

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 25mg COMERCIALIZADOS EM CASCAVEL-PR

CASTANHEIRA, Letícia Aparecida¹¹

ZANIN, Giovane Douglas²

^{1,2} Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz

RESUMO

Os testes de equivalência farmacêutica buscam avaliar as características físico-químicas e eficácia dos medicamentos através de comparações entre o fármaco em teste e sua formulação de referência. Assim, uma vez que um medicamento atenda às especificações necessárias em testes in vitro, são considerados equivalentes farmacêuticos. O objetivo do presente trabalho é verificar a equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, referência, genérico e similar comercializados na cidade de Cascavel-PR. Foram realizadas as análises de peso médio, friabilidade, desintegração, dureza, doseamento, perfil de dissolução e uniformidade de conteúdo em triplicata. Nos testes de peso médio, friabilidade, desintegração os resultados encontrados estavam dentro do estabelecido. O teste de dureza foi informativo. Doseamento e uniformidade de conteúdo mostraram teor dentro da variação e com boa uniformidade das doses. O teste de dissolução teve resultados satisfatórios em todas amostras, atingido mais de 60% de dissolução no tempo de 30 minutos. No comparativo entre os perfis, as amostras foram aprovadas e apresentaram perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência. Conclui-se que todas as amostras testadas de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg são equivalentes farmacêuticos de seu medicamento de referência.

PALAVRAS-CHAVE: Intercambialidade; medicamento; genérico; similar, controle de qualidade.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica, classificada como uma doença não transmissível, que ocorre quando a pressão arterial (PA) se mantém elevada constantemente. Ela é diagnosticada quando os valores da pressão arterial sistólica (PAS) estão iguais ou acima de 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) está igual ou superior a 90 mmHg. Com o tempo, a hipertensão pode afetar órgãos vitais como o coração, o cérebro, os rins e os vasos sanguíneos, aumentando o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, doença renal crônica e até mesmo levar a uma morte prematura. Fatores como hereditariedade, sexo, etnia e idade contribuem para o risco, além de hábitos de vida como tabagismo, sobrepeso, sedentarismo, estresse, dieta inadequada e níveis elevados de colesterol. (Menezes *et al.*, 2020); (Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Barroso *et al.*, 2020).

Segundo a Diretriz Europeia de Hipertensão 2024, os critérios para o diagnóstico da hipertensão não mudaram: a pressão arterial elevada é definida como valores iguais ou superiores a 140/90 mmHg, exatamente os mesmos critérios adotados no Brasil. As pessoas com pressão arterial entre 130/85 e 140/90 mmHg

¹Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: leticiamcastanheira@gmail.com

são classificadas como pré-hipertensas. Nesses casos, recomenda-se a adoção de hábitos saudáveis para evitar o agravamento do quadro. Além disso, orienta-se o monitoramento regular fora do consultório e, caso haja outros fatores de risco ou doenças associadas, pode ser necessário iniciar o uso de medicamentos. (Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Barroso *et al.*, 2020); (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2024).

De acordo com os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), no ano de 2021, a taxa de mortalidade por hipertensão arterial no Brasil saltou e atingiu o maior valor em comparação aos últimos dez anos, sendo 18,7 óbitos para cada 100 mil habitantes. Visando reduzir as ocorrências cardiovasculares (CV) e mortalidade relacionada a hipertensão arterial, o tratamento anti-hipertensivo tem como objetivo primordial promover a proteção cardiovascular, tendo a redução da pressão arterial (PA) como primeira meta estabelecida. (Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – Barroso *et al.*, 2020); (Brasil, 2023).

Uma alternativa é a hidroclorotiazida, fármaco anti-hipertensivo, pertencente a classe dos diuréticos tiazídicos que atuam inibindo a reabsorção de eletrólitos na porção inicial do túbulo contorcido distal. É considerada uma das classes de anti-hipertensivos mais utilizada, tanto em monoterapia inicial, quanto em casos de associação com outras classes. Está disponível na forma de comprimidos com 12,5, 25 e 50 mg, isolados ou em formulações junto de outros ativos. Clorana® da empresa farmacêutica Sanofi-Aventis é o medicamento referência. (Rufino, 2021); (Gomes *et al.*, 2020).

O medicamento de referência é o produto original desenvolvido pelo fabricante, que comprovou sua eficácia, segurança e qualidade em ensaios clínicos aprovados pela Anvisa. Em seu processo de desenvolvimento, a biodisponibilidade foi estabelecida, além de ter sido testado rigorosamente para garantir seu efeito terapêutico. Esse medicamento serve como parâmetro para a fabricação de versões genéricas e similares, que podem ser produzidas após o vencimento de sua patente. (Rufino, 2021).

