



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

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA
25 mg DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

RAFAEL EDUARDO DE ASSIS

**CUITÉ – PB
2013**

RAFAEL EDUARDO DE ASSIS

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA
25 mg DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado em
Farmácia da Universidade Federal de
Campina Grande como forma de obtenção
do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ - PB

2013

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

A848a

Assis, Rafael Eduardo de.

Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg disponíveis no município de Cuité - PB. / Rafael Eduardo de Assis – Cuité: CES, 2013.

73 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Hipertensão arterial. 2. Hidroclorotiazida. 3. Hipertensão - comprimidos - controle. I. Título.

CDU 616.12-008.331.3

RAFAEL EDUARDO DE ASSIS

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA
25 mg DISPONÍVEIS NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia,
como forma de obtenção do título de bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de
Campina Grande.

Aprovado em 29 de agosto de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza /UFCG/CES

Orientadora

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís /UFCG/CES

Examinador

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano/UFCG/CES

Examinador

Dedico este trabalho a pessoa que mais amo nessa vida, a minha razão de viver. Aquela pessoa que abdicou e enfrentou de tudo para ver meu sonho concretizado, que muitas vezes tirou de sua própria boca para colocar na minha, que sempre esteve ao meu lado, nunca me deixando se entristecer com algo, sempre me dando amor, apoio e dedicação.

Essa pessoa se chama Lucinete, minha MÃE.

Mãe, você é e sempre será o meu maior orgulho. Tenho prazer de te chamar de mãe. Pessoa humilde, esforçada, dedicada, companheira, batalhadora, guerreira e trabalhadora.

Te amo, MÃE!

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida;

Ao meu pai Dorge, por toda dedicação que sempre teve comigo, meu eterno agradecimento pelos momentos em que estive ao meu lado, me apoiando e me fazendo acreditar que nada é impossível;

A minha mãe Lucinete, por ser tão dedicada e amiga, por ser a pessoa que mais me apóia e acredita na minha capacidade, meu agradecimento pelas horas em que ficou ao meu lado não me deixando desistir e me mostrando que sou capaz de chegar onde desejo, sem dúvida foi quem me deu o maior incentivo para conseguir concluir esse trabalho;

A minha avó Lourdes, por estar sempre torcendo e rezando para que meus objetivos sejam alcançados;

Aos meus irmãos Lamartine e Kátia pelos momentos de companheirismo e solidariedade fraterna;

A minha filha Maria Cecília que me deu forças para continuar a lutar e vencer os obstáculos, pelo seu amor incondicional princesinha linda de papai;

A minha namorada Rayssa Mayara por todo o amor, incentivo, força, apoio, companheirismo durante esses cinco anos de curso. Indiscutivelmente você foi o meu pilar em Cuité;

Aos amigos que fiz durante o curso, pela verdadeira amizade que construímos em particular aqueles que estavam sempre ao meu lado (Wendeberto Soares, Diêgo Henrique, Larissa Leite, Rayssa Maria, Maria Luiza, Michel Perone e Valmir Ferreira) meu especial agradecimento.

A minha orientadora, professora Dr^a Júlia Beatriz Pereira de Souza, pelos ensinamentos e dedicação dispensados no auxílio à concretização desse trabalho;

A todos os profissionais da Farmácia Hospitalar e do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Alcides Carneiro e da Pharmapele, por todos os ensinamentos adquiridos nos estágios;

A PharmaFace Formulações e Cosméticos Ltda por fornecer o padrão da Hidroclorotiazida;

A professora Dr^a Karina Randau (UFPE) por todo o apoio, ensinamento e orientação desde o início do curso;

Aos professores Dr. Wellington Sabino e Dr. José Alixandre por aceitarem a avaliar meu 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 desse trabalho e conseqüentemente para minha formação profissional;

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos e familiares, pelo carinho e pela compreensão nos momentos em que a dedicação aos estudos foi exclusiva, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse realizado meu eterno AGRADECIMENTO.

"Em nossa existência, quando achamos que temos todas as respostas, vem a vida e muda todas as perguntas."

Autor desconhecido

RESUMO

Um dos problemas mais comuns para a saúde da população é a hipertensão arterial, uma doença cardiovascular, cujas consequências podem ser fatais. Esta patologia requer tratamento posológico rigoroso para manutenção da concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos desejados e constantes para o devido controle da pressão arterial. Um dos fármacos mais utilizados para o controle da hipertensão é o diurético tiazídico hidroclorotiazida. No mercado farmacêutico existe uma grande diversidade de marcas desse medicamento dentre os quais referência, similares e genéricos. Para a produção desses medicamentos são exigidos, pelos órgãos responsáveis, alguns critérios mínimos de fabricação que se seguidos asseguram-lhes uma qualidade adequada, desta maneira o controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com a finalidade de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg provenientes de seis laboratórios farmacêuticos (referência, dois genéricos e três similares) comercializados na cidade de Cuité-PB, por meio de testes preconizados na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Foram realizadas análises de características organolépticas, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de dose unitária. Os resultados obtidos indicaram que, em geral, todas as amostras estão em conformidade com os parâmetros farmacopéicos. O trabalho comprovou que os medicamentos de referência, genéricos e similares de hidroclorotiazida 25 mg comercializados em Cuité-PB, atenderam aos parâmetros de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, apresentando propriedades que os qualificaram como produtos adequados para o consumo.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, Hidroclorotiazida, Comprimidos e Controle de qualidade.

ABSTRACT

One of the commonest problems affecting the population health is arterial hypertension, a cardiovascular disease, whose consequences can be fatal. This condition requires strictly controlled drug dosage to maintain the drug plasma concentration at desirable and constant therapeutic levels, in order to control the blood pressure. One of the drugs most used for arterial hypertension control is the thiazide diuretic, hydrochlorothiazide. In the pharmaceutical market there is a wide variety of brands of this drug among which reference, similar and generic. To production of these drugs are required, by the agencies responsible, for manufacturing some minimum criteria, which if followed, ensure them an adequate quality, so quality control consists of a set of operations in order to verify that the product complies with the pharmacopoeia specifications. This study aimed to evaluate the physicochemical properties of 25 mg tablets hydrochlorothiazide from six pharmaceutical companies (reference drug, two generics and three similar medicines) acquired in Cuité (PB, Brazil), by tests described in Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. Organoleptic characteristics analyses, weight, hardness, friability, disintegration, assay, dissolution and uniformity of dosage unit. The results indicated that, in general, all samples are in accordance with the parameters Pharmacopoeia. The study found that the reference medicines, generics and similar hydrochlorothiazide available in Cuité (PB, Brazil) met the quality parameters required by the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition, featuring properties that qualify them as products suitable for consumption.

Keywords: Arterial hypertension; Hydrochlorothiazide; Tablets; Quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Esquema mostrando a absorção de sódio e cloreto e os principais locais de ação dos diuréticos.....	23
Figura 2-	Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos tiazídicos.....	24
Figura 3-	Estrutura química da Hidroclorotiazida.....	28
Figura 4-	Síntese e estrutura química dos diuréticos tiazídicos e hidrotiazídicos.....	29
Figura 5-	Relação estrutura/atividade de hidroclorotiazida.....	30
Figura 6-	Representação esquemática do doseamento da hidroclorotiazida.....	44
Figura 7-	Superfície do comprimido da amostra S3 com rugosidades.....	49
Figura 8-	Aspecto visual dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	49
Figura 9-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Referência (R).....	51
Figura 10-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Genérico 1 (G1).....	51
Figura 11-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Genérico 2 (G2).....	52
Figura 12-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Similar 1 (S1).....	52
Figura 13-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Similar 2 (S2).....	52
Figura 14-	Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Similar 3 (S3).....	53
Figura 15-	Representação gráfica dos resultados da quantidade dissolvida de hidroclorotiazida em 30 min \pm DPR (%).....	59
Figura 16-	Representação gráfica da curva padrão de hidroclorotiazida obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV a 273 nm.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Resultados das Características organolépticas dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	48
Tabela 2-	Resultados do Ensaio de Peso Médio (g) para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	51
Tabela 3-	Resultados do Ensaio de Dureza (N) para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	54
Tabela 4-	Resultados do Ensaio de Friabilidade para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	55
Tabela 5-	Resultados do Ensaio de Desintegração para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	56
Tabela 6-	Resultados do Ensaio de Dissolução para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	58
Tabela 7-	Absorbâncias determinadas na obtenção da curva de calibração da hidroclorotiazida através do método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 273 nm.....	60
Tabela 8-	Resultados do Ensaio de Teor dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.....	62
Tabela 9-	Resultados do Ensaio de Uniformidade de dose unitária para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3).....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT 1	Receptor tipo 1 da Angiotensina II
Cl ⁻	Íon cloreto
cm	Centímetros
C ₇ H ₈ C ₁ N ₃ O ₄ S ₂	Hidroclorotiazida
DLI	Dobro do limite inferior
DLS	Dobro do limite superior
DPR	Desvio Padrão Relativo
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
g	Gramas
g/kg	Gramas por quilograma
G1	Genérico 1
HCl	Ácido clorídrico
HTZ	Hidroclorotiazida
Kgf	Kilogramas força
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
M	Molar
mg	Miligramas
mg/dia	Miligramas por dia
mg/kg	Miligramas por quilograma
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
N	Newton
Na ⁺	Íon sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
n °	Número
nm	Nanômetros
R	Referência

rpm	Rotações por minuto
S1	Similar 1
S2	Similar 2
S3	Similar 3
SQR	Substância Química de Referência
UV	Ultravioleta visível
VA	Valor de Aceitação
µg	Microgramas
µg/mL	Microgramas por mililitro
µL	Microlitros

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$>$	Maior que
$<$	Menor que
\geq	Maior ou igual
$\text{\textcircled{R}}$	Marca registrada
\pm	Mais ou menos

SUMÁRIO

1	- INTRODUÇÃO.....	16
2	- OBJETIVOS.....	18
2.1	- Objetivo geral.....	18
2.2	- Objetivo específico.....	18
3	- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
3.1	- Hipertensão Arterial.....	19
3.1.1	- Fatores de risco à Hipertensão Arterial.....	20
3.1.2	- Tratamentos da Hipertensão Arterial.....	21
3.2	- Fármacos diuréticos: Tiazídicos.....	23
3.2.1	- Hidroclorotiazida (HTZ).....	25
3.2.1.1	- Contra indicações, toxicidade e efeitos colaterais.....	26
3.2.1.2	- Interação medicamentosa.....	26
3.2.1.3	- Formas farmacêuticas.....	27
3.2.1.4	- Propriedades físico-químicas.....	27
3.2.1.5	- Síntese e relação estrutura/atividade.....	28
3.3	- A via oral de administração de medicamentos.....	30
3.4	- Comprimidos.....	30
3.4.1	- Classes dos excipientes para comprimidos.....	32
3.4.2	- Características de qualidade.....	33
3.4.3	- Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas.....	34
3.4.3.1	- Características organolépticas.....	35
3.4.3.2	- Determinação de peso médio.....	35
3.4.3.3	- Teste de dureza.....	36
3.4.3.4	- Teste de friabilidade.....	36
3.4.3.5	- Teste de desintegração.....	36
3.4.3.6	- Doseamento	37
3.4.3.7	- Teste de dissolução.....	37
3.4.3.8	- Uniformidade de dose unitária.....	38
3.5	- Medicamento Referência, Genérico e Similar.....	38
3.5.1	- Medicamento referência.....	38
3.5.2	- Medicamento genérico.....	39

3.5.3	-	Medicamento similar.....	39
4	-	MATERIAL E MÉTODOS.....	40
4.1	-	Materiais.....	40
4.1.1	-	Padrão.....	40
4.1.2	-	Amostras.....	40
4.1.3	-	Reagentes.....	40
4.1.4	-	Equipamentos e acessórios.....	41
4.2	-	Métodos.....	41
4.2.1	-	Seleção das amostras.....	41
4.2.2	-	Análise físico-química dos comprimidos.....	42
4.2.2.1	-	Características organolépticas.....	42
4.2.2.2	-	Determinação de peso médio.....	42
4.2.2.3	-	Teste de dureza.....	42
4.2.2.4	-	Teste de friabilidade.....	43
4.2.2.5	-	Teste de desintegração.....	43
4.2.2.6	-	Doseamento.....	43
4.2.2.7	-	Teste de dissolução.....	45
4.2.2.8	-	Uniformidade de dose unitária.....	45
5	-	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
5.1	-	Características organolépticas.....	47
5.2	-	Determinação de peso médio.....	49
5.3	-	Teste de dureza.....	53
5.4	-	Teste de friabilidade.....	55
5.5	-	Teste de desintegração.....	56
5.6	-	Teste de dissolução.....	57
5.7	-	Doseamento	59
5.8	-	Uniformidade de dose unitária.....	62
6	-	CONCLUSÃO.....	64
		REFERÊNCIAS.....	65
		ANEXOS.....	70

1.0 – INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas de saúde pública mundial é a hipertensão arterial, isso porque a elevação da pressão arterial representa um fator de risco para doenças cardiovasculares e para suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades, conforme preceituam a V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Devido a este fato, a terapia anti-hipertensiva tem por objetivo primordial a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2006).

Os diuréticos constituem um grupo indispensável de medicamentos terapêuticos que são usados para ajustar o volume e a composição dos líquidos corporais em diversas situações clínicas (GOODMAN, 2006). Os primeiros diuréticos, com ação predominante no túbulo distal, a serem estudados foram os do grupo dos benzotiazídicos, esses fármacos ficaram conhecidos como tiazídicos (SILVA, 2006).

A hidroclorotiazida é uma substância prescrita no controle da hipertensão e insuficiências cardíacas crônicas (ROKEMBACH, 2002), e é um diurético tiazídico amplamente empregado na terapêutica anti- hipertensiva. Tem sido largamente utilizada como fármaco modelo para estudos biofarmacotécnicos (LAMOLHA & SERRA, 2007).

