



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

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE
FUROSEMIDA 40 mg.

CUITÉ-PB
2013

ÁUREA MARCELA DE SOUZA PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE
FUROSEMIDA 40 mg.**

Monografia apresentada à coordenação de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG/CES como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

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

CUITÉ-PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

P436a Pereira, Áurea Marcela de Souza.

Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de furosemida 40 mg. / Áurea Marcela de Souza Pereira. – Cuité: CES, 2013.

50 fl.

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

Orientadora: Julia Beatriz Pereira de Souza.

1. Hipertensão arterial. 2. Furosemida – comprimido. 3. Furosemida – controle de qualidade. I. Título.

008.331.3

CDU 616.12-

ÁUREA MARCELA DE SOUZA PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE
FUROSEMIDA 40 mg.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 09 de Abril de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Júlia Beatriz Pereira de Souza
(Orientadora UAS/CES/UFCG)

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior
(Examinador UAS/CES/UFCG)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano
(Examinador UAS/CES/UFCG)

Dedico este trabalho a Deus que esteve comigo em todos os momentos. À minha mãe Maria Veronica de Souza, minha maior incentivadora, fonte de inspiração, exemplo, esforço e dedicação, responsável pela minha existência e formação. Dedico a ti esta conquista!

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida por mais essa conquista, por sempre estar presente nas minhas escolhas por me dar forças e conforto nas horas difíceis.

A minha mãe Veronica, muito obrigada pelo apoio, por sempre me incentivar a seguir em frente na conquista dos meus sonhos, por todo o seu cuidado e dedicação me mostrando sempre certeza de que não estou sozinha, pela educação, amor, carinho, por sempre me apoiar e me auxiliar na busca pelos meus sonhos, e pela confiança a mim depositada nesse caminho tão longo. Agradeço a ti tudo o que sou hoje, profissional e moralmente.

Aos meus irmãos Marcelo Júnior e Inácio Neto pelo estímulo, companheirismo, por sempre torcerem por mim e para que meus objetivos fossem concluídos.

Aos meus sobrinhos Iara e Marcelo Neto, especiais e essenciais para minha alegria diária, onde encontro sempre uma força a mais para seguir a diante.

Ao meu namorado Renan Figueiredo, por sempre estar ao meu lado e me dar forças durante essa tão longa caminhada.

A minha família pelo apoio e compreensão. Meus avós Inácio, Áurea e Bernadete que sempre me mostraram com sua simplicidade que a honestidade deve estar sempre presente em nossa vida.

A minha Orientadora Júlia Beatriz pelos ensinamentos, apoio, e disponibilidade para desenvolvimento desse trabalho.

A todos os professores do curso de Bacharelado em Farmácia que com seus ensinamentos e experiências a mim repassados contribuíram para minha formação profissional.

Aos meus colegas de turma, que formaram comigo aqui uma outra família, aliviando muitas vezes a ausência e a solidão de estar longe do meu lar, dividindo alegrias e tristezas nessa etapa tão importante da minha vida, cada um especial pelas suas particularidades, a todos a certeza de uma imensa e sólida amizade.

E a todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para realização desse trabalho.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

A hipertensão arterial representa um problema de saúde comum com sérias consequências se não for tratado de modo efetivo. Há basicamente dois tipos de tratamento para a hipertensão arterial: não medicamentoso, através de mudança no estilo de vida, e o medicamentoso, através de anti-hipertensivos. A furosemida é um fármaco diurético que atua predominantemente no segmento espesso da alça de Henle e é escolha para o tratamento de hipertensão arterial. 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, no entanto as informações divulgadas sobre essa produção ainda deixam dúvidas para o paciente quanto a veracidade dessa qualidade. O presente trabalho teve por objetivo avaliar parâmetros físico-químicos da furosemida 40 mg na forma farmacêutica comprimido de cinco fabricantes diferentes: o produto referência, um genérico e três similares. Foram realizadas análises de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução e doseamento. Os testes foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010. Após realização dos ensaios, analisando os resultados obtidos, observou-se que todas as marcas avaliadas foram aprovadas quanto às especificações de peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução e doseamento, para o teste de dureza o genérico, o referencia e os similares A e C estão em conformidade, já o similar B não está dentro dos padrões, o qual apresentou uma unidade com dureza 29 N, sendo este reprovado para esse teste. As apresentações referência, genérico, similar A e C por aprovação em todas as etapas, mostraram-se medicamentos de boa qualidade, estando dentro dos parâmetros exigidos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, Furosemida, Controle de qualidade, Comprimido, Genérico, Referência, Similar.

ABSTRACT

Hypertension is a common health problem with serious consequences if don't treated effectively. There are basically two types of treatment for hypertension: without drug through changes in lifestyle and medication through antihypertensives. The Furosemide is a diuretic drug that acts predominantly on the thick segment of the loop of Henle, and is choice for treating hypertension. 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, however the information disclosed on this production still leave doubts about the veracity of this quality for the patient. This study aimed to evaluate physico-chemical parameters of furosemide 40 mg of the pharmaceutical tablet form of five different manufacturers: the reference product, one generic and three similar. Analyses of average weight, hardness, friability, disintegration, uniformity of unit dose, dissolution and assay of dosing. The tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition, 2010. After the tests, was observed that all parameters evaluated were achieved as specific weight, friability, disintegration, uniformity of unit dose, dissolution and assay of dosing. For hardness test the generic, the reference, similar A and C are conform, since the similar B isn't within the standards, which presented a unit hardness 29 N, which is to fail this test. Presentations reference, generic, like A and C for approval in all steps, proved be medicines of good quality, being within required parameters.

Keywords: Hypertension, Furosemide, Quality control, Pill Generic, Reference, Similar.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1	Néfron e os locais de ação dos anti-hipertensivos.....	19
Figura 2	Estrutura química da furosemida.....	19
Figura 3	Peso médio da Furosemida 40 mg Genérico.....	33
Figura 4	Peso Médio da Furosemida 40 mg referência.....	33
Figura 5	Peso Médio da Furosemida 40 mg Similar A.....	34
Figura 6	Peso Médio da furosemida 40 mg Similar B.....	34
Figura 7	Peso Médio da furosemida 40 mg Similar C.....	35
Figura 8	Dureza dos comprimidos de furosemida 40 mg: genérico, referência, similar A, similar B e similar C.....	36
Figura 9	Curva de calibração da furosemida 40 mg, em tampão fosfato pH 5,8 ($\lambda= 271$ nm).....	39
Figura 10	Resultados dos ensaios de teor dos comprimidos de furosemida 40 mg: genérico, referência, similar A, similar B e similar C.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios de avaliação da determinação do peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	46
Tabela 2	Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação.....	47
Tabela 3	Resultados dos testes de peso médio aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.....	48
Tabela 4	Resultado do teste de uniformidade de dose unitária aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.....	49
Tabela 5	Resultado dos testes de dissolução aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
mmHg	Milímetro de mercúrio
Na	Sódio
K	Potássio
Cl	Cloro
mg	Miligrama
G	Gramma
DCB	Denominação comum brasileira
DCI	Denominação comum internacional
N	Newton
M	Molar
ml	Mililitro
cm	Centímetro
nm	Nanômetro
$C^{12}H^{11}C^1N^2O^5S$	Furosemida
pH	Potencial hidrogenionico
UV	Ultravioleta
VA	Valor de aceitação
rpm	Rotações por minuto

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
®	Marca registrada
°	Grau Celcius
Λ	Comprimento de onda
\pm	Mais ou menos

SUMÁRIO

1 -	INTRODUÇÃO.....	15
2 -	OBJETIVOS.....	17
2.1 -	Objetivo geral.....	17
2.2 -	Objetivos específicos.....	17
3 -	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 -	Hipertensão arterial.....	18
3.2 -	Furosemida.....	19
3.3 -	Formas farmacêuticas comprimido.....	21
3.4 -	Controle de qualidade.....	22
3.5 -	Medicamento de referência.....	23
3.6 -	Medicamento genérico.....	24
3.7 -	Medicamento similar.....	24
3.8 -	Ensaiois oficiais para comprimidos.....	24
3.8.1 -	Determinação do peso médio.....	24
3.8.2 -	Teste de dureza.....	24
3.8.3 -	Teste de friabilidade.....	25
3.8.4 -	Teste de desintegração.....	25
3.8.5 -	Uniformidade de dose unitária.....	25
3.8.6 -	Teste de dissolução	26
3.8.7 -	Doseamento.....	26
4 -	MATERIAIS.....	27
4.1 -	Amostras.....	27
4.2 -	Equipamentos.....	27
4.3 -	Reagentes.....	27
4.4 -	Vidrarias.....	27
4.5 -	Acessórios.....	28
5 -	METODOLOGIA.....	29
5.1 -	Determinação do peso médio.....	29
5.2 -	Teste de dureza.....	29
5.3 -	Teste de friabilidade.....	29
5.4 -	Teste de desintegração.....	30

