MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA, GENÉRICO E SIMILAR: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL E ENALAPRIL

REFERENCE, GENERIC AND SIMILAR MEDICINES: QUALITY ASSESSMENT OF CAPTOPRIL AND ENALAPRIL TABLETS

Edson Ferreira Chaves Medeiros[1], Lucas Vargas da Mota[2], Haline Gerica de Oliveira Alvim[3]

Como citar:
Medeiros EFC, Mota LV, Alvim HGO. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. Rev. Cient. Sena Aires. 2019; 8(1): 49-61.

RESUMO

Este trabalho objetivou analisar a qualidade dos comprimidos e a relação entre os medicamentos de referência, genéricos e similares. Para estudo e coleta de dados, foram realizados testes físicos e físico-químicos de acordo com a farmacopéia brasileira 5º edição 2010. Os produtos analisados apresentaram resultados satisfatórios quanto aos aspectos visuais, teste de vazamento, determinação de peso médio em formas farmacêuticas sólidas, determinação de resistência mecânica através dos testes de dureza e friabilidade e teste de desintegração, demonstraram qualidade conforme com devidas especificações, estando adequados para o consumo.
Descritores: Controle de Qualidade; Captopril; Enalapril; Genéricos; Similares.

ORIGINAL

ABSTRACT

This work aimed to assess the quality of the tablets and the relationship between reference, generic and similar drugs. To study and collect data, physical and physico-chemical tests were performed according to the Brazilian pharmacopoeia 5th edition 2010, in this way, the analyzed products presented satisfactory results regarding visual aspects, leakage test, determination of average weight in pharmaceutical forms solids, determination of mechanical strength through the tests of hardness and friability and disintegration test. They demonstrated quality according to the mentioned specifications, being suitable for consumption.
Descriptors: Quality control; Captopril; Enalapril; Generic; Similar.

REVISA

[1] Acadêmica de Farmácia da Faculdade de Ciência e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil.

[2] Farmacêutica. Doutora em Farmácia. Faculdade de Ciência e Educação Sena Aires. Goiás, Brasil.
haline.alvim@gmail.com

Recebido: 15/06/2018
Aprovado: 15/08/2018

INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório apresentam uma considerável prevalência nas causas de morbidade hospitalar e mortalidade no Município de Valparaiso de Goiás, conforme os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) caderno 2008.[1] Dentre estas doenças destaca-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a qual consiste numa condição clínica multifatorial caracterizada por elevados e sustentados níveis de pressão arterial (PA).[1-3]

Segundo a definição da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH),[2,3] hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada, pelo aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e aumento da pressão arterial diastólica (PAD), quando estas apresentam, respectivamente, valores superiores a 140 mm Hg e 90 mm Hg. Dados do Sistema de Informação de Atenção Básica - SIAB apontam que no Município de Valparaíso de Goiás o número de hipertensos cadastrados sofreu uma alta de 3.533 para 4131 entre o período de dezembro de 2007 a dezembro de 2015.[2-4]

Ressalta-se a idade como um dos fatores de risco, ou seja, uma relação direta ou linear que interfere no surgimento ou agravamento da hipertensão arterial.[2-4] Não obstante, os medicamentos anti-hipertensivos compõem as três classes de medicamentos mais utilizados pelos idosos, sendo estas classes, psicotrópicos, anti-hipertensivos e antiulcerosos, de acordo com a pesquisa realizada na cidade de Cascavel no Estado do Paraná.[3-4]

O primeiro fármaco desenvolvido pertencente à classe dos anti-hipertensivos foi o captopril e, a partir dele, outros agentes foram desenvolvidos para o tratamento da HA, como o enalapril. O captopril e o enalapril apresentam o mesmo grupo farmacofórico, de modo que, o enalapril se difere por não apresentar grupo sulfidril terminal (SH), ambos pertencentes a classe de inibidores ECA, são absorvidos via oral e excretados pelos rins.[5-8]

No mercado brasileiro o Captopril e o Enalapril são comercializados na forma de comprimidos, com nomes Renitec (MSD) e o Captosen (Pharlab), sendo estes os medicamentos de referência do Enalapril e do Captopril respectivamente. No entanto, os mesmos também estão disponíveis no mercado como produtos Similares e Genéricos.[5-11]

Os medicamentos podem ter três classificações: referência, similares e genéricos.[5-10] O termo medicamento de referência geralmente refere-se ao medicamento inovador, cuja biodisponibilidade, eficácia e segurança foram determinadas por meio de ensaios clínicos, durante o desenvolvimento do produto, antes da obtenção do registro para comercialização. Após expirar o período da patente passa a ser considerado como medicamento de referência.[7,11] Nesse caso, a empresa fabricante desenvolveu a formulação e a forma farmacêutica adequada à via de administração e ao objetivo terapêutico do medicamento, estabelecendo e validando os processos de fabricação, bem como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote.[5-12]

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro*.[5-6,9-13] Portanto, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.

