



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E EDUCAÇÃO
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

Karla Dalliane Batista Leal

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO: análise físico-química entre medicamentos similares e
genéricos.**

Cuité
2012

Karla Dalliane Batista Leal

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO: análise físico-química entre medicamentos similares e
genéricos.**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof Dr Toshiyuki Nagashima Júnior

Cuité

2012

UFCC
BIBLIOTECA



Biblioteca Setorial do CES.

Junho de 2021.

Cuité - PB

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

L435c Leal, Karla Dalliane Batista.

Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico:
análise físico-química entre medicamentos similares e genéricos. /
Karla Dalliane Batista Leal – Cuité: CES, 2012.

45 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de
Educação e Saúde – UFCEG, 2012.

Orientador: Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Comprimido - qualidade 3. Genérico.

I. Título.

CDU 615.4

Karla Dalliane Batista Leal

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO: análise físico-química entre medicamentos similares e
genéricos.**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Prof. Dr Toshiyuki Nagashima Júnior (Orientador) – UFCG

Profa. Dra Julia Beatriz Pereira de Souza – UFCG

Prof. Dr Wellington Sabino Adriano – UFCG

Cuité, 03 de Outubro de 2012

UFCA BIBLIOTECA

Dedico este trabalho aos meus pais Eva de Fátima Batista Leal e Carlos Roberto Ribeiro Leal, fonte de inspiração e exemplo de esforço e dedicação. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua presença constante na minha vida, sem que eu precise pedir; pelo auxílio nas minhas escolhas e conforto nas horas difíceis. Seu fôlego de vida me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

Aos meus pais, Carlos e Eva, por todo amor e carinho incondicionais, vocês são a razão do meu viver. Muito obrigada por todo apoio e por sempre me fornecerem condições, incentivando e orientando, para me tornar a profissional e a pessoa que hoje sou. Deram-me sempre esperança de seguir. Minha mãe com todo seu cuidado e dedicação e meu pai sempre mostrando segurança e certeza de que não estou sozinha. Amo muito vocês.

Aos meus irmãos Carlos Roberto Ribeiro Leal Filho e Karolline Batista Leal por essa tão grande amizade que existe entre nós. Obrigada por toda compreensão, companhia, carinho e momentos de descontração vividos quando estamos juntos.

Aos meus avós paternos José Sady Leal (*in memoriam*) e Maria Cândida Ribeiro (*in memoriam*), pela relevante contribuição de carinho e exemplos à minha família.

Aos meus avós maternos, Luiz Fernando Batista, Digna Fernandes Batista (*in memoriam*) e Maria do Patrocínio Dias Fernandes, obrigada por todo amor e apoio que sempre tiveram com toda família.

A todos os meus primos, Juliana, que mesmo com toda distância nunca deixou de me apoiar; Shirley, Júnior, Luciano, Luiz Neto, Adão e Gerson, este considero muito especial por sempre está presente ajudando no que for possível. Muito obrigada.

Agradecimento especial a minha prima e colega de profissão Socorro Ribeiro, por todo acompanhamento e confiança que sempre teve durante todos os anos do meu curso, auxiliando sempre que possível.

A todos meus tios e tias paternos e maternos. Obrigada pela amizade e consideração.

Ao meu orientador Professor Toshiyuki Nagashima Júnior pelos importantes ensinamentos científicos, pela amizade, apoio e por toda disponibilidade para realização deste trabalho.

A professora Danielly Albuquerque da Costa, que sempre me acompanhou e orientou durante o curso, em projetos, trabalhos apresentados, artigos, dentre outros. Muito obrigada por todo apoio, dedicação e amizade.

A professora e coordenadora do curso de Farmácia Júlia Beatriz Pereira de Souza por todo carinho e auxílio a este trabalho.

A todos os professores do curso de Farmácia, pela paciência, dedicação e ensinamentos disponibilizados nas aulas. Cada um de forma especial contribuiu para a conclusão deste trabalho e conseqüentemente para minha formação profissional.

Aos meus colegas de turma, que se tornaram grandes amigos, Priscilla Xavier, Anna Emmanuela, Thaise Linard, Natália Braga, Luiz Paulo e Hugo Sucupira. Muito obrigada por toda paciência, companheirismo e amizade, cada um sabe o quanto é importante e será lembrado.

A todos os meus amigos e minhas amigas, em especial Klébya Oliveira, com quem eu posso contar em todos os momentos, assim como Talyta Dayane e Fabiana Silva.

Enfim, a todos que de alguma maneira contribuíram para a execução deste trabalho, seja pela ajuda constante ou por uma palavra de amizade.

Muito obrigada.



RESUMO

O ácido acetilsalicílico (AAS) tem mais de um século e é um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo. Poderoso analgésico e antitérmico, seu uso como antiagregante plaquetário é reconhecido cientificamente, mas ainda gera divergências para alguns especialistas quanto a suas indicações, benefícios e riscos. O controle de qualidade apresenta um papel fundamental em todas as etapas da produção e comercialização de um medicamento eficiente e seguro. Assim, é realizado um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. O presente trabalho teve por objetivo avaliar as características físico-químicas do ácido acetilsalicílico 500 mg na forma farmacêutica comprimido entre medicamentos similares e genérico. As análises realizadas foram testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, todos de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010. Após realização dos ensaios oficiais, analisando os resultados obtidos, observou-se que o genérico estava em conformidade com todos os testes realizados; o similar A, não estava em conformidade quanto ao teste de desintegração, 47 minutos e 24 segundos, e ao de doseamento, 590 mg; o similar B, não estava em conformidade quanto ao teste de doseamento, 581,60 mg e o similar C, não estava em conformidade quanto ao peso médio e ao doseamento, 424,02 mg. As apresentações similares não estão dentro dos padrões de qualidade, já que foram reprovados em alguns testes, e o genérico por aprovação em todas as etapas do estudo, mostrou-se um medicamento de boa qualidade, estando dentro dos parâmetros exigidos.

Palavras-chave: Ácido acetilsalicílico. Controle de Qualidade. Comprimido. Genérico. Similar.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the best-selling drugs worldwide for over a century. Used as analgesic, antipyretic and anti-platelet and its use is scientifically recognized but still generates differences to some scientists about their indications, benefits and risks. Quality control plays a fundamental role in all stages of production and marketing of a drug effective and safe by performing a set of operations in order to verify that the product complies with the pharmacopoeial specifications. The objective of this study was to evaluate the physicochemical properties of different tablets (similar and generic) of acetylsalicylic acid 500mg. The analyzes performed were tests of weight, hardness, friability, disintegration and quantification. All tests according to the fifth edition of the Brazilian Pharmacopoeia (2010). After conducting the tests officers, analyzing the results, it was observed that the generic was in compliance with all tests, similar to A, was not in compliance as the disintegration test, 47 minutes and 24 seconds, and the dosing , 590 mg, similar to B, was not in compliance as the test assay, 581.60 mg and similar C, was not in line for weight and assay medium, 424.02 mg. Similar presentations are not within the standards of quality, since that failed in some tests, and for generic approval at all stages of the study, was a product of good quality, being within required parameters.