No tratamento farmacológico da hipertensão, normalmente se utilizam formas farmacêuticas sólidas, dentre estas a mais comum é o comprimido. Estes são geralmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos e usados, na maioria das vezes, por via oral. Comprimidos podem variar em tamanho, peso, forma, dureza, espessura, em características de desintegração e dissolução e em outros aspectos, dependendo da finalidade de uso e métodos de fabricação (ANSEL et al., 2007).

Com relação aos medicamentos, as exigências estabelecidas para que se atinjam os requisitos de qualidade são bastante rígidas. No Brasil, além de fazer respeitar os padrões internacionais, o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável por uma série de normas legais que estabelecem os requisitos mínimos para que a indústria farmacêutica possa produzir medicamentos de qualidade, em adição, a ANVISA é também responsável pela

fiscalização da observância a essas normas por parte da indústria. (CARVALHO et al., 2006).

Nos dias atuais, mesmo com todos os avanços obtidos durante anos de pesquisas e com toda uma legislação vigente para produção, distribuição, armazenamento e comercialização, os medicamentos produzidos ainda sofrem desvios de qualidade (SERAFIM et al., 2007; KÖHLER et al., 2009 e KNAPPMANN et al., 2010).

A avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida (HTZ), torna-se importante, uma vez que este fármaco é escolha para o tratamento de hipertensão, além de ser distribuído à população pela Rede Municipal de Saúde, sendo comercializado também em farmácias e drogarias municipais fazendo-se necessário comprovar a eficácia e segurança de tratamentos realizados com este medicamento.

2.0 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

Avaliar a qualidade físico-química de amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg comercializados nas farmácias e drogarias da cidade de Cuité-PB, segundo parâmetros descritos na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

2.2 – Objetivos Específicos

- Realizar os testes físico-químicos de características organolépticas, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de dose unitária;
- Avaliar a equivalência entre medicamentos de referência, genéricos e similares;
- Avaliar os resultados dos testes segundo parâmetros farmacopéicos.

3.0 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 – Hipertensão Arterial

A pressão arterial é um dos parâmetros fisiológicos mais variáveis, porém o melhor regulado. O “propósito” do controle da pressão arterial consiste em manter o fluxo sanguíneo constante para o coração, o cérebro e os rins – porque, sem o fluxo constante para esses órgãos, a morte ocorre em segundos, minutos ou dias. Por causa da importância fundamental da manutenção do fluxo sanguíneo constante a cada um desses tecidos essenciais, muitos sistemas de apoio evoluíram de forma que, se um falhar, um outro pode dominar, de modo a proteger o organismo. Cada braço do sistema de controle da pressão arterial precisa ter sensores que monitorem a pressão arterial, assim como mecanismos efetores que aumentem e diminuam a pressão arterial. Além disso, como a pressão arterial alta é um dos problemas mais comuns para incapacidade prematura e morte, também existe necessidade de métodos que possam detectar e tratar a pressão arterial alta de forma confiável e eficaz. Felizmente, o diagnóstico e o tratamento da pressão arterial alta, na maioria das vezes, são relativamente simples e de baixo custo (GRIM & GRIM, 2004).

A hipertensão é definida como a pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg e acompanhada por elevação na pressão sanguínea sistólica (>140 mmHg). A hipertensão é resultado do aumento do tônus da musculatura lisa dos vasos periféricos, o que leva ao aumento da resistência arteriolar e redução da capacitância do sistema venoso. Apesar de muitos indivíduos não apresentarem qualquer sintoma, a hipertensão crônica, quer seja sistólica, quer seja diastólica, pode levar a insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, lesão renal e acidentes vasculares cerebrais. A incidência da morbidade e da mortalidade diminuem significativamente quando a hipertensão é diagnosticada precocemente e tratada apropriadamente (CHAMPE, HARVEY & MYCEK, 1998).

Essa doença acomete uma em cada quatro pessoas adultas e estima-se que atinja em torno de 25% da população brasileira adulta, chegando a mais de 50% após os 60 anos e estando presente em 5% das crianças e adolescentes. A hipertensão é responsável

por 40% dos infartos, 80% dos derrames e 25% dos casos de insuficiência renal terminal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2008). No sistema cardiocirculatório, de acordo com Pinto (2008), a doença aumenta a carga de trabalho do coração, provocando hipertrofia do músculo cardíaco, em particular o ventrículo esquerdo, o que pode levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Também favorece o aparecimento da arteriosclerose, aumentando a probabilidade de formação de coágulos sanguíneos, trombo-embolias e ruptura dos vasos sanguíneos.

A maioria das pessoas com hipertensão arterial não apresenta nenhum sintoma no início da doença. Quando presentes, os sintomas atribuídos ao aumento de pressão são dor de cabeça, cansaço, tonturas, sangramento pelo nariz, porém podem não estar associados à hipertensão. A única forma de saber se sofre da doença é verificando a pressão arterial regularmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2008).

3.1.1. Fatores de risco à Hipertensão Arterial

Alguns fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica são (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, V DIRETRIZES 2006; BRASIL, 2006):

- Idade: a pressão arterial aumenta linearmente com a idade, sendo superior a 60% na faixa etária acima de 65 anos;
- Sexo e etnia: taxas de hipertensão são mais elevadas para homens até os 50 anos e para mulheres a partir de 60 anos; o risco de hipertensão é de até 130% maior em mulheres afrodescendentes em relação às mulheres brancas;
- Sal: ingestão excessiva de sódio tem sido correlacionada com a elevação da pressão arterial;
- Obesidade: o excesso de massa corporal é um fator predisponente para a hipertensão arterial;
- Álcool: o consumo elevado de bebidas alcoólicas aumenta a pressão arterial;

- Sedentarismo: indivíduos sedentários apresentam risco aproximadamente 30% maior de desenvolver hipertensão que os ativos.

3.1.2. Tratamentos da Hipertensão Arterial

Existem basicamente dois tipos de tratamento para hipertensão arterial: o tratamento não-medicamentoso e o medicamentoso. O tratamento não-medicamentoso exige modificações do estilo de vida do indivíduo no controle da pressão arterial, tais como: manutenção de um peso corporal adequado; padrão alimentar rico em frutas, verduras e legumes; redução do consumo de sal; moderação no consumo de álcool; atividade física regular; dentre outras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, V DIRETRIZES 2006; BRASIL, 2006).

O tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos é indicado para pacientes com hipertensão moderada, grave e com fatores de risco para doenças cardiovasculares e/ou lesão importante de órgãos-alvo da doença. No entanto, poucos hipertensos conseguem o controle ideal da pressão com um único agente terapêutico e, muitas vezes, faz-se necessária a terapia combinada (ZAITUNE et al., 2006). Muitas classes de medicamentos podem ser utilizadas para o controle da hipertensão arterial sistêmica. De forma simplificada, podemos entender que os medicamentos administrados visam diminuir os parâmetros que constituem a pressão arterial: o débito cardíaco e a resistência periférica total (GOODMAN, 2006).

As classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas e seus mecanismos de ação são mostrados a seguir (PORTAL DO CORAÇÃO, 2013):

- **Diuréticos** : O mecanismo de ação dos diuréticos relaciona-se inicialmente à eliminação de sal e líquidos pela urina. Os diuréticos mais utilizados são os tiazídicos, como por exemplo, a hidroclorotiazida. Os diuréticos de alça, como a furosemida, são administrados em situações de hipertensão arterial associada à insuficiência renal ou insuficiência cardíaca com retenção de líquidos. Diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona, apresentam pequena eficácia diurética, mas quando associados a outros diuréticos, são úteis na prevenção e no tratamento de hipopotassemia (queda de potássio);

- **Medicamentos de ação central**: Atuam estimulando certos receptores no sistema nervoso central, reduzindo a liberação de adrenalina, como fazem a alfametildopa, a clonidina ou medicamentos que atuam nos receptores imidazolidínicos

(moxonidina e a rilmenidina). Seu efeito hipotensor como terapia isolada é, em geral, leve. Entretanto, eles podem ser úteis quando utilizados em associação com medicamentos de outros grupos, particularmente no caso de evidência de hiperatividade simpática (liberação excessiva de adrenalina);

- **Alfa-bloqueadores:** Bloqueiam os receptores alfa do sistema nervoso autônomo, envolvido no controle da pressão arterial. Apresentam efeito hipotensor discreto em longo prazo como terapia isolada, devendo, portanto, ser associados com outros anti-hipertensivos. São exemplos desse grupo a doxazonina e o prazosin;

- **Beta-bloqueadores:** Seu mecanismo anti-hipertensivo envolve diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina pelos rins e diminuição da adrenalina nas sinapses nervosas. São exemplos desse grupo o propranolol, atenolol, metoprolol e bisoprolol;

- **Bloqueadores dos canais de cálcio:** A ação anti-hipertensiva decorre da dilatação das artérias por diminuição do cálcio nas células musculares lisas da parede dos vasos. Apesar do mecanismo final comum, esse grupo é dividido em três subgrupos: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepinas (diltiazem) e diidropiridinas (nifedipino, anlodipino, entre outros);

- **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA):** Agem fundamentalmente pela inibição da enzima conversora da angiotensina, bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. A angiotensina II estreita as artérias e aumenta a pressão arterial. São exemplos desse grupo o captopril, enalapril, ramipril, delapril e outros;

- **Bloqueadores do receptor AT1 (Receptor tipo 1 da angiotensina II):** Antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT 1. São exemplos desse grupo o losartana, valsartana, candesartana e outros;

- **Vasodilatadores diretos:** Atuam sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular com conseqüente dilatação e redução da resistência vascular. São utilizados em associação a diuréticos e/ou betabloqueadores. Hidralazina e minoxidil são dois dos principais representantes desse grupo.

De acordo com pesquisas realizadas por MION Jr. et al. (2001), os fármacos mais recomendadas pelos médicos especialistas em cardiologia, clínica médica e geriatria são os diuréticos e os inibidores da ECA.

3.2 – Fármacos diuréticos: Tiazídicos

Alguns fármacos têm a propriedade de reduzir a pressão arterial atuando na resistência periférica e/ou no débito cardíaco, conhecido como anti-hipertensivos. Entre os anti-hipertensivos mais empregados encontramos os da classe dos tiazídicos e similares, os diuréticos de alça e poupadores de potássio (IVES, 2003).

Os diuréticos formam um grupo indispensável de agentes terapêuticos utilizados para ajustar o volume ou composição dos líquidos corporais em várias situações clínicas, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca aguda e crônica, insuficiência renal aguda e crônica, síndrome nefrótica e cirrose. Os diuréticos são substâncias que aumentam a excreção de água do corpo através da diminuição da reabsorção de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) no filtrado renal. O aumento da perda de água seria, então, secundário à excreção aumentada de cloreto de sódio (NaCl). Na Figura 1 a seguir, observa-se um diagrama esquemático mostrando a absorção de sódio e de cloreto no néfron, com os principais locais de ação dos fármacos considerados diuréticos (RANG et al., 2011).

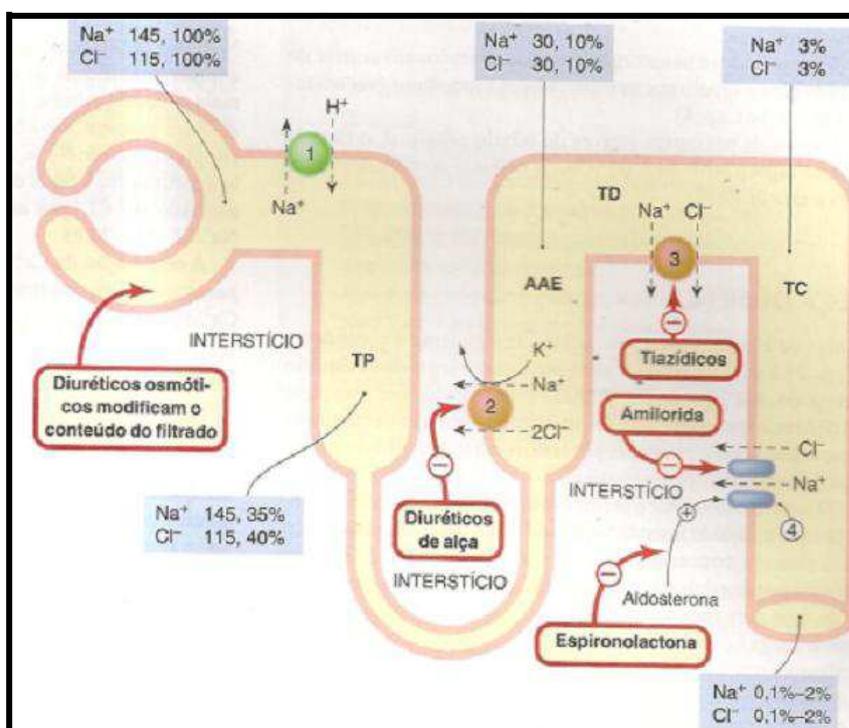


Figura 1: Esquema mostrando a absorção de sódio e cloreto no néfron e os principais locais de ação dos diuréticos. Fonte: RANG et al., 2011.

Dentre todos os diuréticos, as tiazidas ou diuréticos tiazídicos foram os primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em larga escala. Lançados em meados dos anos 50 continuam a ser administrados, isolados ou em associação, a milhões de hipertensos em todo o mundo. Foi com esta classe de fármacos que se demonstrou redução da morbimortalidade com o tratamento anti-hipertensivo (SANTELLO et al., 1998).

Os diuréticos tiazídicos atuam sobre o túbulo distal dos rins, diminuindo a reabsorção de sódio e cloreto através de sua ligação ao sítio do cloreto, inibindo sua ação e, conseqüentemente, o sistema de co-transporte Na^+/Cl^- (Figura 2) (RANG et al., 2011). Apesar de terem surgido em tentativas de encontrar inibidores mais potentes da anidrase carbônica, posteriormente ficou claro que seu modo primário de ação seria realmente o transporte de sal no túbulo distal, como já citado (KATZUNG, 2006). Os tiazídicos têm apenas eficácia moderada, pois cerca de 90% da carga filtrada é reabsorvida antes de atingir o túbulo contorcido distal, local de ação das tiazidas (GOODMAN, 2006).