O medicamento similar possui o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, bem como a mesma concentração, forma farmacêutica, via de

administração, posologia e mesma indicação terapêutica, podendo diferir nas características relativas aos excipientes e veículos, tamanho, forma do produto, prazo de validade, rotulagem e embalagem. Este medicamento deve sempre ser identificado por nome comercial ou marca.[7-13]

Até março de 2003, os medicamentos similares não precisavam apresentar estudos comparativos com o medicamento inovador, tais como, equivalência farmacêutica, perfil de dissolução e bioequivalência/biodisponibilidade relativa. No entanto, em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou duas resoluções, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 133/2003 e RDC nº 134/2003, as quais determinavam que os detentores do registro de medicamentos similares devem apresentar os estudos comparativos citados acima. O objetivo destas determinações é a comprovação da equivalência terapêutica entre o medicamento similar e o seu respectivo medicamento de referência (inovador).[5,7,10-14]

O medicamento genérico é similar e intercambiável ao produto inovador, produzido após expirar o período de proteção da patente, ou de outros direitos de exclusividade.[11] A intercambialidade com o medicamento de referência é reconhecida através de testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, tais testes são realizados por laboratórios credenciados pela ANVISA.[9-10,12]

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos é determinada através de testes *in vitro,* ou seja, estudos comparativos da qualidade que visam a comprovação de que ambos apresentam o mesmo princípio ativo (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica.[5,7,11-16] Entretanto, se aceita que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas empregados por distintos fabricantes, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos.[5,6,13-16]

Devido à diversidade de produtos oferecidos no mercado nacional, cresceu a discussão sobre o desempenho destes produtos,[10-13] pois as formulações e técnicas aplicadas no processo de fabricação não são exatamente idênticas às adotadas pelos fabricantes do medicamento de referência, o que pode resultar em variações físicas e físico-químicas do medicamento, desta forma, a dissolução pode ser alterada e consequentemente ocorrem alterações na biodisponibilidade.[12-14]

A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja liberação de medicamentos para o mercado em condições que garantam a segurança e eficácia terapêutica durante todo o prazo de validade.[13-15]

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, no caso do genérico, podem comprometer a bioequivalência e, consequentemente, a intercambialidade. Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada.[5,13-16]

Assim sendo, merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, principalmente comprimidos cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas.[5,6,17-19]

Para verificação da qualidade de comprimido, estes passam por testes para verificação de sua dissolução e sua biodisponibilidade. Esta etapa é de

sua importância porque comprimidos obtidos por compressão direta, granulação via seca ou via úmida podem apresentar comportamentos diferenciado tanto *in vitro* quanto *in vivos*. Aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão também podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo.[5,7,17-22]

É importante ressaltar que os controles, em processo realizados durante o processo produtivos dos lotes, são imprescindíveis para garantir a qualidade e equivalência entre os medicamentos genéricos e similares em relação ao medicamento de referência. Os testes de controle em processo são realizados de forma periódica e intensa durante um processo de fabricação, eles possuem a função de assegurar a homogeneidade das unidades produzidas em relação às especificações definidas na monografia e garantir que os padrões estabelecidos na farmacopeia sejam alcançados.[5-6,17-22]

Nesta luz, objetiva-se a determinação e aplicação de testes de controle de qualidade para dois medicamentos já disponível no mercado. Foram escolhidos os medicamentos Enalapril e Captopril provenientes de três laboratórios, sendo os quais medicamentos de referência, genérico e similar. Os testes realizados na avaliação dos comprimidos são: peso individual, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração das três espécies de comprimidos de Enalapril e Captopril.

MÉTODO

Reagentes e solventes

- Água milli-Q Milipore® direct Q UV-3
- Papel de filtro quantitativo
- Filtro membrana PTFE Millex® 0,45 µm x 30 mm não estéril;
- Membrana filtrante de nylon 0,45 µm, 47 mm de diâmetro Milipore®;
- Ácido clorídrico Qhemis® 37%.

