

---

**CONTROLE DE QUALIDADE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVO DE  
COMPRIMIDOS CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA**

**CONTROL QUALITY AND PROFILE OF DISSOLUTION COMPARISON OF  
TABLETS CONTAINING HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Ana Paula Novelli<sup>1</sup>  
Carolina Saori Yamashita<sup>1</sup>  
Daniel de Paula Martins Junior<sup>1</sup>  
Danieli de Fatima Sibioni<sup>1</sup>  
Gabriela Fonseca R. Leonel Caetano<sup>1</sup>  
Gabriele Inacio de Oliveira<sup>1</sup>  
Isabela Bueno Goncalves Ferraz<sup>1</sup>  
Isabela Simoes Oliveira<sup>1</sup>  
Jean Lucca Myamoto Araujo<sup>1</sup>  
Juliana Dias Sepulveda<sup>1</sup>  
Leticia de Carvalho<sup>1</sup>  
Mayra Bocchi<sup>1</sup>  
Nathane Stuani Taketa<sup>1</sup>  
Rhye Lessa Ishikawa<sup>1</sup>  
Vinicius de Melo Milani<sup>1</sup>  
Wellintom Ricardo Yuki Yokoyama<sup>1</sup>  
Marcela Maria Baracat<sup>2</sup>  
Renata Micheli Martinez<sup>2\*</sup>

25

**RESUMO**

A hidroclorotiazida é um fármaco utilizado para o tratamento da elevação sustentada da pressão dos vasos sanguíneos, sendo indicado para a diminuição de edemas e insuficiência cardíaca congestiva. De acordo com o órgão regulamentador no Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), antes que os medicamentos sejam liberados para uso, a indústria farmacêutica deve atender às especificações de qualidade dos medicamentos, porém, o consumo de medicamentos falsificados, contrabandeados ou sem registro vem crescendo no Brasil. Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade e realizar estudo de perfil de dissolução comparativo entre comprimidos contendo hidroclorotiazida 25 mg, referência, genérico e similar, estes dois obtidos no Sistema Único de Saúde de Londrina, uma vez que é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Os resultados dos testes de peso médio, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de doses unitárias e teste de dissolução indicaram que as indústrias cumprem com a qualidade destes produtos disponibilizados no mercado. Com relação ao perfil de dissolução, o qual visa avaliar o fator de semelhança F2, o medicamento similar não apresentou um perfil semelhante quando comparado ao medicamento referência. Todavia, para garantir a bioequivalência dos

---

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina - UEL.

<sup>2</sup> Docentes do Curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina - UEL.

\* E-mail para correspondência: renatamimartinez@gmail.com

medicamentos testados, é necessária a realização da próxima etapa, os ensaios *in vivo*. Por fim, destaca-se a importância e necessidade do monitoramento constante da qualidade dos medicamentos comercializados por meio de estudos comparativos, para garantir a manutenção das especificações e a equivalência terapêutica.

**Palavras-chaves:** Controle de qualidade. Dissolução. Equivalência farmacêutica. Hidroclorotiazida.

### ABSTRACT

Hydrochlorothiazide is a drug used for the treatment of the elevation sustained pressure of the blood vessels, being indicated for the reduction of edema and congestive heart failure. According to the regulatory agency in Brazil, the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA), before the medicines are released for use, the pharmaceutical industry must meet the quality specifications of medicines, however the consumption of counterfeit medicines, smuggled or without registration is growing in Brazil. In this context, the objective of this work was to evaluate the quality, and make the study of the profile of the dissolution comparison of tablets containing hydrochlorothiazide 25 mg reference, generic and similar, these two obtained in the Single Health System of Londrina, because that is one of the drugs most commonly used in the treatment of hypertension. The results of the of average weight, hardness, friability, dosing, uniformity dose and test dissolution indicated that the industries comply with the quality these products are available in the market. With respect to the profile of dissolution, which aims to evaluated the factor of similarity F2, the similar medication not presented a profile similar when compared to the reference. However, to ensure the bioequivalence of the drugs tested, it is necessary to carry out the next step, the *in vivo* tests. Finally, we highlight the importance and necessity of constant monitoring of the quality of drugs marketed through comparative studies, to ensure the maintenance of the specifications and the equivalence therapy.

