste em pesar 20 unidades tolerando não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopéia Brasileira: para comprimidos não revestidos que contenham peso médio menor ou igual a 80 mg, a variação de peso permitida é $\pm 10,0\%$; para comprimidos contendo peso médio de 80 até 250 mg, a variação deve ser de $\pm 7,5\%$; e para aqueles contendo peso médio maior ou igual a 250 mg, o limite de variação permitido é $\pm 5,0\%$. Mas nenhuma amostra pode conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Para avaliação de equivalência farmacêutica a determinação de peso também é significativa, pois o ensaio de peso médio permite avaliar a existência de homogeneidade entre as amostras de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativo também distintos (ANSEL, 2000).

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, onde o peso médio deverá ser analisado em produtos de dose individual e outras formas de apresentação. Os ajustes feitos ao longo do processo de compressão são essenciais, uma vez que as fórmulas são baseadas no peso da

forma farmacêutica, que influencia diretamente na concentração do princípio ativo de cada unidade (Ribeiro 2012).

DUREZA

De acordo com a Farmacopéia Brasileira, o teste de dureza do comprimido é realizado após sua ruptura sob pressão. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que mede a força necessária para poder esmagá-lo. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010 e ANSEL, 2007).

O teste de dureza é realizado com dois tipos de aparelhos, ambos diferenciam-se quanto ao mecanismo empregado na hora de exercer a pressão sobre o comprimido, pois a força pode ser realizada por uma mola espiral ou por uma bomba que contenha ar operado manualmente; desta forma quanto mais à pressão aumenta o êmbolo ou pistão, mais o comprimido se aproxima da base fixa e é esmagado (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A dureza, apesar de ser indicativa é um ensaio importante, pois pode garantir a integridade física do comprimido, permitindo que o mesmo suporte os choques mecânicos que fazem parte das etapas produtivas como, emblistagem, embalagem e transporte, lembrando que os limites de dureza se referem à resistência mínima para que o comprimido seja retirado da embalagem (strip ou blister) sem se quebrar, o que garante o seu aspecto e dosagem (MOISÉS, 2006)

FRIABILIDADE

Através do teste de friabilidade é possível determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica; o mesmo se aplica, apenas para comprimidos não revestidos. Os comprimidos devem ser pesados com exatidão, um número determinado de

comprimidos é submetido à ação do aparelho e depois de efetuadas 100 rotações ou 25rpm por 4 minutos, após o tempo determinado as amostras são retirados do aparelho. Ao término da remoção dos resíduos de pó dos comprimidos, estes são novamente pesados; a diferença encontrada entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010 e ANSEL, 2007).

Comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g devem ser submetido ao teste de friabilidade com 20 comprimidos de cada formulação, sendo que para os comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utiliza-se 10 comprimidos. E a diferença que ocorre entre o peso inicial e o peso final deve ser igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia; caso os resultados encontrados estiverem em desacordo ao especificado, o teste deve ser repetido por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração foi o primeiro teste in vitro usado pela indústria farmacêutica para verificar a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica, por ser fácil e rápida execução assim como baixo custo (KHAN, 1996).

Os resultados de desintegração estão relacionados à absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco, portanto é necessário que o princípio ativo fique disponível e exerça sua função terapêutica, que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio (RIBEIRO, 2007).

Para o fármaco contido em um comprimido fique disponível para absorção e, exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração da forma farmacêutica sólida seja comprimido ou cápsulas, aumentando a superfície de contato entre o princípio ativo e o meio dissolutor o que favorece, assim, a absorção e a biodisponibilidade desse fármaco no organismo (PEIXOTO et al., 2005).

A desintegração dessa forma proporciona verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo determinado pela monografia, quando estes são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. O teste é realizado com comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles, supositórios e óvulos. O teste em questão não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada-prolongada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Segundo a Farmacopéia Brasileira de 2010, para segurança quanto à administração de doses corretas, é avaliado cada unidade do lote de um medicamento e estes devem conter a quantidade do componente ativo próxima da quantidade que foi declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias avalia por sua vez a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote sendo possível verificar se essa quantidade é uniforme nas unidades testadas.

O teste em questão aplica-se às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo individualmente, e a cada componente ativo do produto a menos que seja prescrito de maneira diferente na monografia individual. Pode ser avaliada a uniformidade das doses unitárias por dois métodos sendo eles: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira de 2010 a aplicação de cada método é considerada a forma farmacêutica:

- O método de Uniformidade de Conteúdo para preparações em doses unitárias têm como embasamento o conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites

especificados e o método de Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.

- O método de Variação de peso pode ser aplicado às formas farmacêuticas determinadas na farmacopéia, levando em consideração de que o método de Uniformidade de Conteúdo deverá ser exigido para todas as formas farmacêuticas que não atenderem às condições especificadas para aplicação do método de Variação de peso.

Fatores como a mistura, densidade dos pós assim como tamanho das partículas podem influenciar na distribuição não uniforme, podendo ocasionar em variações no peso do conteúdo das cápsulas e comprimidos, processo que pode determinar uma falta de uniformidade de conteúdo e que poderá ser avaliada pelo teste de uniformidade de doses unitárias (TEIXEIRA, 2011).