5.5 -	Uniformidade de dose unitária.....	30
5.6 -	Teste de dissolução.....	30
5.7 -	Doseamento.....	31
6 -	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
6.1 -	Avaliação do teste de peso médio.....	32
6.2 -	Avaliação do teste de dureza.....	35
6.3 -	Avaliação do teste de friabilidade.....	36
6.4 -	Avaliação do teste de tempo de desintegração.....	37
6.5 -	Avaliação do teste de dose unitária.....	37
6.6 -	Avaliação do teste de dissolução.....	39
6.7 -	Avaliação do teste de doseamento.....	40
7 -	Conclusão.....	42
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO	46

1 - INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 250.000 mortes por ano, e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) participa de quase metade delas. Estudos recentes mostram que, entre os idosos, sua prevalência varia de 52% a 63% o que permite identificar a HAS como um problema de saúde pública, conferindo ao paciente um alto risco cardiovascular. (LONGO, 2011).

Dentre os fármacos mais estudados e que se mostraram benéficos em reduzir eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais maiores estão os diuréticos em baixas doses. Considerando ainda o baixo custo e extensa experiência de emprego do medicamento na hipertensão arterial sistêmica, são recomendados como primeira opção anti-hipertensiva na maioria dos pacientes. (BRASIL, 2006) Entre o arsenal terapêutico para a Hipertensão Arterial Sistêmica os diuréticos são uma das opções terapêuticas, a furosemida que é um diurético de alça parece ser mais efetiva por apresentar ampla curva dose-resposta no tratamento. (DIAS, 2004).

De acordo com dados da Secretaria Municipal da cidade de Cuité-PB, nos meses de Janeiro a Outubro do ano de 2012, o consumo médio mensal desse fármaco foi de 1402 comprimidos, distribuídos gratuitamente pela farmácia básica do município. No mercado existe uma diversidade de comprimidos de furosemida, entre eles medicamentos de referência, genéricos e similares. Para que sejam equivalentes farmacêuticos os comprimidos devem atender a requisitos de biodisponibilidade e bioequivalência, o que é determinante para a intercambialidade de genéricos e referência, já os similares não são intercambiáveis com nenhum dos citados. (LAMOLHA, 2012)

Comprimido é uma das formas farmacêuticas mais utilizadas. Quando se dispõe de uma fórmula adequadamente estruturada e de uma técnica de preparo convenientemente otimizada, pode-se considerar que as formas farmacêuticas obtidas por compactação constituem preparações farmacêuticas de fácil obtenção. Entretanto, antes de atingir estes estágios, os comprimidos impõem as maiores dificuldades relacionadas com a sua formulação e técnica de obtenção. Portanto, é importante o ajuste de formulação e metodologia que os assegurem qualidades que lhes garantam a resposta terapêutica adequada (BUENO, 1998).

Controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeias, essa conformidade é importante para garantir a eficácia terapêutica e prazo de validade de diversas formas farmacêuticas, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 17/2010 estabelece-

se o regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos onde aborda normas de inspeção e requisitos mínimos a serem seguidos para que se garanta a qualidade dos produtos (PEIXOTO, 2005; GIL, 2010)

2 - OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Avaliar e comparar a qualidade de comprimidos de furosemida de diferentes marcas: genéricos, similares e referência, através de testes físico-químicos de controle de qualidade.

2.2 - Objetivos específicos

- Verificar os parâmetros físico-químicos para controle de qualidade de comprimidos: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de dose unitária;
- Investigar as diferenças entre medicamentos genéricos, similares, e medicamentos de referência bem como os testes de ensaios oficiais usados na garantia da qualidade.

3 - REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 -Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é a doença cardiovascular mais comum, e resulta do produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Segundo a IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial deve-se considerar hipertenso em estágio I o paciente o qual sua pressão sistólica persistir acima de 140 mmHg ou sua pressão diastólica persistir acima de 90 mmHg. Nesses casos se não for tratado de modo efetivo, resulta em danos aos vasos sanguíneos renais, cardíacos e cerebrais, acarretando um aumento na incidência de insuficiência renal, coronariopatia, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. (GOODMAN, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, IV DIRETRIZES, 2005; KATZUNG, 2006).

Basicamente, há dois tipos de tratamento para a hipertensão arterial, o tratamento não-medicamentoso baseado na adoção de um estilo saudável de vida (controle de peso, padrão alimentar saudável, redução do consumo de sal, prática regular de exercícios físicos, etc.) e o tratamento medicamentoso através do uso de anti-hipertensivos. São utilizadas tanto medidas não-farmacológicas isoladas como associadas a fármacos anti-hipertensivos, isso depende do grau de risco da patologia. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, V DIRETRIZES 2006; BRASIL, 2006).

Todos os agentes anti-hipertensivos atuam em um ou mais dos quatro locais anatômicos de controle, são eles: resistência (arteríolas), capacitância (vênulas), débito da bomba (coração), volume (rins), produzindo seus efeitos ao interferir nos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Uma classificação útil desses fármacos permite dividi-los de acordo com o principal local que atuam, podendo classifica-los em diuréticos, agentes simpaticoplégicos, vasodilatadores diretos, agentes que bloqueiam a produção ou a ação da angiotensina. (KATZUNG, 2006). Seguindo estes critérios de classificação pode-se exemplificar a furosemida, fármaco da classe dos diuréticos de alça capaz de causar eliminação de 15% - 25% do Na^+ filtrado, este atua sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle inibindo o transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ na membrana luminal, combinando-se com seu sítio de ligação para Cl^- .(RANG E DALE, 2011).Figura 1.

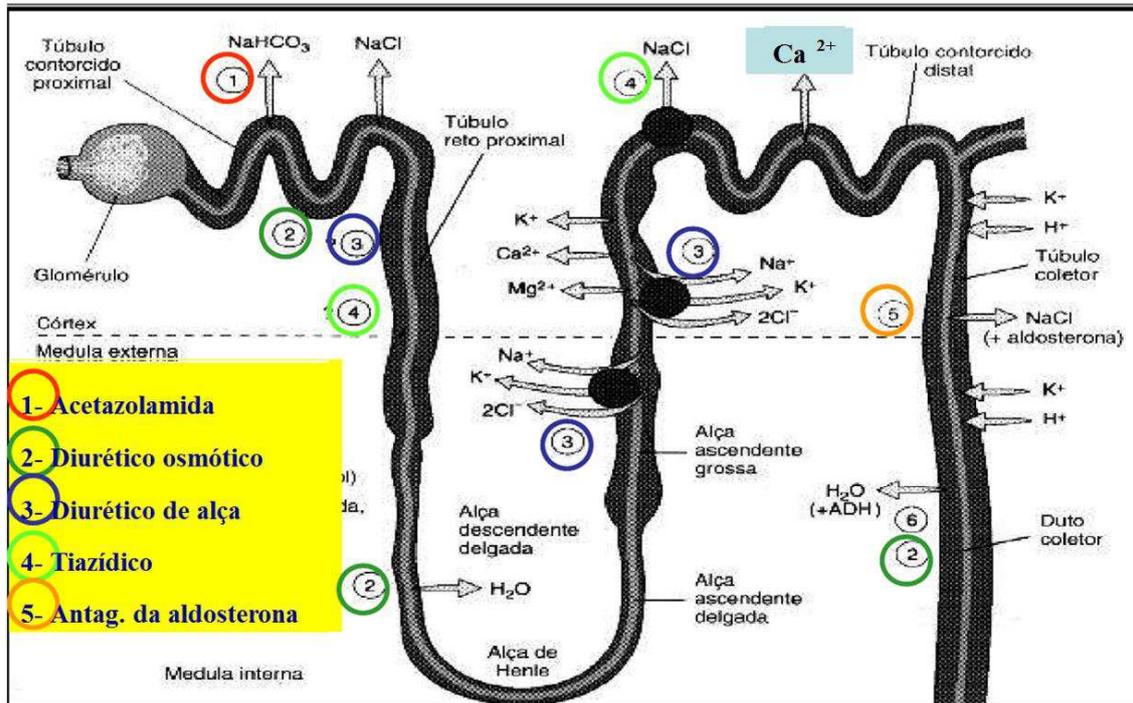


Figura 1: Néfron e locais de ação dos diuréticos. Fonte: <http://dc149.4shared.com/doc/8WFIWVT4/preview.html>

3.2– Furosemida

A furosemida corresponde ao Ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2furanilmetil) amino]-benzóico (Figura 2), (BRASIL, 2010).