26

**Key words:** Quality control. Dissolution. Equivalence pharmaceutical. Hydrochlorothiazide

## 1 INTRODUÇÃO

A hidroclorotiazida é um fármaco da classe terapêutica dos diuréticos tiazídicos e tem como principal indicação o tratamento da hipertensão arterial podendo, também, ser utilizado para tratamento de edemas. Apresenta uma estabilidade média de 3 a 5 anos dependendo da sua embalagem e modo de fabricação (PUBCHEM, 2018).

A hipertensão arterial foi definida pela OMS, em 1978, como uma doença crônica, caracterizada pela elevação da pressão arterial sistólica e/ou diastólica, sendo esta sustentada. Dentre os dois tipos existentes, a de maior prevalência é a primária, sendo a causa orgânica desta desconhecida (OPAS, 2016). A hipertensão no Brasil, segundo o IBGE na Pesquisa

Nacional de Saúde (PNS), já atingia 21,4% de brasileiros em 2013. A pesquisa traz os dados em relação a características sociodemográficas que relatava que as mulheres lideravam os casos de hipertensão com 24,2%; enquanto os homens representavam somente 18,3% (IBGE, 2014).

Comprimidos de hidroclorotiazida de 25 mg fazem parte dos medicamentos ofertados de maneira contínua pela rede básica de saúde, a fim de auxiliar no tratamento à hipertensão arterial (BRASIL, 2002). São comercializados em três especialidades farmacêuticas diferentes: medicamentos referência, similares e genéricos. O medicamento de referência da hidroclorotiazida (Clorana) é o produto inovador, cuja biodisponibilidade foi determinada durante seu desenvolvimento onde a eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa por meio de ensaios clínicos antes da obtenção do registro para comercialização. O fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica com objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação. Sua principal função é servir de parâmetros para registros dos posteriores medicamentos similares e genéricos, quando sua patente expirar (LISTA DE MEDICAMENTOS EQUIVALENTES, 2018).

27

Os genéricos são medicamentos que apresentam o mesmo insumo farmacêutico ativo na mesma dose, forma farmacêutica e via de administração se comparado a um medicamento de referência podendo assim ser substituído. Portanto, a formulação e o processo de fabricação não precisam ser idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por diferentes fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos. São produzidos após a expiração ou renúncia da proteção da patente ou de outros direitos de exclusividade e não possuem marca, devendo custar, por lei, 35% menos que os de referência (ANVISA, 2018).

Já os medicamentos similares possuem o mesmo princípio ativo, na mesma forma farmacêutica e via de administração dos medicamentos de referência e também são aprovados nos testes de qualidade da Anvisa. Porém, se diferem em alguns aspectos como: prazo de validade do medicamento, embalagem, rotulagem, no tamanho, formato do produto, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (ANVISA, 2018).

Um medicamento pode ser considerado intercambiável quando se comprova a segurança de substituir um medicamento referência por um genérico ou similar, através testes de equivalência terapêutica, sendo tanto a comparação *in vitro* por estudos de equivalência farmacêutica, quanto *in vivo* por estudos de bioequivalência apresentados ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária (CRF-RS, 2016).

Os Equivalentes Farmacêuticos são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração, mesma substância ativa na mesma dosagem e devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira. Podem apresentar diferenças nos excipientes ou no processo de produção levando a possíveis diferenças no desempenho do produto interferindo assim em sua bioequivalência (STORPIRTIS, 2004).

O perfil de dissolução comparativo é utilizado para avaliar o comportamento de diferentes medicamentos, antes de submetê-los a ensaios de bioequivalência. Esses estudos quando associados a realização das Boas Práticas de Fabricação e do controle de qualidade, oferecem bases técnicas e científicas para a intercambialidade entre o medicamento teste e o referência (VALENTE *et al.*, 2013).