DOSEAMENTO

Os ensaios de doseamento determinam a quantidade de substância ativa em um determinado fármaco. É um teste importante inclusive levando em consideração de que pode ser realizada por diversas metodologias, como espectrofotometria, titulação e cromatografia (BECKTOLD, 2008).

Dessa forma o teste de doseamento quantifica o teor de substância ativa encontrada nos medicamentos. Diversos são os métodos utilizados no doseamento podendo estes serem clássicos pois são baseados em reações químicas e os instrumentais que são baseados no uso de instrumento apropriado (NASCIMENTO et al 2016).

O doseamento de fármacos é de suma importância, pois quantifica a quantidade de substância ativa a ser administrada pelo paciente, já que uma dose incorreta está relacionada ao aumento de efeitos adversos, assim como possibilidade de intoxicação e ineficácia do medicamento, contudo deve-se levar

em consideração também a dissolução e desintegração, pois também trata-se de parâmetros importantes para qualidade do medicamento (ZARBIELLI, 2007).

PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A definição de dissolução pode ser considerada como um processo no qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e torna-se disponível para ser absorvido pelo organismo, e ainda a determinação do tempo de dissolução pode ser definida pelo tempo em que o fármaco leva para se dissolver nos líquidos do local da absorção, ou seja, o ensaio de perfil de dissolução é um teste físico no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, para cápsulas e comprimidos (ANSEL, 2000; MARCOLONGO, 2003).

Sendo assim trata-se de um ensaio de extrema importância, pois avalia a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas, uma vez que o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (AULTON, 2005).

Desta forma a dissolução é uma propriedade física que se apresenta descrita nas monografias dos produtos farmacêuticos e Farmacopéias, sendo considerado como critério de aceitação em estudos de estabilidade; muitas das pesquisas realizadas relatam que a dissolução do medicamento é susceptível as mudanças durante seu acondicionamento (SANGSUWAN; LOCKHART, 2005).

Como a absorção do fármaco é dependente da velocidade com que ocorre o processo de dissolução, é possível estabelecer uma relação entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico, pois para difundir-se em líquidos do Trato Gastro Intestinal - TGI e atravessar as membranas biológicas, o fármaco deve ser dissolvido (BANAKAR, 1992).

São utilizados como garantia de qualidade lote a lote os ensaios de dissolução *in vitro* para as formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos e cápsulas, os resultados de dissolução também são usados no desenvolvimento de

novas formulações e assim asseguraram a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações. Todas as informações relacionadas à permeabilidade, dissolução e mesmo farmacocinética devem ser considerados para a definição de especificações de dissolução (BROLLO, 1994; MORETTO, 1999).

A dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica pode ser influenciada por diversos fatores como o processo de fabricação, as variações de formulação (tipo ou qualidade de excipiente), teor de umidade e propriedades físico-química do próprio fármaco (SKOUG et al., 1996).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDERBORN, G. **Comprimidos e compressão**. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.27, p.403-443.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier., 2000. 568p.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. São Paulo: Artemed, 2007. 382p.

BARACAT, Marcela Maria. **Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol**. Latin American Journal of Pharmacy, v. 22, n. 6, p. 19-24, dez. 2001.

BARACAT, Marcela M et al. **Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina**. Latin American Journal of Pharmacy. vol. 28, n. 3, p. 427-432, mar. 2009.

BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Marcel Dekker, 1992. 437 p.

BASTOS, V.D. **Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 22, p. 271-296, set. 2005.

BARBOSA, N.C.S. **Desenvolvimento de Formulação de Captopril Comprimido 50 mg e comparação com seu medicamento referência**. 2010.83. Farmácia Universidade Católica de Brasília, Taguatinga, 2011

BECKTOLD, C. G.. **Análise comparativa de qualidade de comprimidos de captopril: genérico, similar e de referência**. Monografia. Blumenau: Universidade Regional de Blumenau, 2008.

BORGES, Ney Carter do Carmo; HELEN, Maurício Aurélio Gomes; MORENO Ronilson Agnaldo Moreno. **Biodisponibilidade comparativa de duas formulações de captopril em voluntários sadios após a administração de uma dose única**. Revista Brasileira de Medicina, vol. 2, n. 4, p. 204-208, abr. 2008.

Bula CAPTOSEN®PHARLAB:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8088592015&pIdAnexo=2843973. Acesso em 20.07.18

Brasil. Resolução RE 310/2004. Disponível em: [e-legis. anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id15466&word=](http://www.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id15466&word=). Acessado em 12 de Maio de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 310, de 01 de setembro de 2004. **Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/legis.htm>>. Acesso em 06 maio. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução rdc nº 186, de 27 de julho de 2004- **Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras**. Disponível em: <http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rdc186_2004>>. Acesso em 15 maio 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - ANVISA/RDC nº 135, de 18 de maio de 2005. **Regulamento técnico para medicamentos genéricos**. Disponível em: <<http://www.mp.sc.gov.br/portal/site/>>. Acesso em 15 maio 2018.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals**. 2. ed. New York: John Wiley, 1986.