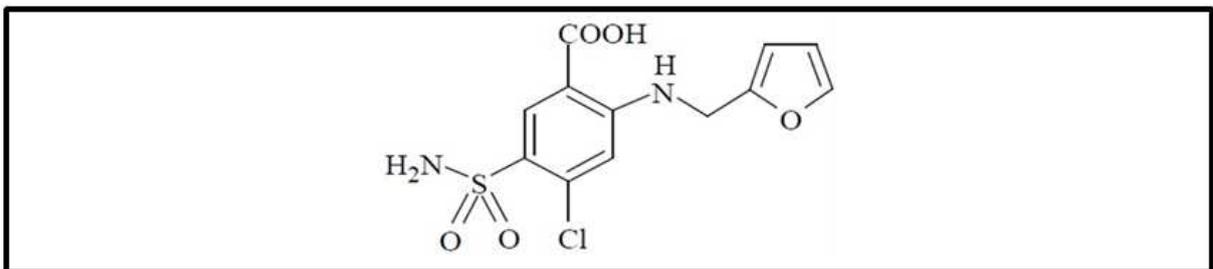


Figura 2: Estrutura química da furosemida. Fonte: BRASIL, 2010.

A Furosemida apresenta como características físico-químicas: pó cristalino de cor branca ou quase branca, inodoro. Solubilidade em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico, e praticamente insolúvel em clorofórmio. Facilmente solúvel em acetona, dimetilformamida e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. (BRASIL, 2010).

No mercado farmacêutico encontram-se diversas marcas de comprimidos de furosemida, com dosagem de 40 mg sendo que o medicamento de referência é o Lasix[®] do laboratório Aventis Pharma.

A furosemida é um diurético que atua predominantemente no segmento espesso da alça de Henle. (SILVA, 2006). Os diuréticos aumentam o fluxo urinário e a excreção de sódio e são utilizados para ajustar o volume e/ou a composição dos líquidos corporais em uma variedade de situações clínicas, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose. (GOODMAN, 2006)

Mecanismo de ação dos diuréticos de alça: Os mecanismos pelos quais os diuréticos baixam a pressão arterial não são precisamente conhecidos, acredita-se que a resposta inicial seja devido a uma redução do volume plasmático com conseqüente diminuição do débito cardíaco. Embora a furosemida cause uma leve inibição da anidrase carbônica no túbulo proximal e o ácido etacrínico tenha algum efeito inibidor da absorção de sódio nesse segmento do néfron, o efeito diurético dessas drogas deve-se basicamente à inibição do transportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^+$, a importância da alça é ainda mais reforçada pelo fato de que as drogas que inibem primariamente a reabsorção proximal de Na^+ e de líquido tem sua resposta natriurética reduzida devido à capacidade do ramo ascendente de aumentar a taxa de reabsorção de Na^+ na presença de aumento da carga tubular do mesmo. Qualquer agente capaz de comprometer acentuadamente a reabsorção ativa no ramo ascendente espesso pode induzir uma perda muito grande de água e Na. Devido a grande capacidade de absorção de NaCl desse segmento e ao fato de a diurese não ser limitada pelo desenvolvimento da acidose, essas constituem os mais eficazes agentes diuréticos disponíveis. (KATZUNG, 2006; CRAIG E STITZEL, 2011; SILVA, 2006).

Efeitos adversos e toxicidade: Devido à perda excessiva de Na^+ e água pode haver um quadro de hipotensão e hipovolemia, a furosemida compete com o ácido úrico pelos sistemas secretores bloqueando a secreção do mesmo causando hiperuricemia podendo precipitar um quadro de gota, pode também apresentar ototoxicidade que se manifesta na forma de zumbido, comprometimento auditivo, surdez, vertigem e sensação de plenitude nas orelhas, hipocalcemia (pela depleção de potássio), hipomagnesemia (pela depleção de magnésio), conseqüência do uso crônico e é mais frequente em pacientes com deficiência dietética de magnésio. Tem também potencial diabético.(KATZUNG, 2006; RANG E DALE, 2011; CHAMPE, 2002; CRAIG E STITZEL, 2011; GOODMAN & GILMAN, 2006),

Interações medicamentosas: Pode ter sua eficácia comprometida pelo uso de outros medicamentos tais como: aminoglicosídeos que causa também ototoxicidade podendo agravar

o quadro, anticoagulantes pelo aumento da atividade anticoagulante, glicosídeos digitálicos pois causam aumento das arritmias induzida pelos digitálicos, AINES por causar uma redução da resposta diurética, probenecida por causar uma resposta diurética acentuada, diuréticos tiazídicos por terem sinergismo da atividade diurética provocando diurese profunda. (GOODMAN & GILMAN, 2006).

Indicações terapêuticas: Os diuréticos são, por seu rápido início de ação, úteis em situações de emergência como edema agudo de pulmão, onde há necessidade de rápida e intensa diurese, indicado em casos de hipercalemia grave, pois aumentam significativamente a excreção urinária de K^+ , usados em hipertensão leve a moderada, já que a diurese e a restrição de sal são frequentemente suficientes para todos os hipertensos, à exceção dos que apresentam hipertensão grave ou complicada (CRAIG E STITZEL, 2011; CHAMPE, 2002; KATZUNG, 2006).

Farmacocinética: Seu início de ação é rápido geralmente dentro de 30 minutos após administração oral e 5 minutos após administração intravenosa. Produzem diurese máxima em cerca de 2 horas, com duração total da ação diurética de aproximadamente 6 a 8 horas. Ligam-se extensamente as proteínas plasmáticas e são eliminados na urina tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular. (KATZUNG, 2006; CRAIG E STITZEL, 2011).

Farmacodinâmica: Inibem o transportador luminal de $Na^+/K^+/2Cl^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle, com isso reduzem a reabsorção de NaCl e também diminuem o potencial positivo na luz que deriva da reciclagem do K^+ , normalmente esse potencial estimula a reabsorção de cátions divalentes na alça, causando assim aumento na excreção de Mg^{2+} e Ca^{2+} . (KATZUNG, 2006).

3.3 - Forma farmacêutica comprimido

Comprimido é uma forma farmacêutica sólida contendo dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não, (BRASIL, 2010) normalmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados (excipientes) que podem sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, massa, 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 e qualidade do produto e assim sua eficácia terapêutica (ANSEL, 2000).

Dos medicamentos destinados à via oral, os comprimidos e cápsulas são utilizados com maior frequência devido à facilidade de manipulação e identificação, ao seu baixo custo e praticidade na administração e à sua maior estabilidade, uma vez que o fármaco encontra-se na forma sólida, o que minimiza sua degradação pela menor quantidade de água existente (ANSEL, 2000). Em comparativo às formas farmacêuticas líquidas, os comprimidos são mais estáveis química e fisicamente, também podem ser produzidos em ampla escala. A principal desvantagem dessa forma farmacêutica está relacionada à biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água ou de baixa taxa de absorção, e irritação local e danos à mucosa gastrointestinal que alguns fármacos podem causar. (AULTON, 2005).

O processo produtivo para a fabricação de comprimidos é complexo e possui muitas variáveis, podendo ocorrer desvios que podem impactar na qualidade do produto (SILVA, 2008), o que requer que o material a comprimir possa ter características físicas e mecânicas específicas, ou seja, capacidade de fluir livremente, coesividade e lubrificação, a maioria das substâncias não possuem todas estas propriedades, sendo necessária a adição de uma série de excipientes, (SOARES, 1999) estes têm importante função de assegurar que a compressão ocorra satisfatoriamente e que os comprimidos obtidos tenham a qualidade especificada. (AULTON, 2005). A integração do setor de produção com o controle de qualidade de medicamentos na indústria exerce papel fundamental na garantia de execução de boas práticas de fabricação para que o fármaco possa alcançar sua forma farmacêutica final, garantindo ao paciente um medicamento de excelente qualidade (GOMES, 2006).