Keywords: Acetylsalicylic acid. Quality control. Tablet. Generic. Similar.



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Peso Médio do ASS 500 mg Genérico.....	32
Figura 2 – Peso Médio do ASS 500 mg Similar A.....	33
Figura 3 – Peso Médio do ASS 500 mg Similar B.....	33
Figura 4 – Peso Médio do ASS 500 mg Similar C	34
Figura 5 – Dureza dos comprimidos de AAS 500 mg: genérico, similar A, similar B e similar C	37
Figura 6 – Resultados dos ensaios de teor dos Comprimidos de AAS 500 mg: genérico, similar A, similar B e similar C.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamento Genérico	39
Tabela 2 – Medicamento Similar A.....	39
Tabela 3 – Medicamento Similar B.....	40
Tabela 4 – Medicamento Similar C	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS – Ácido Acetilsalicílico

AINES – Anti-inflamatórios não-esteróides

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

$C_9H_8O_4$ – Ácido Acetilsalicílico

EUA – Estados Unidos da América

N – Newton

NaOH – Hidróxido de Sódio

OMC – Organização Mundial do Comércio

Kgf – Quilograma-força

TRIPS4 – Trade Rights of Intellectual Patents

UFPA
BIBLIOTECA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 Formas Farmacêuticas	16
3.1.1 <i>Comprimidos</i>	16
3.1.1.1 <u>Vantagens e Desvantagens</u>	17
3.1.1.2 <u>Características de Qualidade dos Comprimidos</u>	18
3.2 Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas	19
3.2.1 <i>Ensaio de Qualidade</i>	19
3.2.2 <i>Ensaio Oficial Comprimidos</i>	20
3.2.2.1 <u>Determinação de Peso Médio</u>	20
3.2.2.2 <u>Teste de Dureza</u>	21
3.2.2.3 <u>Teste de Friabilidade</u>	21
3.2.2.4 <u>Teste de Desintegração</u>	22
3.2.2.5 <u>Doseamento</u>	23
3.3 <i>Ácido Acetilsalicílico</i>	23
3.4 <i>Medicamentos Genéricos e Similares</i>	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 <i>Amostra</i>	28
4.2 <i>Equipamentos e Reagentes</i>	28
4.3 <i>Metodologia</i>	28
4.3.1 <i>Determinação de Peso Médio</i>	28
4.3.2 <i>Teste de Dureza</i>	29
4.3.3 <i>Teste de Friabilidade</i>	29
4.3.4 <i>Teste de Desintegração</i>	29
4.3.5 <i>Doseamento</i>	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5.1 <i>Avaliação de Peso Médio</i>	31
5.2 <i>Avaliação de Friabilidade</i>	35
5.3 <i>Avaliação do Tempo de Desintegração</i>	35
5.4 <i>Avaliação de Dureza</i>	36
5.5 <i>Avaliação de Doseamento</i>	37
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXOS	45

1 INTRODUÇÃO

A intercambialidade entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. Esta é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação *in vitro* de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (PUGENS et al., 2008).

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de outros países na área de medicamentos genéricos, estabelece que para um medicamento possa ser registrado como genérico é necessário a comprovação de sua bioequivalência em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). No caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade (BRASIL, 2004).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada nº 16 de 02 de março de 2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, medicamento de referência é o medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, medicamento genérico é o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade e medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (Lei nº. 9.787, de 10/2/1999).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, medicamentos similares não

passaram por testes que comprovem igual efeito no mesmo espaço de tempo do que o medicamento de referência, e, portanto, não podem ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos. (MELO et al., 2006).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e também utilizado como anti-agregante plaquetário, antipirético, analgésico, comumente encontrado na forma farmacêutica comprimido (referência, genérico e similar). A forma farmacêutica comprimido exibe uma série de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos e tem, por isso, maior divulgação em relação às outras formas farmacêuticas. Apresentam o menor custo em relação às outras formas farmacêuticas orais, possuem conservação mais garantida e maior estabilidade (DIAS et al., 2008).

O controle de qualidade tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, é essencial para que a qualidade do medicamento seja eficiente e seguro (PUGENS et al., 2008).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. A não-conformação representa um somatório de atribuições para a empresa que podem resultar, além dos prejuízos decorrentes da reprovação do lote, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos com o comprometimento da sua saúde. A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO et al., 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500mg observando os parâmetros farmacopéicos, através de ensaios físico-químicos entre medicamentos similares e genéricos.

2.2 Objetivos Específicos:

Avaliar os parâmetros farmacopéicos no que se refere a:

- Peso médio;
- Dureza;
- Friabilidade;
- Desintegração;
- Doseamento.

Comparar os valores encontrados com as especificações do AAS descritas na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Formas Farmacêuticas

As matérias-primas medicamentosas, salvo raríssimas exceções, necessitam de ser submetidas a um certo número de operações que têm por fim dar-lhes a forma farmacêutica mais adequada ao seu emprego terapêutico. Forma farmacêutica, forma medicamentosa ou forma galênica é o estado final que as substâncias medicinais apresentam depois de submetidas a uma ou mais operações farmacêuticas executadas com o fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico possível (PRISTA, 2011).

As formas farmacêuticas são divididas principalmente em três grupos, consoante ao seu estado físico, são eles:

Formas farmacêuticas sólidas - pós, granulados, comprimidos, drágeas, cápsulas, supositórios e óvulos;

Formas farmacêuticas líquidas - soluções, xaropes, elixires, suspensões, emulsões, injetáveis e tinturas;

Formas farmacêuticas semi-sólidas - géis, loções, unguentos, linimentos, ceratos, pastas, cremes e pomadas.

3.1.1 Comprimidos

A via oral é a mais comumente utilizada para a administração de fármacos e, entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, são os comprimidos as de mais amplo emprego. Embora exista uma diversidade de comprimidos, com raras exceções (especialmente pastilhas), essa forma farmacêutica é, em princípio, obtida pela compressão de um material particulado. A idéia de obtenção de formas farmacêuticas sólidas por compressão de materiais particulados não é nova. Em 1843 foi concedida a primeira patente de uma máquina de comprimir de acionamento manual. O emprego de comprimidos como forma farmacêutica recebeu, então, grande interesse, devido ao crescimento da indústria farmacêutica, mas, nas farmácias, as pílulas (forma farmacêutica de administração oral, esférica, de 4 a 6 mm de diâmetro,

obtida manualmente) permaneceram, por muito tempo, como a forma farmacêutica preferida (AULTON,2005).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010, comprimido é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, em características de desintegração e dissolução e em outros aspectos, dependendo de sua finalidade de uso e método de fabricação (ANSEL, 2005).