DEUS, F.J.T.; SÁ, P.F.G. **Evolução da normatização de boas práticas de fabricação (BPF) e o seu impacto na qualidade de medicamentos comercializados no Brasil**. In: MOSTRA DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA DA PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU DA PUC GOIÁS, 6., 2011.

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

DIGHE, S. V. – **A review of the safety of generic drugs.** Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.1

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.2

<http://www.fciencias.com/2016/01/07/captopril-molecula-da-semana/>,>. Acesso em 30 de maio 2018.

<https://portal.fiocruz.br/equivalencia-e-bioequivalencia-0>. Acesso em 23.08.18

HASENCLEVER, L. **O Mercado de Medicamentos Genéricos no Brasil. Simpósio Franco-Brasileiro “O Novo Direito da Propriedade Intelectual no Domínio da Saúde e dos Seres Vivos (implicações para o acesso aos tratamentos anti-retrovirais)”.** Brasília, junho 2004.

Jurca T, Vicas L, Marian E, Vicas S, Muresan M, **A new natural antioxidant supplement - design and development.** Farmacia, 2016; 64 (1): 135 – 142

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril.** Revista Brasileira de Farmacia. 2008.

NASCIMENTO, Elisfabia Camelo et al. **Doseamento de Ibuprofeno em comprimido por titulação,** 2016

Nishijima, Marislei; **Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro,** 2003-SP

MAGALHÃES, L. B. N. C. **Anti-hipertensivos.** In: SILVA, P. **Farmacologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 647-657.

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

Moretto LD, Shib M. **A era da validação. Pharmaceutical Technology.** 2000;4:4-48.

KHAN-MALEK, et al. **An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles.** J. Pharm. Biomed. Anal., 17 (4-5): 811-822, 1998.

Knappmann AL, Melo EB. **Quality of over-the-counter medicines: a study with dipyrrone brands commercialized in a drugstore in Cascavel city (Paraná, Brazil).** Ciênc saúde coletiva. 2010 ;15:3467-76

SANGSUWAN, J.; LOCKHART, H. E. **Dissolution Shelf Life of Packaged Pharmaceutical Tablet by Prediction and Experiment.** CMU Journal. 2005. 4(3): 275- 285.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. **Física da Compressão, Caderno de Farmácia,** v. 15, n. 2, p. 65-79, 2000.

SOARES, Aline Kércia Alves et al. **Biodisponibilidade Comparativa de Doses Únicas de Formulações de Captopril.** Academia de Medicina, v. 19, n. 1, p. 5-10, jan. 2006.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. United States: McGraw-Hill,** 1999.

SUAREZ, WILLIAN et al. **Flow-Injection spectrophotometric system for captopril determination in pharmaceuticals.** J. Braz. Chem. Soc, vol.18, n.6, p.1215-1219, abr. 2007.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica. Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: Apostila, 1999

Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, FS & Vila Nova, CMA. **Equivalência farmacêutica no contexto da Intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** *Pharmácia Brasileira – Infarma*, v. 16, nº 9-10, p. 51-56, 2004;

SKOUG, J. W; HALSTEAD, G. W; THEIS, D. L.; FREEMAN, J. E; FAGAM, D. T., ROHRS, B. R. **Roteiro para desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral**. Pharm. Technol, New York, v. 1, p. 34-43, 1996.

RIBEIRO, R. S. Práticas de controle de qualidade de medicamentos. Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Curso de Farmácia e Bioquímica. Imperatriz – MA. 2007. Disponível em: http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf Acesso em: 28 maio. 2018.

Perrotti TC, Campos Filho J, Uehara CA, Almada Filho CM, Miranda RD. **Tratamento farmacológico da hipertensão no idoso**. Revista Brasileira Hipertensão. 2007; 14(1): 37-41. 3

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JUNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JUNIOR, E. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana** – BA. Infarma, v.16, n.13-14, p. 69–73, 2005.

PFEFFER, M. A. et al. **Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme**. The Lancet, v. 362, n. 9386, p. 759-766, 2003.

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

YOSHIO, Nelson Uesu, **Estudo de Estabilidade e Liberação de Captopril em Comprimidos com Diferentes Excipientes**, 2007

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D. & MENDEZ, A.S. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS**. Rev. Bras. Farm., 87(2): 55-59, 2006.