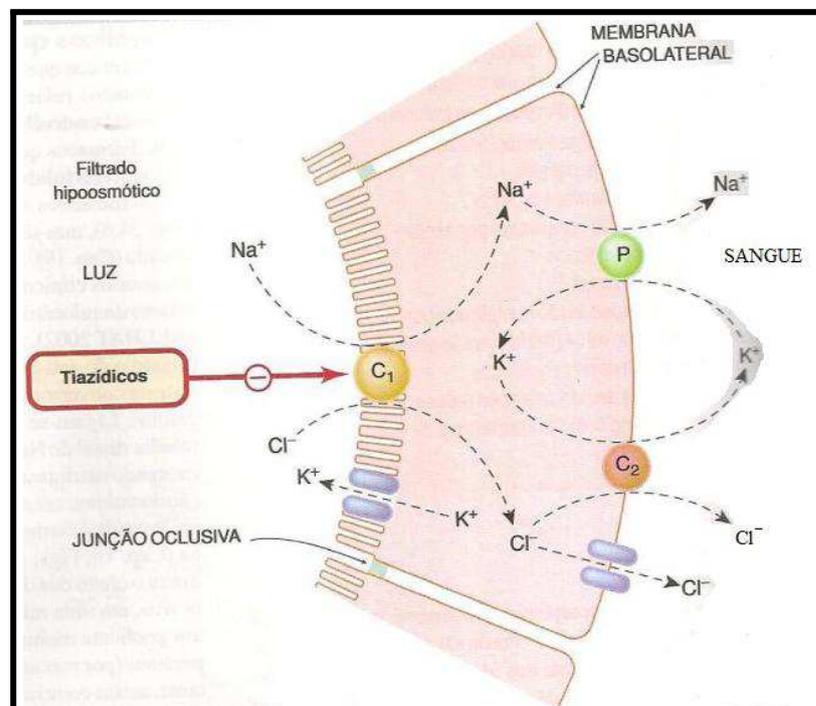


Figura 2: Transporte de sal no túbulo contorcido distal, mostrando o local de ação dos diuréticos tiazídicos. Fonte: RANG et al., 2011.

Os tiazídicos classe na qual enquadra-se a hidroclorotiazida, são a primeira opção de tratamento mais frequente, sendo habitualmente usados em monoterapia. Eficazes em todos os graus de hipertensão, casos nos quais a tendência atual é a de usar a menor dose possível (25 a 50 mg/dia de hidroclorotiazida), já que doses maiores levam à ocorrência de distúrbios metabólicos sem aumento da eficácia anti-hipertensiva (RANG et al., 2011).

3.2.1 - Hidroclorotiazida (HTZ)

O primeiro fármaco realmente eficaz utilizado no tratamento da hipertensão arterial foi a hidroclorotiazida, descoberta em 1958. Nos últimos 50 anos tem sido o fármaco de escolha da terapêutica anti-hipertensiva. Se não for usado como primeiro fármaco deve ser sempre o segundo medicamento escolhido. Inicialmente foram empregadas doses muito altas (100 e 200 mg) mas, hoje em dia, sabemos que doses tão pequenas quanto 6,25 mg são bastante eficazes. Existem dados que demonstram a presença de receptores tiazídicos específicos no túbulo renal e em outros tecidos (LUANA et al., 1998).

A HTZ é bem absorvida pelo trato gastrintestinal, sendo a absorção da ordem de cerca de 60% pela via oral, administrada na forma de comprimidos. Sua excreção renal é cerca de 95% de forma inalterada, e a mesma se encontra relativamente ligada às proteínas plasmáticas. Sua meia vida normal é de 15 horas, o efeito diurético começa após 2 horas e o efeito máximo é obtido após 4 horas, durando aproximadamente de 6 a 12 horas (TEIXEIRA, 2002).

O fármaco atua diretamente sobre os rins, aumentando a excreção de NaCl e, conseqüentemente da água por osmose. Além disso, aumenta a excreção de potássio. Seu efeito é atribuído ao bloqueio do co-transporte de Na⁺ e Cl⁻, resultando que 90% no sódio filtrado é reabsorvido antes do líquido tubular chegar ao local de ação das tiazidas. (RANG et al., 2011).

3.2.1.1 - Contra indicações, toxicidade e efeitos colaterais

Dentre as alterações podemos citar (MANO, 2013):

- **Hipocalemia:** ocorre em 25% de todos os pacientes tratados, de forma clinicamente relevante, mesmo em doses baixas.
- **Alteração do metabolismo glicídico:** por aumento da resistência à insulina.
- **Dislipidemia:** secundária à resistência insulínica, pelo desvio do metabolismo. Altera a LDL (Lipoproteínas de baixa densidade) mas não o HDL (Lipoproteínas de alta densidade).
- **Hiperuricemia:** aumenta em 2 a 3 % os níveis de ácido úrico em todos os pacientes, mas não causa crises de gota em pacientes não propensos à doença.
- **Outras alterações menos freqüentes:** hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, insuficiência renal e alcalose metabólica.

3.2.1.2 - Interações medicamentosas

Uma interação que deve ser considerada é o uso do lítio em psiquiatria. Essa substância tem índice terapêutico estreito e pode ter seus níveis sanguíneos aumentados com o uso concomitante de diuréticos. Demonstrou-se aumento da concentração do lítio plasmático de 25% a 40% com os tiazídicos. A associação de diuréticos com sais de lítio deve ser evitada, ou só deve ser feita com controle freqüente dos níveis de lítio no sangue (MANO, 2013).

A absorção intestinal dos diuréticos pode ser prejudicada pela colestiramina, a qual diminui sua eficácia (MANO, 2013).

3.2.1.3 – Formas farmacêuticas

A hidroclorotiazida apresenta-se, no mercado brasileiro, em comprimidos contendo 25 mg e 50 mg do fármaco. O medicamento referência é o Clorana®, fabricado pela Indústria Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, e atualmente existem medicamentos genérico registrado conforme Lei nº 9.787/99, como também medicamentos similares (DEF, 2003).

Visto seu efeito conjugado no tratamento da hipertensão, na maioria das vezes a HTZ encontra-se associada à anti-hipertensivos de diferentes classes químicas, em concentrações diversas, como: amilorida, reserpina, sulfato de dihidralazina, irbesartan, losartan, enalapril, fumarato de bisoprolol, valsartan, metildopa, triantereno, lisinopril, metoprolol, propranolol, entre outros (DEF, 2003).

3.2.1.4 – Propriedades físico-químicas

A hidroclorotiazida ou 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida (Figura 3), possui fórmula e peso molecular, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ e 297,74 g/mol, respectivamente. Apresenta-se sob a forma de pó cristalino branco ou quase branco, inodoro, com ponto de fusão entre 266-270°C. É praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. É um ácido fraco, com $pK_a = 7,9$ e coeficiente de partição $\log P = -0,07$. A DL_{50} , determinada em ratos, é de 590 mg/kg por via endovenosa e de mais de 8 g/kg por via oral (DESAI, 1994; MARTINDALE, 1999; THE MERCK INDEX, 2001).

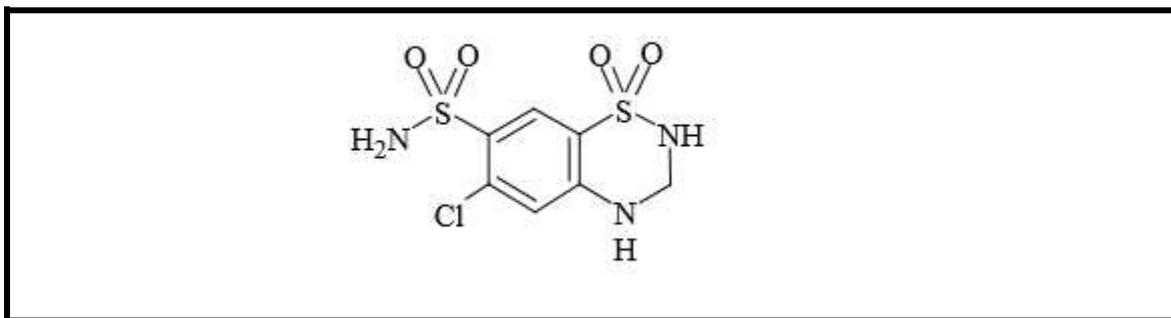


Figura 3: Estrutura química de Hidroclorotiazida. Fonte: Farmacopéia Brasileira, 2010.

3.2.1.5 – Síntese e relação estrutura/atividade

Conforme ilustrado na Figura 4, os diuréticos tiazídicos e hidrotiazídicos são sintetizados a partir da m-cloroanilina (I) que por clorossulfonação à alta temperatura, produz o cloreto de bissulfonamida (II). A amonólise desta resulta na bissulfonamida correspondente (III). Esta, por acetilação em condições específicas, fornece tiazidas (IV), que tratadas com aldeído, em determinadas condições, ou por redução, produzem hidrotiazidas (V). A hidroclorotiazida é obtida por redução da posição 3,4 do anel tiazídico da clorotiazida (KATZUNG, 2006).

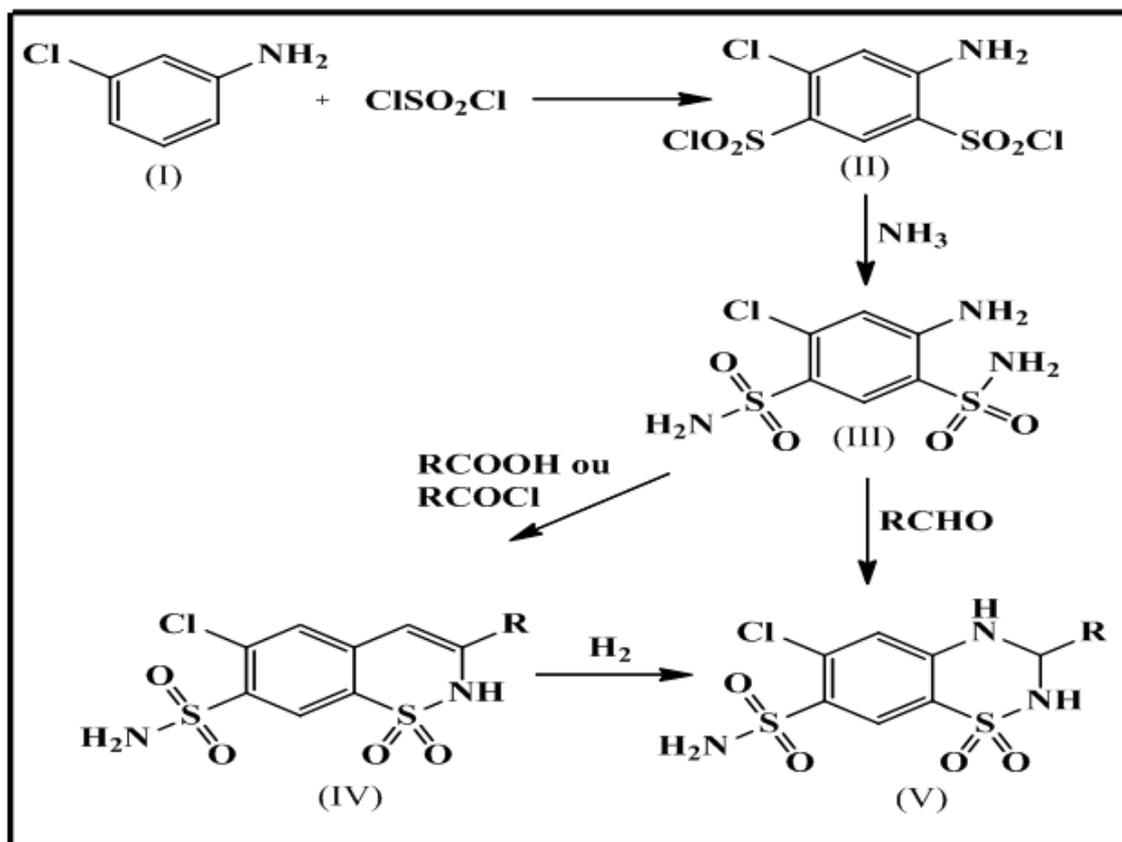


Figura 4: Síntese e estrutura química dos diuréticos tiazídicos e hidrotiazídicos. Para $\text{R} = \text{H}$: I= m-cloroanilina, II - cloreto de bissulfonamida, III = bissulfonamida, IV = clorotiazida e V= hidroclorotiazida. Fonte: KATZUNG, 2006.

A inibição da anidrase carbônica pelas sulfas diuréticas evidenciou o padrão de similaridade molecular entre a função sulfonamida $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ – destes fármacos, e o substrato natural da enzima, o ácido carbônico (Figura 5). A partir desta constatação, pôde ser evidenciado que o reconhecimento das sulfonamidas pela anidrase carbônica dependia desta funcionalidade, evidenciando sua natureza farmacofórica. As sulfas diuréticas e o substrato natural interagem com a anidrase carbônica através de diversas ligações-Hidrogênio com o sítio-ativo (BARREIRO, 2001).

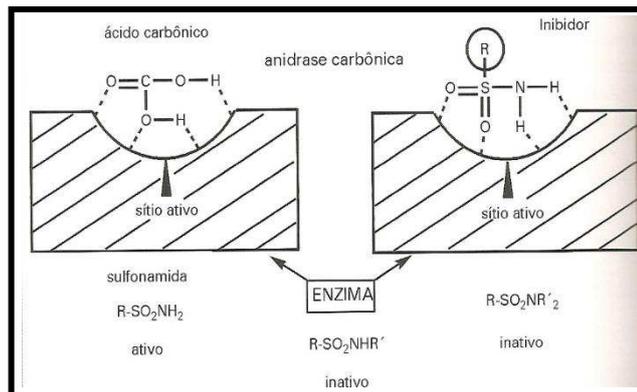


Figura 5: Relação Estrutura/Atividade de Hidroclorotiazida. Fonte: BARREIRO, 2001.