A forma farmacêutica comprimido exibe uma série de vantagens na administração de medicamentos com efeitos sistêmicos e tem, por isso, maior divulgação em relação às outras formas farmacêuticas. Apresentam o menor custo em relação às outras formas farmacêuticas orais, possuem conservação mais garantida e maior estabilidade (DIAS et al., 2008).

3.1.1.1 Vantagens e Desvantagens

Comprimidos são de grande aceitação pela população por diversas razões:

- A via oral é uma rota conveniente e segura para a administração de medicamentos;
- Comparativamente às formas farmacêuticas líquidas, comprimidos possuem a vantagem geral em termos de estabilidade química e física da forma farmacêutica;
- Os procedimentos de obtenção permitem maior precisão da concentração do fármaco;
- São de fácil manuseio e podem ser obtidos de modo versátil com respeito aos seus modos de uso e de cedência do fármaco;
- Finalmente, comprimidos podem ser produzidos em ampla escala por meio de procedimentos de produção robustos e inseridos em um sistema de controle de qualidade, resultante em uma preparação elegante, de qualidade consistente e, em termos relativos, de baixo custo.

A principal desvantagem de comprimidos como forma farmacêutica está ligada à biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água ou de baixa taxa de

absorção. Adicionalmente, alguns fármacos podem causar efeitos de irritação local ou, ainda, causar danos na mucosa gastrintestinal (AULTON, 2005).

3.1.1.2 Características de qualidade dos comprimidos

Assim como as demais formas farmacêuticas, os comprimidos devem preencher um número de especificações, relacionadas com suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Normas de qualidade relativas ao produto final devem ser meticulosamente consideradas nas fases iniciais do processo de desenvolvimento como indicadores dos objetivos a serem alcançados durante as fases de desenvolvimento e de produção.

Testes e especificações para algumas dessas propriedades estão contidas nas farmacopéias. Os mais importantes são a dosagem, a avaliação da uniformidade de conteúdo, a liberação do fármaco em função da desintegração do comprimido e da dissolução do fármaco e a qualidade microbiana do produto. Adicionalmente, as autoridades e os fabricantes determinaram um conjunto de especificações. De elevada importância é a resistência do comprimido ao atrito e à fratura (friabilidade e dureza, respectivamente).

Os critérios de qualidade que os comprimidos devem preencher podem ser resumidos como segue (AULTON, 2005):

1. O comprimido deve conter a concentração correta do fármaco.
2. A aparência do comprimido deve ser agradável, e seu peso, dimensões e aparência devem ser constantes.
3. O fármaco deve ser liberado de modo controlado e reprodutível.
4. O comprimido deve ser biocompatível, isto é, não incluir adjuvantes, contaminantes e microorganismos que possam causar danos aos pacientes.
5. O comprimido deve possuir resistência mecânica suficiente para resistir à fratura e à erosão no seu manuseio.
6. O comprimido deve permanecer estável química, física e microbiologicamente durante a vida útil do produto.
7. O comprimido deve ser planejado como um produto de fácil aceitação pelo paciente.
8. O comprimido deve ser acondicionado de maneira segura.

3.2 Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas

A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública (PUGENS et al., 2008).

A avaliação da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas. Se tratando de formas farmacêuticas sólidas é realizada uma análise físico-química, onde utilizando testes de peso médio, teor, dissolução, uniformidade de conteúdo, friabilidade e dureza garantem a qualidade do produto que será liberado para o mercado (DIAS et al., 2008).

3.2.1 Ensaio de Qualidade

O termo ensaio de qualidade é bastante abrangente, tendo por objetivo avaliar se determinados atributos ou características do produto estão em conformidade com especificações estabelecidas pelo próprio fabricante ou determinadas pelo consumidor. Tais atributos são, geralmente, associados a parâmetros físicos, motivo pelo qual o termo ensaio de qualidade é referido por ensaio físico (GIL, 2010).

Por definição, os ensaios de qualidade englobam ensaios físicos ou físico-químicos que não são aplicados à análise de identidade, pureza à potência. Os ensaios físicos, por sua vez, são, geralmente, aplicados a produtos acabados, e estão associados de modo direto ou indireto, a um ou mais dos seguintes aspectos: estabilidade física; uniformidade e biodisponibilidade.

A conformidade com as especificações de qualidade, para esses ensaios de desempenho físico, é importante para garantir a eficácia terapêutica e prazo de validade das diversas formas medicamentosas ou cosméticas.

Entre os ensaios de desempenho físico aplicados a medicamentos, fazem parte o grupo de ensaios oficiais e o grupo de ensaios não-oficiais, os quais são relacionados com as propriedades mecânicas e reológicas de formas farmacêuticas sólidas, plásticas e líquidas, podendo ser aplicáveis também a

produtos cosméticos (GIL, 2010).

Formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas, pós e granulados, requerem variados ensaios de qualidade físicos oficiais, bem como, na maioria dos casos, de ensaios complementares não-oficiais. Entre os ensaios oficiais destacam-se ensaios de resistência mecânica, uniformidade e biodisponibilidade *in vitro*. Os ensaios relacionados com a resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, visam a avaliar ou estimar estabilidade física de comprimidos; já ensaios como tempo de desintegração e tempo de dissolução, são ensaios *in vitro* que servem como parâmetro de biodisponibilidade para comprimidos, drágeas, cápsulas e supositórios, e finalmente, ensaios associados à uniformidade, tais como peso médio e individual de unidades de dose individual ou múltipla, servem para assegurar aspectos posológicos. Já entre os ensaios de qualidade não-oficiais relacionados com as formas sólidas, destacam-se dimensões de formas obtidas por compressão, adesividade de cápsulas, cor, sujidade, entre outros ensaios empregados no controle de processo ou da qualidade física de produtos acabados (GIL, 2010).

3.2.2 Ensaio Oficial Comprimidos

3.2.2.1 Determinação de Peso Médio

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada. (Farmacopéia Brasileira, V, Parte I, 2010).

A determinação do peso médio é dada pelo quociente da somatória dos pesos individuais de cada unidade pelo número de unidades amostradas. Quanto maior for o desvio-padrão, menor será a uniformidade do envase. O número de amostras para medicamentos de dose individual, como comprimidos, é de vinte unidades (GIL, 2010).

3.2.2.2 Teste de Dureza

O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). Podem ser utilizados diferentes tipos de aparelhos, os quais diferem basicamente quanto ao mecanismo empregado para exercer a pressão. A força pode ser exercida manualmente ou mecanicamente. À medida que a pressão aumenta, um êmbolo, uma placa ou um pistão aplica determinada força sobre o comprimido, apoiado em base fixa. O aparelho é calibrado com precisão de 1N. (Farmacopéia Brasileira, V, Parte I, 2010).

A determinação da dureza está associada à resistência do comprimido ao esmagamento. Tal resistência diz respeito a estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão e é um parâmetro essencial e imprescindível no caso de comprimidos que serão submetidos a processos de revestimento. São utilizadas dez unidades de comprimidos (GIL, 2010).