28

A comparação das diversas especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado é de suma importância e serve como base tanto para os profissionais de saúde, quanto para a população de um modo geral, que necessita também de informações aprofundadas e confiáveis a respeito das alternativas e possibilidades terapêuticas disponíveis para o tratamento de suas doenças. Diante desse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar amostras de três diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos de hidroclorotiazida de 25 mg quanto as especificações estabelecidas na monografia do medicamento e realizar estudo de perfil de dissolução comparativo.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

**Material:** A hidroclorotiazida utilizada como padrão (Substância química de referência – SQR) foi fornecida pela Sandoz Brasil Indústria Farmacêutica (Cambé, Paraná, Brasil). Foram analisadas três diferentes especialidades farmacêuticas de comprimidos contendo 25mg de hidroclorotiazida, o medicamento referência, um genérico e um similar. O genérico e o similar foram obtidos no Sistema Único de Saúde de Londrina. Cada amostra foi

composta de exemplares do mesmo lote. Nos ensaios, foram utilizados os reagentes: ácido clorídrico (Synth) e hidróxido de sódio (Dinâmica).

**Equipamentos:** Foram utilizados ultrassonicador Ultra Cleaner 1400 (Unique®, Indaiatuba, SP, Brasil), espectrofotômetro UV-VIS UV-1800 (Shimadzu Corporation®, Kyoto, Japão), dissolutor DT6 (Erweka®, Heusenstamm, Alemanha), friabilômetro TA-200 (ERWEKA®, Heusenstamm, Alemanha), durômetro TBH 125 (Erweka®, Heusenstamm, Alemanha) e balança analítica Mettler 200 (Marshall®, New Hampshire, EUA).

Os comprimidos de hidroclorotiazida foram analisados segundo os ensaios preconizados na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) e descritos a seguir:

**Determinação de peso médio:** Vinte comprimidos de cada amostra, foram pesados individualmente e aleatoriamente, em balança analítica. Com os valores obtidos, foram calculados o peso médio e o coeficiente de variação ou Desvio Padrão Relativo (DPR %) das médias (BRASIL, 2010).

**Teste de dureza:** Dez comprimidos foram submetidos ao durômetro, e a força requerida para ruptura radial dos comprimidos foi medida em Newton (N). O resultado foi expresso pela média dos valores obtidos e DPR % (BRASIL, 2010).

**Teste de friabilidade:** Foram pesados inicialmente vinte comprimidos de cada amostra, em seguida foram colocados em um friabilômetro, com uma rotação de 25 rpm durante 4 minutos (totalizando 100 rpm). Após o tempo determinado, foi eliminado resíduo de pó sobre os comprimidos, e estes foram pesados novamente (BRASIL, 2010). A porcentagem de perda de massa foi calculada segundo a equação:

$$\text{Friabilidade} = \frac{(\text{Peso final} - \text{Peso inicial})}{(\text{Peso inicial})} \times 100$$

**Teste de doseamento:** Vinte comprimidos de cada uma das apresentações foram pesados e pulverizados. Uma quantidade de pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida foi transferida para balão volumétrico de 100 mL e dissolvida com 50 mL de NaOH 0,1 M, com auxílio de banho de ultrassom, por 20 minutos. O volume foi completado com o mesmo solvente, e filtrado. Foram transferidos 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, e o volume completado com NaOH 0,1 M. As absorbâncias das soluções correspondentes às amostras e hidroclorotiazida SQR preparada na mesma concentração foram verificadas em

273 nm, utilizando NaOH 0,1 M para ajuste do zero (BRASIL, 2010). Os experimentos foram realizados em triplicata, sendo os resultados expressos como média (DPR, %).