3.3 A via oral de administração de medicamentos

A via oral constitui a rota mais empregada para administração dos medicamentos buscando efeito sistêmico. Os fármacos são administrados por esta via numa grande variedade de formas farmacêuticas, sendo as mais populares: comprimidos, cápsulas, suspensões e soluções. Os comprimidos são muito usados desde o fim do século XIX e sua popularidade persiste. É provável que 90% de todos os fármacos usados na terapia por ação sistêmica sejam administrados por esta via. Dos medicamentos administrados oralmente, as formas sólidas são as preferidas. As razões para tal fato são entre outras: comprimidos e cápsulas constituem formas farmacêuticas unitárias, que permitem a administração de dose única e exata do fármaco, são formas compactas e com boa estabilidade. (ANSEL et al., 2007; GENNARO et al., 2000 e LACHMAN et al., 2001).

3.4 – Comprimidos

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas contendo princípios ativos, normalmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados (excipientes). Os comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e em outros aspectos, dependendo do uso a

que se destinam e do método de fabricação. A maioria dos comprimidos é administrada pela via oral e muitos deles são preparados com corantes e revestidos de vários tipos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Com o desenvolvimento e produção de um comprimido pretende-se a administração de uma quantidade correta de fármaco, mantendo sua integridade química, com ação no local desejado e num intervalo de tempo adequado. Um comprimido deve ser um produto com a sua identidade própria, não apresentando defeitos como falhas, fissuras, descoloração, contaminação, entre outros. Deve possuir resistência suficiente para suportar choques mecânicos durante a sua produção, embalagem, transporte, dispensação e manuseio pelo paciente, estabilidade física e química adequada para manter suas propriedades ao longo do tempo, e deve ser capaz de liberar o fármaco de forma previsível e reprodutível (BANKER e ANDERSON, 2001).

Os comprimidos são preparados principalmente por compressão e um pequeno número é preparado por moldagem. O processo de compressão requer máquinas capazes de exercer grande pressão para compactar o material em pó ou granulado. As prensas para comprimidos são equipamentos pesados de diversas capacidades, selecionados de acordo com o tipo de comprimido a ser fabricado e com a velocidade de produção desejada. Os comprimidos moldados são preparados em máquinas ou manualmente, forçando o material umedecido no molde, a seguir, é retirado desse molde e posto para secar (ANSEL et al., 2007).

Os comprimidos apresentam vantagens em relação às outras formas farmacêuticas, como o uso fácil por possuírem volume reduzido e forma sólida e resistente o bastante para serem submetidos a manipulação e transporte; possuem dosagem precisa por unidade; são um meio seco e condensado, o que favorece a conservação; possui forma conveniente para princípios ativos pouco solúveis em água; a produção é em grande escala, o que diminui o custo industrial, e ainda mascaram o sabor de certos princípios ativos que podem ser desagradáveis em outra forma farmacêutica (LE HIR, 1997). Porém, possuem algumas desvantagens, alguns fármacos são de compressão difícil formando compactos pouco densos em consequência da sua natureza amorfa, floculenta ou da sua densidade reduzida; fármacos dificilmente molháveis, com perfis de dissolução desfavoráveis, usados em doses moderadas ou elevadas, absorção elevada no trato gastrointestinal ou, qualquer combinação destas características, pode tornar a formulação difícil, ou mesmo impossível de modo a

produzirem-se comprimidos a partir destes fármacos que proporcionem uma biodisponibilidade adequada do fármaco; fármacos com sabor amargo, com cheiro desagradável ou, fármacos sensíveis ao oxigênio ou a umidade atmosférica podem necessitar de serem encapsulados ou de sofrerem qualquer proteção antes da compressão, tal como um revestimento pelicular, se for possível. Nesses casos a cápsula, como forma farmacêutica, pode oferecer a solução melhor e mais econômica (LACHMAN et al., 2001).

3.4.1 - Classes dos excipientes para comprimidos

O sucesso de uma formulação estável e efetiva para uma forma farmacêutica sólida, depende do cuidado na seleção dos excipientes utilizados, seu papel é permitir que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e assegurar que os comprimidos sejam obtidos com a qualidade especificada, de modo a facilitar sua administração, promover uma liberação consistente, protegê-la da degradação e garantir a biodisponibilidade do fármaco (WELLS, 1988; AULTON, 2005).

Dependendo da função pretendida, os adjuvantes a serem empregados nos comprimidos podem ser classificados em diferentes grupos. Contudo, um adjuvante pode influir de diversas maneiras nas propriedades de um material particulado ou comprimido, e várias substâncias usadas na formulação de comprimidos podem, por essa razão, ser entendido como multifuncionais (AULTON, 2005).

Os tipos mais comuns de adjuvantes empregados em comprimidos são (WELLS, 1988; AULTON, 2005):

- **Diluentes ou espessantes:** conferem ao produto o volume necessário para a formulação possibilitando a preparação de comprimidos do tamanho desejado. Exemplos: Lactose monoidratada (e anidra), fosfato dicálcico diidratado e celulose microcristalina;
- **Aglutinantes ou adesivos:** promovem adesão das partículas da formulação, possibilitando a preparação de um granulado e a manutenção da integralidade do comprimido acabado. Exemplos: Polivinilpirrolidona cruzada;

- **Agentes desintegrantes:** promovem a desestruturação dos comprimidos em partículas menores depois da administração, para que o fármaco fique disponível mais prontamente. Exemplos: Croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico;
- **Antiaderentes, deslizantes, lubrificantes ou agentes lubrificantes:** melhoram o fluxo do material para as matrizes, impedindo que fique aderido nas mesmas e produzem comprimidos brilhantes. Exemplos: Estearato de magnésio, ácido esteárico e sílica coloidal;
- **Excipientes diversos:** como corantes e flavorizantes. Depois da compressão, alguns comprimidos podem ser revestidos com vários materiais. A maioria dos comprimidos produzidos por compressão é empregada para a administração oral, mas alguns podem ser administrados por via sublingual ou vaginal Exemplos de corantes: Manita, amarelo alaranjado 4 e vermelho allura .

3.4.2 – Características de qualidade

A qualidade dos medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal e moral. Assim, enquanto a qualidade para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriamente atendida e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode acarretar sérias implicações tais como, falta da eficácia no tratamento devido a sub-doses terapêuticas e efeitos tóxicos provocados por sobre-doses terapêuticas, e consequentemente falta de adesão do paciente ao tratamento. Portanto, o processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática, coordenadas em âmbito nacional pela ANVISA a qual tem editado uma série de normas (resoluções e portarias) norteando assim, todo o processo de implementação da política de medicamentos no Brasil (GIL, 2010).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como: a utilização de matérias-primas e material de embalagem de má qualidade ou incompatíveis; a adoção de processos de fabricação impróprios; a inobservância das

Boas Práticas de Fabricação; o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar a sua estabilidade (ANSEL et al., 2007).

Os comprimidos podem ser caracterizados ou designados por uma série de especificações, que incluem o diâmetro, a forma, a espessura, o peso, a dureza, o tempo de desintegração e as características de dissolução (ANSEL et al., 2007; GENNARO et al., 2000).

As formas farmacêuticas sólidas (comprimidos) devem apresentar estabilidades física e química, desintegrarem-se no tempo previsto, serem pouco friáveis, apresentarem integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminações. Podem ainda sofrer variações entre si em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL et al., 2007; KÖHLER et al., 2009).

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 atribulações para a empresa que podem resultar, além dos prejuízos decorrentes do re-trabalho, 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 (PEIXOTO et al., 2005).

3.4.3 – Controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas

A qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir em todo o momento a produção uniforme de lotes de medicamentos que satisfaçam as normas de identidade, atividade, pureza. O controle de qualidade de medicamentos abrange todos os princípios que devem ser seguidos por autoridades governamentais e fabricantes para garantir que a medicação seja eficaz. É considerada um atributo de caráter não apenas social, mas também, legal, ético e moral. Deve ser considerada uma prática rotineira na fabricação

de medicamentos, para garantir melhor qualidade para que seus produtos sejam bem elaborados (LINSBINSKI, 2008).

No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 17/2010 estabeleceu o regulamento técnico de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Neste regulamento são instituídas normas de inspeção e autoinspeção, aos órgãos de Vigilância Sanitária e aos fabricantes de medicamentos, respectivamente. Além disso, são estabelecidos os procedimentos técnicos necessários à garantia da qualidade dos produtos. No que se refere ao controle de qualidade é estabelecido que os métodos analíticos, empregados nos ensaios de controle de qualidade, sejam validados (BRASIL, 2010).

3.4.3.1 – Características organolépticas

O comprimido deve ser um produto com sua identidade própria, não apresentando defeitos como falhas, fissuras, descoloração, contaminação, entre outros, para que seja aceito pelo paciente e contribua para a eficácia do tratamento (BANKER & ANDERSON, 2001).

3.4.3.2 – Determinação de peso médio

O ensaio de peso médio permite verificar se existe homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos distintos podem possuir teores de ativos também distintos (GENNARO et al., 2000; ANSEL et al., 2007).

3.4.3.3 – Teste de dureza

O grau de dureza determina a resistência do comprimido ao esfacelamento, ao desgaste pelo atrito ou à ruptura sob condições de armazenagem, ao transporte e ao manuseamento antes de ser usado (GENNARO et al., 2000).

Segundo Prista et al. (2011), a dureza de um comprimido é proporcional ao logarítmo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade daquele. Quanto maior for a força de compressão usada na produção de comprimidos, tanto menos porosos e mais duras estes se apresentarão.

3.4.3.4 – Teste de friabilidade

A friabilidade de um comprimido é um grau de resistência que pode ser manifestado em relação ao choque, atrito, rolamento, agitação e flexão, sucedendo do ponto de vista prático tem particular interesse avaliar-se o grau de resistência a agitação e ao rolamento (PRISTA et al., 2011). O que determina a friabilidade é a porcentagem de pó perdida durante o teste (ANSEL et al., 2007).

3.4.3.5 – Teste de desintegração

Com finalidade de avaliar o processo de cedência do fármaco para comprimidos de liberação imediata seguidamente inclui um passo no qual o comprimido desintegra-se em fragmentos menores, foram desenvolvidos ensaios de desintegração cujas características são apresentadas como padrões oficiais nas farmacopéias. Normalmente não são usados para estabelecer correlação com o comportamento *in vivo* de comprimidos. Assim, a conformidade com as especificações não é garantia de cedência ou absorção aceitável do fármaco *in vivo* nem do seu efeito clínico. Ensaios de desintegração, no entanto, são úteis para verificar a importância potencial das variáveis de formulação e de processamento sobre as propriedades biofarmacêuticas de

comprimidos e como procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade dos comprimidos (AULTON, 2005).

3.4.3.6 – Doseamento

Uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é o requisito da constância da dose do fármaco entre cada unidade individual do comprimido. Na prática, pequenas variações entre unidades são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por valores-padrão na farmacopéia (AULTON, 2005).

A dosagem dos comprimidos é expressa em gramas, miligramas ou microgramas (para fármacos bastante ativos) de fármaco por comprimido sendo mencionada no rótulo da embalagem. Os compêndios oficiais ou, outros livros de referência, apresentam uma gama de dosagens aceitáveis à volta da dosagem mencionada no rótulo. Para fármacos muito potentes, usados em dose reduzida, tal como digitoxina, este intervalo é normalmente superior a 90% e inferior a 110% relativamente relacionado ao valor do rótulo. Para maioria dos outros fármacos contidos nos comprimidos em doses maiores, o intervalo de dosagens permitido é superior a 95% e inferior a 105% em relação à quantidade mencionada no rótulo (LACHMAN et al., 2001).

3.4.3.7 – Teste de dissolução

São ensaios oficiais de equivalência, aplicados a estudos de cinética de dissolução e/ou determinação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas (GIL, 2010).

O objetivo do teste de dissolução *in vitro* é fornecer, tão próximo quanto possível, a previsão da biodisponibilidade do produto. A dissolução é a primeira etapa importante para a dissolução do fármaco contido em um comprimido. Vários fatores de formulação e produção afetam a desintegração e dissolução de comprimidos, incluindo o tamanho da partícula da substância ativa, a solubilidade e a higroscopicidade da formulação, a concentração do desintegrante, aglutinante e lubrificante, o método de

produção, em especial as características de compactação dos grânulos e a força de compressão aplicada, além de outras variáveis envolvidas durante o processo. Em conjunto, esses fatores apresentam uma série de condições complexas inter-relacionadas que exercem influência sobre as características de dissolução do produto final (ANSEL et al., 2007).

3.4.3.8 – Uniformidade de dose unitária

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplica mais as formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3.5 Medicamento Referência, Genérico e Similar

O mercado farmacêutico conta com as seguintes modalidades para a prescrição e administração, segundo a Lei nº 9787/99 (CAVALCANTE Jr. et al., 2002).

3.5.1 - Medicamento de referência

Produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, comercializado e vendido no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

São utilizados como padrão nos testes de bioequivalência. Quando se cria um medicamento genérico a partir de um produto de referência, comprovam-se os mesmos perfis de biodisponibilidade entre eles.

3.5.2 - Medicamento genérico

Medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade.

A partir da comprovação de sua segurança e eficácia por meio dos testes de bioequivalência, ele torna-se intercambiável com o medicamento de referência.

3.5.3 - Medicamento similar

Aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferenciar somente em características relativas a tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

4.0 – MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Material

4.1.1 – Padrão

- Foi utilizado como padrão de referência a hidroclorotiazida (matéria-prima) adquirido da Pharma Face Formulações e Cosméticos Ltda, com teor declarado de 100,46% com certificado de análise (ANEXO A).

4.1.2 – Amostras

- Foram utilizados 39 comprimidos de cada laboratório (laboratório de referência, dois genéricos de laboratórios distintos e três similares provenientes de laboratórios distintos).

4.1.3 – Reagentes

- Ácido clorídrico (HCl) 0,1 M;
- Hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M;
- Água destilada;

4.1.4 – Equipamentos e acessórios

- Balança analítica Marte, mod. AY220;
- Desintegrador de cápsulas e comprimidos Nova Ética, mod. 300-1;
- Dissolutor de cápsulas e comprimidos Nova Ética, mod. 299-1;
- Durômetro Nova Ética, mod. 298-DGP;
- Espátula;
- Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP – 220;
- Friabilômetro Logen, mod. LSF 3001;
- Agitador automático;
- Peixinho;
- Termômetro;
- Papel filtro;
- Pinça;
- Pipetas automáticas Digipet;
- Vidrarias diversas (balões volumétricos, béqueres, bastões de vidro, funis de vidro, provetas, pipetas, vidro de relógio, gral e pistilo).