3.2.2.3 Teste de Friabilidade

O teste consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. O aparelho consiste de um cilindro rotativo, com $287,0 \pm 4,0$ mm de diâmetro e $38,0 \pm 2,0$ mm de profundidade, constituído de polímero sintético transparente com faces internas polidas de baixa atividade estática, o qual gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 ± 1 rotações por minuto. Uma das faces do cilindro é removível. Os comprimidos são recolhidos a cada volta do cilindro por uma projeção curva com raio interno de $80,5 \pm 5,0$ mm que se estende do centro à parede

externa do cilindro, e levados a uma altura de $156,0 \pm 2,0$ mm, de onde caem repetidamente. (Farmacopéia Brasileira, V, Parte I, 2010).

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste. Na prática, o teste de friabilidade se aplica apenas a comprimidos não revestidos, sendo este parâmetro fundamental também no controle de processo de núcleos intermediários de drágeas (GIL, 2010).

3.2.2.4 Teste de Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. O teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme ou com revestimento açucarado (drágeas), comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. Pode ser aplicado a comprimidos mastigáveis, nesse caso as condições e critérios de avaliação constarão na monografia individual. O teste não se aplica a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (prolongada). A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável. (Farmacopéia Brasileira, V, Parte I, 2010).

3.2.2.5 Doseamento

O teste de doseamento permite verificar se a quantidade de princípio ativo presente em cada comprimido está de acordo com o indicado pela embalagem. Para realizar deve-se pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para erlenmeyer de 250 mL e adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Ferver cuidadosamente por 10 minutos e titular o excesso de álcali com Ácido Sulfúrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. Realizar o ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de $C_9H_8O_4$ (Farmacopéia Brasileira, III, Parte I, 1976).

3.3 Ácido Acetilsalicílico

Os medicamentos exercem um papel central nas práticas de saúde na sociedade contemporânea, de tal forma que a maioria das intervenções terapêuticas envolvem a utilização de pelo menos um medicamento. Em conseqüência, pode-se afirmar que os medicamentos estão presentes em todos os domicílios, já que os tratamentos, de forma geral, não se esgotam nos cenários hospitalar, ambulatorial ou no consultório médico. Entre as classes medicamentosas, certamente, os analgésicos constituem um dos grupos de uso mais amplo, por serem utilizados para o alívio da dor, facilmente acessíveis para a aquisição e, parte deles, de venda livre (TIERLINGA et al., 2004).

O ácido acetilsalicílico (AAS) completou 100 anos em 1997 e é o medicamento mais conhecido e vendido em todo o mundo. Trata-se provavelmente da droga mais associada a plantas, embora ele seja uma substância sintética. Sua síntese, no entanto, foi totalmente feita com base na estrutura química de uma substância natural isolada da *Salix alba* (Salgueiro branco). A salicilina, o princípio ativo do salgueiro

branco, é encontrada em várias espécies dos gêneros *Salix* e *Populus*. A substância foi isolada pela primeira vez em 1829 pelo farmacêutico francês H. Leroux, suas propriedades antirreumáticas assemelham-se muito às do ácido salicílico, no qual se converte por oxidação no organismo humano.

O AAS é um medicamento pertencente à classe dos antiinflamatórios não-esteroidais, comumente utilizado pelas suas propriedades analgésicas e antitérmicas. Sua ação primária é a inativação da ciclo-oxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. Com isso, há inibição da síntese de prostaglandinas, as quais estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão ou a inflamação. Baixam, também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, aumentando a dissipação do calor por transpiração (Wanczinski et al., 2002).

Apesar da introdução de muitos fármacos novos, o ácido acetilsalicílico continua sendo o analgésico-antipirético e anti-inflamatório mais amplamente prescrito, constituindo o padrão para a comparação e avaliação dos outros. Nos EUA, são consumidas quantidades enormes desse medicamento e algumas estimativas calculam que a quantidade alcance 10.000 a 20.000 toneladas por ano (Goodman e Gilman, 2005).

3.4 Medicamentos Genéricos e Similares

Até o final da década de 1990, o mercado brasileiro oferecia dois tipos de medicamentos: os medicamentos lançados originalmente pelas empresas líderes da indústria mundial, com marca própria e de conhecimento disseminado, registrados junto ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados cientificamente. No Brasil, estes medicamentos são denominados de "inovadores", se bem que esta denominação seja errônea e pouco precisa, uma vez que a maioria se encontra fora do período de proteção patentária,

sendo, portanto, fruto de esforços de inovação já explorados num passado remoto; e cópias destes medicamentos, chamados “similares”, contendo os mesmos princípios ativos, na mesma concentração e forma farmacêutica que o medicamento inovador, sendo normalmente lançados por empresas de porte médio e pequeno, com alta predominância de capital nacional, firmas marginais do ponto de vista da liderança e da estrutura empresarial, que lançam marcas próprias e que competem nas “franjas” do mercado farmacêutico (QUENTAL et al., 2008).

O governo brasileiro em 10 de fevereiro de 1999, depois de um longo histórico de intervenções no setor farmacêutico, principalmente na forma de controle direto de preços, sinalizou para uma mudança na estratégia de intervenção neste setor, com a publicação da lei 9.787/99, que ficou conhecida como lei dos medicamentos genéricos (NISHIJIMA, 2003).

Segundo o mesmo autor, tendo-se em vista a longa experiência com medicamentos genéricos em outros países, o Brasil parece ter demorado em promover tal política. Esta demora, entretanto, está associada com o tardio reconhecimento dos direitos internacionais de patentes, que só ocorreu em 14 de maio de 1996, com a nova Lei de Propriedade Industrial, lei 9.279/96. A implementação da lei de patentes estava prevista pela TRIPS4 (Trade Rights of Intellectual Patents), tratado firmado no âmbito da Organização Mundial do Comércio (OMC).

Para o medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com o mesmo perfil de biodisponibilidade, em relação ao medicamento de referência. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos. Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. Entretanto, tal fato pode ser evitado

realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada (STORPIRTIS et al., 2004).

No Brasil, a implantação de medicamentos genéricos, a partir da lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, foi uma tentativa de tornar os medicamentos mais acessíveis, já que, inegavelmente, tais produtos constituem-se uma alternativa economicamente mais viável que os medicamentos de marca ou inovadores. Entretanto, outra categoria de produtos existentes no mercado farmacêutico brasileiro, os “similares” ocupam, ainda, posição de destaque (CHORILLI et al., 2010).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, mas que não passaram por testes que comprovem igual efeito no mesmo espaço de tempo do que o medicamento de referência, e, portanto, não podem ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos. Os medicamentos similares foram instituídos pela promulgação da Lei nº 6360/76, época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro. A idéia dos medicamentos similares permaneceu inalterada até há pouco tempo, tendo sido as definições republicadas pela Lei nº 9787/99, e pelo Decreto nº 3961/01 (MELO et al., 2006).