**Teste de uniformidade de dose unitária:** Foi determinada pelo método de uniformidade de conteúdo (BRASIL, 2010). Foram pesados, exatamente e individualmente, 10 comprimidos. Utilizando-se da mesma metodologia do doseamento, a quantidade de hidroclorotiazida foi determinada em cada unidade e expressos os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Os teores individuais estimados ( $x_i$ ) foram calculadas segundo a equação:

$$x_i = \frac{(AbsA \times PPd \times PMA)}{(AbsPd \times PA \times DT)} \times 100$$

Onde: AbsA, indica o valor de absorbância da amostra; PPd, é a massa pesada exata do padrão; PMA é o peso médio da amostra; AbsPd, é a absorbância do padrão; PA, a massa exata de cada comprimido e DT a dose declarada no rótulo dos medicamentos.

**Teste de dissolução:** Foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra. Os comprimidos foram colocados aleatória e separadamente em cubas do dissolutor, contendo como meio de dissolução 900 mL de HCl 0,1M a 37°C. Como aparato de dissolução foi utilizado cestas (aparato I), ajustadas a 100 rpm por 30 minutos. Após o tempo determinado, foi retirada uma alíquota de cada cuba e filtrada. Do filtrado, 10 mL foi diluído em um balão de 25 mL com HCl 0,1M (concentração de 0,001%, p/v). As absorbâncias das amostras foram medidas em 272 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. As quantidades de hidroclorotiazida dissolvidas no meio foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e hidroclorotiazida SQR na mesma concentração, preparada em HCl 0,1M (BRASIL, 2010).

**Estudo de perfil de dissolução comparativa:** Foram utilizados os mesmos parâmetros relativos ao teste de dissolução. Em tempos pré-determinados (2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 min), amostras de 20 mL do meio de dissolução foram retiradas, sendo o volume reposto com volume idêntico do mesmo meio. As amostras foram filtradas e diluídas apropriadamente com HCl 0,1M. As absorbâncias das amostras foram medidas em 272 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A cada amostragem, as quantidades de hidroclorotiazida dissolvidas no meio de dissolução foram calculadas comparando as leituras obtidas para as amostras e hidroclorotiazida SQR na mesma concentração, preparada em HCl 0,1M

(BRASIL, 2010). Para comparar os perfis de dissolução dos medicamentos em relação ao medicamento referência, foram calculados, a partir das cedências médias ( $n = 12$ ) em cada intervalo de tempo, o fator de similaridade ( $F_2$ ), segundo a RDC 31 de 2010:

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right] \right\}^{-0,5} \times 100$$

Onde:  $n$ , número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de  $F_2$ ;  $R_t$ , valor da porcentagem dissolvida no tempo  $t$ , obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador;  $T_t$ , valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste no tempo  $t$ .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos nos testes realizados no estudo de equivalência farmacêutica. Na determinação do peso médio foi verificado que as amostras dos comprimidos referência (R), genérico (G) e similar (S) estão compreendidas dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), uma vez que obedece ao limite de  $\pm 7,5\%$  em relação ao peso médio e nenhuma das unidades apresentou-se fora desta faixa. Observa-se que o medicamento genérico possui o maior peso médio comparado aos outros dois medicamentos, possivelmente por conta do maior volume de excipientes. No que diz respeito ao desvio padrão relativo, os pesos dos comprimidos analisados apresentaram valores inferiores a 2,16 %, demonstrando homogeneidade nos processos de compressão dos comprimidos. A variação de peso dos comprimidos no teste deve ser mínima para que padrões de qualidade sejam atingidos, e assim indicar que a quantidade adequada de fármaco está presente na formulação. Caso este ensaio de qualidade não esteja de acordo com o especificado, a eficácia terapêutica e segurança do medicamento pode ser comprometida.

O teste de dureza é importante para a verificação da resistência de uma forma farmacêutica sólida a choques mecânicos durante seu processo de produção, de forma que esta permaneça íntegra (MESSA; FARINELLI; MENEGATTI, 2014). Conforme observado na Tabela 1, o medicamento de maior dureza foi o genérico (48,7N), com desvio padrão de 6,32; seguido do medicamento referência. Conseqüentemente, o medicamento genérico apresentou o menor valor de friabilidade (0,098%) dentre os medicamentos analisados. Apesar da 4ª edição da Farmacopeia Brasileira preconizar um valor mínimo para a dureza de

30 newtons (N), a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira traz este ensaio apenas como informativo, de modo que todos os medicamentos analisados se encontram aprovados. A friabilidade tem um valor de no máximo 1,5%, como preconizado na 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), sendo assim, todos os comprimidos foram aprovados neste ensaio.