A partir disso, entram os testes de equivalência farmacêutica que buscam avaliar as características físico-químicas e eficácia dos medicamentos através de comparações entre o fármaco em teste e sua formulação de referência. No Brasil, o referencial para os testes a serem realizados e para os critérios de aceitação é a farmacopeia brasileira. Essas comparações só podem ser realizadas por laboratórios

autorizados pela Anvisa. Assim, uma vez que um medicamento atenda às especificações necessárias em testes *in vitro*, são considerados equivalentes farmacêuticos, tornando-se viável sua comercialização com preço reduzido. (Rufino, 2021).

Os medicamentos genéricos são mais acessíveis devido à presença de um medicamento idêntico já existente no mercado. Eles estão sendo cada vez mais bem recebidos pela população devido ao seu custo reduzido, que é cerca de 35% menor em comparação com os medicamentos de referência. Esta redução de custo não compromete a eficácia do tratamento, proporcionando aos usuários resultados semelhantes e representando uma economia significativa. (Cruz *et al.*, 2021).

Diante dos fatos apresentados, vista a importância por se tratar de um fármaco de primeira escolha para terapia medicamentosa na HAS e de ampla utilização, é muito importante realizar a avaliação da qualidade dos fármacos, uma vez que estes produtos se encontram à disposição da população em farmácias e drogarias.

O objetivo do presente trabalho é verificar a equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, referência, genérico e similar comercializados na cidade de Cascavel-PR.

2. METODOLOGIA

Para a realização das análises, foram utilizados comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, adquiridas em farmácias comerciais aleatórias do município de Cascavel-pr, todas dentro do prazo de validade, sendo eles o medicamento referência, identificado como amostra R; dois genéricos, identificados como G1 e G2; e um similar, identificado como amostra S.

As análises de peso médio, friabilidade, desintegração, dureza, doseamento, perfil de dissolução e uniformidade de conteúdo foram realizadas em triplicata, com as metodologias de acordo com a monografia de hidroclorotiazida comprimidos da Farmacopéia Brasileira VI edição.

2.1 MATERIAIS E REAGENTES

Para realização dos testes foram utilizados: balança analítica da marca Gehaka – modelo AG2000; friabilômetro marca Electrolab - modelo EF-1W; desintegrador Marca Electrolab – modelo ED-2L; durômetro da marca Nova Ética - modelo 298AT; espectrofotômetro Tecnal – espec – uv - 5100; dissolutor da marca Nova Ética- 299.

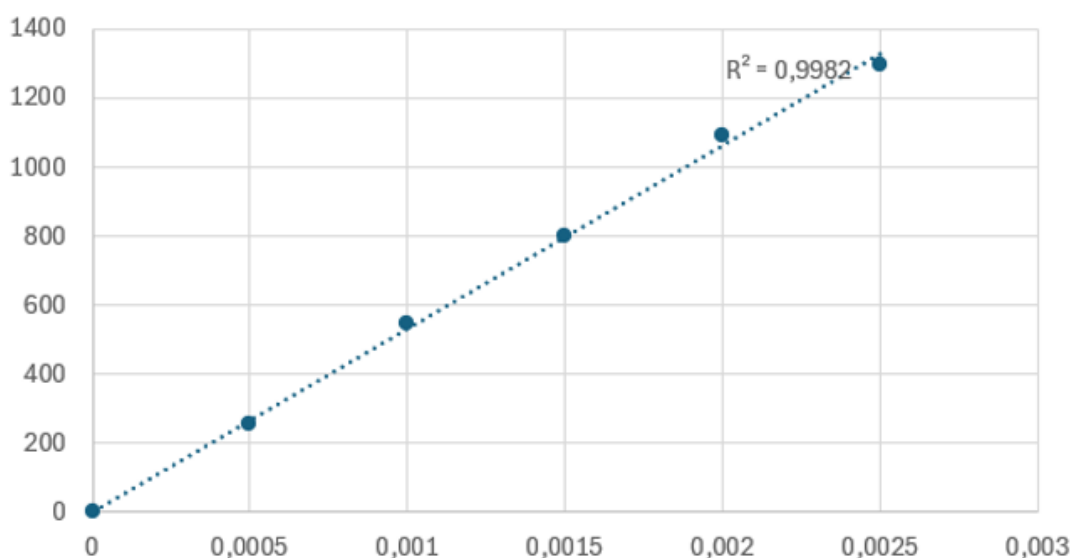
Os reagentes utilizados foram: Hidróxido de sódio - ACS Cinetífica, lote: 202208660 válido até 28/08/2028; Ácido clorídrico 37% - Química Moderna, lote: 13564, válido até 12/2027; Hidroclorotiazida SQR – Purifarma, lote: 20210616, válido até 02/06/2025.

2.2 DOSEAMENTO

Para a construção da curva de calibração foram utilizadas 5 soluções com as concentrações 0,0005%, 0,0010%, 0,0015%, 0,0020%, 0,0025% preparadas com hidroclorotiazida Substância Química de Referência (SQR) e hidróxido de sódio 0,1 M como solvente e água como branco.