Após a introdução do medicamento genérico e das ações para sua consolidação, a manutenção das regras para o registro de medicamentos similares passou a ser questionada. Não era possível admitir a existência de classes diferentes de medicamentos, uma que seguia normas rígidas de qualidade, eficácia e segurança e outra seguindo um sistema de registro cartorial. Sendo assim, com o objetivo de adequar o mercado de medicamentos brasileiro e seguir as diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, em 29 de maio de 2003, foram publicadas resoluções que estabeleciam novos critérios para registro de medicamentos similares (RDC 133/03), com base na comprovação da equivalência farmacêutica e da biodisponibilidade relativa e critérios para adequação dos medicamentos similares, já registrados, aos novos padrões de qualidade, segurança e eficácia (BUENO, 2005).

Atualmente no Brasil, genérico significa cópia assegurada de qualidade quando registrado na ANVISA. Similares ainda não passaram pelo mesmo rigor de provas de qualidade, mas todos os fabricados a partir de novembro de 2009 terão passado por teste de equivalência farmacêutica (teste in vitro) e os antibióticos, antineoplásicos e antiretrovirais de uso oral terão passado por teste de biodisponibilidade relativa (teste in vivo). Até outubro de 2014 todas as demais classes terapêuticas de uso oral terão passado pelos mesmos testes (RUMEL et al., 2006).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA

Foram utilizados 120 comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg, distribuídos em: 30 comprimidos do genérico escolhido, 30 comprimidos dos similares A, B e C, respectivamente.

4.2 EQUIPAMENTOS E REAGENTES

- Hidróxido de sódio P.A., ISOFAR, Rio de Janeiro – BR.
- Ácido sulfúrico P.A., Vetec, São Paulo – BR.
- Fenolftaleína.
- Desintegrador, mod. 300-1, Nova Ética, São Paulo – BR.
- Durômetro, mod.298/dgp, Nova Ética, São Paulo – BR.
- Friabilômetro, mod. LSF-300/1, Logen.
- Balança Analítica, mod. AY 220, Marte, Minas Gerais – BR.

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 Determinação de Peso Médio

No estudo que foi realizado com comprimidos não revestidos de AAS 500mg, o teste permitiu verificar se as unidades de um mesmo lote apresentaram uniformidade de peso. Desta forma, para realizá-lo, foi necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada amostra de AAS 500mg e determinou-se o peso médio. Pôde-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1 da Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (ANEXO I), em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. No caso de forma farmacêutica em dose

unitária, comprimidos não revestidos de peso médio superior a 250 mg, o limite de variação permitido era de $\pm 5,0\%$.

4.3.2 Teste de dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos de cada marca de ácido acetilsalicílico, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação no durômetro. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). O resultado do teste é informativo. O resultado esperado deveria ser maior que 3 Kgf (30 N), de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV edição, e calculado a partir da média dos valores obtidos nas determinações.

4.3.3 Teste de friabilidade

O teste foi realizado pesando-se com exatidão 10 comprimidos de ácido acetilsalicílico de cada marca escolhida para o estudo, depois foram introduzidos no friabilômetro, ajustando-o para as 100 rotações. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesou-se novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. Seriam considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia.

4.3.4 Teste de desintegração

O teste foi realizado utilizando-se seis comprimidos de cada marca escolhida de ácido acetilsalicílico. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, seguindo com a adição de um disco a cada tubo e o desintegrador foi acionado, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos deveriam estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrassem devido à aderência aos discos, repetiria-se o teste com seis outros comprimidos, omitindo os discos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não

revestidos é de 30 minutos, porém na monografia do ácido acetilsalicílico é de no máximo 5 minutos.

4.3.5 Doseamento

O doseamento de ácido acetilsalicílico 500 mg foi realizado através de titulação de neutralização. De início foi feita a padronização de hidróxido de sódio (NaOH) com biftalato de potássio, devidamente seco em estufa a 110-120 °C durante duas horas e resfriado em dessecador contendo um agente dessecante.

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Transferiu-se quantidade do pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para erlenmeyer de 250 mL e adicionou-se 30 mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Cuidadosamente foi fervido por 10 minutos e titulou-se o excesso de álcali com ácido sulfúrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. Foi realizado o ensaio em branco e efetuado as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivaleu a 45,040 mg de $C_9H_8O_4$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da qualidade dos comprimidos de AAS 500 mg, foram efetuados testes físico-químicos em triplicata, tais como: peso médio, dureza, desintegração, friabilidade e doseamento de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição.

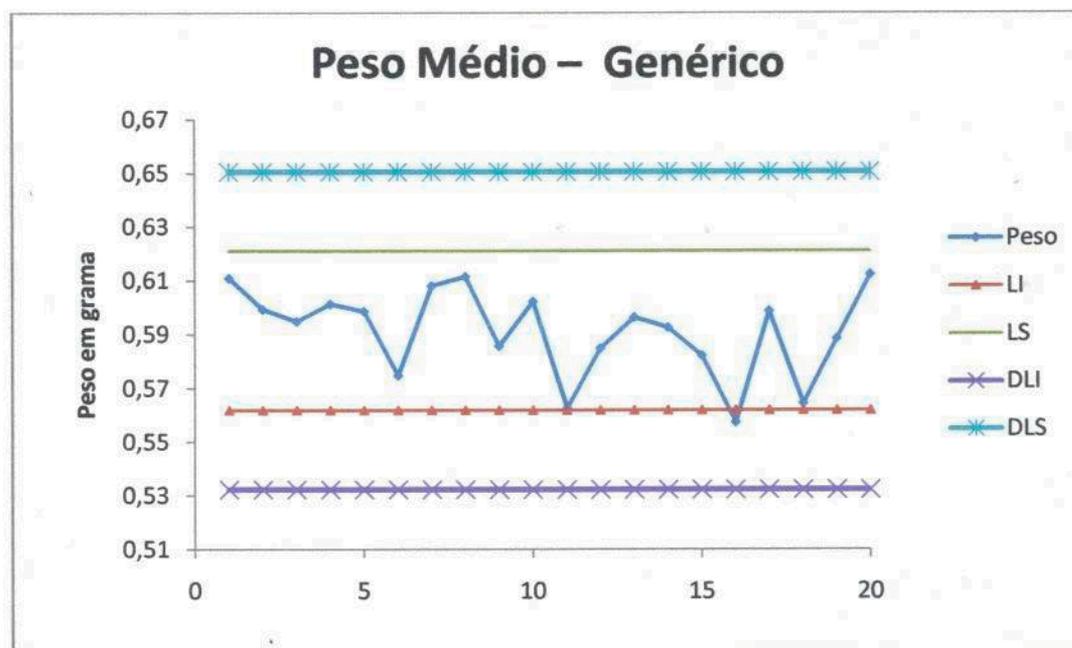
A monografia de um medicamento oficial disponível na farmacopéia determina os limites aceitáveis para os vários critérios de qualidade em que a formulação deve apresentar para ser aprovada. Quando um medicamento obedece a estes critérios, tem-se a garantia de que será produzido um produto farmacêutico que poderá ser utilizado com segurança pela população (PUGENS et al., 2008).