Na formulação a escolha dos excipientes pode influenciar a estabilidade física e a biodisponibilidade, portanto deve-se respeitar a compatibilidade entre os excipientes escolhidos e os fármacos. (GIL, 2010). Os comprimidos devem seguir alguns critérios de qualidade, tais como: conter a concentração correta de fármaco, aparência, peso e dimensões constantes, liberar o fármaco de modo controlado e reprodutível, ser biocompatível (não incluir adjuvantes que possam causar danos ao paciente), possuir resistência mecânica suficiente para resistir à fratura e à erosão no seu manuseio, permanecer estável química, física e microbiologicamente durante sua vida útil, deve ser planejado como um produto de fácil aceitação pelo paciente e ser acondicionado de maneira segura. (AULTON, 2005)

3.4 - Controle de qualidade

A qualidade, segurança e a eficácia dos produtos farmacêuticos são uma preocupação constante dos órgãos sanitários de todos os países, o setor público é responsável pela

definição dos parâmetros de qualidade e pela fiscalização do seu cumprimento, no entanto, é obrigação da indústria farmacêutica o cuidado rigoroso com a qualidade e a segurança dos seus processos e produtos. (GOMES, 2006)

A garantia de qualidade dos comprimidos pode ser caracterizada por uma série de especificações, que incluem o tamanho do diâmetro, a forma, o peso, a dureza, a espessura, tempo de desintegração, e características de dissolução. O diâmetro e a forma dependem da matriz e dos compressores selecionados. (GENNARO, 2000). De acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC 17/2010 estabelece-se o regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos onde aborda normas de inspeção e requisitos mínimos a serem seguidos para que se garanta a qualidade dos produtos.

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopeias. A não-conformação representa um somatório de atribuições para a empresa que podem resultar, além dos prejuízos decorrentes do retrabalho, 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, 2005).

A conformidade com as especificações de qualidade para ensaios de desempenho físico é importante para garantir a eficácia terapêutica e prazo de validade de diversas formas medicamentosas. Assim tempo de desintegração de comprimidos está relacionado com processos de dissolução/absorção, e, portanto, biodisponibilidade, enquanto friabilidade e dureza definirão sua estabilidade física, já o que garante a uniformidade de dosagem e é a granulometria e reologia de matérias-primas (GIL, 2010).

3.5 - Medicamento de referência

É o produto inovador registrado no órgão federal Brasileiro, responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovados, cientificamente, no órgão federal competente, por ocasião do registro (BRASIL, 2010).

3.6 - Medicamento genérico

É o medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com esse intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB (Denominação comum brasileira) ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação comum internacional) (BRASIL, 2010).

3.7 - Medicamento similar

É aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal, responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 2010).

3.8 - Ensaios oficiais para comprimidos:

3.8.1 - Determinação de peso médio

O teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e a formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição). As medições das massas são feitas em balanças de sensibilidade adequada.

3.8.2 - Teste de dureza

Permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos

não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho, o durômetro, que meda a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N).

3.8.3 - Teste de friabilidade

Permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica do friabilômetro. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos.

3.8.4 - Teste de desintegração

Permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação do desintegrador sob condições experimentais descritas. A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável, ou seja, desde que não tenham fragmentos do comprimido.

3.8.5 - 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, esse teste 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 aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. O teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto. A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de massa e Uniformidade de Conteúdo.

3.8.6 - Teste de dissolução

Possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

3.8.7 - Doseamento

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo.

4 - MATERIAS

4.1 - Amostras

Foram utilizados 39 comprimidos de cada marca escolhida, genérico, referência, três similares provenientes de diferentes laboratórios.

4.2 - Equipamentos:

Balança analítica, mod. AY 220, Marte, Minas Gerais – BR;

Durômetro, mod. 298/dgp, Nova Ética, São Paulo – BR;

Friabilômetro, mod. LSF-3001, Logen;

Desintegrador de cápsulas e comprimidos, mod. 300-1, Nova Ética, São Paulo – BR;

Dissolutor, mod. 299-1, Nova Ética, São Paulo – BR;

Espectrofotômetro UV-Vis Biospectro SP-220.

4.3 - Reagentes:

Hidróxido de sódio 0,1 e 0,2 M;

Fosfato de potássio monobásico

Ácido clorídrico 0,1 M.

4.4 - Vidrarias

Grau e pistilo;

Balão volumétrico de 500 ml, 250 ml, 100 ml, 50 ml, 10 ml;

Béquer de 1000 ml, 500 ml;

Funil de vidro;

Bastão de vidro;

Pipeta;

Proveta;

4.5 – Acessórios

Termômetro;

Papel filtro;

Pera;

5 - METODOLOGIA

5.1 - Determinação de peso médio

No estudo que foi realizado com comprimidos não revestidos de furosemida 40 mg, o teste permitiu verificar se as unidades de um mesmo lote apresentaram uniformidade de massa. Para realizá-lo, foi necessário determinar, previamente, a massa média de unidades do lote. Foram medidas as massas, individualmente, 20 comprimidos de cada amostra de furosemida 40 mg, em balança analítica e determinou-se o peso médio, de forma que somou-se a massa de todas as amostras e dividiu pelo total de amostras usadas. Pôde-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 1 da Farmacopéia Brasileira, 5ª edição (ANEXO I) em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. No caso de forma farmacêutica em dose unitária, comprimidos não revestidos de peso médio maior que 80 mg e menor 250 mg, o limite de variação permitido era de $\pm 7,5\%$.

5.2 - Teste de dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos de cada marca de furosemida, eliminando qualquer resíduo da superfície do aparelho durômetro antes de cada determinação no durômetro. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição nenhuma unidade deveria apresentar dureza inferior a 30 N.

5.3 - Teste de friabilidade

O teste foi realizado medindo-se com exatidão a massa de 20 unidades de comprimidos de furosemida de cada marca escolhida, esses foram introduzidos no friabilômetro, ajustando-o para velocidade de 25 rotações por minuto e tempo de teste para 4 minutos, totalizando 100 rotações. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e mediu-se novamente a massa. A diferença entre a massa inicial e a final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. Nenhum comprimido poderia apresentar-se, ao final do teste, quebrado, rachado ou partido. Seriam

considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% da sua massa ou a porcentagem estabelecida na monografia.

5.4 - Teste de desintegração

O teste foi realizado utilizando-se seis comprimidos de cada marca escolhida de furosemida. Colocou-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, em seguida adicionou-se um disco a cada tubo e o desintegrador foi acionado, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos deveriam estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrassem devido à aderência aos discos, repetiria-se o teste com seis outros comprimidos, omitindo os discos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos.

5.5 - Uniformidade de dose unitária

O teste foi realizado medindo-se separadamente as massas de dez comprimidos de cada marca escolhida de furosemida e triturando-os, em seguida transferiu-os, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 ml e adicionou-se hidróxido de sódio 0,1 M, agitando-os, completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou, em seguida filtrou-se e transferiu-se um ml do filtrado para balão volumétrico de 50 ml e completou o volume com o mesmo solvente. Preparou-se uma solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Mediram-se as absorvâncias em 271 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de $C^{12}H^{11}C^1N^2O^5S$ no comprimido, a partir das leituras obtidas.

5.6 - Teste de dissolução

Para o teste foi adicionado à cuba de dissolução do dissolutor de cápsulas e comprimidos o volume de 900 ml de tampão fosfato pH 5,8, mantendo-se a temperatura do meio, com água, a $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$. Colocou-se a amostra de um comprimido de cada marca de furosemida 40 mg por vez escolhida dentro da cuba de dissolução. Iniciou-se imediatamente a agitação, com uma velocidade pré-fixada de 50 rpm. Passados 60 minutos foi retirado uma

alíquota para análise do meio de dissolução. Filtrou-se e diluiu-se a alíquota com tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 271 nm, utilizando-se o mesmo solvente, para ajuste do zero. De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, seria permitida uma tolerância de não menos que 80% da quantidade declarada de $C^{12}H^{11}C^1N^2O^5S$ dissolvida em 30 minutos.