ARTIGO

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 MG

PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF CAPTOPRIL 25 MG TABLETS

¹ Melânia dos Santos Marcelino da Silva *

² Giovane Douglas Zanin

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade Assis Gurgacz

² Docente do Curso de Farmácia da Faculdade Assis Gurgacz

*Melânia dos Santos Marcelino da Silva

Centro Universitário Assis Gurgacz, Av. Das Torres, n.500, Cascavel, CEP. 85806-096, PR, Brasil. E-mail: melaniamarcelino@hotmail.com

RESUMO:

O objetivo desse estudo foi verificar a equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril 25 mg através dos ensaios de qualidade como testes físico-químicos. No ensaio de peso médio as amostras atenderam a especificação de variação de 7,5%; na desintegração todas as amostras se desintegraram dentro do tempo determinado menor que 30 minutos. O teor do REF encontrado foi de 101,18%, enquanto as amostras de todos os outros laboratórios obtiveram teor abaixo de 100% mas dentro da especificação permitida de 90 á 110%, os coeficientes de variação da dureza são apresentaram-se com valores acima de 8%, no entanto o ensaio é indicativo; todas as amostras testadas no ensaio de friabilidade apresentaram perda inferior a 1,5 % que seria o limite máximo de perda permitido para aprovação; na uniformidade de doses as amostras apresentaram-se valores de aceite abaixo de 15% sendo aprovadas, já para o ensaio de perfil de dissolução todas as amostras ao término de 20 minutos apresentaram dissolução do ativo acima de 80%. Através dos resultados obtidos, onde as amostras GEN01, GEN02, GEN03, GEN04 obtiveram resultados similares ao medicamento REF (REF: medicamento referência Captosen), e atenderam as especificações da farmacopéia, os mesmos podem ser considerados medicamentos equivalentes ao referência.

Palavras Chaves: Equivalência, comprimidos, captopril

ABSTRACT

Captopril is used in the treatment of arterial hypertension and pharmaceutical equivalence studies assure the quality of this and other drugs in view of the need to use them. Therefore, the objective of this study was to verify the pharmaceutical equivalence of captopril 25 mg tablets through the tests of average weights, disintegration, active principle content, hardness, friability, dose uniformity and dissolution profile. In the medium-weight test in the GEN 04 laboratory, the coefficient of variation remained high when related to other laboratories, however within the allowed specification; in the disintegration all the samples disintegrated within the time determined in the pharmacopoeial method, with the drug REF obtaining the shortest time. The content of the REF was above 101.18%, while the samples from all other laboratories had a content below 100% but within the allowed specification of 90 to 110%, the coefficients of variation of hardness were presented with relatively high values above 8% which can be explained by the variation in resistance between tablets in Kgf occurred between the samples tested; all the samples tested in the friability test had a loss of less than 1,5%, which would be the maximum loss limit allowed for the tests to be approved; in the uniformity of the doses, no sample presented acceptance values higher than the allowed, which would be 15%. For the dissolution profile test, all samples at the end of 20 minutes showed dissolution of the active substance above 80%. Through the obtained results, where the samples GEN01, GEN02, GEN03, GEN04 obtained results similar to REF (REF: reference drug captosen), and met the specifications of the pharmacopoeia, they can be considered medicines equivalent to the reference.

Key words: Equivalence, tablets, captopril

INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é um dos mais competitivos e inovadores do mercado, caracterizando-se por um forte dinamismo centrado em pesquisa, desenvolvimento e o redesenvolvimento na tecnologia e produção de medicamentos, proporcionando um aumento significativo na produção de novas formulas e melhoramento das existentes (GRANGEIRO JÚNIOR et al., 2012).

Com a tecnologia atual para a produção de novos medicamentos, e melhoramentos de fórmulas existentes, temos o medicamento como uma terapêutica eficaz e essencial à saúde, assim como responsáveis por um aumento da expectativa de vida. O aumento do consumo de medicamentos segue a tendência de envelhecimento da população, constituindo o uso simultâneo de diversos medicamentos, uma situação normal na medicina clínica contemporânea (LUDESCHER et al., 2012).

Uma das doenças que seguem a tendência de envelhecimento da população é a hipertensão arterial considerada um importante problema de saúde e uma das principais causas de morbidade e mortalidade na maioria dos países desenvolvidos. O captopril é um medicamento utilizado no controle da hipertensão leve, moderada e grave, na forma isolada ou em associações com outras classes de anti-hipertensivos (FIOCRUZ, 2006).

Como o Captopril é um agente hipertensivo de alta eficácia terapêutica e baixa toxicidade, é considerado um dos medicamentos de escolha para o tratamento da hipertensão arterial, sendo o uso mais indicado na prática médica por via oral. (SOARES et al., 2006 e BORGES et al., 2008).

Assim como o captopril, existem vários outros medicamentos hipertensivos que fazem parte do Renam (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), que visa orientar o uso de produtos seguros, eficazes o que vêm de encontro com a política de medicamentos genéricos, pois é uma garantia para a população de que irá usufruir de um medicamento com qualidade, já que para a produção dos genéricos exige-se rigoroso controle de qualidade, proporcionando acesso aos medicamentos com qualidade e custo reduzido (BRASIL, 2002; CRF-SP, 2001).

Para a obtenção do registro de um medicamento genérico deve haver o desenvolvimento farmacotécnico, ou seja, é um produto que deve cumprir com as mesmas especificações *in vitro* em relação ao seu medicamento de referência; visando a garantia da intercambialidade entre os medicamentos, de forma sucinta deve ser comprovada a equivalência farmacêutica entre as formulações testadas (DIGHE, 1999).

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos está relacionada à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco assim como mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, também na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (Shargel & Yu, 1999; WHO, 1999).