4.2 – Métodos

4.2.1 – Seleção das amostras

Para a realização deste estudo foram utilizados comprimidos contendo 25 mg de hidroclorotiazida, provenientes de seis laboratórios nacionais, obtidos em farmácias de dispensação no município de Cuité - PB. De cada laboratório foram adquiridos comprimidos de um mesmo lote de fabricação. As amostras foram designadas como: R (referência), G1 e G2 (genéricos de laboratórios distintos) e S1, S2 e S3 (similares de laboratórios distintos).

4.2.2 – Análise físico-química dos comprimidos

Todos os ensaios realizados nos comprimidos seguiram a metodologia descrita na monografia deste produto contida na 5ª edição da Farmacopéia Brasileira.

4.2.2.1 - Características organolépticas

As amostras foram analisadas a olho nu e foram verificadas quanto à uniformidade de coloração dos comprimidos, comprimidos faltantes, quebrados ou trincados, odor e qualquer outra alteração aparente.

4.2.2.2 – Determinação de peso médio

Em uma balança analítica, foram medidos individualmente as massas de 20 comprimidos e determinado o peso médio. Considerando a forma farmacêutica em dose unitária, comprimidos não revestidos de peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido era de $\pm 7,5\%$ (ANEXO B). Assim, não mais que duas unidades poderiam estar fora deste limite, e nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro do valor obtido.

4.2.2.3 – Teste de dureza

Foram utilizados dez comprimidos de cada laboratório. Antes da determinação foi eliminado qualquer resíduo contido no durômetro manual. Foram submetidos a uma força necessária para esmagamento ou ruptura sob pressão radial obedecendo sempre a mesma orientação. Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos nas

determinações de cada amostra. Segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição (2010), o resultado esperado deve ser maior que 3 Kgf (30N) e o teste é apenas informativo.

4.2.2.4 – Teste de friabilidade

Foram medidos a massa de 20 unidades de comprimidos de cada amostra e submetidos a 100 rotações (25 rpm) no friabilômetro. Decorridos 4 minutos, os comprimidos foram retirados do aparelho, limpos e medidos a massa novamente. A partir das massas inicial e final de cada amostra, calculou-se a quantidade de pó perdida e o valor foi expresso em porcentagem. Essa porcentagem de friabilidade foi calculada conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010). Considerou-se aceitáveis as perdas inferiores a 1,5% do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio.

4.2.2.5 – Teste de desintegração

Seis comprimidos foram colocados separados nos seis tubos da cesta do desintegrador e adicionou-se um disco a cada um dos tubos. Utilizou-se água destilada como líquido de imersão a 37 ± 1 °C. No momento em que os seis comprimidos foram completamente desintegrados o processo foi interrompido e anotou-se o tempo necessário para desintegração do último comprimido. O limite de tempo estabelecido na literatura como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos.

4.2.2.6 – Doseamento

Conforme ilustrado na Figura 6, para o doseamento de hidroclorotiazida 25 mg foram medidas as massas e pulverizados 20 unidades de comprimidos de cada laboratório (I). A quantidade de pó equivalente a 0,03 g de HTZ e 50 mL de NaOH

0,1M foi agitado em agitador magnético durante 20 minutos (II). Após a agitação, o conteúdo foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente (III), homogeneizou-se e filtrou (IV). Uma alíquota de 1000 μL do filtrado foi transferido para um balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com água destilada (V). Em seguida preparou-se uma solução padrão nas mesmas condições, utilizando o mesmo solvente. Construiu-se uma curva analítica na faixa de concentração de 0,5 $\mu\text{g/mL}$ a 8 $\mu\text{g/mL}$ utilizando-se hidroclorotiazida SQR. Mediram-se as absorvâncias em cubetas de quartzo de 1 cm (VI), no comprimento de onda de 273 nm, empregando-se água destilada para ajuste de zero colocados no espectrofotômetro (VII). Calculou-se a quantidade de $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Os ensaios foram realizados em triplicatas para cada amostra.

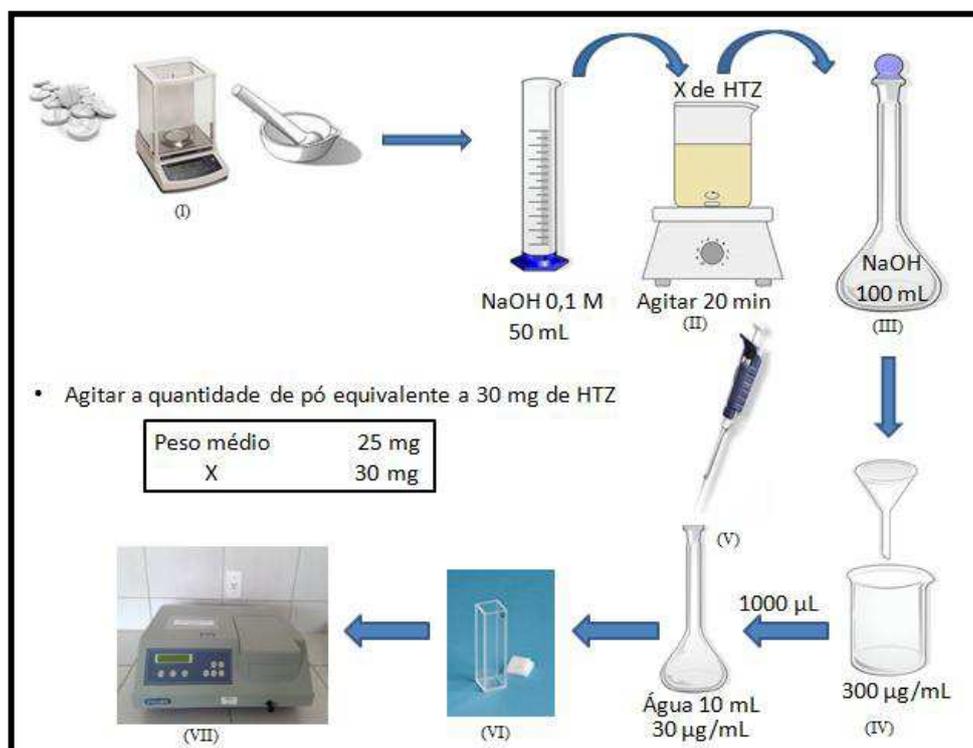


Figura 6: Representação esquemática do doseamento da hidroclorotiazida. Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.2.7 – Teste de dissolução

O ensaio de tempo de dissolução foi realizado com três unidades de cada laboratório. Para a realização deste ensaio foi utilizado um aparelho de dissolução e as seguintes condições experimentais: aparato cestas, velocidade de agitação 100 rpm e 900 mL de HCl 0,1 M como meio de dissolução, mantido a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Após o tempo especificado, as amostras coletas foram filtradas, logo, uma alíquota de 5 mL foi retirada do filtrado e diluída em um balão volumétrico de 10 mL com o mesmo solvente e quantificadas por meio de espectroscopia UV a 272 nm, utilizando a solução de HCl 0,1 M como branco. O limite de tempo especificado para que ocorra a dissolução de não menos que 60% da quantidade declarada dos comprimidos de hidroclorotiazida é de 30 minutos. Os ensaios foram realizados em triplicatas para cada amostra.

4.2.2.8 – Uniformidade de dose unitária

O teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado seguindo o método de variação de peso, que é preconizado pela farmacopéia para comprimidos com dose maior ou igual a 25 mg. Mediu-se a massa, exatamente e individualmente, de 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e expressaram-se os resultados individuais em porcentagem declarada.

Para avaliação dos resultados, calculou-se o valor de aceitação (VA) de acordo com as equações descritas abaixo e os termos são definidos no ANEXO C.

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Equação 1: Valor de aceitação. Fonte: Farmacopéia 5º edição (2010)

Em que M é o valor de referência, X é a média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada e Ks é a Constante de aceitabilidade.

As quantidades dos conteúdos individuais (X_i) são calculadas segundo a equação 2:

$$x_i = p_i \times A/P$$

Equação 2: Quantidades individuais estimadas. Fonte: Farmacopéia 5ª edição (2010)

Em que p_i equivale ao peso individual das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas, A é a quantidade do componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento e P é o peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

5.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do ponto de vista sanitário, a manutenção da qualidade do medicamento significa a garantia de que ele se apresentará sempre seguro e eficaz, em consonância com as evidências constantes da literatura e dos dados apresentados às autoridades quando de seu registro. Um desvio de qualidade dos medicamentos pode significar uma perda de eficácia ou de segurança, expondo o paciente a um risco desnecessário. Assim, são apontadas como causas destes desvios: ausência de cadastro atualizado de empresas fabricantes e distribuidoras de medicamentos; baixa ou inexistente notificação compulsória as autoridades sanitárias dos desvios de qualidade dos produtos comercializados; não exigência da documentação que comprove o registro do medicamento no Ministério da Saúde; aquisição de medicamento pelo setor público com regulamentação insuficiente e inexistência de um sistema de informação para o consumidor (IVAMA; HOFMEISTER; NORONHA, 2005).

Tendo em vista as implicações que os desvios da qualidade dos medicamentos apresentam, faz-se importante o controle de qualidade das formulações farmacêuticas, visando a garantir que os medicamentos tenham suas características repetidas de maneira uniforme em cada lote de produção. Dessa forma, avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

Para avaliação da qualidade dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, foram realizados testes físico-químicos tais como: características organolépticas, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução e doseamento de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição.

5.1 - Características organolépticas

Entre as características organolépticas dos comprimidos estão inseridos: cor, forma, tamanho, odor, sabor, textura, e aparência. Por motivos psicológicos e estéticos, os comprimidos devem ter um acabamento externo impecável. Devem ter superfícies

lisas e cantos sem danos, ter cor e aspecto uniforme, e não podem ter suas superfícies danificadas. Quando for possível, o exterior de um comprimido deve ter um brilho que o torne agradável (BANKER & ANDERSON, 2001).

As amostras testadas estavam acondicionadas em blisters, cartelas e caixas lacradas. Não apresentando qualquer anomalia ou sinal de contaminação.

Na Tabela 1, encontram-se os resultados das características organolépticas de cada amostra.

Tabela 1: Resultados das Características organolépticas dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: dados da pesquisa.

AMOSTRAS	CARACTERÍSTICAS
R	Comprimido circular, plano simples, com arestas perfeitas, branco, sem resíduos de pó na superfície, inodoro, sulco mediano e superfície lisa.
G1	Comprimido circular, biconvexo, com arestas perfeitas, sem resíduos de pó na superfície, branco, inodoro, sulco mediano e superfície lisa
G2	Comprimido circular, biconvexo, com arestas perfeitas, soltou pó ao ser retirado do blister, branco, inodoro, sulco mediano e superfície lisa.
S1	Comprimido circular, plano simples, com arestas perfeitas, amarelo, sem resíduos de pó na superfície, inodoro, sulco mediano e superfície lisa.
S2	Comprimido circular, plano simples, com arestas pouco lascadas, sem resíduos de pó na superfície, branco, inodoro, sulco mediano e superfície lisa.
S3	Comprimido circular, biconvexo, com arestas perfeitas, soltou pó ao ser retirado do blister, branco, inodoro, não é sulcado, presença de rugosidades na superfície.

De acordo com a Tabela 1 as amostras R, S1 e S2 apresentaram a mesma forma de comprimido, desses as amostras R e S1 com arestas perfeitas e a amostra S2 com arestas pouco lascadas. Já as amostras G1, G2 e S3 apresentaram a mesma forma de comprimido e com arestas perfeitas. Todas as amostras não apresentaram odor, em conformidade com as propriedades físico-químicas do fármaco (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Todas as amostras apresentaram superfície lisa, com exceção da amostra S3 que apresentou rugosidades na superfície do comprimido (Figura 7).

Segundo Viana et al. (2006), a presença de rugosidades na superfície do comprimido pode ser provocada pelo uso do excipiente do tipo agregante hidroxipropilcelulose.



Figura 7: Superfície do comprimido da amostra S3 com rugosidades. Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme a Tabela 1 e a Figura 8 pode-se verificar que os comprimidos apresentaram-se de cor branca, com exceção da amostra S1, que apresentou-se de cor amarela, devido ao corante amarelo tartrazina.



Figura 8: Aspecto visual dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 - Determinação de peso médio

A determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos. O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz. (BANKER & ANDERSON, 2001).

Para um comprimido obter uma quantidade de fármaco em uma quantidade determinada de pó, a variação de massa de comprimido para comprimido deve ser determinada por rotina para garantir que o produto final contenha realmente uma quantidade de fármaco adequada. Em uma amostra que tenha um peso médio aceitável, poderão existir comprimidos com peso superior ou inferior ao normal (BANKER & ANDERSON, 2001).

A Tabela 2 e as Figuras 9, 10, 11, 12, 13 e 14 mostram, respectivamente, os resultados da terminação de peso médio expressos \pm Desvio Padrão Relativo % (DPR), e o comportamento das amostras dentro dos limites de aceitação para as mesmas. Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), o limite de variação de peso aceitável para comprimidos com peso médio acima de 80 mg e inferior a 150 mg é de 7,5%. (ANEXO B). Assim todas as amostras analisadas encontram-se dentro do limite especificado, destacando-se o S3 com peso médio um pouco maior que os demais e o S1 com desvio padrão relativo maior que os demais, isto levanta a hipótese que durante o processamento dos comprimidos ocorreram pequenas alterações da quantidade do pó ou granulado que foi introduzido na matriz trazendo assim essa variação considerada, não afetando assim a qualidade do produto.