5.7- Doseamento

Para o doseamento de furosemida 40 mg foram medidas as massas e pulverizados 20 unidades de comprimidos de cada uma das marcas escolhidas. Transferiu-se quantidade de pó, equivalente a 0,2 g de furosemida, para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 300 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitou-se por 10 minutos, completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou e filtrou. Diluiu-se 5 ml do filtrado para 250 ml com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizou-se. Em seguida preparou-se uma solução padrão na mesma concentração, utilizando-se o mesmo solvente. Mediram-se as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se o conteúdo de $C^{12}H^{11}C^1N^2O^5S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

6 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliação da qualidade dos comprimidos de furosemida 40 mg, foram realizados testes físico-químicos tais como: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução e doseamento de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 5ª edição.

Para todos os ensaios nos comprimidos de furosemida 40 mg do referência, genérico, Similar A e B houve aprovação no controle de qualidade, ou seja, estão de acordo com as especificações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, já para o Similar C houve aprovação nos testes de peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução e doseamento, sendo reprovado no teste de dureza

6.1 - Avaliação de Peso Médio

Alterações no peso médio acarretam perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento (BIANCHIN, 2012) Dentre os comprimidos analisados observou-se que nenhum deles ficou fora dos limites, indicando que os mesmos foram aprovados na avaliação desse teste, destacando-se o Genérico com massa um pouco maior que os demais analisados e o Similar A com desvio padrão maior que os demais, para ambas diferenças levanta-se a hipótese de diferente pressão nos punções no momento da compressão, porém ainda assim os dois estão dentro dos especificados. Se o peso do comprimido é determinado pela quantidade de pó que ocupa a câmara de compressão, formado pelo punção inferior e a matriz e pela força de compressão dos mesmos, pode-se concluir que todas as marcas avaliadas passaram por um processo de produção adequado, indicando segurança na dose apresentada.

As figuras 3, 4, 5, 6 e 7, representam respectivamente os gráficos resultantes da avaliação do teste de peso médio e comportamento das amostras utilizadas para os comprimidos Genéricos, Referência, Similar A, Similar B e Similar C. Segundo a Farmacopeia Brasileira o limite de variação de peso aceitável para comprimidos com massa entre 80 e 250 mg é de $\pm 7,5\%$ (ANEXO I), os resultados dos testes de avaliação do peso médio podem ser observados na tabela 3 (ANEXO III).

Em testes semelhantes realizados por Bianchin em 2012 através de estudos que avaliaram a qualidade de comprimidos de propranol e enalapril distribuídos pelo sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil foram observados comportamentos

semelhantes onde dentre as sete marcas avaliadas apenas uma apresentou problemas quanto à qualidade do peso médio.