Diante do disposto, o objetivo desse estudo foi determinar a equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril de 25 mg produzidos comercializados na cidade de Toledo-PR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram adquiridas cinco amostras, todas na forma farmacêutica sólida - comprimidos, sendo quatro delas genéricos (GEN1, GEN2, GEN3 e GEN4), e uma amostra referência (REF), nas farmácias de dispensação do município de Toledo PR.

As análises realizadas para equivalência farmacêutica foram: peso médio, uniformidade de doses, perfil de dissolução, doseamento, dureza, desintegração e friabilidade, de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira 5ª edição. As amostras foram analisadas em triplicatas exceto dureza, peso médio e uniformidade de Conteúdo, todas elas posteriormente foram dispostas para análise estatística, avaliando-se o desvio padrão e coeficiente de variação através da média encontrada.

Para o peso médio foi necessário uma balança analítica Shimadzu, modelo AY220 e para o teste de dureza utilizou-se o durômetro da Nova Ética, modelo 298-AT, já no teste de desintegração utilizou-se de um desintegrador da marca Eletrolab

e modelo ED-2L, para friabilidade o equipamento utilizado foi um friabilometro da marca Eletrolab, modelo EF-1UU, no doseamento o método foi por titulometria, tendo o iodo como titulante, conforme metodologia da farmacopéia, no entanto com padronização do iodo á 0, 049 Molar, para a uniformidade de conteúdo e doseamento utilizou-se espectrofotômetro em comprimento de onda de 212 nm, e um dissolutor marca Nova Ética modelo Maa 299 á 50 RPM.

Para Uniformidade de conteúdo obteve-se uma curva de calibração, com concentrações similares ao da dissolução de 12 á 26 µg/ mL, $R^2 = 0,995$

No perfil de dissolução as amostras primeiramente passaram pelo dissolutor com meio de dissolução o ácido clorídrico 0,1M. foram coletadas amostras a cada 5 minutos os tempos de coleta foram 5, 10, 15, 20 e 25 minutos de dissolução as mesmas foram lidas em espectrofotometria, posteriormente as amostras foram lidas no espectrofotômetro e o calculo das concentrações encontradas foram realizadas através da equação da curva padrão na qual teve linearidade adequada na faixa de 13 a 28 µg/ mL com $R^2 = 0,996$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na análise do peso e médio seguem abaixo na tabela 01:

Tabela 01: Peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação*

Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
Peso médio (mg)	131,19	150,59	136,22	171,61	149,59
Desvio Padrão (mg)	2,99	3,25	2,06	1,81	4,45
Coeficiente de Variação (%)	2,28	2,16	1,51	1,06	2,98

*Foram utilizados 20 amostras para cada laboratório

De acordo com as especificações da Farmacopéia 5ª edição de 2010, amostras cujo peso médio de comprimidos for inferior a 250 mg, a variação de peso permitido é de 7,5%, sendo assim todas as amostras avaliadas para este ensaio foram aprovadas.

Isso demonstra que a compressão, encontrava-se de acordo quanto ao peso médio, havendo correto preenchimento da matriz e regulagem das punções acarretando homogeneidade de peso entre os comprimidos produzidos (MOISÉS, 2006).

Para Barbosa 2011, os comprimidos devem possuir um peso médio uniforme, pois são de fundamental importância para se iniciar o controle de qualidade de uma formulação, visto que a fórmula está baseada no peso e na quantidade de ativo em cada medicamento.

Com relação os resultados de Dureza, os mesmos seguem abaixo na tabela 02.

Tabela 02: Dureza média, desvio padrão e coeficiente de variação*

Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
Dureza média (Kgf.)	2,63	3,49	4,45	6,12	2,98
Desvio Padrão (Kgf.)	0,33	0,29	0,77	1,13	0,48
Coeficiente de Variação (%)	12,55	8,38	17,41	18,45	16,12

*Foram utilizados 10 amostras para cada laboratório

A Farmacopéia Brasileira, não traz especificação para o ensaio de dureza o mesmo é indicativo, sendo assim as amostras de todos os laboratórios encontram-se aprovadas.

Para Tomokane (2005) a fabricação de comprimidos envolve diversas etapas mais nenhuma é tão importante para a qualidade do comprimido, quanto à compressão, já que esse processo controla as variáveis físicas de peso, dureza, desintegração e friabilidade.

Em 2016, Silveira e Gindrin realizaram estudos de controle de qualidade em amostras de AAS, um dos ensaios realizados foi de dureza nos comprimidos na qual todas as amostras avaliadas foram aprovados.

Os resultados provenientes dos ensaios de friabilidade seguem abaixo na tabela 03.

Tabela 03: Friabilidade, desvio padrão e coeficiente de variação*

Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
Friabilidade média (%)	0,27	0,10	0,66	0,30	0,21
Desvio Padrão (%)	0, 003	0,02	0,01	0, 002	0, 004
Coeficiente de Variação (%)	1,14	1,67	1,60	0,56	1,89

*Foram utilizados 20 amostras para cada laboratório em triplicata.