Equipamentos e utensílios

- Durômetro Dr. Schleuniger Pharmatron® Model 3D Tablet tester;
- Friabilômetro Friabilidade Mod. 300 Nova Ética®;
- Desintegrador Erweka®;
- Dessecador a vácuo Agatec®;
- Balança analítica Metter® H51;
- Agitador - Aquecedor Fanem® Mod. 258;

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Para estudo e coleta de dados deste trabalho, foram realizados testes físicos e físico-químicos de acordo com a farmacopeia brasileira 5º edição 2010,[23] portanto, foram apreciados os aspectos visuais, teste de vazamento, determinação de peso médio em formas farmacêuticas sólidas, determinação de resistência mecânica através dos testes de dureza e friabilidade e teste de desintegração. Os procedimentos foram realizados nas três formas de apresentação de cada fármaco, em conformidade com os descritos nos métodos gerais da farmacopeia.[23]

Avaliação do aspecto visual: Analisou-se o aspecto visual das amostras quanto a originalidade das embalagens, através da fricção de um metal no local indicado na embalagem secundaria (cartucho) e se estavam dentro do prazo de validade, uniformidade de coloração dos comprimidos, comprimidos faltantes nos blisters, comprimidos quebrados ou trincados, legibilidade da gravação do lote e validade nas embalagens primárias e secundarias e

qualquer outra alteração aparente.

Teste de vazamento: Realizou-se o teste de vazamento para avaliar as características de permeabilidade à umidade dos blisters. Para determinação de vazamento na embalagem primária, dois blisters de cada amostra, foram mergulhados dentro de um dessecador contendo solução do corante de azul de metileno 0,1%, sob pressão a vácuo de – 0,300 mmHg, durante quatro minutos, com repouso de um minuto sem vácuo. Após retirar as amostras do dessecador, realizou-se uma inspeção visual, para verificar se houve infiltração do corante nos blisters. O teste foi avaliado pelo percentual de alvéolos dos blisters sem infiltração, considerando o limite mínimo de 95% de alvéolos sem vazamento.

Peso médio: Conforme a Farmacopeia Brasileira,[23] o peso médio consiste em pesar individualmente 20 comprimidos, em balança analítica e dividir o peso total pela quantidade de unidades pesadas, obtendo o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma, destas duas, poderão estar acima ou abaixo da porcentagem indicada.

Dureza: O teste de dureza é realizado com 10 comprimidos, individualmente, para se determinar a resistência de cada comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. A análise foi realizada conforme descrita na Farmacopéia,[23] desta forma, cada comprimido foi submetido a ação de um aparelho que mensura a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo, obedecendo sempre o mesmo sentido, ou seja, os comprimidos foram igualmente posicionados no aparelho. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos, em Newton (N), nas determinações. Este teste, de acordo com a especificação supracitada, é somente informativo.

Friabilidade: O teste de friabilidade possibilita determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica do aparelho denominado Friabilômetro, este teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. O aparelho é constituído por um cilindro rotativo, que gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 rotações por minuto.

Desintegração: O teste de desintegração tem como objetivo verificar se comprimidos e capsulas se desintegram dentro do limite tempo especificado. O teste consiste em submeter seis comprimidos a um aparelho denominado Desintegrador, o qual é constituído por um de sistema de cestas e tubos, recipiente apropriado para o liquido de imersão, resistências e de termostatos para manter o líquido a 37°C ± 1ºC, pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pelo comprimido após ser ingerido e no trajeto boca, estômago e intestino. Para fins desse teste, a desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas permanece na tela metálica do aparelho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os produtos alvo desta pesquisa foram os comprimidos não revestidos de Renitec® 20 mg, Captosen® 25 mg e seus respectivos produtos genéricos e similares. Todas as amostras foram adquiridas mediante ao devido pagamento em uma drogaria localizada no município de Valparaiso de Goiás. A escolha dos fabricantes dos medicamentos genéricos e similares foi realizada de forma aleatória. A escolha do medicamento de referência dos respectivos fármacos utilizados seguiu conforme a determinação da lista de medicamentos de referência da ANVISA. Para todas as amostras, foram adquiridas quantidades suficientes para realização de todos os ensaios farmacopéicos.

Os produtos farmacêuticos analisados foram identificados de acordo com as suas classificações, sendo os produtos de referência, genérico e similar, identificados como produto R, produto G e produto S respectivamente.

Na Tabela 1, tem-se as informações pertinentes as amostras de Captopril, sendo descritos lotes, data de fabricação e de validade para os três tipos selecionados, também é possível visualizar a aparência das três medicações. Nesta tabela, há também informações referentes ao Enalapril.

Tabela 1- Dados para identificação das amostras de Captopril 25 mg e de Enalapril 20 mg analisadas: lotes, data de fabricação, validade e aspecto visual. Onde se tem R, G e S lê-se produto de referência, produto genérico e produto similar. Goiás, 2018.