De acordo com o gráfico da figura 1, a curva de calibração obteve linearidade com $R^2 = 0,9982$, valor este que está dentro dos parâmetros exigidos pela RDC N° 166, de 24 de julho de 2017, que deve ser maior que $r^2 = 0,990$.

FIGURA 1 – Curva de calibração (absorbância x concentração %) para teste de doseamento.



FONTE: autor.

2.3 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

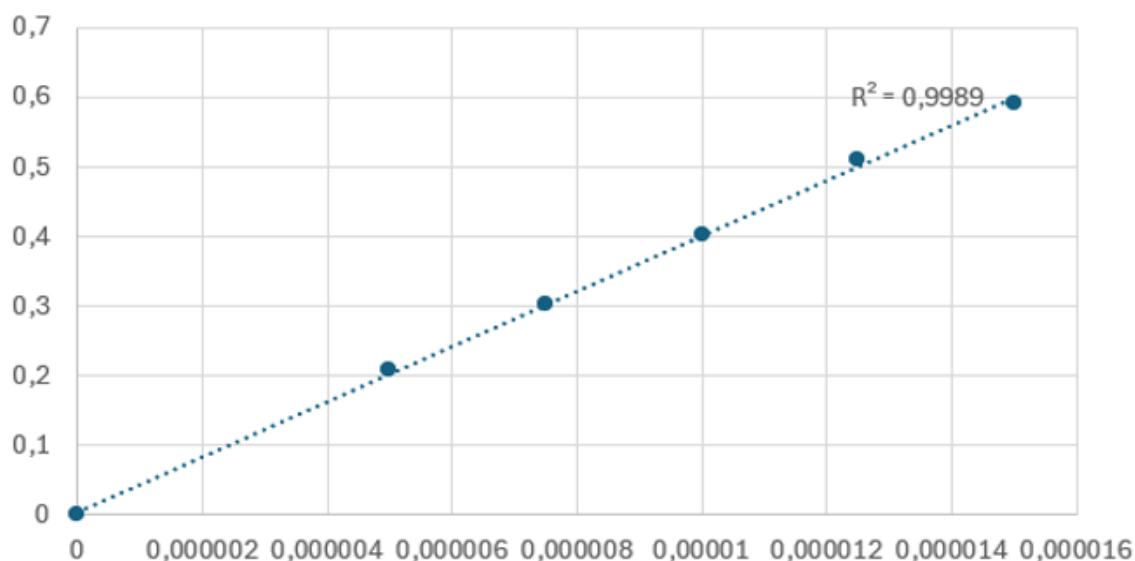
A análise de dissolução foi realizada em dissolutor, com 100 rpm por 30 min, utilizando como meio de dissolução ácido clorídrico 0,1M. Foram retiradas alíquotas nos tempos de 1, 2, 5, 15 e 30 min.

A curva de calibração foi construída a partir de 5 soluções com as concentrações 0,0005%, 0,00075%, 0,001%, 0,00125% e 0,0015% utilizando hidroclorotiazida Substância Química de Referência (SQR) e e ácido clorídrico 0,1 M,

e o mesmo solvente como branco.

Como pode-se observar na figura 2, a curva de calibração obteve linearidade com $R^2 = 0,9989$, valor este dentro dos parâmetros exigidos pela RDC N° 166, de 24 de julho de 2017, que deve ser maior que $r^2 = 0,990$.

FIGURA 2 – Curva de calibração (absorbância x concentração %) para teste de perfil de dissolução.



FONTE: autor.

2.4 COMPARAÇÃO DE PERFIS DE DISSOLUÇÃO

Para comparação dos perfis de dissolução de ambas as amostras em relação ao medicamento referência, o critério usado foi o que preconiza a resolução - RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010.

O fator de semelhança (F2) foi calculado utilizando a seguinte fórmula:

FIGURA 3 – fórmula para o cálculo de fator de semelhança (F2).

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

FONTE: RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010.

3. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1 PESO MÉDIO

Na tabela 2 estão representados os resultados obtidos após análise e cálculo

de peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação dos comprimidos de cada uma das amostras.

TABELA 1 – peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação.

	R	G1	G2	S
Peso médio (mg)	110,7	120,7	121,3	120,8
Desvio padrão (mg)	2,29	1,31	1,66	1,16
Coeficiente de variação (%)	2,07%	1,08%	1,36%	0,96%

FONTE: autor.

Comparando os resultados expostos na tabela 1 com o que está descrito na Farmacopeia Brasileira 6^a edição, em que critério de aceitação para variação de peso de comprimidos não revestidos com peso entre 80 e 250 mg é de $\pm 7,5\%$, observou-se que entre todas as amostras, a variação de peso médio foi 110,7 a 121,3mg e que todos os comprimidos testados atendem a especificação.

De acordo com estudos de Gomes *et al.* (2020) a avaliação do peso influencia na concentração de princípio ativo na forma farmacêutica. Pesos inferiores aos especificados podem resultar em subdoses que não atingem o efeito terapêutico desejado, enquanto doses superiores podem potencializar efeitos colaterais ou causar toxicidade ao paciente, levando-o a complicações mais graves.