5.1 Avaliação de Peso Médio

A partir da medição dos pesos individuais dos 20 comprimidos de AAS 500 mg de cada lote estudado, foi calculado o peso médio e assim determinado o limite de variação aceitável para cada amostras. Como preconizado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, comprimidos não revestidos com 250mg ou mais de princípio ativo é tido $\pm 5\%$ como limite de variação (ANEXO I).

Analisando o AAS genérico 500mg temos que seu peso médio foi de 0,591415 g e desta forma tem como limite de variação, 0,561844g, limite inferior (LI) e 0,620986g, limite superior. Como apresentado na Figura 1.

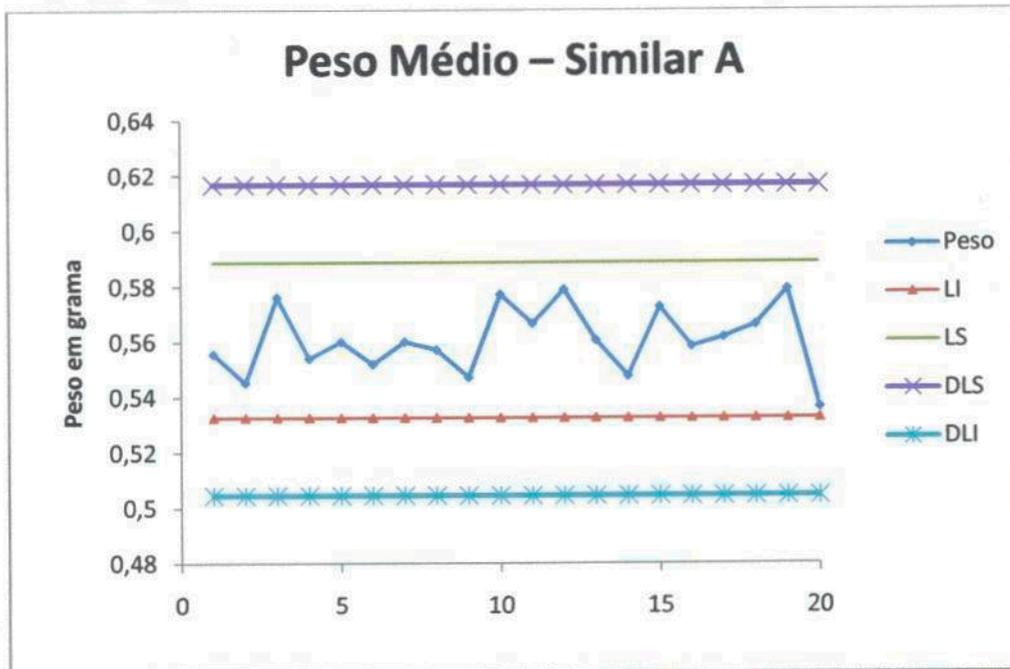
Figura 1 – Peso Médio do AAS 500 mg Genérico



De todos os comprimidos analisados apenas um ficou abaixo do limite inferior estabelecido, indicando que o AAS 500mg genérico foi aprovado na avaliação de peso médio, já que os valores encontrados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (2010), em relação ao peso dos comprimidos que tolera não mais que duas unidades fora dos limites, inferior (LI) e superior (LS), e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

O similar A apresentou peso médio de 0,56067 g e limite de variação (0,532637 – 0,588704), nenhum dos comprimidos ficou fora dos limites nem do dobro dos limites(DLI e DLS), como pode ser observado na Figura 2, resultando na aprovação dos comprimidos na avaliação de peso médio.

Figura 2 – Peso Médio do AAS 500 mg Similar A



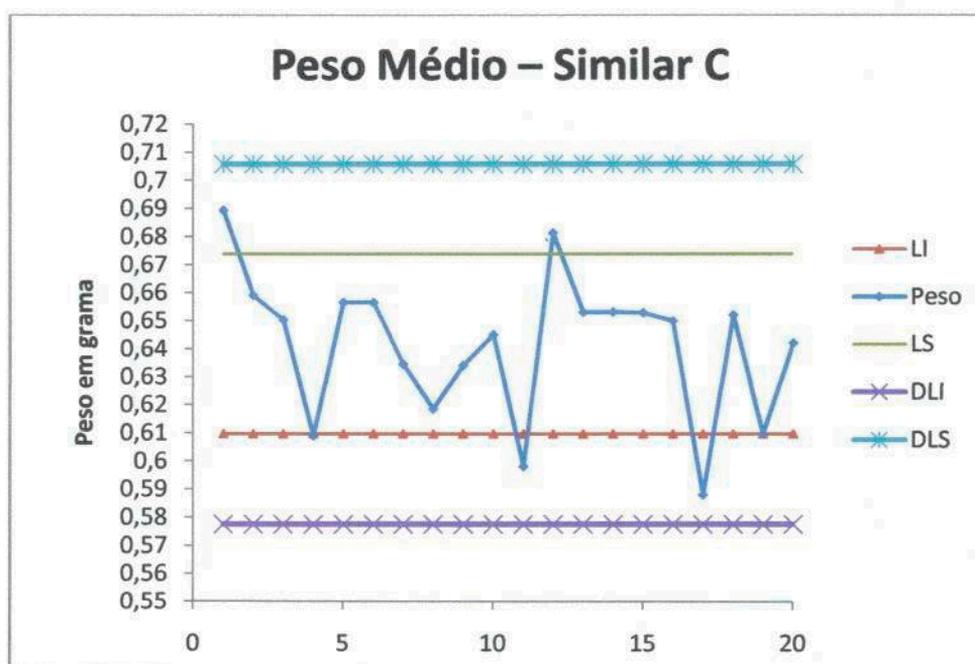
O similar B apresentou peso médio de 0,62389 e limite de variação (0,592696 – 0,655085), nenhum dos comprimidos ficou fora do limite, como mostra a Figura 3, resultando que os comprimidos foram aprovados na avaliação do peso médio.

Figura 3 – Peso Médio do AAS 500 mg Similar B



O similar C, por sua vez, apresentou peso médio de 0,64168 g e limite de variação (0,609596 – 0,673764), tendo dois valores acima e dois valores abaixo dos limites estabelecidos, como apresenta a Figura 4.

Figura 4 – Peso Médio do AAS 500 mg Similar C



Assim, como o similar C não está em conformidade com o que a Farmacopéia Brasileira preconiza, os comprimidos representantes deste lote foram reprovados na avaliação de peso médio.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade. Desta forma, segundo Bianchin et

al. (2012), alterações no peso médio acarretam perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento.