Conforme especificado na farmacopéia brasileira de 2010, as amostras que são submetidas ao teste com peso médio igual ou inferior a 0,65 g devem utilizar 20 comprimidos e a perda ocorrida no ensaio deve ser inferior a 1,5%. Sendo assim as amostras encontram-se aprovadas.

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste. A alta friabilidade pode acarretar em perdas do princípio ativo em cada comprimido, o que levará a ineficácia terapêutica. Outro aspecto a se levar em consideração em casos de alta friabilidade é o aparecimento de rachaduras ou mesmo esfarelamento do comprimido, muitas vezes notado pelo próprio paciente ao administrá-lo, que levam o paciente a desacreditar na eficácia do mesmo, muitas vezes interrompendo o tratamento (PEIXOTO, 2005).

Messa, et al (2014), realizou estudo semelhante com comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, onde comparou comprimidos genéricos e similares ao medicamento de referência, alcançou a aprovação de todas amostras inclusive na friabilidade na qual relacionou com a determinação de dureza salientando a importância dessa determinação e sua ligação com a integridade dos mesmos.

Os resultados de desintegração seguem abaixo na tabela 04:

Tabela 04: Desintegração, desvio padrão e coeficiente de variação*

Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
Desintegração média (Minutos)	0,24	0,57	0,42	2,17	1,33
Desvio Padrão (Minutos)	0,01	0,02	0,01	0,03	0,03
Coeficiente de Variação (%)	4,88	2,70	2,77	1,38	2,29

*Foram utilizados 06 amostras para cada laboratório, em triplicata.

Conforme especificado na farmacopéia brasileira de 2010, a desintegração deve ocorrer de forma que obtenham-se resultados <30 minutos, dessa forma todas as amostras neste ensaio foram aprovadas, enquanto o medicamento referência obteve o menor tempo de desintegração quando comparado aos outros laboratórios o GEN03 teve o maior tempo.

Nos ensaios de dureza, o REF obteve o menor valor de Kgf., e o GEN03 obteve o maior valor de Kgf. (2,63 Kgf. e 6,12 Kgf. respectivamente) o que poderia justificar os valores de desintegração encontrados na tabela acima, pois o aumento da dureza está relacionado com desintegração de forma que os comprimidos tendem a se desintegrar mais lentamente (Corá et al. 2008).

Quando ocorrer a desintegração deve haver o aumento da superfície de contato entre o princípio ativo e o meio dissolutor favorecendo a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo e por isso, a desintegração de comprimidos afeta diretamente tais parâmetros (PEIXOTO et al., 2005).

Nos estudos realizados por Linsbinski et al. (2008) de amostras de captopril de uma amostra de genérico e outra referencia obteve-se resultados semelhantes ao encontrado.

Os resultados de teor do principio ativo captopril encontrado nos comprimidos seguem abaixo na tabela 05

Tabela 05: Doseamento, desvio padrão e coeficiente de variação*

Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
Teor médio (%)	101,18	99,21	99,79	98,57	99,06
Desvio Padrão (%)	0,79	0,54	0,47	0,65	0,87
Coeficiente de Variação (%)	0,78	0,55	0,47	0,66	0,89

*Foram analisadas em triplicata para cada laboratório

O ensaio de doseamento é um importante parâmetro para avaliação de um medicamento, pois indica a quantidade de princípio ativo - teor, contido no mesmo, pois se o ativo estiver em dose elevada poderá causar intoxicação ao paciente, e, do contrário, se estiver com a concentração de ativo diminuída, ocasionará falha na ação terapêutica (Barbosa, 2011).

É notável que o medicamento referência obteve a maior porcentagem de teor, no entanto encontra-se dentro dos limites especificados da farmacopéia brasileira de 2010, cujos valores especificados de doseamento devem estar entre 90 á 110 %.

Em estudo realizado por Marteleto, Vicentino, Gomes (2010), em que foram avaliadas três amostras do medicamento captopril 25 mg manipulado, em cápsulas, por titulometria com iodeto de potássio os resultados ficaram muito abaixo do estipulado pela farmacopéia, o que demonstra o risco dos pacientes em fazerem uso da medicação e não obtiverem os efeitos desejados do fármaco.