Em um estudo de avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar realizado por Lourenço *et al.*, (2019) o peso médio obtido foi de 103mg e o maior coeficiente de variação obtido dentre os lotes avaliados foi de 4,31%.

Pereira e colaboradores (2020), analisaram comprimidos de hidroclorotiazida 25mg genéricos e similares. Os resultados tiveram variação de peso médio entre 108mg e 125mg, variação semelhante ao encontrado no presente estudo.

3.2 FRIABILIDADE

A tabela 2 expressa os resultados obtidos na análise de friabilidade.

TABELA 2 – Friabilidade (% de perda) e coeficiente de variação.

	R	G1	G2	S
Perda (%)	0,315	0,42	0,317	0,37
Coeficiente de variação (%)	4,8	6,61	6,2	3,5

FONTE: autor.

Para o teste de friabilidade, a Farmacopeia Brasileira estipula que todas as amostras devem ter percentuais de perda igual ou inferior a 1,5%. Os resultados apresentados na tabela 2 mostram que todas as amostras obtiveram perda inferior ao padrão estabelecido, sendo a amostra G1 com o maior perda após ser submetida ao friabilometro, seguida da amostra S, G2, e R, respectivamente.

A análise de friabilidade, assim como de dureza, tem como objetivo testar a resistência dos comprimidos a abrasão e impacto, garantindo que não haja rupturas, perda de conteúdo que possa afetar a quantidade de ativo, e protegendo integridade física do comprimido no momento em que é distribuído, dispensado e administrado. Estas características também se relacionam com outros aspectos como o tempo de desintegração do comprimido, determinando se será mais rápida ou mais lenta. (Trindade *et al*, 2021).

Em estudo também realizado por Lourenço *et al*. (2019) em comprimidos de etinilestradiol (0,03mg) + levonorgestrel (0,15mg), a porcentagem (%) de perda em todos os lotes avaliados não ultrapassou a marca de 0,3%.

Resultados no teste de friabilidade obtidos em uma análise de equivalência farmacêutica realizado por Pereira *et al*. (2020), com comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, observou-se que a maior perda foi obtida em uma das amostras de medicamento genérico (1,27%). Neste estudo, a amostra G1 (genérico) também apresentou o maior grau de perda (0,42%).

3.3 DUREZA

Os resultados apresentados na tabela 3 expressam a média em Kgf referente a análise de dureza dos comprimidos e o coeficiente de variação correspondente.

TABELA 3 – Média e coeficiente de variação da análise de dureza.

	R	G1	G2	S
Média (Kgf)	3,18	2,72	5,54	4,09
Coeficiente de variação (%)	10,96	13,8	7,58	6,6

FONTE: autor.

As amostras com maior e menor dureza foram G2 e G1, respectivamente, com 5,54 Kgf e 2,72 Kgf.

A farmacopeia não apresenta parâmetros específicos para o teste de dureza, sendo este, apenas de caráter informativo. Porém, a dureza é um fator essencial para formas farmacêuticas como os comprimidos, pois é o que garante sua integridade ao passar pelos diversos processos desde a produção até chegar ao consumidor, como revestimento, drageamento, envelopamento, emblistagem, embalagem e transporte. Entretanto, devem apresentar dureza adequada para que não interfira em outras etapas a partir da administração do medicamento, como desintegração e a liberação do fármaco da forma farmacêutica para a dissolução. (Lourenço *et al.*, 2019); (Dabbur, *et al.*, 2022).

Nos resultados obtidos em um estudo realizado por Novelli, *et al.*, (2020) em que foram analisados três amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, a maior dureza encontrada foi da amostra do medicamento genérico, com 4,9 Kgf, seguido pela amostra referência com 4,6Kgf e o similar com 3,5 Kgf.

A variação de dureza entre as amostras analisadas neste estudo, foram de 2,72 Kgf até 5,54 Kgf. Resultados próximos a estes, foram encontrados no estudo comparativo entre comprimidos referência, genérico e similar de hidroclorotiazida, em que as durezas dos medicamentos referência, genérico e similar foram de 3,45 Kgf; 4,15 Kgf e 3,75 Kgf, respectivamente. (Dabbur, *et al.*, 2022).

3.4 DESINTEGRAÇÃO

Os tempos de desintegração obtidos em cada amostra estão expressos na tabela 4.

TABELA 4 – Médias obtidas no teste de desintegração das amostras

	R	G1	G2	S
Tempo (min)	01:30	00:44	03:05	02:57
Coefficiente de variação (%)	13,13	9,24	23,21	8,93

FONTE: autor.

Para este teste, a farmacopeia estabelece como critério geral para comprimidos não revestidos que o tempo de desintegração máximo não deve ultrapassar os 30 min, desta forma, todas as amostras foram aprovadas, com todos os tempos de desintegração inferiores a 4 minutos.