5.2 Avaliação de Friabilidade

No teste de friabilidade dos comprimidos de AAS 500 mg, houve uma fragmentação de 0,08 % (Genérico e Similar A) e 0,09% (Similar B e C) do peso. Conforme procedimento metodológico, o valor máximo aceitável de perda de peso especificado pela Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (2010), é de 1,5%. Os comprimidos estudados estão aprovados quanto à friabilidade.

A importância do teste de friabilidade é a verificação da resistência dos comprimidos à perda de peso quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como: a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. A alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a não aceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras (PEIXOTO et al., 2005).

5.3 Avaliação do tempo de desintegração

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO et al., 2005).

A Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (2010) estabelece para o ácido acetilsalicílico um tempo de desintegração de no máximo 5 minutos. Na determinação do tempo de desintegração dos comprimidos de AAS 500 mg, foi observado que o

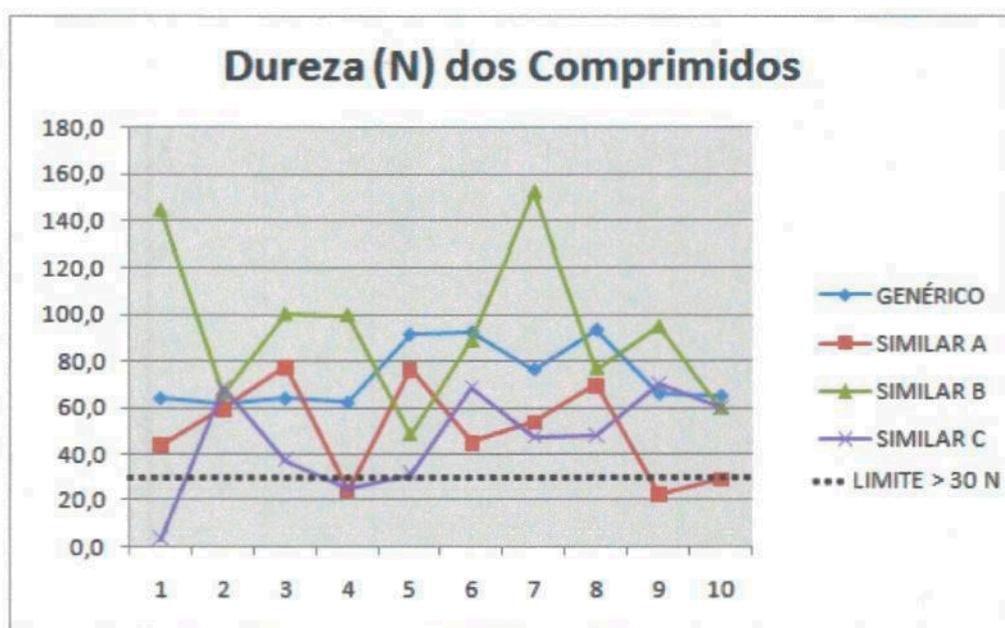
genérico desintegrou-se em 25 segundos; o similar A não desintegrou após 47 minutos e 24 segundos; o similar B desintegrou-se em 32 segundos e o similar C em 2 minutos e 4 segundos.

A partir dos resultados obtidos, apenas o similar A não conseguiu atingir o limite aceitável. Não seria necessário continuar no teste depois do tempo estabelecido, mas insistiu-se e viu que o comprimido realmente não desintegrou, indicando que o fármaco não poderia ser absorvido pelo organismo e neste caso não exerceria sua ação terapêutica.

5.4 Avaliação da Dureza

A fim de verificar a resistência dos comprimidos de AAS 500mg, foi determinada a dureza, em Newton, de dez comprimidos de cada grupo estudado. Observou-se que a maioria dos comprimidos foi fraturada com uma força acima de 30N, que corresponde à força mínima aceitável para que ocorra algum tipo de fratura nos comprimidos no teste de dureza, especificado pela Farmacopéia Brasileira, 4ª edição (1988). De acordo com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (2010), o resultado deve ser a média dos valores obtidos nas determinações e o resultado do teste é informativo.

Figura 5 – Dureza dos Comprimidos de AAS 500 mg: genérico, similar A, similar B e similar C



5.5 Avaliação de Doseamento

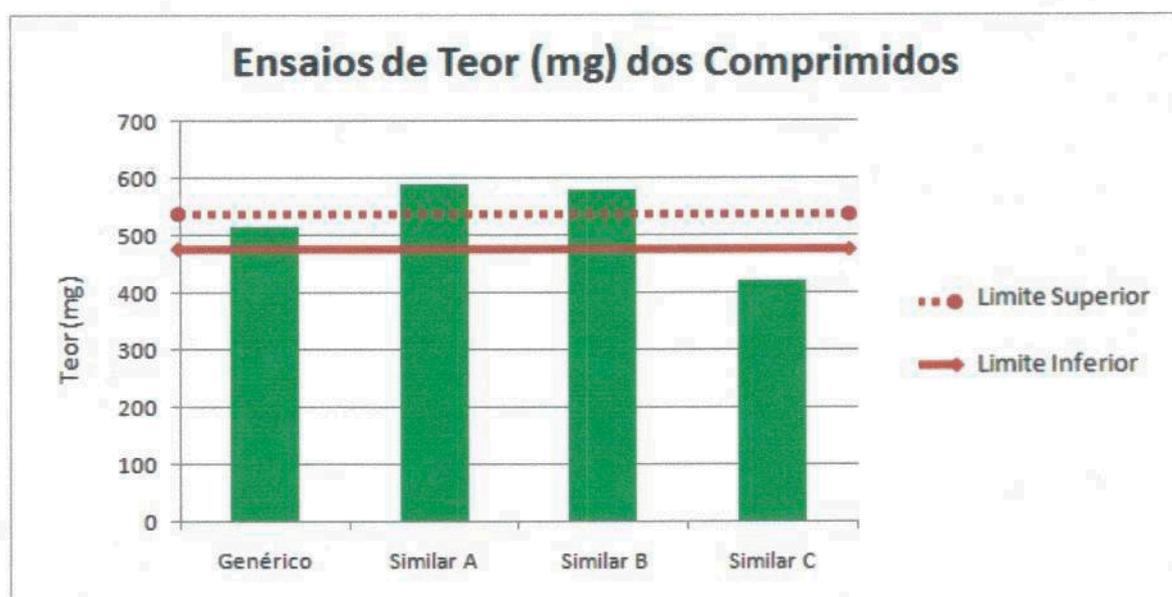
No doseamento para comprimidos de AAS 500 mg consta na Farmacopéia Brasileira V que o seu limite é $\pm 5\%$, desta forma os mesmos devem conter no mínimo 475 mg e no máximo 525 mg em relação a quantidade de fármaco declarada no rótulo.

Verifica-se a importância do doseamento, uma vez que, através do mesmo, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a concentração de princípio ativo do valor declarado no rótulo dentro da faixa especificada pela monografia do

produto (LIMA; VILELA; ANDRADE, 2011). A concentração de princípio ativo abaixo da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento e acima do declarado pode resultar em intoxicação, ambas representando grande risco à saúde do paciente (BIANCHIN et al., 2012).