Os resultados de Uniformidade de Conteúdo seguem abaixo na tabela 06

Tabela 06: Uniformidade de Conteúdo, desvio padrão e coeficiente de variação*

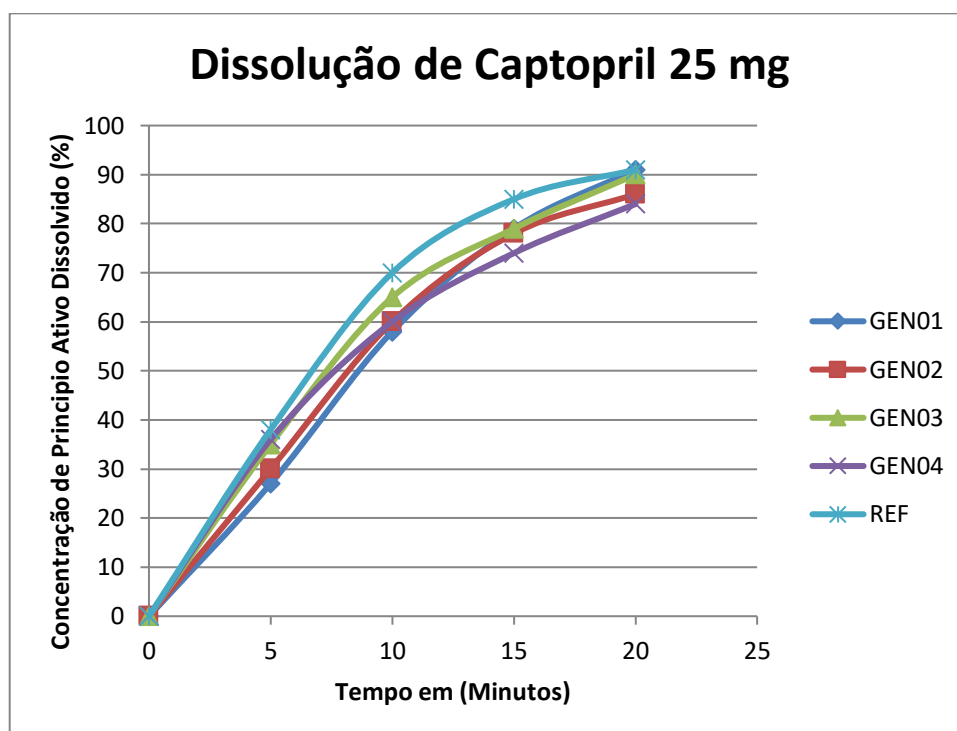
Laboratório	REF	GEN01	GEN02	GEN03	GEN04
1	97,57	98,22	100,21	100,81	100,68
2	97,65	97,69	98,45	101,04	99,20
3	103,21	98,95	102,71	97,84	100,74
4	103,52	97,22	100,50	99,82	97,93
5	97,50	103,60	100,14	99,18	97,47
6	100,16	103,06	102,12	100,58	97,27
7	100,09	98,08	98,81	101,74	101,81
8	101,15	99,01	101,09	98,48	99,61
9	99,10	99,81	98,23	100,05	100,34
10	101,08	101,40	100,80	99,88	100,54
Teor médio (%)	100,10	99,70	100,30	99,94	99,56
Desvio Padrão (%)	2,22	2,24	1,49	1,19	1,55
Coeficiente de Variação (%)	2,20	2,25	1,48	1,19	1,57
Valor de Aceite (%)	3,68	4,19	1,78	1,42	2,67

*Foram utilizados 10 amostras para cada laboratório

Segundo a farmacopéia brasileira de 2010, o critério de aprovação na análise de uniformidade de conteúdo é obter o valor de aceitação inferior a 15%, como todas as amostras obtiveram valores abaixo da especificação estipulada ambas foram aprovadas neste ensaio.

Pugens (2008) estudou a equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril, sendo que os valores de teores encontrados foram muito semelhantes nas três apresentações nas formulações testadas apresentando DPR de 3,68%, todas as amostras atenderam as especificações da farmacopéia e foram aprovadas para o ensaio em questão.

Os resultados de Perfil de Dissolução seguem no gráfico abaixo:



Conforme a farmacopéia brasileira de 2010, as amostras devem ao final de 20 minutos terem ao menos 80% de ativo dissolvido no meio, como todas as amostras obtiveram resultados >80% todas encontram-se aprovadas.

De acordo com a RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010, é permitido desvio padrão relativo (D.P.R.) caso não exceda 20% nos primeiros pontos de coleta, ou seja, até o ponto 10 minutos, e os demais pontos de coleta devem apresentar D.P.R. menor que 10% para que seja possível empregar as médias dos valores entre as amostras, no entanto todas as amostras analisadas apresentaram-se ativo dissolvidos maiores que 20% nos primeiros 10 minutos.

A dissolução é uma propriedade física que se apresenta descrita nas monografias dos produtos farmacêuticos e Farmacopéias, sendo o critério de aceitação em estudos de estabilidade; em muitas pesquisas realizadas relatam que a dissolução do medicamento é susceptível as mudanças durante seu acondicionamento (SANGSUWAN; LOCKHART, 2005).

Diante do disposto o perfil de dissolução é um parâmetro de qualidade durante os estágios de desenvolvimento de um fármaco, pois auxilia na identificação de problemas com a formulação, bem como avaliar riscos em casos de medicamentos de liberação controlada. Durante a produção, o teste se mostra importante para que se possam liberar os lotes que só ocorrera se o produto atender as especificações (MARCOLONGO, 2003).

Em estudos realizados por Reis et al (2004), para ensaios de dissolução de comprimidos de carbonato de cálcio, as amostras apresentaram liberação de 90% do ativo em 30 minutos, e as demais amostras não conseguiram liberar 75% em 120 minutos, dessa forma foi concluído pelos os autores que as causas das baixas dissoluções foram incompatibilidades nas formulações.

Para intercambiabilidade de medicamentos ocorrer deve haver estudos de equivalência farmacêutica e/ou bioequivalência que comprovem através de resultados de qualidade satisfatórios. Neste contexto, com a implantação da Política Nacional de Medicamentos Genérico, Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, foram estabelecidos critérios mínimos para aceitação das unidades que realizam os ensaios de Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência de medicamentos.