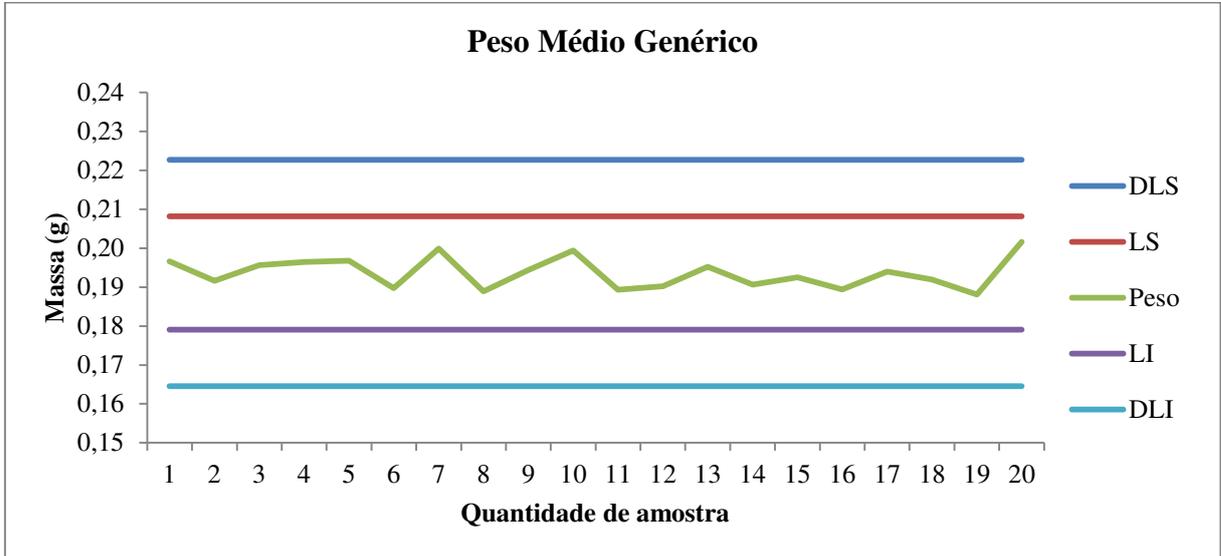


Figura 3 – Resultado do teste de peso médio da Furosemida 40 mg Genérico

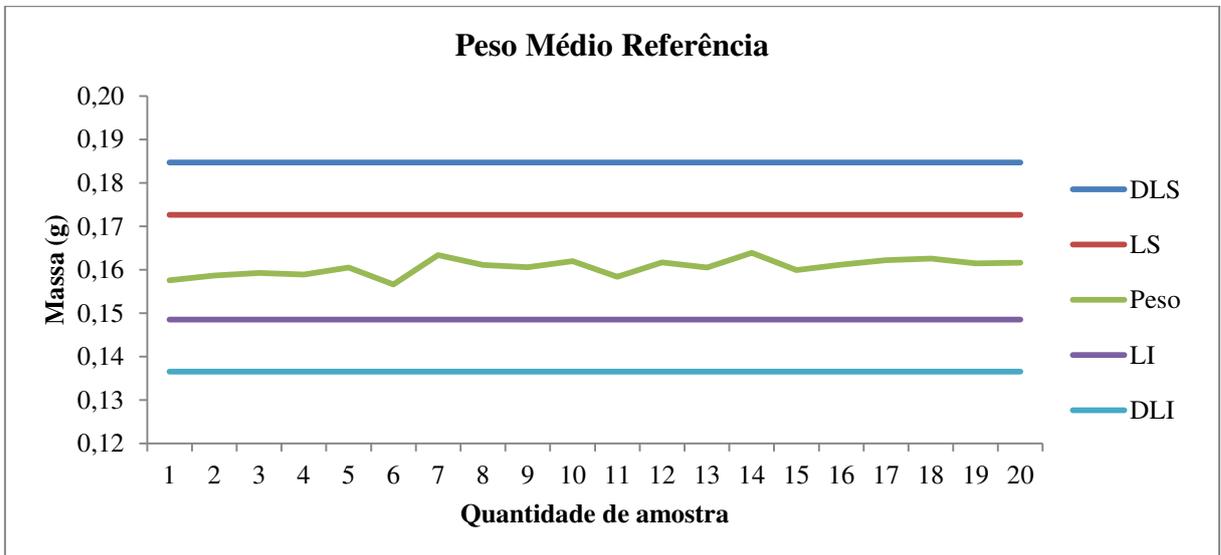


Figura 4 – Resultado do teste de peso médio da Furosemida 40 mg referência

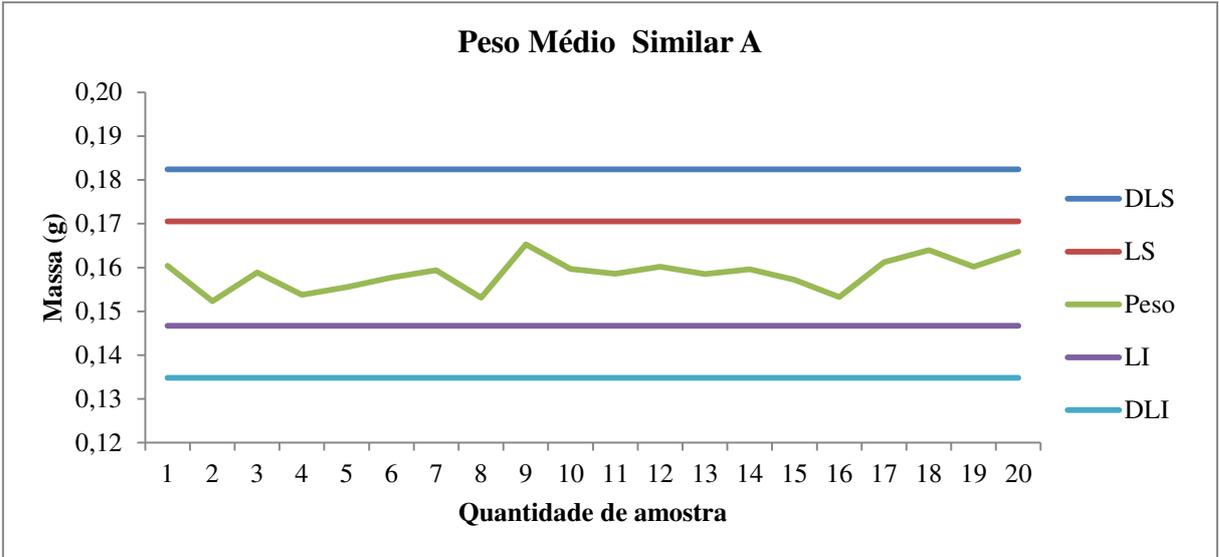


Figura 5 – Resultado do teste de peso médio da Furosemida 40 mg Similar A

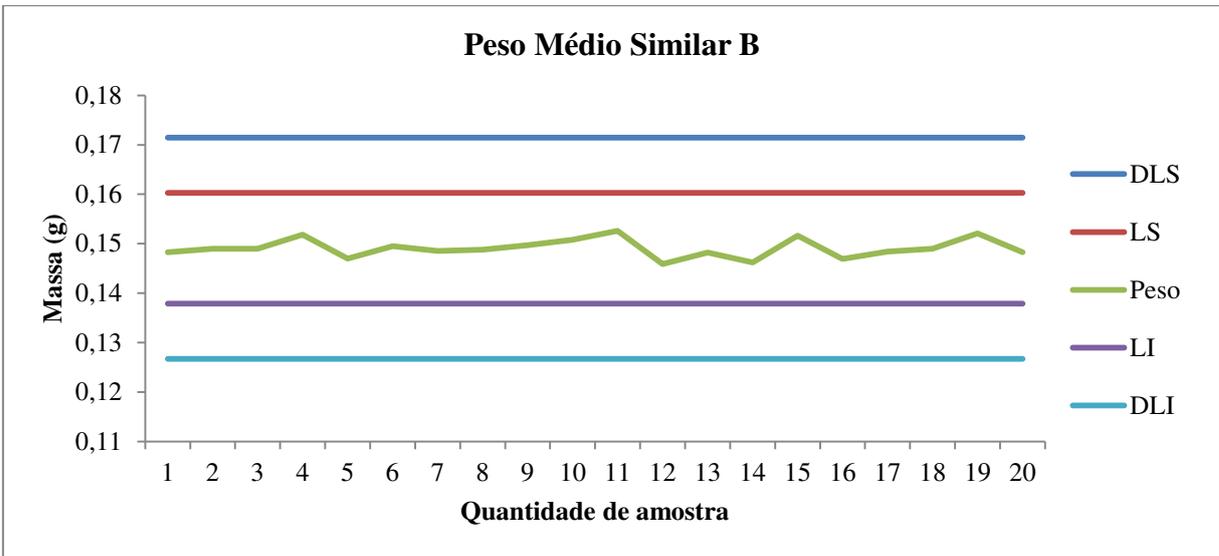


Figura 6 – Resultado do teste de peso médio da furosemida 40 mg Similar B

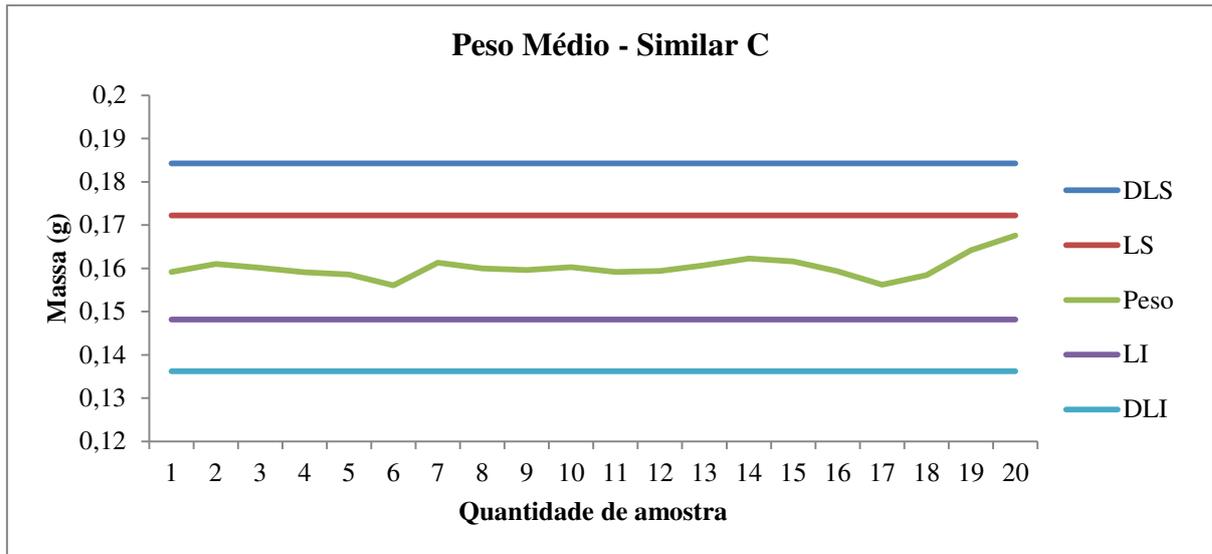


Figura 7 – Resultado do teste de peso médio da furosemida 40 mg Similar C

6.2 - Avaliação da Dureza

Os comprimidos estão sujeitos aos choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Em vista disso, torna-se imprescindível que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma dureza adequada. (PEIXOTO, 2005) De acordo com a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (2010), nenhuma unidade de comprimido submetido ao teste deve apresentar dureza inferior a 30 N.

Na avaliação da resistência dos comprimidos de furosemida 40 mg, que foi determinada em Newton (N), foi especificada a dureza de dez comprimidos de cada marca escolhida. Observou-se que a grande maioria deles fora fraturada com uma força acima de 30 N, o que mostra que os mesmos estão dentro dos padrões especificados, com apenas um dos comprimidos da marca similar B com valor abaixo do especificado, esse apresentou dureza de 29 N, estando, portanto, reprovado nesse teste, como mostra a Figura 8.

Em estudo realizado por Peixoto em 2008 na avaliação de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA, o mesmo obteve resultados quanto ao teste de dureza onde todas as marcas avaliadas foram aprovadas.

Conclui-se então que o similar B foi reprovado nesse teste, já as marcas: genérico, referência, similar A e C foram aprovadas no teste de dureza, mostrando que as mesmas são resistentes o suficiente para suportar choques mecânicos que venham a sofrer desde sua produção até o manuseio pelo paciente.

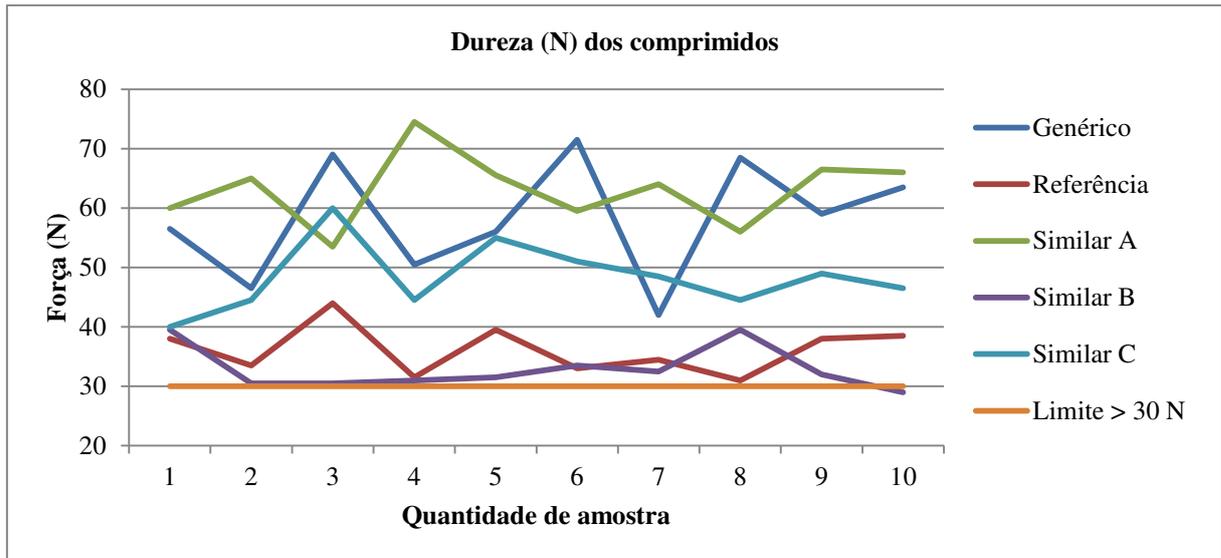


Figura 8 - Dureza dos comprimidos de furosemida 40 mg: genérico, referência, similar A, similar B e similar C

6.3 - Avaliação de Friabilidade

A adequação no parâmetro de friabilidade demonstra a qualidade dos comprimidos no que diz respeito ao uso de excipientes, tamanho de partícula, formulação e compressão, entre outros fatores da produção. Isso garante também que os comprimidos cheguem íntegros ao consumidor evitando perda de massa dos mesmos e conseqüentemente de fármaco. (JUNG, 2008).