Medicamento	**Captopril**			**Enalapril**		
Tipo	Produto R	Produto G	Produto S	Produto R	Produto G	Produto S
Lote	021152	426229	1708618	*N022713*	*2627230*	*HD5522*
Data de Fabricação	02/2017	02/2017	06/2017	03/2017	05/2017	04/2017
Data de Validade	02/2019	02/2019	06/2019	03/2019	05/2019	04/2019
Aparência da Embalagem						

Devido aos avanços tecnológicos e aos maquinários de alto desempenho, a maioria dos laboratórios produz os medicamentos de modo acelerado, isto potencializa o risco de ocorrências de comprimidos fora das especificações chegarem ao mercado, caso o monitoramento humano realizado por meio de testes de controle de qualidade não seja aplicado de maneira adequada e eficaz. [12-17, 21,22]

É importante destacar que um mesmo fármaco, produzido em uma mesma concentração e em uma mesma forma farmacêutica pode apresentar perfis de bioequivalência e biodisponibilidade diferentes, de acordo com a marca ou mesmo os lotes produzidos por uma mesma empresa. Isto é atribuído a diversos fatores inerentes à fabricação do mesmo, tais como:[5-7] (a) qualidade das matérias-primas utilizadas; (b) adoção de boas práticas de fabricação; (c) tamanho das partículas dos componentes e; (d) métodos de produção adotados.[7, 19-25]

Por isso, a importância dos testes de controle de qualidade executados, eles possuem a função de assegurar a homogeneidade das unidades produzidas em relação às especificações previamente definidas. Os primeiros testes a serem realizados são os referentes às propriedades físico-química.[6-7]

Assim, inicialmente, a avaliação da qualidade dos comprimentos tanto do Captopril quanto do Enalapril foi feita por inspeção visual, isto é, foram avaliadas e observadas as características de cada produto (comprimido), assim como suas respectivas embalagens. Todos os comprimidos inspecionados apresentaram aspecto superficial de acordo com o esperado, superfície brilhante e uniforme. De acordo com Banker e Anderson (2001), [24] os comprimidos devem apresentar superfície íntegra, homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação. As embalagens são originais e estão dentro

do prazo de validade. Os medicamentos devem apresentar suas características repetidas de maneira uniforme em cada lote, e isto foi constatado para as amostras selecionadas.

As inspeções qualitativas são os passos iniciais nos testes de qualidade, e devem ser realizadas para controlar a produção. [14-17, 21-25] Dessa forma, a avaliação do aspecto visual se faz importante, uma vez que a mesma serve como forma de controle das características qualitativas como: a verificação da gravação do lote e a validade, informações que possibilitam o rastreio do produto e permite a verificação de que as embalagens são originais, garantindo a legitimidade do produto.[19-25]

Após este teste preliminar foi realizado o teste de vazamento das embalagens das amostras, sendo realizado segundo um método simples e não destrutivo. Ressalta-se a importância deste teste, a integridade das embalagens é vital para garantir a estabilidade dos medicamentos frente à umidade, ar e bactérias.

O teste de vazamento foi realizado utilizando o corante Azul de Metileno a 0,1%, se houver infiltração do corante, significa que os blister não estão devidamente vedados. Observou-se que 100% apresentavam a vedação adequada, ou seja, não foram houve infiltração do corante Azul de Metileno 0,1% nas amostras testados. Sendo assim o resultado obtido demostrou conformidade com a especificação que estabelece um limite mínimo de unidades sem vazamento de 95%.

Novamente, frisa-se a importância do teste de vazamento, uma vez que o os desempenhos do equipamento e do operador podem afetar a selagem do recipiente (blister) e desta forma permitir a penetração de umidade.[23] Dependendo das condições em que os blisteres sejam acondicionados, podem ocorrer influências do meio externo, tais como: luz, umidade, ar e microrganismos, promovendo possíveis reações de hidrólise e oxidação, contaminação microbiana e alterações no aspecto do produto, levando à perda da estabilidade e da ação terapêutica do fármaco no organismo.[17-25]

O próximo teste realizado foi a identificação do peso médio amostral. Para tal, foi necessário obter os pesos individuais de 20 comprimidos para cada um dos tipos de comprimidos. O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz e ajuste das punções inferiores das compressoras.[22-25] Os valores de peso individual obtidos, serviram para calcular o peso médio e a partir destes, o limite de variação foi determinado.

Para comprimidos não revestidos contendo peso médio de 80mg ou menos a variação aceitável é de ± 10,0%, para comprimidos contendo peso médio de 80 até 250 mg, a variação permitida é ± 7,5%; já para aqueles contendo peso médio maior ou igual a 250 mg, o limite de variação permitido é ± 5,0%. A análise será realizada de acordo com a descrição da Farmacopeia.[17,23] Realizou-se a análise de peso médio para os três tipos de medicamento de Captopril e Enalapril e os dados obtidos estão na Tabela 2.