O teste de desintegração é essencial para garantir que o comprimido se desfaça de maneira adequada no organismo, facilitando a disponibilidade para a absorção do medicamento. Além de avaliar se o comprimido não está excessivamente compacto e se não há excesso de agentes desintegrantes na formulação. Esse teste é uma ferramenta importante no controle de qualidade, verificando se comprimidos e cápsulas se desintegram no tempo recomendado pela Farmacopeia Brasileira, que é de 30 minutos para comprimidos, assegurando que o medicamento atue conforme o esperado. (Melo *et al.*, 2019).

Neste estudo, é evidente a relação entre dureza e o tempo de desintegração. Podemos observar isto nos ensaios de dureza e desintegração das amostras G1 e G2. O genérico 1 (G1) teve a menor dureza dentre as amostras (2,72 Kgf), e consequentemente o menor tempo de desintegração (0:44 min), em contrapartida, o genérico 2 (G2) teve a maior dureza (5,54 kgf) e também o maior tempo para se desintegrar (3:05 min).

Sabe-se que dureza está diretamente relacionada ao tempo de cinética do medicamento pelo organismo. Os excipientes presentes na formulação vão influenciar na dureza e tempo de desintegração. Como exemplo disso, o medicamento G2, que de acordo com a bula do fabricante, possui em sua formulação amido pré-gelatinizado entre os excipientes, utilizado como aglutinante, um dos responsáveis por conferir maior dureza ao comprimido. Enquanto, a bula fornecida pelo fabricante do medicamento G1, constam alguns superdesintegrantes, e outros excipientes com função de otimizar a desintegração, adjuvantes e diluentes, e nenhum deles com função específica de aglutinante, o que pode colaborar para a menor e tempo de desintegração. (Gomes *et al.*, 2020), (Bula do fabricante).

3.5 DOSEAMENTO

As médias dos valores de teor das amostras estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5 – Teor (%) e coeficiente de variação.

	R	G1	G2	S
Teor (%)	101,8	100,1	98,9	99,3
Coeficiente de variação (%)	5,9	2,6	3,8	3,4

FONTE: autor.

Com a análise dos resultados de teor das amostras, admite-se que todas atendem o requisito de teor estabelecido pela farmacopeia para comprimidos de hidroclorotiazida, em que a variação pode ficar entre 93 e 107%.

O doseamento de fármacos é um teste de suma importância para a determinação da qualidade de medicamentos, avaliando a quantidade absoluta de princípio ativo que será administrado. Os efeitos que estão relacionados a descompensação de ativo presente podem incluir superdosagem, levando ao agravamento de reações adversas e toxicidade, ou subdosagem, com piora de pacientes já debilitados, por ineficácia terapêutica. (Melo *et al.*, 2019).

Resultados semelhantes foram obtidos por Novelli *et al.*, (2020), com comprimidos de hidroclorotiazida, em que o medicamento genérico apresentou o maior teor (101,06%) e o similar apresentou o menor (97,52%), enquanto o medicamento referência obteve 100,34% e teor.

Em uma comparação entre o medicamento referência e um genérico de hidroclorotiazida, Trindade *et al.*, (2021) a média do teor para o medicamento genérico hidroclorotiazida foi 95,88%, com destaque para a média do medicamento de referência Clorana que foi 102,09%, mostrando-se próximo ao valor obtido no presente estudo.

No estudo de equivalência farmacêutica em comprimidos de metformina de Silva *et al.*, (2020) em que a variação permitida é de 95% a 105%, todas as amostras analisadas atenderam aos padrões exigidos, apresentando teores de substância ativa entre 95,5% e 99,9%. Esses valores estão dentro do esperado e são equivalentes ao medicamento de referência.

3.6 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Os resultados obtidos na análise de uniformidade de conteúdo estão dispostos

na tabela 6.

Tabela 6 – Resultados da análise de uniformidade de conteúdo, valor de aceitação (VA) e coeficiente de variação (CV).

	R	G1	G2	S
1	100,7	99,2	99,06	99,7
2	100,7	101,6	99,8	98,9
3	103,6	99,2	99,1	98,7
4	100,8	100,3	97,9	100,5
5	103,2	100,1	98,9	98,4
6	98,9	100,03	97,9	98,7
7	102,4	98,7	101,7	99,8
8	101,7	99,2	99,5	100,8
9	99,07	97,6	98,7	98,1
10	100,3	100,8	97,03	98,3
Média	101,1	99,7	99,001	99,2
CV	1,49%	1,08%	1,23%	0,90%
VA	3,62%	2,59%	2,93%	2,15%

FONTE: autor.

Após análise da uniformidade de doses unitárias e a determinação do valor de aceitação (VA), observou-se as médias variaram entre 99,001 e 101,1%, e valores de aceitação entre 2,15 e 3,62%, assim, todas as formulações de comprimidos estão de acordo com a especificação definida pela farmacopeia (VA inferior a 15).