**Tabela 1** - Resultados de peso médio, dureza, friabilidade, teor e uniformidade de dose unitária entre medicamentos Referência (R), Genérico (G) e Similar (S) contendo hidroclorotiazida (25 mg)

Medicamento	Medicamento	PM (DPR, %)	D (DPR, %)	F (%)	T (%) (DPR, %)	C - VA
R		110,7 (1,46)	45,31 (3,81)	0,1 (2,99)	100,34	,45
G		123,17 (2,16)	48,98 (6,32)	0,0 (2,02)	101,06	,34
S		119,72 (1,60)	34,50 (1,77)	0,4 (1,16)	97,52	1,16

PM, peso médio em mg; D, dureza em newtons; F, friabilidade em %; T, teor de hidroclorotiazida em %; UC, uniformidade de conteúdo, VA, valor de aceitação; DPR, desvio padrão relativo (%).

A faixa de teor de hidroclorotiazida preconizada pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira é de 93% a 107%. Baseado na média realizada nos doseamentos (em triplicata), todos os medicamentos analisados atendem à esta especificação, sendo que o medicamento genérico apresentou maior valor (101,06%) e o similar apresentou o menor (97,52%). De acordo com a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira, a uniformidade de doses unitárias pode ser realizada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. Para comprimidos não revestidos que contenham mais de 25 mg de fármaco e esse fármaco represente uma proporção maior que 25% da forma farmacêutica, o teste de uniformidade de conteúdo é realizado por variação de peso, no entanto, quando apresentam menos que 25 mg ou menos que 25% do peso da forma farmacêutica, devem ser avaliados por uniformidade de conteúdo (BRASIL, 2010). De acordo com os pesos médios dos medicamentos analisados, os valores obtidos foram menores do que 25% do peso da forma farmacêutica, portanto, os testes de uniformidade de doses unitárias foram realizados pelo método de uniformidade de conteúdo. Foi calculado o valor de aceitação (VA) para cada medicamento baseado nos cálculos de Uniformidade de Conteúdo. Todas as amostras foram aprovadas, uma vez que os valores de aceitação de todas foram abaixo de 15. É de suma importância para os pacientes que o teor e



uniformidade de conteúdo do fármaco estejam dentro dos limites especificados, pois implicam diretamente na segurança do medicamento, já que a inconstância de dose pode culminar em superdosagem, e conseqüentemente toxicidade e aumento nos efeitos colaterais, ou subdosagem, e conseqüentemente gerar falha terapêutica e, agravamento do quadro clínico do paciente (ORFAO et al, 2017)

A Tabela 2 apresenta o ensaio de dissolução realizado. A Farmacopeia Brasileira 5ª edição preconiza que deve haver dissolução de não menos que 60% (Q) do princípio ativo em 30 minutos, sob condições especificadas. Considerando que para o produto acabado ser aprovado no Estágio 1 deve haver dissolução de Q + 5%, conclui-se que todos os medicamentos foram aprovados no primeiro estágio do ensaio. Observa-se que a maior dissolução ocorreu com o medicamento referência (129,29%), seguido do medicamento similar (113,32%) e do medicamento genérico (99,45%).