Observa-se que, de forma geral, não houve grandes flutuações nos valores das massas obtidas para todas as amostras testadas. Para o Captopril, obteve-se um peso médio de 0,129 ± 0,002 para a variante R; para o G calculou-se 0,1613 ± 0,004 e para o S 0,079 ± 0,001. Com o valor do desvio padrão obtido, observa-se pouca dispersão dos valores medidos para os três tipos de variantes do Captopril. Também foi constato que os valores de peso médio para as amostras de Enalapril estão satisfatórias e apresentam pouca variabilidade nas massas das amostras testadas. Os valores de pesos médios obtidos para R, G e S são respectivamente 0,199 ± 0,001, 0,277 ± 0,004 e 0,166 ± 0,001.

Tabela 2- Pesos individuais, pesos médios, desvios padrões e desvios padrões relativos dos comprimidos de Captopril 25 mg R, G e S. e para comprimidos de Enalapril 20 mg R, G e S. Goiás, 2018.

Medicamento	**Captopril**			**Enalapril**		
Tipo	**Produto R (g)**	**Produto G (g)**	**Produto S (g)**	**Produto R (g)**	**Produto G (g)**	**Produto S (g)**
1	0,130	0,163	0,079	0,199	0,279	0,166
2	0,128	0,168	0,079	0,200	0,272	0,166
3	0,128	1,156	0,080	0,202	0,281	0,166
4	0,127	0,166	0,076	0,198	0,278	0,166
5	0,127	0,162	0,081	0,196	0,267	0,169
6	0,129	0,155	0,079	0,199	0,280	0,166
7	0,130	0,157	0,078	0,199	0,277	0,166
8	0,130	0,161	0,079	0,198	0,279	0,168
9	0,128	0,163	0,079	0,198	0,271	0,164
10	0,129	0,154	0,078	0,201	0,281	0,165
11	0,131	0,162	0,081	0,199	0,275	0,168
12	0,128	0,162	0,079	0,200	0,277	0,165
13	0,130	0,163	0,081	0,198	0,284	0,167
14	0,130	0,158	0,080	0,200	0,279	0,166
15	0,131	0,166	0,078	0,199	0,281	0,164
16	0,129	0,164	0,080	0,202	0,278	0,166
17	0,130	0,160	0,079	0,196	0,278	0,166
18	0,125	0,163	0,076	0,201	0,280	0,168
19	0,129	0,164	0,077	0,196	0,271	0,165
20	0,126	0,158	0,079	0,199	0,278	0,166
Peso Médio (g)	0,129	0,161	0,079	0,199	0,277	0,166
Desvio Padrão	0,002	0,004	0,001	0,001	0,004	0,001
Desvio padrão relativo (%)	1,160	2,360	1,770	0,900	1,510	0,780

Para melhor visualização dos resultados de peso médio foram construídos gráficos de peso (g) *versus* comprimidos. O gráfico para os resultados do Captopril está disponível na Figura 1, onde é possível visualizar que todos os três medicamentos estão dentro do limite de 7,5%. De acordo com os resultados obtidos nenhum comprimido analisado ficou fora do limite de variação estabelecido, mostrando a uniformidade de peso das amostras, a qual está em conformidade com as especificações estabelecidas pela farmacopeia.[23]