O teste de uniformidade de doses unitárias mostra a distribuição do conteúdo ativo das unidades dentro do lote de produção. O método de Variação de Peso fornece uma estimativa da quantidade de fármaco em cada unidade, a partir do teor previamente determinado pelo doseamento e do peso individual obtido das amostras. Somente através da avaliação de peso não é possível assegurar uniformidade de princípio ativo em todas as formas farmacêuticas, para isso, é empregada a análise de uniformidade de doses unitárias para garantir que houve uma correta homogeneização das matérias-primas utilizadas na formulação. (Barquette *et al.*, 2017).

Em uma avaliação de qualidade de cápsulas duras de furosemida manipuladas, Tiggemann *et al.*, (2024) as amostras de Furosemida apresentaram variação entre 87,5% e 94,3% para a farmácia A, 91,5% a 103,8% para a farmácia B e 98,1% a

109,7% para a farmácia C, com valores de aceitação variando entre 11,6 e 13,5, sendo todas as amostras aceitas e dentro dos parâmetros esperados.

3.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Na tabela 7 estão expressos os resultados obtidos de cada amostra nos determinados tempos, para a construção do perfil de dissolução.

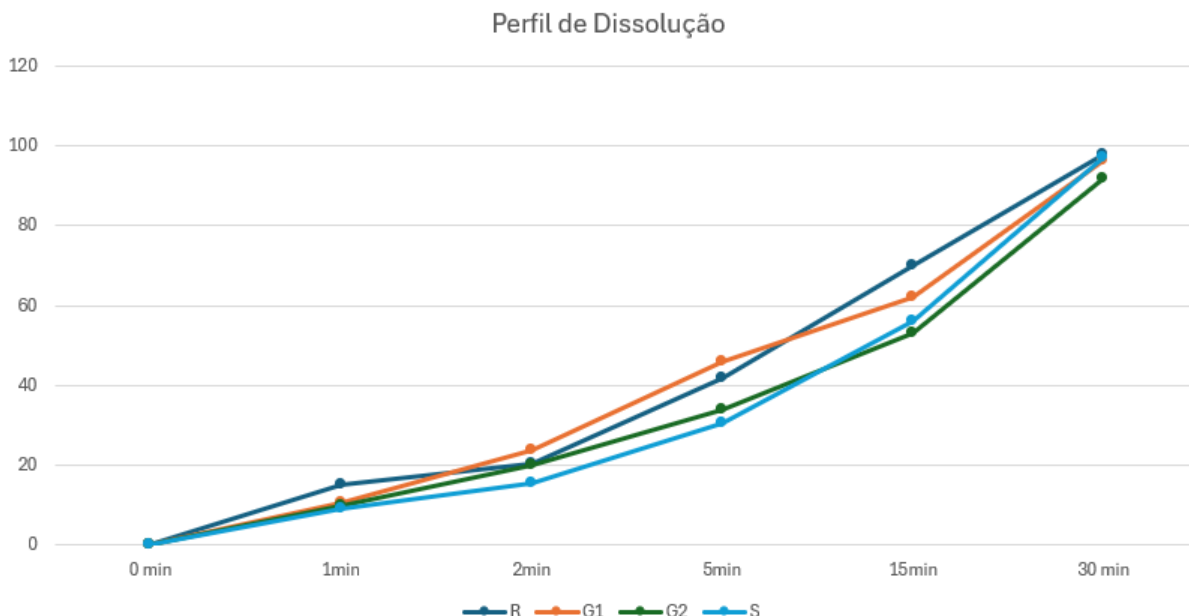
Tabela 7 – Médias das concentrações (%) de fármaco dissolvido no meio nos tempos 0, 1, 2, 5, 15 e 30min e o coeficiente de variação.

	R	G1	G2	S
1 min	15,1%	10,5	10,01	9,2
CV (%)	10,3	8,1	13,9	12,1
2 min	20,3	23,9	20,06	15,5
CV (%)	9,1	11,1	13,1	11,3
5 min	41,8	45,8	33,8	30,5
CV(%)	6,1	6,08	9,04	8,1
15 min	70,1	62,2	52,9	55,9
CV(%)	6,2	5,05	6,6	6,7
30 min	97,7	96,4	91,8	97,02
CV(%)	2,7	2,8	4,6	2,5

FONTE: autor.

A figura 4 apresenta os perfis de dissolução das amostras, iniciado no tempo 0, com aliquotas retiradas em 1, 2 , 5, 15 e após o tempo final de 30 min.

FIGURA 4 – Perfis de dissolução das amostras com as concentrações em % de fármaco liberado em cada tempo.



FONTE: autor.

Com a análise dos dados dispostos na tabela 7 e figura 4, e com o que descreve a farmacopeia para comprimidos de hidroclorotiazida, a tolerância é que no mínimo 60% da quantidade declarada do fármaco esteja dissolvido no meio no tempo de 30 min, conclui-se que todas as amostras foram aprovadas.