CONCLUSÃO

Para as análises de peso médio, dureza, uniformidade de conteúdo, desintegração, teor e perfil de dissolução, todas as amostras foram aprovadas, já que atenderam as especificações da farmacopéia brasileira e os resultados encontrados ficaram similares ao medicamento referência

Os comprimidos analisados dos quatros laboratórios genéricos são considerados equivalentes farmacêuticos do medicamento de referência Captosen, já que atenderam todas as especificações e obtendo similaridade aos resultados encontrados no referência.

REFERÊNCIAS

ANVISA- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de perguntas e respostas.** Brasília, 2002. Disponível em:. Acesso em: 15.09. 2018.

BARBOSA, N.C.S. Desenvolvimento de Formulação de Captopril Comprimido 50 mg e comparação com seu medicamento referência. 2010.83. Farmácia Universidade Católica de Brasília, Taguatinga, 2011.

BORGES, Ney Carter do Carmo; HELEN, Maurício Aurélio Gomes; MORENO Ronilson Agnaldo Moreno. **Biodisponibilidade comparativa de duas formulações de captopril em voluntários sadios após a administração de uma dose única.** Revista Brasileira de Medicina, vol. 2, n. 4, p. 204-208, abr. 2008.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução 57 Comparativo.** Disponível em . Acesso em: 1.11 2018.

CRF-SP, **Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. 50 Anos.** São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2011.

DIGHE, S. V. – **A review of the safety of generic drugs.** Transplant. Proc., New York, v.31, suppl. 3A, p.235-245, 1999.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.1

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.2

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz), **Ministério da Saúde, Brasil. Cooperação Técnica entre Países em Desenvolvimento Brasil: Estudo de viabilidade técnico-econômico para instalação da fábrica de medicamentos em Moçambique para produção de anti-retrovirais e outros.** Brasília: Fiocruz, 2006 (22 pp.)

GINDRI, A.L.; SILVEIRA, M.S.Multiciência. **Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico.** Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Santiago ISSN 2448-4148

GRANJEIRO-JÚNIOR, S.; MELO SILVA, I.J., SILVA, J., OLIVEIRA, M.A.C., LYRA, M.A.M., CARDOSO, W.O., LIMA, A.A.N. **Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do Controle Estatístico de Processo.** *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada*, v. 4, n.33, p.529-536, 2012.

LANZANOVA, F. A. Carvedilol – **estudos de estabilidade e perfil de dissolução.** **Dissertação de Mestrado** - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2007

LUDESCHER, N. O.; VERGILIO, R. R.; LUCIO, C. C.; SANTOS, J. E. G. **Interface of drug use. Work: A Journal of Prevention, Assessment and Rehabilitation**, p. 5631–5633, 6. Feb. 2012.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. **Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril.** *Revista Brasileira de Farmacia*. 2008.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** São Paulo, 2003, 114 p. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

MARTELETO, Beatriz Simões; VICENTINO, Rosimary Souza; GOMES, Sergio Fernando de Oliveira. **Análise de Cápsulas de Captopril Provenientes de Farmácias de Manipulação do Município de Barbacena.** *Rev. Med. Minas Gerais* 2010;20 (3 Supl 4): S31-S35.

MESSA, R. V., FARINELLI, B. C. F., MENEGATI, C. F. M. **Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referencia, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados – MS.** *Interbio*, 8:72-78, 2014

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

SANGSUWAN, J.; LOCKHART, H. E. **Dissolution Shelf Life of Packaged Pharmaceutical Tablet by Prediction and Experiment.** *CMU Journal*. 2005. 4(3): 275- 285.

SOARES, Aline Kércia Alves et al. **Biodisponibilidade Comparativa de Doses Únicas de Formulações de Captopril.** *Academia de Medicina*, v. 19, n. 1, p. 5-10, jan. 2006.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. United States: McGraw-Hill, 1999.**

TOMOKANE, N. K. M. **Tecnologia para fabricação de formas farmacêuticas secas. Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, v.6, n.32, p.18-26, janeiro/fevereiro 2005

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JUNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JUNIOR, E. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. Infarma**, v.16, n.13-14, p. 69–73, 2005.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. **Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril.** Revista Eletrônica de Farmácia., v.5, n. 1, p. 32-45, 2008.

WHO (World Health Organization). **Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for use in Self-Medication.** Disponível em: Acessado em 01.10. 2018

Diretrizes para Autores: Instruções para apresentação dos trabalhos

1. Estrutura dos originais

1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.
- Autor (es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

3. Informações adicionais

3.1 Citações bibliográficas: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor (es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (*em itálico*)

3.2 Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

3.3 Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

Os trabalhos devem ser remetidos por correio eletrônico, anexando à mensagem os arquivos correspondentes. E-mail: rbcf@edu.usp.br
Secretaria de edição: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 950 Caixa Postal 66083, 05315-970 - São Paulo - SP – Brasil,
Contato telefônico: Fone: (011) 3091.3804 FAX: (011) 3097.8627