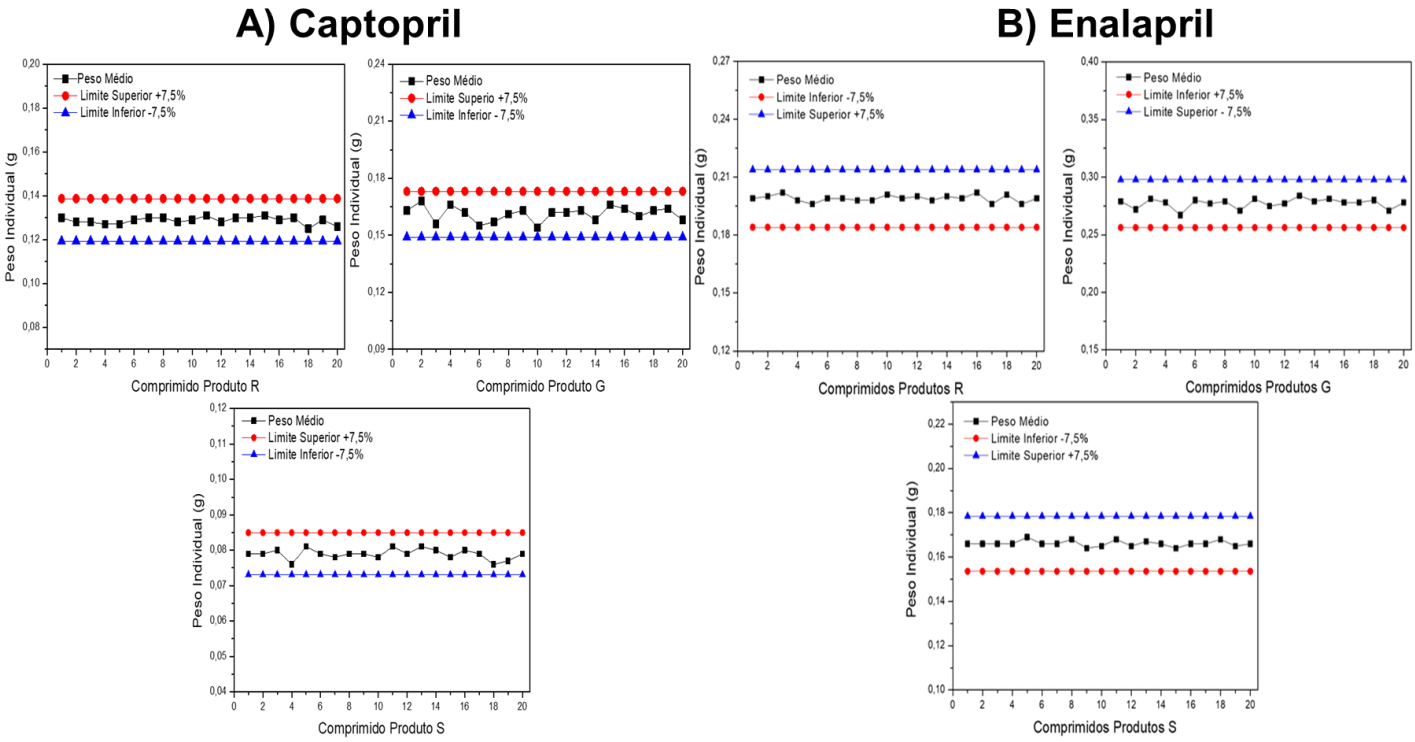

Figura 1- A) Gráficos dos valores de peso médio (por comprimido) para cada um dos três tipos de medicamentos de Captopril, identificados como R, S e G comparados com os valores de limites ± 7,5%. B) Gráficos das análises de peso médio para os medicamentos de Enalapril, identificados como R, S e G. Goiás, 2018.

De acordo com os resultados obtidos na Figura 1, nenhum comprimido analisado ficou fora do limite de variação, portanto a uniformidade de peso das amostras está em conformidade com as especificações estabelecidas pela farmacopeia.[17,23-25] Vale ressaltar que a fórmula dos medicamentos sólidos é baseada no peso da forma farmacêutica, isto é, no peso médio, por este motivo o controle em processo que determina o peso dos comprimidos é de suma importância, uma vez que este influencia diretamente, na concentração do princípio ativo de cada unidade ao final. [14-17]

Em seguida foram realizados testes referentes à resistência mecânica dos comprimidos. A resistência de um comprimido depende de uma série de fatores, dentre os quais: coesão dos componentes, tipos de granulação executada, aglutinantes, tamanho e forma dos comprimidos e estados das matrizes.[14-17] O primeiro teste executado foi em relação a dureza do comprimido. A dureza, pode ainda refletir na desintegração dos comprimidos, produzindo diferentes velocidades desintegração e consequentemente, variações nos perfis de dissolução e biodisponibilidade das unidades.[13-15,17-25]

Para a realização do teste de dureza todos os comprimidos seguiram sempre a mesma orientação, de forma que o sulco presente no comprimido ficasse em um ângulo de 90° em relação ao sentido do esmagamento. Os resultados referentes às amostras de Captopril e Enalapril estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3- Resultados obtidos para o teste de dureza realizado sobre os comprimidos de Captopril e Enalapril para as variantes R, G e S. Goiás, 2018.