Nesse teste houve uma perda de massa para os comprimidos de furosemida 40 mg de 0,49% (Genérico), 0,33% (Referência), 0,44% (Similar A), 1,32% (Similar B) e 0,41% (Similar C), chama-se atenção para a friabilidade do Similar B ser um pouco maior que as demais, levantando a hipótese de esta estar relacionada com a dureza visto que o mesmo apresentou dureza baixa e foi reprovado nesse teste, porém pode-se destacar também o Referência que apresentou dureza baixa e também baixa friabilidade, levantando-se a hipótese do uso de excipientes adequados que lhes conferem esse comportamento.

Conforme metodologia, o valor máximo aceitável de perda no peso especificado pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (2010), é de 1,5%, onde nenhuma unidade pode-se apresentar rachada ou partida. Todos as marcas de comprimidos avaliados no teste foram aprovados apresentando-se dentro dos especificados.

Lamolha em 2012 em estudos com a avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de furosemida 40 mg também encontrou resultados muito próximos entre as marcas por ele avaliadas, observando que todos eles foram aprovados no referido teste.

6.4 - Avaliação do tempo de desintegração

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

No referido teste dos comprimidos analisados observou-se que o genérico desintegrou-se em 1,33 minutos, o referênciada e o similar B em 0,17 minutos, o similar A em 13 minutos, e o similar C desintegrou-se em 0,98 minutos.

Avaliados os resultados pode-se observar que todos os comprimidos desintegraram dentro do tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), que estabelece como critério geral para comprimidos não revestidos que o tempo limite para a desintegração é de 30 minutos. Pode-se destacar a desintegração dos medicamentos de referência e similar B que ocorreu em um tempo bem curto, levantando-se a hipótese de correlação com a dureza, já que apresentaram menores durezas, mas que não necessariamente o fariam desintegrar em intervalo de tempo tão curto daí levanta-se a hipótese do uso de excipientes tais como os superdesagregantes os quais conferem ao comprimido propriedade de rápida desintegração, já que o genérico e similares A, e C tiveram durezas mais altas e relativamente parecidas entre si e tiveram tempos de desintegração distintos, em especial o Similar A com esse valor bem superior aos demais, a partir desses dados pode-se suspeitar que o mesmo usou na produção um excipiente do tipo desagregante e não um superdesagregante, embora esses valores não repercutam na absorção dos mesmos já que estão todos dentro do tempo especificado é importante o destaque.

Conclui-se assim que todas as marcas de comprimidos avaliadas foram aprovadas nesse teste, garantindo que as mesmas liberam seu princípio ativo no tempo adequado para que fiquem disponíveis para absorção e assim exerçam sua ação farmacológica.

6.5 - Avaliação da Uniformidade de dose unitária

O teste de uniformidade de dose unitária tem como objetivo verificar a uniformidade de dosagem do princípio ativo nos comprimidos que, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), deve respeitar a seguinte especificação: valor de aceitação (VA) máximo para

as 10 unidades avaliadas é igual a 15,0 (L1), calculado conforme descrito no texto farmacopeico, descrito na tabela 2 (ANEXO II). Como os valores de aceitação calculados encontram-se abaixo de 15 os mesmos foram aprovados no teste em primeiro estágio, cumprindo assim as especificações . Os resultados obtidos da análise podem ser observados na tabela 4 (ANEXO IV).

Vaz em 2011 na análise da avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG encontrou resultados semelhantes, onde os valores de aceitação por ele calculados obtiveram resultados inferiores a 4,5.

6.6 - Avaliação do teste de Dissolução

De acordo com Peixoto et al (2005) a dissolução dos comprimidos está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Em vista disso, é imprescindível que o comprimido desintegre no tempo adequado a fim de que libere uma determinada porcentagem de princípio ativo para o meio de dissolução e o mesmo torne-se disponível para absorção e consequente ação farmacológica.

A curva de calibração utilizada para determinação das dissoluções avaliadas está representada na Figura 9. Possui um coeficiente de correlação (r) superior a 0,99, o que demonstra que o método é linear no intervalo de 1 a 8 µg/ ml.

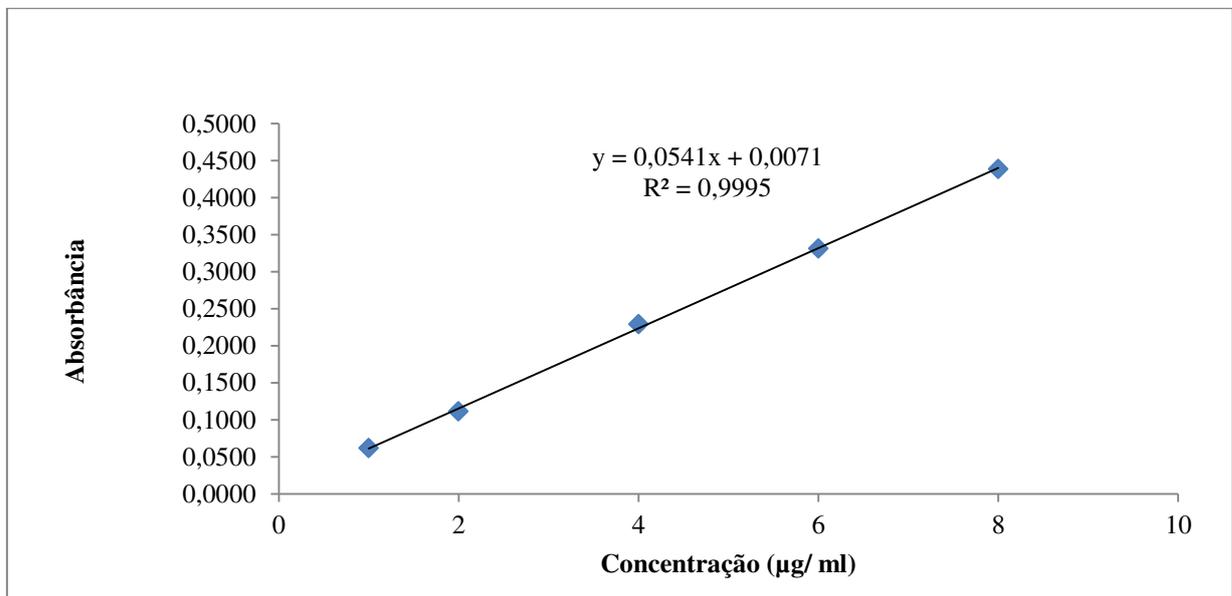


Figura 9 - Curva de calibração da furosemida 40 mg, em tampão fosfato pH 5,8 ($\lambda = 271$ nm)

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) não menos que 80 % de quantidade declarada de furosemida se dissolvem em 30 minutos. Na tabela 5 (ANEXO V) podem-se observar os resultados obtidos ao final da realização do teste, bem como a semelhança entre os valores encontrados para o referênciada e os demais, destacando-se a maior proximidade entre o referênciada e o similar A do que mesmo com o genérico. Para que sejam intercambiáveis os genéricos e similares devem ter dissolução semelhantes, já que esse é o teste o qual dá ideia da biodisponibilidade dos mesmos, o que pode-se mostrar com isso é que mesmo que não se exija para os similares essa semelhança as marcas avaliadas também apresentaram essa especificação, a qual dá ideia de produção e uso de excipientes adequados.