**Tabela 2** - Resultados do teste de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg no estudo de equivalência farmacêutica entre medicamentos

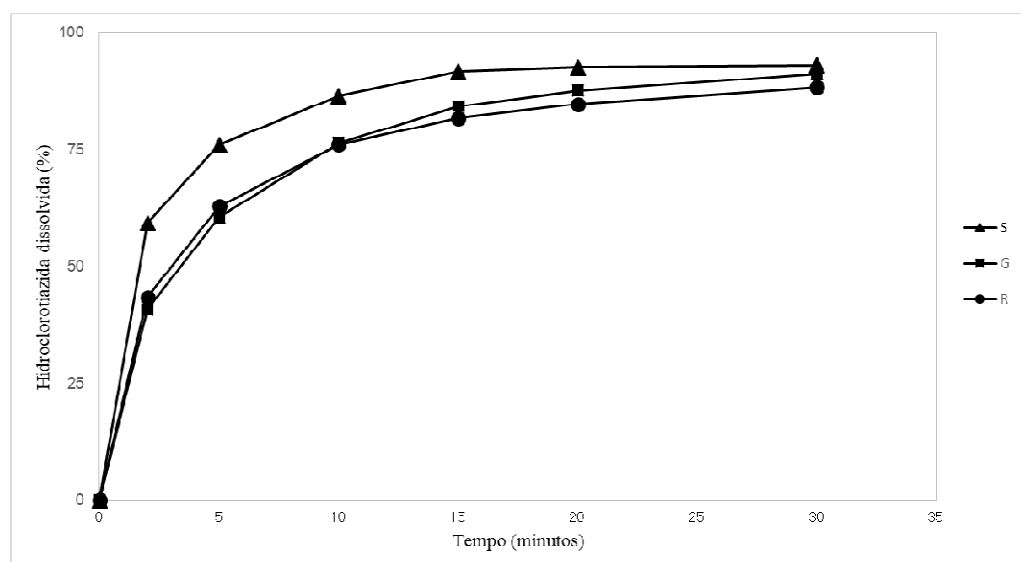
Medicamento	Estágio	E	Média dissolvida (%)
R	1	E	129,29
G	1	E	99,45
S	1	E	113,32

n = 6; 900 mL HCl 0,1M; 37 ± 0,5°C; aparato I (cestas); 100 rpm; 30 min.

No ensaio de perfil de dissolução comparativo (Figura 1), observa-se uma dissolução mais rápida para o medicamento similar, uma vez que este atinge um teor dissolvido de 91,73% em 15 minutos. Esse resultado pode ser correlacionado ao teste de dureza e friabilidade, em que o medicamento similar apresentou valor menor e maior, respectivamente, conseqüentemente liberou seu conteúdo mais rápido no meio de dissolução. No processo de fabricação, considera-se a força de compactação como influente no estado de consolidação das partículas, por exemplo, reduzindo a resistência mecânica dos comprimidos ao atrito e ao esmagamento e influenciando na velocidade de liberação mais rápida do ativo (LIMA, 2006).

Baseado no perfil de dissolução é possível realizar o cálculo do fator de semelhança (F2) com base nos resultados de dissolução dos medicamentos genérico e similar comparados ao medicamento referência (Tabela 3).

**Figura 1** - Perfis de dissolução da hidroclorotiazida a partir de comprimidos no estudo de perfil de dissolução comparativo entre medicamentos Referência (R), Genérico (G) e Similar (S). n = 12; 900 mL HCl 0,1M; 37 ± 0,5°C; aparato I (cestas); 100 rpm; 0, 2, 5, 10, 15, 20 e 30 min.



34

**Tabela 3** - Fator de Semelhança (F2) entre os medicamentos genérico (G), similar (S) e referência (R) de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg

Medicamentos	F2
G x R	79
S x R	47,29

n = 12; 900 mL HCL 0,1M; 37 ± 0,5°C; aparato I (cestas); 100 rpm; 0, 2, 5, 10, 15, 20 e 30 min.