Medicamentos	**Captopril**			**Enalapril**		
Tipo	Produto R	Produto G	Produto S	Produto R	Produto G	Produto S
1	45	68	59	179	49	135
2	43	58	69	193	56	168
3	47	79	60	178	65	149
4	46	75	72	168	48	205
5	46	71	61	64	52	153
6	40	100	46	75	34	168
7	44	112	66	62	53	118
8	46	102	59	67	44	132
9	43	94	63	77	49	145
10	42	87	66	112	56	82
Dureza mínima	40	58	46	62	34	82
Dureza máxima	47	112	72	193	65	205
Máxima – Mínima	7	54	26	131	31	123
Média	44,20	84,60	62,10	117,50	50,60	145,50
Desvio Padrão	2,20	17,24	7,16	55,44	8,19	32,83
Desvio padrão relativo (%)	**4,98**	**20,38**	**11,52**	**47,18**	**16,20**	**22,57**

A análise dos resultados indica que a média da dureza dos comprimidos de Captopril foram para R de 42 ± 2,2, G de 84 ± 17 e produto S de 62 ± 7. Note que o produto genérico apresentou uma maior variabilidade em relação as durezas dos comprimidos, contudo todos estes apresentavam-se dentre dos valores de dureza máxima e mínima estabelecidos. Enquanto os resultados das amostras de Enalapril mostram que o produto de referência apresentou uma maior variabilidade em relação as durezas dos comprimidos, contudo todos os valores apresentavam-se dentre da dureza máxima e mínima estabelecida. Os valores para os tipos R, G e S são 118 ± 55; 51 ± 8 e 146 ± 3, respectivamente.

Os resultados apresentados evidenciam que todos os comprimidos foram rompidos com uma força superior a 30 N, o que corresponde com o parâmetro farmacopeico, estabelecido pela farmacopeia, [23] a qual informa que o limite de força mínima aceitável para a análise é 30 N.

Sabe-se que dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade, o que implica que os comprimidos devem apresentar resistência mecânica adequada, pois os mesmos estão sujeitos a desgastes por fricção, choques mecânicos durante o processo de produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente.[17, 21-25]

Neste contexto, inserir a friabilidade do produto, que é definida como a falta de resistência dos comprimidos a abrasão, quando submetidos a ação mecânica. Os comprimidos submetidos à avaliação apresentaram friabilidade condizente com as especificações. Antes de pesar os comprimidos novamente, removeu-se quaisquer resíduos de pó da superfície dos mesmos e a partir do peso antes inicial e peso final calculou-se a porcentagem de perda.[13-15,17]

Os resultados obtidos nas análises de friabilidade para os dois medicamentos estão disponíveis na Tabela 4, por meio da qual é possível que para todas as amostras a porcentagem de perda de peso foi inferior a 1% do valor inicial, significando um valor extremamente pequeno na diferença dos pesos amostrais.

Conforme com os resultados demonstrados na Tabela 4 observa-se

que todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios no teste de friabilidade, uma vez que não houve perda de peso superior ao limite de 1,5%, estabelecido pela farmacopeia. Assim, não houve a necessidade de se repetir o teste por mais duas vezes. Tal prática é realizada quando se tem um erro analítico.[23-25]

Tabela 4- Dados obtidos mediantes análises de Friabilidade (variação entre peso inicial e final) e Tempo de Desintegração para as três espécies investigadas R, G e S dos medicamentos Captopril e Enalapril. Goiás, 2018.

Medicamento	Tipo	Peso			Desintegração
		Inicial (g)	Final (g)	Perda (%)	Tempo (s)
Captopril	R	2,58	2,58	0,23	27
	G	3,22	3,22	0,09	109
	S	1,58	1,58	0,32	29
Enalapril	R	3,98	3,98	0,05	290
	G	5,55	5,54	0,18	45
	S	3,33	3,33	0,06	152

A friabilidade representa a resistência dos comprimidos ao desgaste. A importância do teste de friabilidade está na verificação da resistência dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos inerentes aos processos industriais e ações do cotidiano, tais como, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente.[17, 21-25]

A alta friabilidade pode causar perda de princípio ativo, desta forma, pode comprometer a eficácia terapêutica do medicamento, além de causar mau aspecto como quebras, rachaduras e bordas fragmentadas, tendo como consequência a rejeição por parte do paciente e a interrupção do tratamento.[13-15,17, 21-25]

Finalizando as análises determinou-se os tempos de desintegração para as seis amostras. Mediu-se o tempo até que não houvesse núcleo palpável dos comprimidos preso na tela metálica do tubo de acrílico ou preso ao disco cilíndrico posto acima das amostras. Os resultados da análise estão contidos na Tabela 4, onde observa-se que todas as amostras testadas apresentaram resultados satisfatórios, uma vez que nenhuma amostra apresentou tempo de desintegração superior ao limite de 30 minutos estabelecido pela farmacopeia brasileira.[23]