Conclui-se então que todas as marcas avaliadas foram aprovadas no teste, garantindo a disponibilidade do fármaco em concentração adequada no organismo para que seja absorvido.

Resultados positivos foram encontrados em trabalho realizado por Zarbielli em 2007 em estudos que avaliaram o controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS), onde todas as amostras avaliadas com metodologia semelhante encontraram dissolução dentro dos especificados.

6.7 - Avaliação do teste de Doseamento

Segundo Bianchin em 2012 a concentração de princípio ativo abaixo da declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento, e uma concentração acima da declarada pode resultar em intoxicação, representando riscos à saúde do paciente

De acordo com Lamolha et.al, (2012) as especificações do valor de fármaco rotulado são de no mínimo 90% e no máximo 110% , assim como Pugens em 2008 em estudo que avaliava o controle de qualidade de captopril utilizando metodologia adequada encontrou resultados dentro dos padrões para a especificação do fármaco por ele estudado, o então estudo realizado apresentou resultados positivos com valores para o genérico de 96,91 %, para o referência de 96,98 %, para o similar A de 105,77 %, para o similar B de 102,21 %, e para o similar C de 96,69 %. Sendo assim todas as marcas avaliadas estão dentro do especificado. Os resultados obtidos estão descritos na Figura 10.

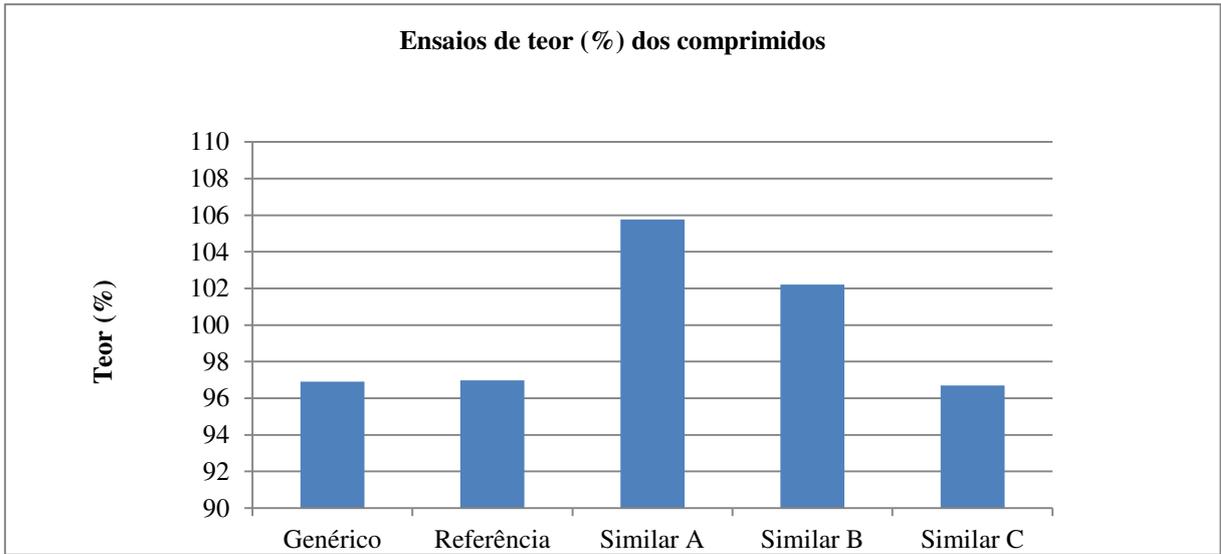


Figura 10 - Resultados dos ensaios de teor dos comprimidos de furosemida 40 mg: genérico, referência, similar A, similar B e similar C.

7 - CONCLUSÃO

Os dados obtidos permitiram observar que:

- Todas as marcas avaliadas foram aprovadas quanto às especificações de peso médio, friabilidade, desintegração, dissolução e doseamento, com resultados bastante semelhantes;
- O genérico, o referência, os similares A e C atendem as especificações de dureza, já o similar B não atendeu as mesmas especificações;
- Destaca-se a semelhança entre os resultados do teste de dissolução para os diferentes medicamentos. De fato, medicamentos de referência e o genérico devem ter dissoluções semelhantes, mas não necessariamente o similar.
- Pode-se observar que o medicamento genérico é intercambiável com o de referência quanto á qualidade apresentando semelhanças qualitativa e quantitativa.

REFERÊNCIAS

ANSEL H. C.; POPOVICH N. G.; ALEN JR L. V.; **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

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

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

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Parte 1. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Parte 2. Brasília: Anvisa, 2010.

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.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

BUENO, *et. al.*, In. Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas**. v. 39, n.3, p.289-297, 1998.

CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A.; MYCEK, M.J. **Farmacologia ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

CUITÉ, Secretaria Municipal de Saúde. **Medicamentos consumidos na rede pública de saúde**. Cuité, PB. 2012.

DIAS, I.L.T., et. al.; Metodologias analíticas para a determinação da furosemida. **Lecta**. V.22, n.1/2, p.19-26, 2004.

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.

GOMES, M. J. V. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar**. 1 ed. São Paulo: Ateneu; 2006.

JUNG, M. R. **Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de Hidroclorotiazida 50 mg**. Trabalho de conclusão de curso. Centro Universitário Feevale Instituto de Ciência da Saúde Curso de Ciências Farmacêuticas, Novo Hamburgo, 2008.

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

LAMOLHA, et. al.; Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. **Revista Brasileira de Farmácia**. P. 17-21, 2012.

LIMA, B. V.; VILELA, A. F.; ANDRADE, C. E. O. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo – MG. **Farmácia & Ciência**, v.2, p.01-09, 2011;

LONGO, M. A. T.; MARTELLI, A.; ZIMMERMAN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**. p. 271-284, 2011.

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

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

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 355.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

SILVA, R. C. F. Problemas na fabricação de comprimidos-causas e soluções. **Revista Fârmacos & Medicamentos**, 2008.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P, R. Física da Compressão. **Caderno de farmácia**, v.15, n. 2, p 65-79, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. São Paulo, 2005.

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

Disponível em: <<http://dc149.4shared.com/doc/8WFIWVT4/preview.html>>, acesso em 18/03/2013;

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**, v. 19, n. ½, p.17-23, 2007.

ANEXO I

Tabela 1: Critérios de avaliação da determinação do peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária. Fonte: Farmacopeia 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 300 mg ou mais	± 7,5% ± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0 %
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

ANEXO II

Tabela 2: Termos e expressões para o cálculo do Valor de Aceitação (VA). Fonte: Farmacopeia brasileira, 5ª edição.

Variável	Definição	Condições	Valores
\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		$\left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
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	$M = \bar{X}$ ($VA = kx$) $M = 98,5\%$ ($VA = 98,5 - \bar{X} + kx$) $M = 101,5\%$ ($VA = \bar{X} - 101,5 + kx$)
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	$M = \bar{X}$ ($VA = kx$) $M = 98,5\%$ ($VA = 98,5 - \bar{X} + kx$) $M = T$ ($VA = \bar{X} - T + kx$)
Valor de Aceitação (VA)			Fórmula geral: $ M - \bar{X} + kx$ 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 III

Tabela 3: Resultado dos testes de peso médio aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.

Peso médio (g)					
	Genérico	Referência	Similar A	Similar B	Similar C
X(g)	0,1936	0,1606	0,1586	0,1491	0,1602
DPR (%)	2,06	1,25	2,52	1,34	1,87
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

X= média; DPR= Desvio padrão relativo.

ANEXO IV

Tabela 4: Resultado do teste de uniformidade de dose unitária aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.

Uniformidade de conteúdo					
	Genérico	Referência	Similar A	Similar B	Similar C
X(%)	97,39	96,55	105,12	102,31	96,29
DPR (%)	1,94	1,28	2,53	0,89	0,91
Valor de aceitação	5	2,98	6,38	2,21	2,11
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

X= média; DPR= Desvio padrão relativo.

ANEXO IV

Tabela 5: Resultado do teste de dissolução aplicados a comprimidos de furosemida 40 mg.

Dissolução					
	Genérico	Referência	Similar A	Similar B	Similar C
X(%)	82,86	87,45	83,4	93,39	91,77
DPR (%)	2,87	0,47	1,45	1,75	2,82
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

X= média; DPR= Desvio padrão relativo.