A RDC 31/2010 preconiza valores de F2 entre 50 a 100 para que seja considerada semelhança no perfil de dissolução entre o medicamento teste e o referência; assim, o medicamento genérico foi aprovado neste aspecto (F2=79), enquanto o medicamento similar apresentou valor de F2 abaixo de 50 (47,29). Correia e cols (2015) também demonstraram que comprimidos genéricos de hidroclorotiazida se enquadraram nos valores de F2 preconizados pela RDC 31/2010, enquanto que os medicamentos similares não. A não semelhança no perfil de dissolução pode servir de alerta para uma possível melhoria no processo produtivo desse medicamento, porém, não é possível condenar sua intercambialidade, tampouco sua eficácia terapêutica considerando apenas esse ensaio de qualidade (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

A absorção intestinal de fármacos depende de dois processos que devem ocorrer de forma consecutiva, a dissolução do fármaco no trato gastrointestinal e o transporte do fármaco dissolvido para a corrente sanguínea. Qualquer alteração na taxa de dissolução pode comprometer a biodisponibilidade do fármaco. Essas alterações podem estar relacionadas com o fármaco devido as suas propriedades físico-química, com os excipientes, processo de fabricação e técnicos não qualificados, devido a isso é de grande relevância realizar o estudo do perfil de dissolução lote-a-lote para verificar a qualidade da formulação (LIMA, 2006).

As variações na dureza, friabilidade, dissolução e perfil de dissolução podem estar relacionadas os excipientes, processo de fabricação e características físico-químicas do fármaco. Em questão de excipientes presentes nos medicamentos analisados (Tabela 4), o uso de aglutinantes como o amido de milho pré-gelatinizado e celulose microcristalina em determinadas concentrações aumenta a dureza de comprimidos (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Da mesma forma, características de hidrossolubilidade ou hidrofobicidade dos excipientes são parâmetros importantes a serem considerados no processo de dissolução da forma farmacêutica, o que faz que fabricantes combinem excipientes hidrofóbicos como estearato de magnésio (lubrificante) e dióxido de silício (lubrificante) a excipientes hidrofílicos como o laurilsulfato de sódio (agente molhante), croscarmelose sódica e amidoglicolato de sódio (desintegrantes) (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Desta forma, a combinação dos excipientes visa melhorar as propriedades físico-químicas do princípio ativo, uma vez que a hidroclorotiazida encontra-se alocada na Classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, sendo considerada de baixa permeabilidade e solubilidade (AMIDON *et al.*, 1995).

**Tabela 4** - Excipientes utilizados nos medicamentos referência, genérico e similar de hidroclorotiazida 25mg

<b>Medicamento</b>	<b>Excipientes</b>
<b>Referência</b>	Lactose monoidratada, amido de milho, amido milho pré gelatinizado e estearato de magnésio
<b>Genérico</b>	Amido, talco, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício
<b>Similar</b>	Laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício

#### **4 CONCLUSÃO**

Os resultados obtidos com as análises de perfil de dissolução comparativo demonstraram que o medicamento genérico pode ser considerado equivalente farmacêutico do medicamento referência, por apresentar valor de F2 dentro da faixa preconizada. No entanto, o medicamento similar no perfil de dissolução comparativo, não se mostrou semelhante ao medicamento referência. Contudo, não foram encontradas diferenças que podem impactar diretamente na saúde do paciente em relação aos outros ensaios realizados (peso médio, dureza, friabilidade, doseamento, uniformidade de dose unitária e teste de dissolução) pois todos os medicamentos alcançaram os valores preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). Todavia, para garantir a bioequivalência dos medicamentos testados, é necessária a realização da próxima etapa, os ensaios *in vivo*.

O monitoramento constante da qualidade por meio de estudos comparativos é uma medida que visa controlar a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado, e estes estudos podem apontar falhas no processo produtivo, que conseqüentemente podem resultar em possível ineficácia terapêutica. Neste contexto, observa-se a importância do profissional farmacêutico no controle de qualidade dos medicamentos, pois o mesmo tem a função de verificar se os produtos estão dentro dos padrões de qualidade exigidos e assim, assegurar sua qualidade, segurança, eficácia e credibilidade, pois falsificações e falhas na qualidade dos mesmos oferecem riscos à saúde das pessoas.

36

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradecimentos à equipe do Laboratório de Produção de Medicamentos (LPM) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e à Sandoz Brasil Indústria Farmacêutica pela cessão da substância química de referência.