Comportamentos semelhantes foram observados por Peixoto et al. (2005) e Lamolha et al. (2012). Os primeiros avaliaram a qualidade de comprimidos de Captopril dispensados pelo Sistema Único de Saúde em Feira de Santana - BA, no período de janeiro a março de 2004, onde analisaram 172 comprimidos de Captopril com concentração de 25 mg, enquanto os últimos avaliaram a equivalência farmacêutica de Furosemida em comprimidos de 40 mg, que analisaram comprimidos fabricados por quatro laboratórios distintos no município de São Paulo - SP, dentre estes estudos nenhum dos comprimidos analisados ficaram de fora dos limites especificados (\pm 7,5%).

Tabela 2: Resultados do Ensaio de Peso Médio (g) para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

Ensaio peso médio	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
Peso médio (g)	0,1111 ±	0,1256 ±	0,0842 ±	0,1407 ±	0,1231 ±	0,1507 ±
DPR* (%)	1,2349	1,0937	2,4002	2,8257	0,6831	1,1632
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

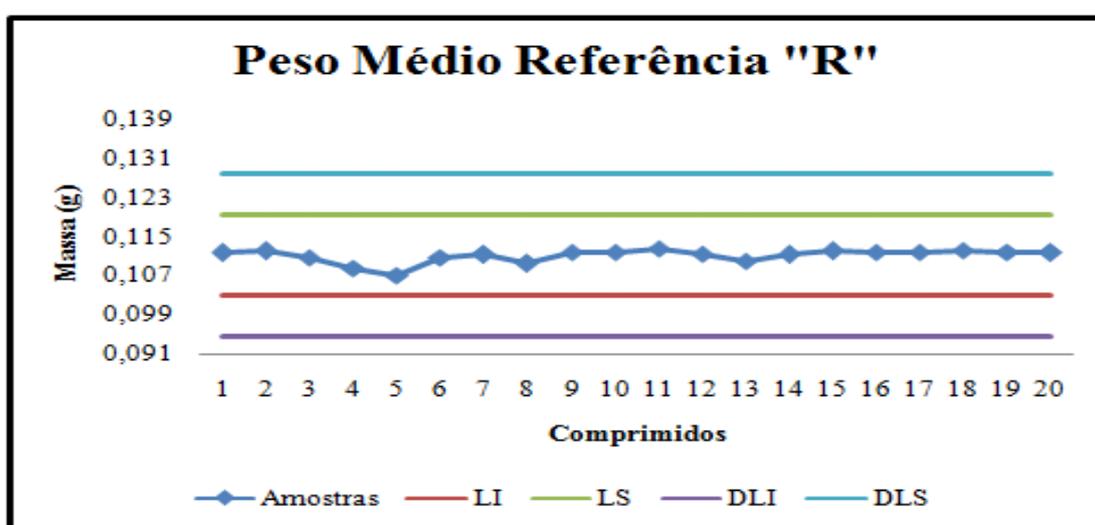


Figura 9: Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Referência (R). Fonte: Dados da pesquisa.

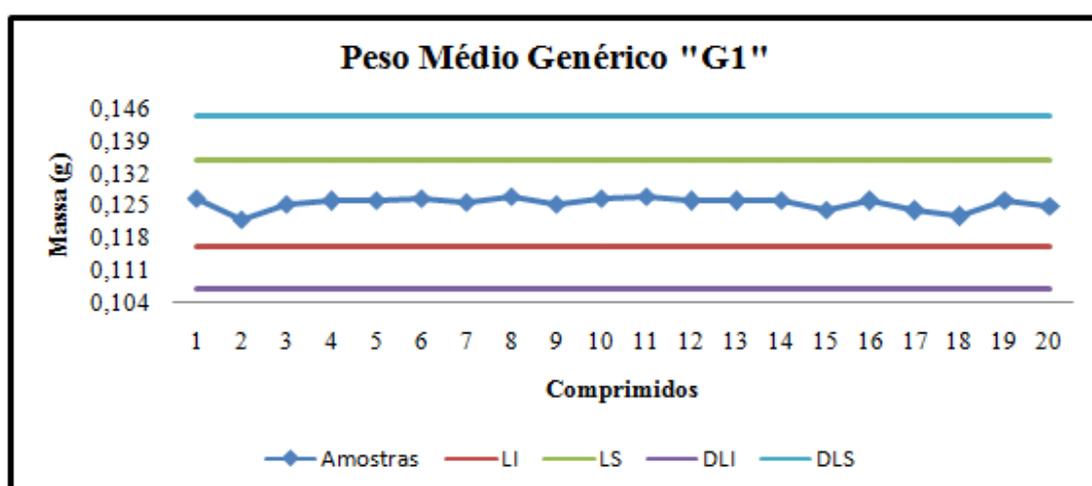


Figura 10: Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Genérico 1 (G1). Fonte: Dados da pesquisa.

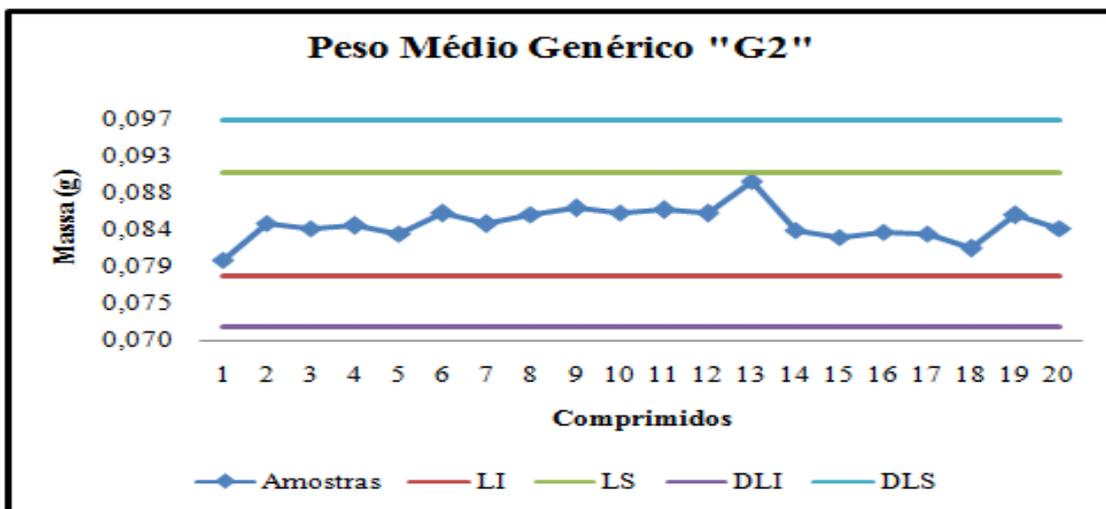


Figura 11: Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Genérico 2 (G2). Fonte: Dados da pesquisa.

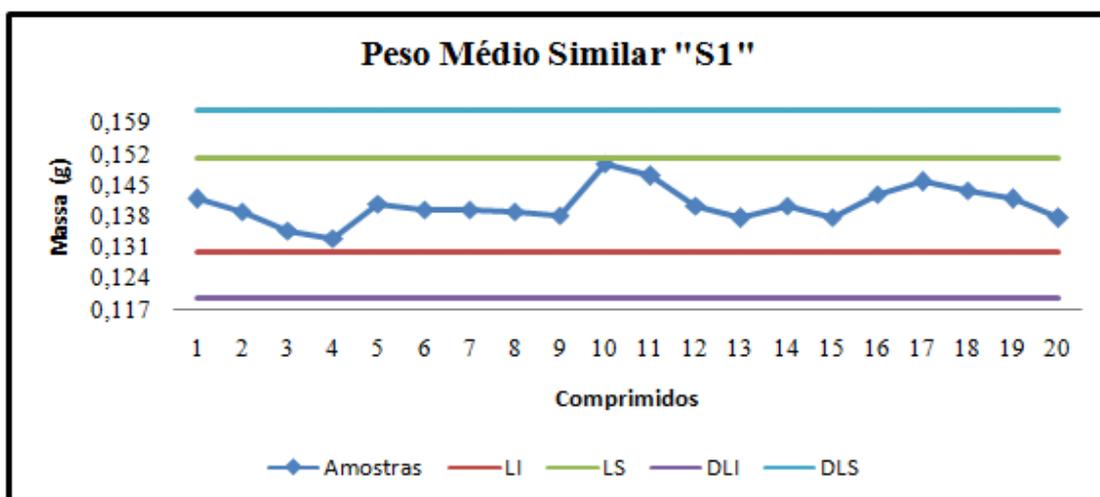


Figura 12: Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Similar 1 (S1). Fonte: Dados da pesquisa.

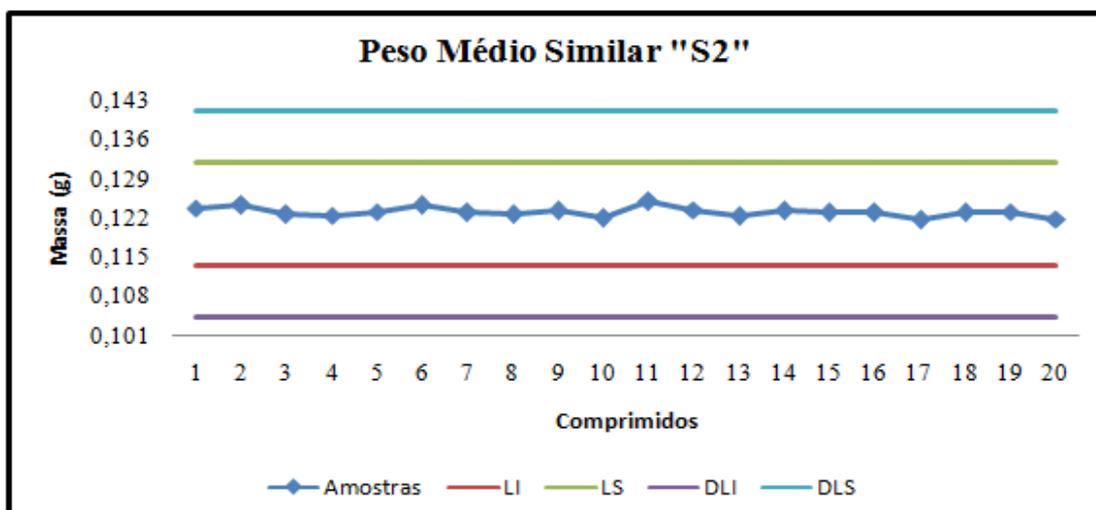


Figura 13: Representação gráfica dos resultados dos ensaios de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida Similar 2 (S2). Fonte: Dados da pesquisa.

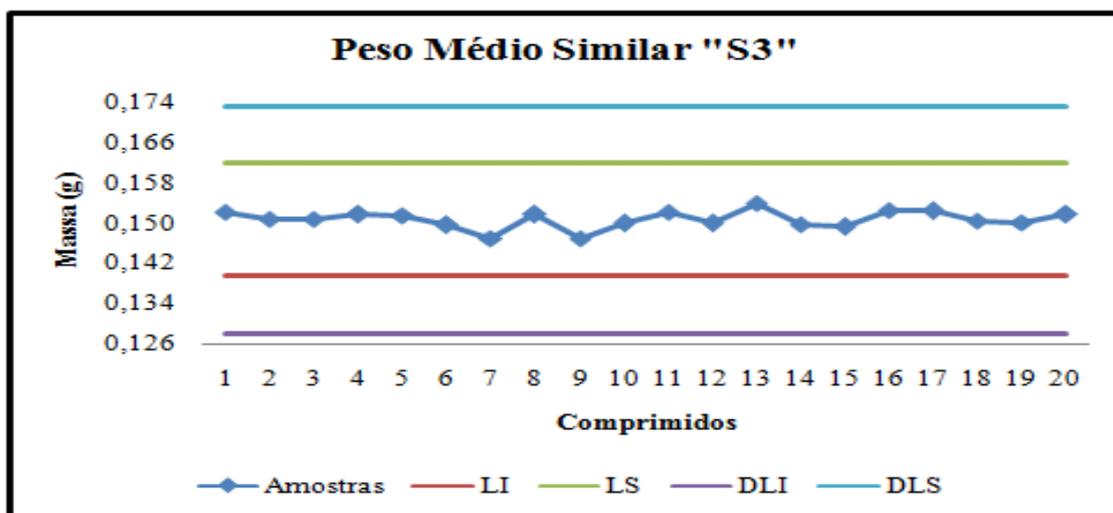


Figura 14: Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação do peso médio dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg Similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 - Teste de dureza

Os comprimidos devem apresentar uma certa resistência ao esmagamento para suportarem os choques mecânicos durante o manuseio, durante a produção, embalagem ou transporte. Além disso, os comprimidos devem ser capazes de suportar um manuseio menos adequado quando nas mãos do paciente. A determinação da resistência ao esmagamento de um comprimido é particularmente importante para comprimidos com fármacos que apresentam problemas de biodisponibilidade ou, quando sejam sensíveis à alteração do perfil de dissolução quando a pressão usada durante a compressão é modificada (BANKER & ANDERSON, 2001). É preciso salientar que, a pressão aplicada pela máquina de compressão sobre o comprimido, afeta não só a espessura do comprimido, mas também sua dureza e, este último fator é, provavelmente, o mais importante dos dois (ANSEL et al., 2007) e conseqüentemente pode influenciar no tempo de desintegração e no perfil de liberação e dissolução do fármaco (LIMA et al., 2006).

Os resultados obtidos para o teste de dureza (Tabela 3), indicam que as amostras cumpriram os parâmetros estabelecidos, e evidenciou que estas oferecem boa resistência mecânica apresentando valor especificado acima de 30N. As amostras G1 e S1 apresentaram DPR um pouco elevado em relação às demais amostras analisadas, isto parece indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelos punções da

máquina de moldagem dos comprimidos. Esta é uma ocorrência normal em equipamentos industriais que são utilizados em larga escala. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com consequentes variações do perfil de biodisponibilidade entre as unidades. Isto justifica a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicos destes equipamentos (BRASIL, 2003f).