A formulação que teve maior valor ao final do teste do teste foi do medicamento referência, com 97,7% de fármaco dissolvido no meio, em contrapartida, o medicamento com o menor valor foi o genérico 2, que apresentou 91,8% de fármaco dissolvido ao fim dos 30 min. Mesmo que a classificação biofarmacêutica da hidroclorotiazida seja classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade, todas as amostras apresentaram boa dissolução, e liberação adequada dentro do tempo previsto.

O perfil de dissolução tem a função de simular *in vitro* como seria a dissolução do fármaco, utilizando para isto, um meio similar ao que será dissolvido no organismo. A dissolução de um fármaco pode ser influenciada pelos excipientes utilizados na formulação, fazendo com que leve mais ou menos tempo para se desintegrar, dissolver e estar biodisponível para absorção. (Silva *et al.*, 2020); (Floriano *et al.*, 2022).

Pereira *et al.*, (2020), realizou um estudo de equivalência em comprimidos de hidroclorotiazida onde as concentrações variaram entre 97,43 e 89,82%, em que a

maior liberação foi da amostra S2 (similar), seguida pela amostra do medicamento referência, com 97,43% e 97% respectivamente. Enquanto a amostra com a menor taxa de liberação foi S1(similar), com 89,82% aos 30 min.

Resultados obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg realizado por Silva *et al.*, (2020), a amostra de medicamento referência obteve a maior porcentagem de fármaco dissolvido (94,14%), seguido pelo similar 2 com 91,73%, 91,46% do genérico 2, 90,55% do genérico 1, e por último, com a menor taxa de fármaco dissolvido aos 30 min do teste, 87,28% do medicamento similar 1.

3.8 COMPARAÇÃO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO

Seguindo o procedimento para comparação dos perfis de dissolução da RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010, em que os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%, e que para os demais pontos o máximo é de 10%, verificou-se que todas as amostras atenderam aos valores definidos.

Baseado nos dados obtidos no perfil de dissolução, a tabela 8 apresenta os resultados do cálculo do fator de semelhança das amostras entre o medicamento teste e o medicamento referência.

TABELA 8 – Fator de semelhança (F2) entre as amostras G1, G2, S e o medicamento referência (R).

Amostra em comparação	F2
RxG1	65,5
RxG2	53,6
RxS	52,6

FONTE: autor.

Com a análise dos resultados expostos na tabela 8, observou-se que todas as amostras foram aprovadas, de acordo com o Art. 26 da RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010, que determina que para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes, o valor do fator de semelhança (F2) deve estar compreendido entre 50 a 100. De acordo com estes critérios, as amostras aprovadas apresentaram perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, indicando que são equivalentes farmacêuticos.

No cálculo de fator de semelhança com comprimidos de hidroclorotiazida 25mg, comparando genérico e similar ao medicamento de referência, realizado por Novelli *et*

al., (2020), o medicamento genérico foi aprovado neste aspecto ($F_2=79$), enquanto o medicamento similar apresentou valor de F_2 abaixo de 50 (47,29), não apresentando perfil semelhante ao medicamento referência.

Avaliar a qualidade dos medicamentos através de estudos comparativos é essencial para garantir que eles atendam aos padrões exigidos no mercado. Estes estudos de equivalência farmacêutica são essenciais para assegurar que medicamentos genéricos e similares possam ser intercambiáveis com os de referência, proporcionando o mesmo perfil terapêutico e segurança para o paciente. (Mendes *et al.*, 2023); (Novelli *et al.*, 2020).

A ANVISA é o órgão responsável pelo processo de fiscalização da produção dos genéricos, escolhendo amostras dos medicamentos e realizando análises laboratoriais como as realizadas neste estudo: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento e dissolução. Além disso, a aplicação desses estudos aumentam a confiança nos genéricos e auxiliam o sistema de saúde a reduzir custos sem comprometer a qualidade dos tratamentos disponíveis. (Rodrigues *et al.*, 2021); (Mendes *et al.*, 2023).

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos por este estudo demonstram que todas as amostras atenderam aos requisitos peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, teor e uniformidade de conteúdo.

O teste de dissolução teve resultados satisfatórios em todas amostras, atingido mais de 60% de dissolução no tempo de 30 minutos, mesmo com a hidroclorotiazida pertencente a classe III (SCB). O comparativo dos perfis de dissolução entre as amostras, através dos valores calculados para o fator de semelhança F_2 , mostraram que todas as amostras tem perfil semelhante ao medicamento referência.

Conclui-se que todas as amostras testadas de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg são equivalentes farmacêuticos de seu medicamento de referência.

PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE IN HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS 25mg SOLD IN THE CITY OF CASCAVEL-PR

ABSTRACT

Pharmaceutical equivalence tests aim to evaluate the physicochemical characteristics and effectiveness of medications by comparing the drug under testing with its reference formulation. Thus, once a medication meets the required specifications in in vitro tests, it is considered pharmaceutically equivalent. The objective of this study is to verify the pharmaceutical equivalence of 25 mg hydrochlorothiazide tablets—reference, generic, and similar brands—sold in the city of Cascavel-PR. Analyses were performed for average weight, friability, disintegration, hardness, dosage, dissolution profile, and content uniformity in triplicate. In the tests for average weight, friability, and disintegration, the results were within established limits. The hardness test was informative. Dosage and content uniformity showed acceptable levels and good dose uniformity. The dissolution test yielded satisfactory results in all samples, achieving over 60% dissolution within 30 minutes. In comparing profiles, the samples were approved and showed a dissolution profile similar to the reference medication. It is concluded that all tested samples of 25 mg hydrochlorothiazide tablets are pharmaceutically equivalent to their reference medication.

KEYWORDS: Interchang; medicament; generic; similar, quality control.

5. REFERÊNCIAS

BARQUETTE, B. C. *et al.* Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. **Infarma: ciências farmacêuticas**, 2017. Acesso em: 28 de out. 2024.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol.** 2021; 116(3):516-658. Acesso em: 7 de abril de 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 ago. 2010. Seção 1, p. 56. Acesso em: 6 de nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Taxa de mortalidade por hipertensão arterial atinge maior valor dos últimos dez anos. Maio/2023. Acesso em: 14 de maio de 2024.

CRUZ, A.F.P. *et al.* Fatores associados à aceitação de medicamentos genéricos pela população. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, p:1-10. 2021. Acesso em: 7 de abril de 2024.

DABBUR, F.S. *et al.* Análise da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre referência, genérico e similar. **Saúde pública e saúde coletiva: Núcleo de saberes e práticas 2.** 2022. Capítulo 18, p. 196-214. Acesso em 20 de out. 2024.

FARMACOPEIA BRASILEIRA, vol. I e II, 6ª edição, Brasília, 2019. Acesso em: 23 de out. 2024.

FLORIANO, Thaís S. *et al.* Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno comercializados em Fortaleza. **Ensaio e Ciências**, v. 26, n. 3, p. 299-307, 2022. Acesso em: 2 de nov. 2024.

GOMES, N.D.B. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de

hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **JAPHAC**, 2020: (7) 172 – 182. Acesso em: 7 de abril de 2024.

LOURENÇO, J.V. *et al.* Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences (JAPHAC)**, v. 6, p. 118-129, 2019. Acesso em: 18 out. 2024.

MELO, C. C. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, Montes Claros/MG, v. 1, n. 2, p. 33-39, 2019. Acesso em: 27 de out. 2024.

MENDES, J. T. *et al.* Equivalência e bioequivalência farmacêutica: a comprovação da intercambialidade entre medicamentos viabilizando o acesso à saúde. **Ciências da Saúde, Farmácia**, v. 27, n. 128. 2023. Acesso em: 6 de nov. 2024.

MENEZES, T.C. *et al.* Prevalência, tratamento e controle da hipertensão arterial com método diferenciado de busca ativa. **Cad Saúde Colet**, 2020; 28(3):325-333. 7 de abril de 2024.

NOVELLI, A.P. *et al.* Controle de qualidade e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Revista Terra & Cultura**, Londrina, v. 36, n. 71, p. 25-39, jul./dez. 2020. Acesso em: 27 de out. 2024.

PEREIRA, F.S. *et al.* Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 38499-38512, jun. 2020. Acesso em: 18 de out. 2024.

RODRIGUES, T. C. *et al.* Equivalência farmacêutica entre medicamentos genéricos e medicamentos de referência: uma revisão narrativa. **FACS**, Governador Valadares, v. 21, n. 2, Edição 28, p. 22-33, jul./dez. 2021. Acesso em: 6 de nov. 2024.

RUFINO, K.B.S. Equivalência farmacêutica em comprimidos contendo 25 miligramas de hidroclorotiazida. **FACENE**, João Pessoa, 2021; p:15-53. Acesso em: 7 de abril de 2024.

SILVA, T.P. *et al.* Estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de metformina genéricos e similares. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 2, p. 160-167, 2020. acesso em 28 de out. 2024.

SOCIADADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. Esclarecimentos da Sociedade Brasileira de Hipertensão para todos os profissionais de saúde sobre as Diretrizes Europeias de Hipertensão 2024. São Paulo, 29 out. 2024. Acesso em: 30 de outubro de 2024.

TIGGEMANN, H. M. *et al.* Avaliação de parâmetros de qualidade de cápsulas duras de furosemida manipuladas nas farmácias de Toledo/PR. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, Ano 7, v. VII, n. 14, jan.-jun. 2024. Acesso em: 2 de nov. 2024.

TRINDADE, J.A.S. *et al.* Parâmetros físico-químicos de qualidade do medicamento genérico hidroclorotiazida em relação ao medicamento de referência Clorana®. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, e3810716839, 2021. acesso em: 18 de out. 2024.