Vários fatores poderiam afetar de forma significativa o valor de tempo de desintegração, sendo tais fatores: propriedades físicas e químicas do granulado, pela porosidade da forma farmacêutica bem como efeito do composto desintegrante empregado na formulação, por estas razoes a avaliação do tempo de desintegração se faz importante, uma vez que o mesmo impacta diretamente na ação farmacológica do medicamento, pois para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido é necessário que ocorra a desintegração do comprimido e assim aumenta-se a quantidade de partículas menores, desta forma, a superfície de contato com o meio de dissolução é aumentada, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo.[17-19-25]

CONCLUSÃO

Este trabalho objetivou avaliar, através das especificações farmacopeicas, a qualidade dos comprimidos tanto do Captopril 25 mg quanto do Enalapril 20 mg comercializados no município Valparaiso de Goiás, além de realizar a comparação da qualidade dos medicamentos segundo a classificação referência, genérico e similar.

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que todas as amostras dos lotes testados obtiveram resultados satisfatórios e estão em conformidade quanto às especificações de determinação de peso médio em formas farmacêuticas sólidas, determinação de resistência mecânica através dos testes de dureza e friabilidade, porcentagem de permeabilidade e tempo de desintegração. Especificações estas, estabelecidas na farmacopeia brasileira 5º ed. 2010.

Com a conformidade conferida através dos resultados obtidos, constata-se que as amostras dos produtos de referência, genéricos e similares do Captopril 25 mg e do Enalapril 20 mg foram compatíveis e se tratam de medicamentos adequados para consumo.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS), Caderno de informações de saúde: Valparaiso de Goiás. Disponível em: < http://www.datasus.gov.br >. Acesso em: 04 Abr 2018.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf.2010 >. Acesso em: 12 Set 2017.
3. Malachias M, Gomes M, Nobre F, Alessi A, Feitosa A, Coelho E. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. 2016;10:7-13.
4. Longo MAT, Martelli A, Zimmermann A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. Rev. Bras. Geriat. Gerontol. 2011; 14(2):14.
5. Silva RQ, Oliveira CM. Determinação do Teor de Captopril 25mg por Espectrofotometria de Absorção Molecular – UV, comercializado em Farmácias de Manipulação de Vitória da Conquista/BA. Revista Multidisciplinar de Psicologia. 2017; 11 (38): 799-807.
6. Domiciano SL, Farias SR, Jordão CO. Análise de qualidade de diferentes marcas de comprimidos de captopril. Revista Uniara. 2014; 17(2): 106-15.
7. Rocha TG, Galende SB. A importância do Controle de qualidade na indústria farmacêutica. Revista Uningá. 2014; 20(2):97-103.
8. Cleto MP. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil, Universidade Estadual Paulista, 2012.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4159396/Lista+A+13-03-2018.pdf/fd34d586-237e-48f1-8ae0-53aa87abf343 >. Acesso em: 1 Fev 2018.
10. Quental C, Abreu JCd, Bomtempo JV, Gadelha CAG. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. Ciência & Saúde Coletiva. 2008; 13: 619-28.
11. Brasil. Lei nº. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. República Federativa do Brasil. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9787> . Acesso em: 1 Fev 2018.

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>. Acesso em: 1 Abr 2018.
13. Messa RV, Farnelli BCF, Menegati Cd, Menegati F. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cdade de Dourados - MS. Interbio.2014; 8(1): 72-8.
14. Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. 2004; 16(9-10): 51-6.
15. Ribeiro PRS. Cotrole de Qualidade de Medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de de Imperatriz, MA. Cad Pesq São Luís . 2012; 19(1):10.
16. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS (DATASUS). Caderno de informações de saúde Bahia. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 2 Ago 2017.
17. Cleto MP. Avaliação a qualidade de comprimidos de Captopril 50 mg comercializados no Brasil; Universidade Estadual Paulista: Faculdade de Ciência Farmacêuticas de Araraquara; 2012.
18. Magalhães lBNC, Silva P. Anti-hipertensivos. In: Farmacologia, Guamabara Koogan. 1998; 647-57.
19. Curtivo CPD, Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25mg): aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e estatística, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2011.
20. Fuchs FD, Wannmacher L, Processos farmacocinéticos. In: Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Guanabara Koogan.1998; 29-37.
21. Andrade Jr DM; Estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de comprimidos simples de maleato de enalapril 20 mg, dissertação, Instituto de Tecnologia em Fármaco-Farmanguinhos; 2015.
22. Machado SRP, Linsbinski LM, Musis CR. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. Rev Bras Farm. 2008; 89(3): 214-9.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia brasileira 5º edição 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5ª+edição+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc >. Acesso em: 1 Jun 2018.
24. Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In: Lachman, L, Liberman, HA, Kanig, JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa. 2001; 2(17) 509–96.
25. Lachman L, Lieberman H A, Kanig JL. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.