Tabela 3: Resultados do Ensaio de Dureza (N) para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

Ensaio de Dureza (N)	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
1°	29,5	29,0	34,0	32,0	38,0	30,5
2°	32,0	31,0	30,5	40,0	39,5	28,5
3°	30,0	33,0	30,5	35,0	41,0	29,0
4°	33,0	38,0	32,0	27,0	42,5	28,5
5°	31,0	27,0	31,0	35,0	46,0	30,0
6°	28,0	37,0	38,0	35,0	44,5	29,5
7°	28,5	28,0	27,0	37,5	41,5	31,0
8°	31,0	29,5	30,5	42,0	49,0	32,0
9°	32,5	30,0	31,5	37,0	41,5	32,0
10°	27,0	29,0	31,0	33,0	39,5	30,0
Média (N)	30,25	31,15	31,6	35,35	42,3	30,1
DPR* (%)	6,62	11,96	8,97	11,92	7,9	4,27
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Em estudo realizado por Brum et al. (2012) na avaliação da equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos contendo paracetamol, todas as amostras cumpriram o teste. Já em testes realizados em comprimidos de cloridrato de metformina por Pinho et al. (2001), uma das amostras não cumpriu os parâmetros estabelecidos, apresentando valor abaixo do especificado (30N).

5.4 - Teste de friabilidade

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para verificação da resistência dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente (GIL, 2010; PEIXOTO et al., 2005). A alta friabilidade, assim como alterações no aspecto e peso médio acarretam perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento. Adicionalmente, podem interferir diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente, que devido à presença de alterações (rachaduras e esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, levam-no a desacreditar na eficiência destes, partindo logo para a interrupção do tratamento (PEIXOTO et al., 2005).

Para o teste de friabilidade, as amostras analisadas neste trabalho (Tabela 4) demonstraram possuir boa resistência mecânica, pois ambas apresentaram perda de % de massa variando de 0,38% a 0,57%. Conforme procedimento metodológico, o valor máximo aceitável de perda de massa especificado pela Farmacopéia Brasileira (2010), é de 1,5%, sendo assim, todas as amostras cumpriram o teste.

Tabela 4: Resultados do Ensaio de Friabilidade para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

Ensaio de Friabilidade	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
Perda (%)	0,40	0,48	0,53	0,51	0,38	0,57
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Visto a Tabela 4, destacam-se as amostras S2 e S3, em que os resultados foram inversamente proporcional entre os testes de dureza e de friabilidade. A amostra S2 obteve resultado menor no teste de friabilidade (0,38%) e o maior no teste de dureza (42,3N), já a amostra S3 obteve resultado maior no teste de friabilidade (0,57%) e o

Diante do exposto acima, destacam-se as amostras S2 e S3, em que os resultados foram diretamente proporcional entre os testes de dureza e desintegração. A amostra S2 obteve o resultado maior no teste de dureza (42,3N), logo seu tempo de desintegração foi o maior (1,50 min). Já a amostra S3 obteve resultado menor no teste de dureza (30,1 N), logo seu tempo de desintegração foi o menor (0,17 min), levantando-se algumas hipóteses, dentre elas a correlação do tempo de desintegração com a dureza. Em contrapartida, as amostras G1 e G2 apresentaram durezas relativamente parecidas, porém obtiveram tempo de desintegração distintos, com isso levantou-se outra hipótese, que poderia ser o uso de excipientes diferentes na formulação de cada amostra analisada ou ainda processo de produção distinto.

Comportamento semelhante foi observado por Brum et al. (2012), em estudos realizados com paracetamol genéricos, onde as amostras com maior dureza também apresentaram maior tempo de desintegração.

5.6 - Teste de dissolução

Nos últimos anos, houve muitas discussões e investigações científicas dedicadas ao problema da determinação da equivalência entre produtos farmacêuticos de fabricantes concorrentes. Ficou bem estabelecido que a velocidade e a extensão em que uma forma farmacêutica fica disponível para absorção biológica depende, em grande parte, das matérias-primas utilizadas e também do método de fabricação. Assim, quando o mesmo fármaco é formulado em formas farmacêuticas diferentes, pode ter características distintas de biodisponibilidade e, portanto, apresentar eficácia clínica diferente. Além disso, é muito provável que produtos “idênticos” ou “equivalentes” do mesmo fármaco, na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica, porém com materiais de formulação ou métodos de fabricação diferentes, variem muito quanto à biodisponibilidade e, assim, quanto à eficácia clínica (ANSEL et al., 2007).

Para que um fármaco seja absorvido, precisa antes ser dissolvido no líquido do local de absorção (ANSEL et al., 2007). A absorção depende, antes de qualquer coisa, da liberação e da dissolução do fármaco, que constituem fatores limitantes, tanto do

ponto de vista de quantidade absorvida, quanto no que diz respeito à velocidade com que ela se efetua. (PRISTA et al., 2011).

Dentre os ensaios físico-químicos que se aplicam às formas farmacêuticas sólidas, a dissolução é, sem dúvida, o de maior importância na avaliação da capacidade da forma farmacêutica liberar seu princípio ativo. A Farmacopéia Brasileira (2010) preconiza que não menos que 60 % da quantidade declarada de HTZ se dissolvem em 30 minutos, portanto as seis amostras apresentam-se em conformidade (Tabela 6).

Tabela 6: Resultados do Ensaio de Dissolução para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

Ensaio de Dissolução	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
1° (%)	110,14	98,55	104,35	110,14	93,48	97,82
2° (%)	111,59	97,83	105,07	108,70	92,75	97,10
3° (%)	112,32	99,27	105,79	110,86	94,93	96,37
Média (%)	111,35	98,55	105,07	109,90	93,72	97,10
DPR* (%)	0,99	0,73	0,68	1,00	1,18	0,74
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

A HTZ é pouco solúvel e pouco permeável (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010), o que caracteriza fármacos cuja solubilidade possa ser uma etapa limitante à absorção, nota-se que todas as amostras apresentaram dissolução adequada no tempo preconizado. Os baixos valores encontrados de DPR para as seis unidades testadas, < 4 %, indicam homogeneidade na dissolução dos comprimidos de cada amostra. A proximidade dos valores encontrados para a dissolução das amostras G1 e S3 pode ser justificada pela semelhante composição dos comprimidos, ou seja, presença de excipientes em comum. Outro fator relevante está relacionado à concentração utilizada de cada um deles e à qualidade das matérias primas. Mesmo que o S2 tenha apresentado maior desvio padrão em relação aos demais, os diferentes excipientes utilizados não modificaram as características de dissolução da HTZ. Mahle et al. (2007) avaliaram o perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida referência, similar e dois

genéricos comercializados no Brasil, observando que as amostras apresentaram equivalência farmacêutica segundo os parâmetros de dissolução *in vitro*, dados que contribuem nesse trabalho para a demonstração de qualidade intercambiável entre especialidades farmacêuticas.

Na Figura 15 podem ser observadas as diferenças entre as quantidades dissolvidas das seis amostras, visto que a amostra R foi a que apresentou maior dissolução. Comportamento semelhante foi observado por Lamolha et al. (2012) em estudos com a avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de furosemida 40 mg, onde as amostras de referência apresentaram maior dissolução.

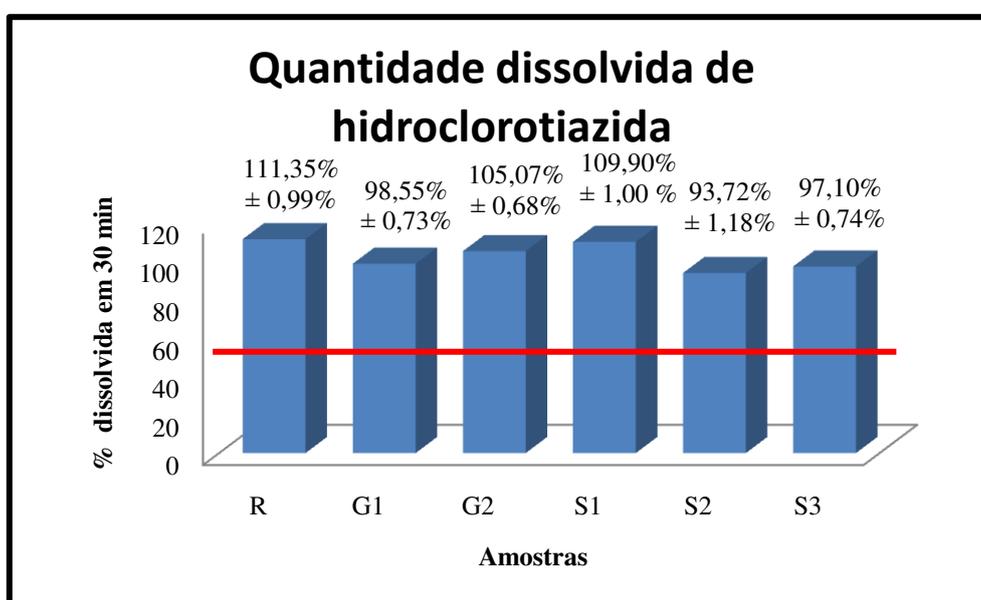


Figura 15: Representação gráfica dos resultados da quantidade dissolvida da hidroclorotiazida em 30 min \pm DPR(%). Fonte: Dados da pesquisa.

5.7 - Doseamento

O teste de doseamento destina-se a avaliação da quantidade de substância ativa presente nos medicamentos. Este serve para assegurar a dose correta da substância ativa ao paciente, evitando subdosagem ou sobredosagem. Com um fármaco potente, tal como a digitoxina, em que a concentração terapêutica e a concentração tóxica são

próximas, ou mesmo sobreponíveis, ultrapassar a dose administrada ao doente não só é indesejável, como perigoso (PEZZINI et al., 2004).

Três fatores podem contribuir diretamente para o aparecimento de problemas nos comprimidos quanto a uniformidade de teor: (1) distribuição não uniforme do fármaco na mistura de pós ou, no granulado, (2) segregação da mistura de pós ou, granulação durante o processo de produção e (3) variação do peso do comprimido (BANKER & ANDERSON, 2001).

Para a determinação da quantidade de fármaco contido em cada comprimido foi necessária a validação do método analítico para doseamento do hidroclorotiazida por meio da espectrofotometria UV 273 nm. Para isso, os ensaios foram realizados em triplicatas para encontrar um valor médio e verificar o DPR(%) das análises (Tabela 7). Logo, a curva padrão foi estabelecida e está descrita na Figura 16.

Tabela 7: Absorbâncias determinadas na obtenção da curva de calibração da hidroclorotiazida através do método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 273 nm. Fonte: Dados da pesquisa.

Concentração (µg/mL)	Absorbância*	Média	DPR (%)**
0,5	0,020	0,0196	2,93
	0,019		
	0,020		
1,0	0,039	0,0396	1,45
	0,040		
	0,040		
2,0	0,084	0,0843	0,68
	0,085		
	0,084		
4,0	0,159	0,1623	1,88
	0,163		
	0,165		
8,0	0,324	0,3303	1,66
	0,334		
	0,333		

*Cada valor se refere à média de três determinações de uma solução. Portanto foram preparadas três soluções para cada ponto da curva.

**Desvio Padrão Relativo

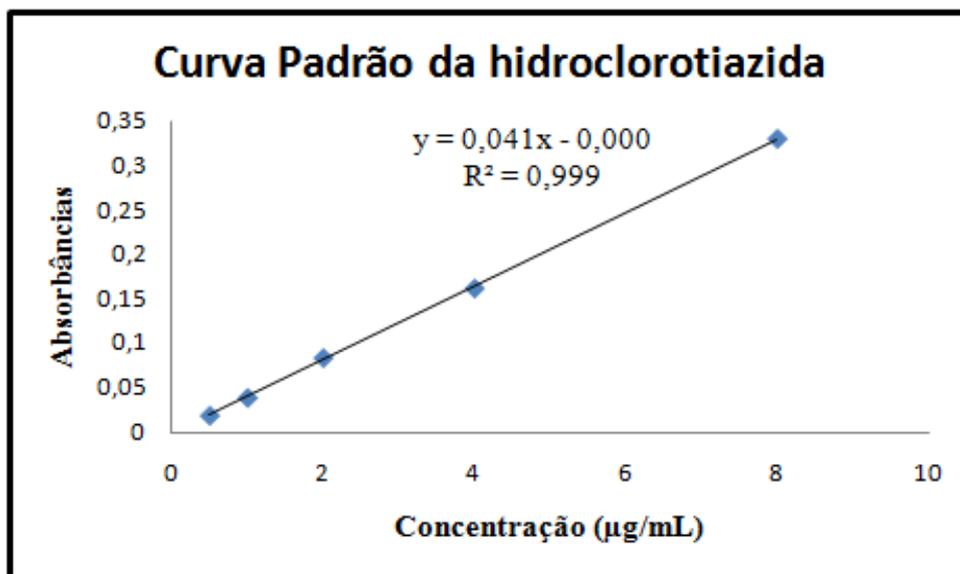


Figura 16: Representação gráfica da curva padrão de hidroclorotiazida obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV a 273 nm. Fonte: Dados da pesquisa.

A análise estatística dos dados por regressão linear (Figura 16) indicou uma relação de linearidade entre as absorbâncias e as concentrações do fármaco de acordo com a equação $y = 0,041x$ e $r^2 = 0,999$. A linha de regressão deve ter um valor adequado de coeficiente de correlação linear, uma vez que, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (r) deve ser 0,99 especificado pela Resolução 899 (BRASIL, 2003).

As seis amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto ao teor, ou seja, o fármaco encontra-se na faixa de especificação preconizada pela Farmacopéia Brasileira (2010) não sendo menor que 93,0% e nem maior que 107,0% da quantidade declarada de hidroclorotiazida. As análises das amostras foram realizadas em triplicatas, cujas médias, variaram de 97,29% a 100,45% e o DPR(%) das análises variou entre 0,68% a 1,46%, indicando boa precisão entre as repetições analíticas para uma mesma amostra (Tabela 8).