**REFERÊNCIAS**

- AMIDON, G.L.; LENNERNÃS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANVISA. **Resolução-RDC nº 31, de 11 de Agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Brasília, 2010.
- BERMUDEZ, J. Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado brasileiro. **Cad. Saúde Públ**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 368-378, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Assistência Farmacêutica: instruções técnicas para a sua organização**. Brasília, DF, 2001.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**: volume 2. 5. ed. Brasília, 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>. Acesso em: 14 dez. 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>. Acesso em: 14 dez. 2018. 37
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos similares**. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=352813&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33836&\\_101\\_urlTitle=medicamentos-similares&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352813&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=medicamentos-similares&inheritRedirect=true). Acesso em: 21 dez. 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de produtos - equivalência farmacêutica**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/equivalencia-farmacutica/analise-de-estudos>. Acesso em: 14 dez. 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de produtos - medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/informacoes-gerais>. Acesso em: 14 dez. 2018.
- CORREIA, L.F.; GOUVÊA, M.M.; MACEDO, E.V.; PEREGRINO, C.A.F.; MOURÃO, S.C. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. **Rev Bras Farm.** [S.l.], v. 96, n. 2, p. 1266-1284, 2015.

CRF-RS. **Orientação técnica informa:** intercambialidade de medicamentos. Disponível em: <http://www.cfrs.org.br/portal/pagina/noticias-impresso.php?idn=2082>. Acesso em: 14 dez. 2018.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. Fiocruz. Rio de Janeiro – RJ. 2014. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2018.

LIMA, Andreia Cristina. **Força de compressão e umidade no perfil de dissolução da hidroclorotiazida.** 2006. Disponível em: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP\\_25\\_1\\_2\\_3\\_M2PJ125R5P.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP_25_1_2_3_M2PJ125R5P.pdf). Acesso em: 17 dez. 2018.

LISTA DE MEDICAMENTOS EQUIVALENTES. **Medicamentos de referência.** Disponível em: <http://equivalentes.com.br/tipos-de-medicamentos/medicamentos-de-referencia/>. Acesso em: 14 dez. 2018.

LISTA DE MEDICAMENTOS EQUIVALENTES. **Medicamentos similares.** Disponível em: <http://equivalentes.com.br/tipos-de-medicamentos/medicamentos-similares/>. Acesso em: 14 dez. 2018.

ORFAO, M. K.; ALVES, J. O.; VALLADAO, A. S.; BONFILIO, R. ; ANDRIGHETTI, C. R.; RIBEIRO, E. B.; VALADAO, D. M. S. Controle de qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no município de Sinop-MT. **Scientific Electronic Archives**, [S..l.], v. 10, p. 124-132, 2017.

38

PUBCHEM - Open Chemistry Database. **Hidrochlortiazide.** 2018. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydrochlorothiazide>. Acesso em: 17 dez. 2018.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Dia Mundial da Hipertensão 2016.** 2016. Disponível em: [https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com\\_content&view=article&id=330:dia-mundial-da-hipertensao-2016&Itemid=183&lang=pt](https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=330:dia-mundial-da-hipertensao-2016&Itemid=183&lang=pt). Acesso em: 17 dez. 2018.

STORPIRTIS, S. *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, São Paulo, v. 16, n. 9, p. 54-56, 2004.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Rev. Bras. Cienc. Farm.** [S..l.], v. 43, n. 1, p. 79-88, mar. 2007.

MESSA, R. V.; FARINELLI, B. C. F.; MENEGATI, C. F. M. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Hidroclorotiazida: medicamentos de Referência, Genérico e Similar comercializados na cidade de Dourados – MS. **Interbio**, [S..l.], v. 8, n.1, 2014.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6<sup>th</sup> ed. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

RIBEIRO, C. G.; ANDRADE, G. M.; COUTO, R. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Infarma**, [S.l.], v, 30, n. 1, p. 5-13, 2018.

VALENTE, B. R. *et al.* Estudo comparativo dos perfis de dissolução de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 1-10, 2013.