Os resultados obtidos nas amostras analisadas estão descritos na Figura 6.

Figura 6. Resultados dos ensaios de teor dos Comprimidos de AAS 500 mg: genérico, similar A, similar B e similar C



Observando a Figura 6, viu-se que apenas o genérico está dentro dos valores toleráveis, apresentando 514,98 mg de AAS, os similares A, B e C apresentaram valores acima ou abaixo desses valores, 590, 581,60 e 424,02 mg de AAS, respectivamente.

Resultados fora dos limites de aceitação podem ser ocasionados pelo uso de fármacos de má qualidade ou pela degradação do mesmo. No entanto, no caso de estarem abaixo do limite aceitável, remete à dúvida de que o fabricante poderia propositalmente estar utilizando fármacos em quantidades inferiores a dose declarada, porém próximas ao limite de aceitação, com o intuito de reduzir o custo de fabricação e poder oferecer um produto com custos menores em um processo onde o critério de aquisição é o menor preço. Além disso, não se pode deixar de destacar o problema enfrentado no Brasil com o transporte e o armazenamento inadequados dos

medicamentos, que também podem influenciar na qualidade dos medicamentos (BIANCHIN et al., 2012).

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentam os resultados obtidos pelos medicamentos genéricos e similares nos ensaios realizados no estudo.

Tabela 1 – Medicamento Genérico

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Peso Médio	± 5%	Em conformidade	Aprovado
Dureza	> 30N	73,7N	Aprovado
Desintegração	< 5 minutos	25 segundos	Aprovado
Friabilidade	< 1,5%	0,08%	Aprovado
Doseamento	475 à 525mg	514,98mg	Aprovado

Tabela 2 – Medicamento Similar A

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Peso Médio	± 5%	Em conformidade	Aprovado
Dureza	> 30N	50,2N	Aprovado
Desintegração	< 5 minutos	47 min. e 24 seg.	Reprovado
Friabilidade	< 1,5%	0,08%	Aprovado
Doseamento	475 à 525mg	590mg	Reprovado

Tabela 3 – Medicamento Similar B

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Peso Médio	$\pm 5\%$	Em conformidade	Aprovado
Dureza	$> 30N$	93,4N	Aprovado
Desintegração	< 5 minutos	32 segundos	Aprovado
Friabilidade	$< 1,5\%$	0,09%	Aprovado
Doseamento	475 à 525mg	581,60mg	Reprovado

Tabela 4 – Medicamento Similar C

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Peso Médio	$\pm 5\%$	Não conformidade	Reprovado
Dureza	$> 30N$	46 N	Aprovado
Desintegração	< 5 minutos	2 min. e 4 seg.	Aprovado
Friabilidade	$< 1,5\%$	0,09%	Aprovado
Doseamento	475 à 525mg	424,02mg	Reprovado

UNICAMP
 FARMACIA

6 CONCLUSÃO

- A qualidade de um medicamento pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores.
- O AAS genérico foi aprovado em todos os testes físico-químicos realizados, estando de acordo com as especificações preconizadas pela Farmacopéia Brasileira V.
- Para as amostras serem consideradas aprovadas não poderiam ser reprovadas em nenhum dos testes realizados.
- Os três similares analisados foram reprovados, apresentando alterações em um ou mais testes.
- Estes resultados podem ser um indicativo de falha no processo de produção e levantam a suspeita de que lhe falta qualidade.
- Há de se considerar ainda, que o processo de transporte e armazenamento também pode ter influenciado a qualidade dos produtos avaliados.
- A qualidade de medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, moral e ético, pois enquanto para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriamente atendida e o seu não cumprimento pode acarretar sérias complicações.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007.

ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2007.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. - 2. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2005.

BIANCHIN, Mariana Domingues et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Porto Alegre - Rs, v. 17, n. 2, p.491-498, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 310 de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Brasília, 2004.

BRUNTON, Laurence L. **Goodman E Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. - Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2005.

BUENO, Márcia Martini. **Implantação, evolução, aspectos técnicos e perspectivas da regulamentação técnica de biodisponibilidade relativa e bioequivalência de medicamentos genéricos e similares no Brasil**. 2005. 220 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Farmácia, Departamento de Faculdade De Ciências Farmacêuticas, Universidade De São Paulo, São Paulo, 2005.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 31, n. 1, p.69-73, 2010.

DIAS, A. K. P., et al. Análise físico-química de comprimidos de AAS. **XVI Encontro de Química da Região Sul**. FURB, 13 a 15 de novembro de 2008.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1976.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – parte 1. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – parte 1. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

GIL, E. S.. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

JUNG, Márcio Rosa. **CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO EM COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 50 MG**. 2008. 12 f. Tese (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Instituto de Ciência da Saúde, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, 2008.

LIMA, Bráulio Vaz de; VILELA, Anderson Ferreira; ANDRADE, Carlos Eduardo Oliveira. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO COMERCIALIZADOS NAS FARMÁCIAS DE TIMÓTEO – MG**. *Farmácia & Ciência*, Timóteo - Mg, v. 2, n. , p.01-09, 2011.

MELO, E. B. et al. **Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil**. *Acta Farm. Bonaerense*, Cascavel, PR. V. 25, n.3, pp: 344-50. 2006.

NISHIJIMA, Marislei. **Análise Econômica do Medicamentos Genéricos no Brasil**. 2003. 144 f. Tese (Doutorado) - Curso de Economia, Departamento de Nstituto De Pesquisas Econômicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

PEIXOTO, M.M., et al. **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana – BA**. *Infarma*, v: 16, n 13-14, 2005.

PRISTA, L. Nogueira. **Tecnologia Farmacêutica - V. 01.** / L. Nogueira Prista et al. - 8.ed. - Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.

PUGENS, A. M., et al. **Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril**. *Revista Eletrônica de Farmácia*. V. 5, n. 1, p. 32-45, 2008.

QUENTAL, Cristiane et al. **Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional**. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro - Rj, v. 13, p.619-628, 2008.

RUMEL, Davi et al. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 5, p.921-7, 2006.

STORPIRTIS, Sílvia et al. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, São Paulo - Sp, v. 16, n. 9-10, p.51-56, 2004.

TIERLINGA, V. L., et al. Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p 223-7, 2004.

WANCZINSKI, B.J., et al. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500[®] na compressão direta. **Acta Scientiarum**. Maringá, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.



ANEXO I

Tabela 1 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos	± 10,0%
	mais que 80 mg e menos que 250 mg	± 7,5%
	250 mg ou mais	± 5,0%
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos	± 15,0%
	mais que 25 mg e até 150 mg	± 10,0%
	mais que 150 mg e menos que 300 mg	± 7,5%
	300 mg ou mais	± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0%
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª EDIÇÃO.