Tabela 8: Resultados do Ensaio de Teor dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da

Ensaio de doseamento	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
Teor (%)	99,32	97,29	96,62	100,67	95,95	96,62
	97,97	98,65	97,97	101,35	95,27	97,29
	98,65	98,65	98,65	99,32	97,97	97,97
Média (%)	98,65	98,20	97,75	100,45	96,40	97,29
DPR* (%)	0,68	0,80	1,06	1,03	1,46	0,69
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*Desvio Padrão Relativo

Comportamentos semelhantes foram observados por Marcatto et al. (2005) e Ferreira et al. (2013). Os primeiros analisaram cápsulas de captopril manipuladas em farmácias, enquanto os últimos propuseram um estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos, onde utilizando metodologia adequada encontraram resultados dentro dos padrões para a especificação dos fármacos por eles estudado.

6.8 - Uniformidade de dose unitária

O teste de uniformidade de dose unitária tem por objetivo verificar a uniformidade de dosagem do princípio ativo nos comprimidos e é indispensável no controle de qualidade de medicamentos, pois é a garantia que qualquer unidade do lote fabricado tenha a mesma quantidade de princípio ativo. A Farmacopéia Brasileira (2010) considera as amostras aprovadas na primeira etapa deste teste se o valor de aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades, não for maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação, calculado conforme descrito no texto farmacopêico no ANEXO C), que neste caso é 15. Conforme demonstrado na Tabela 9, todos os medicamentos analisados foram aprovados no primeiro estágio, apresentando valores de aceitação entre 2,4 e 4,93, dentre os quais estão dentro dos valores especificados.

Tabela 9: Resultados do ensaio de uniformidade de dose dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2), similar 1 (S1), similar 2 (S2) e similar 3 (S3). Fonte: Dados da pesquisa.

Uniformidade de dose	Amostras					
	R	G1	G2	S1	S2	S3
Xi*₁ (%)	98,56	97,65	100,82	102,25	96,18	98,00
Xi₂ (%)	99,27	96,79	100,02	100,52	95,17	96,65
Xi₃ (%)	99,44	98,28	94,77	100,67	95,10	96,40
Xi₄ (%)	96,52	100,16	95,23	100,09	94,70	97,43
Xi₅ (%)	99,20	99,92	100,93	99,73	95,95	100,06
Xi₆ (%)	96,98	96,48	95,68	99,59	94,78	98,59
Xi₇ (%)	99,27	97,18	94,77	101,31	96,65	95,82
Xi₈ (%)	97,61	97,73	97,97	102,25	96,65	97,17
Xi₉ (%)	98,85	98,43	98,31	99,73	96,80	95,95
Xi₁₀ (%)	100,53	96,80	101,50	100,59	97,73	96,85
Média (%)	98,62	97,94	98,00	100,75	95,97	97,29
DPR** (%)	1,25	1,3	2,78	0,97	1,05	1,33
VA***	2,4	2,96	2,9	2,4	4,93	3,61
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

* Quantidade dos conteúdos individuais **Desvio Padrão Relativo ***Valor de Aceitação

Com tudo isso, o ensaio de uniformidade de conteúdo indica distribuição homogênea do fármaco na forma farmacêutica, pertinente à posologia eficaz para o efeito diurético. Entretanto, destaca-se a amostra S2, apresentando o maior VA. Uma das possíveis explicações para esse resultado seria a mistura ineficiente dos excipientes ao princípio ativo, ocasionando alterações de conteúdo no mesmo lote, provocando assim elevação no valor de aceitação.

Ferreira et al. (2013) em estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos encontrou resultados semelhantes, onde todas as amostras cumpriram o teste.

6.0 - Conclusão

Os dados obtidos na avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg comercializados nas farmácias do município de Cuité-PB permitiram as seguintes conclusões:

- Na análise das características organolépticas apenas uma amostra similar apresentou rugosidades na superfície dos comprimidos, não interferindo na qualidade do produto;
- Todas as amostras apresentaram-se dentro dos limites de aceitabilidade para os parâmetros físico-químicos de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de dose unitária;
- As amostras avaliadas foram consideradas equivalentes farmacêuticos, nas condições experimentais empregadas;
- Os medicamentos de referência, genéricos e similares de hidroclorotiazida 25 mg comercializados em Cuité-PB, atenderam aos parâmetros de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, apresentando propriedades que os qualificaram como produtos adequados para o consumo.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR. L.V. **Farmacotécnica** – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos. 8.ed.Porto Alegre: Artmed, 2007.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 7 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BARREIRO, E. J. & FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal** – As bases moleculares da ação dos fármacos. 1.ed. Porto Alegre: Artmed Ltda, 2001.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 17, DE 16/04/10 - Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 897 de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 210, de 14 de agosto de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2003f.

BRASIL. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica**. Cadernos de atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. p. 28-29.

BRUM, T. F. et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012;

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

CARVALHO M. C, R. D.; ACCIOLY JR,H.; RAFFIN, F. N. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.3, p. 653-661, 2006.

CAVALCANTE Jr., F. P. G. et al. **Manual Médico Medicamento Genérico**. Editora Lemos: São Paulo – 2002. p.85-89.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; MYCEK, M. J. **Farmacologia Ilustrada**. 2.ed. Editora Artmed: Porto Alegre, 1998. p. 178-187.

DEF. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas** 2003/2004. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2003. 412 p.

DESAI, D. S. et al. Effects of formaldehyde formation on dissolution stability of hydrochlorothiazide bead formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.] v. 107, p. 141-7, 1994.

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

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – parte 2. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FERREIRA, T. F. et al. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Belo Horizonte, v.34, n.1, p. 63-68, 2013;

GENNARO, A. R. et al. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana, S.A. DE C.V, 2006.

GRIM, C. E.; GRIM, C. M. Alterações na Pressão Arterial: Hipertensão e Hipotensão Ortostática. In: PORTH, C. M.; KUNERT, M. P. **Fisiopatologia**. 6.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2004. p. 441-467.

IVAMA, M.A.; HOFMEISTER, M.G.S.; NORONHA, A.B. **Prevenção e combate à falsificação de medicamentos: uma responsabilidade compartilhada**. Brasília, DF: OPAS/ANVISA, 2005. 318 p.

IVES, H. E. Agentes Diuréticos. In: KATZUNG, B. G. (org). **Farmacologia Básica & Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. p. 224-225.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia: básica e clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KNAPPMANN A. L.; MELO E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciência e Saúde Coletiva**, Cascavel, vol. 15, n. 3, 2010.

KÖHLER L. F et al. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Revista Brasileira de Farmácia**, [S.l.], v. 90, n.4, 2009.

LACHMAN, L.; HANNA, S.A.; LIN, K. Controle e garantia de qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, cap. 27, p. 1357-1439.

LACHMAN, H. A.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Calouste Gulbekian, 2001.

LAMOLHA, M. A. et al. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, p. 17-21, 2012.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v.43, n. 3, p.435-436, jul./set. 2007.

LE HIR, A. **Noções de Farmácia Galênica**. 6 ed. São Paulo: Andrei, 1997. p.273-331.

LIMA, A. C. et al. Força de Compressão e Umidade no perfil de dissolução da Hidroclorotiazida. **Acta Farm. Bonaerense**, [S.l.], v.25, n. 1, p. 104-107, 2006.

LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v.89, n.3, 2008.

LUANA, R. L. et al. Eficácia e tolerabilidade da associação bisoprolol/hidroclorotiazida na hipertensão arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S.l.], Out 1998, v.71, n.4, p.601-608.

MAHLE, F. et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 265-71, 2007.

MANO R. **Diuréticos** [Internet]. Disponível em : <<http://www.manuaisdecardiologia.med.br/has/Pag6.htm>> Acesso em: 24 de abr. 2013.

MARCATTO, A. P. et al. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 221-225, 2005.

MARTINDALE. **The Complete Drug Reference**. 32. ed. London: Pharmaceutical Press, p. 680-3, 1999.

MION JR, D.; PIERIN, A.M.G.; GUIMARÃES, A. Tratamento da hipertensão arterial – respostas de médicos brasileiros a um inquérito. **Rev. Assoc. Med.**, [S.l.], Bras. Faculdade de Medicina – USP, 2001 .

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

PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C.; ZÉTOLA, M. Controle de Qualidade na Farmácia Magistral. **Revista Anfarmag**, [S.l.], v. 51, n.1, p. 2-10, 2004;

PINHO, J. J. R. G; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo “*in vitro*” das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Juiz de Fora, v. 37, n. 1, 2001;

PINTO, I. C.G.P. **A relação entre Doença Cardiovascular e seus fatores de risco.** 2008. 119f. Dissertação (Mestrado em Prevenção e Reabilitação Cardiovascular)-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Portugal.

PORTAL DO CORAÇÃO. Responsável Técnico: Dr. Tufi Dippe Jr. CRM 13700-PR. Medicamentos Anti-hipertensivos [Internet]. Disponível em: <<http://portaldocoracao.uol.com.br/resultado.php?id=969>>. Acesso em 08 abr. 2013.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica – I** Volume. 8. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 2011.

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia.** 7.ed. São Paulo: Elsevier, 2011.

ROKEMBACH, C. F. Q. et al. Aplicação da técnica de FMEA na fabricação de comprimidos de hidroclorotiazida em um indústria farmacêutica. XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Curitiba, 2002.

SANTELLLO, J. L.; M. D. JÚNIOR. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão leve e moderada. Estudo multicêntrico brasileiro. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S.l.], Nov 1998, v.71, n.5, p.713-716.

SERAFIM, E. O. P. et al. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 43, n. 1, 2007.

SILVA, P. **Farmacologia** .7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial** [Internet]. São Paulo; SBC; 2006. [citado 2010 mai. 18]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/v_diretrizes_brasileira_hipertensao_arterial_2006.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.** São Paulo, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **Cartilha:** Tratar a Pressão Alta é um ato de fé na vida [Internet] [S. l.: s.n.], [2008]. Não paginado. Disponível em:<<http://www.sbh.org.br/medica/cartilha.asp>>. Acesso em: 15 abr. 2013.

TEIXEIRA, C. S. **Fundamentos Farmacológico-Clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente.** NAF/ENSP/FIOCRUZ/MINISTÉRIO da Saúde. Sonopress: 2002.

THE MERCK INDEX: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13. ed. New Jersey: Merck & Co., p.628 –629, 2001.

VIANA, O.S. et al. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz - terapia anti-HIV. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Florianópolis, v. 42, n.4, p. 505-511, 2006.

WELLS, J. I. **Pharmaceutical Preformulation:** The Physicochemical Properties of Drug Substances, First published. England: Ellis Horwood Limited, 1988.

ZAITUNE, M.P.A. et al. Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Campinas, v.22, n.2, 2006 , p285.

ANEXOS

ANEXO A – Certificado de análise de Hidroclorotiazida.

Análises/Componentes		Especificações	Incerteza de Medição (U)	Resultados das análises
IDENTIFICAÇÃO				
Infravermelho (0)		Positivo		Positivo
SOLUBILIDADE				
Água (0)		Pouco solúvel		Pouco solúvel
Etanol (0)		Levemente solúvel		Levemente solúvel
Acetona (0)		Solúvel		Solúvel
PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS				
Descrição (0)		Pó cristalino branco ou quase branco		Pó cristalino branco
Doseamento (0)		98,0% a 102,0% (em relação à base seca)	1,4%	<u>100,46%</u>
Perda por dessecação (0)		Não mais que 1,00%	0,17%	0,09%
Cinzas sulfatadas (0)		Não mais que 0,1%	0,08%	0,1%
Cloro (0)		Não mais que 100ppm		< 100 ppm
Substâncias relacionadas (0)		Conforme os requerimentos		Conforme os requerimentos
Acidez ou alcalinidade (0)		Não mais que 0,4mL		0,3mL
OBSERVAÇÕES				
- Os resultados presentes neste Certificado de Análise, tem seus valores restritos a este lote.				
- As análises foram realizadas no Laboratório de Controle da Qualidade Galena. Referências: (0) Farmacopéia Britânica, Edição 2010.				
- A incerteza expandida de medição relatada é declarada como a incerteza padrão da medição multiplicada pelo fator de abrangência k. Para o ensaio Água por Karl Fisher K= 2,52; pH K=2,37; Ponto de Fusão K=2,65; Perda por Dessecação K=2,10 para os demais testes do escopo K=2 que para uma distribuição normal corresponde a uma probabilidade de abrangência de aproximadamente 95%. A incerteza padrão de medição foi determinada de acordo com a publicação EA-4/02.				
Resultado: (X) Aprovado		Dt.Início: 22/02/2013 Dt.Término: 22/02/2013		FC = 0,9954
Lúcia Eli Scareli Responsável Técnica CRF-SP: 16148		Renata Timm Gerente de Qualidade CRF-SP: 38.000		Pharma Face Laudó Analítico Análise e Aprovado pelos Farmacêuticos: Dr. Valéria Nascimento - CRF 1743/PG Dr. Igor Barros Lima - CRF 2663/PR Data: 16.05.13

ANEXO B – Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA). Fonte Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

<i>Variável</i>	<i>Definição</i>	<i>Condições</i>	<i>Valores</i>
\bar{X}	Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
x_1, x_2, \dots, x_n	Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada.		
n	Número de unidades testadas		
k	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$, então $k =$ Se $n = 30$, então $k =$	2,4 2,0
s	Desvio padrão da amostra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
M a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então Se $\bar{X} < 98,5\%$, então Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$ $M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$ $M = 101,5\%$ $(VA = \bar{X} - 101,5 + ks)$
M a ser utilizado quando $T > 101,5$ (caso 2)	Valor de referência	Se $98,5 \leq \bar{X} \leq T$, então Se $\bar{X} < 98,5\%$, então Se $\bar{X} > T$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$ $M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$ $M = T$ $(VA = \bar{X} - T + ks)$
Valor de Aceitação (VA)			Fórmula geral: $ M - \bar{X} + ks$ Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos
$L1$	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		$L1 = 15,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
$L2$	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$	$L2 = 25,0$ a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
T	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem.	T é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, T é maior que 100%.	

ANEXO C – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. Fonte Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

<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%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	300 mg ou mais	± 5,0%
	menos que 300 mg	± 10,0%
Supositórios e óvulos	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%

(*) Se o peso médio for de 40 mg ou menos, submeter ao teste de *Uniformidade de doses unitárias* (5.1.6).