

Avaliação da qualidade de medicamentos contendo clortalidona

Quality Assessment of medication containing chlorthalidone

Juliana de Oliveira Alves*
Maristela Kraemer Órfão*
Rudy Bonfílio**
Elton Brito Ribeiro*
Carla Regina Andrighetti*
Dênia Mendes de Sousa Valladão*

285

Artigo Original • Original Paper
O Mundo da Saúde, São Paulo - 2017;41(3):285-297

Resumo

Os diuréticos são a classe de fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão devido a sua eficácia terapêutica e ao baixo custo. Isto faz com que uma grande variedade de medicamentos esteja disponível no comércio e atrelado a este fator muitas empresas tem seus lotes de medicamentos suspensos devido a desvios de qualidade e das modificações realizadas nas formulações após o seu registro. A clortalidona é um diurético tiazídico indicada para o tratamento de hipertensão arterial leve ou moderada e com normalidade das funções cardíacas e renal. Este trabalho teve como objetivo verificar a qualidade de comprimidos de clortalidona comercializados no município de Sinop/MT. O controle de qualidade foi realizado como estabelecido na Farmacopeia Brasileira quinta edição (ensaios de identificação, pureza, doseamento, ensaios referentes a forma farmacêutica de comprimidos e perfil de dissolução), de cinco produtos contendo clortalidona 25 mg sendo um produto de medicamento referência, dois de medicamentos genéricos e dois de medicamentos similares. Verificou-se que todos os produtos foram aprovados, cumprindo com todos os requisitos exigidos nos ensaios de qualidade e que estudos referentes ao perfil de dissolução nos lotes de produção de medicamentos são importantes para prever a absorção adequada do princípio ativo.

Palavras-chave: Hipertensão. Clortalidona. Comprimidos. Controle de Qualidade.

Abstract

Diuretics are the most used class of drugs that are used to treat hypertension because of their therapeutic efficiency and low cost. This makes a wide variety of medicines commercially available and, linked to this factor, many companies have their batches of medicines suspended due to deviations of quality and modifications made in the formulas after their registration. Chlorthalidone, is a thiazide diuretic drug indicated for treatment of hypertension of patients with mild or moderate hypertension, and with normal cardiac and renal function. This work aimed to assess and compare the quality of medicines containing chlorthalidone commercialized in Sinop-MT. The quality control was performed as established in the fifth edition of the Brazilian Pharmacopoeia (identification, purity and dosage assays, tests referring to the pharmaceutical form of the tablets and their dissolution profile). Among five products containing 25 mg of chlortalidone, one was a reference drug product, two were generic and two were similar drugs. It was found that all products were approved, meeting all the requirements required in the quality tests, and that studies concerning the dissolution profile in batches of drug production are important to predict adequate absorption of the active principle.

Keywords: Hypertension. Chlorthalidone. Tablets. Quality Control.

DOI: 10.15343/0104-7809.20174103285297

* Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT - Sinop/MT, Brasil.

** Departamento de Farmácia - Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - Alfenas/MG, Brasil.

E-mail: deniavalladao@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte na população brasileiras, sendo responsáveis por 29,4 % de todas as mortes registradas no País em um ano¹. Estes dados que ocorrem no país não são diferentes do que ocorrem no estado do Mato Grosso, que segundo dados do DATASUS, a principal causa de mortalidade no estado do Mato Grosso são as doenças do aparelho circulatório (28,5 %) ².

A hipertensão é a doença cardiovascular mais comum, que quando persistente, provoca lesões nos vasos sanguíneos dos rins, coração e cérebro, resultando em um aumento na incidência de insuficiência renal, coronariopatia, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e demência³.

Por ser uma doença crônica, pode ser controlada, mas não curada, requerendo tratamento por toda a vida⁴. A terapia da hipertensão compreende medidas não farmacológicas como a perda de peso, redução do sal, aumento do exercício físico, e medidas farmacológicas, sendo os diuréticos uma das classes mais usadas na terapia^{3,5}. A diureticoterapia em hipertensão ganha destaque em casos leves, pois podem ser utilizados como monoterapia, em razão de sua eficácia, perfil favorável de segurança, baixo custo, e efeitos comprovados em reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à hipertensão⁶. Em situações mais complexas, são utilizados associados com outras classes de anti-hipertensivos.

Dentre os diuréticos tiazídicos mais utilizados destaca-se a Clortalidona, cujo mecanismo de ação envolve a inibição do transporte de sódio e cloro na membrana da parte proximal do túbulo contorcido distal, com consequente redução do volume plasmático e extracelular ^{7,8}. Estudos mostraram que a clortalidona apresentou desempenho tão bom quanto anti-hipertensivos mais moderno em uma dosagem inferior³.

A Clortalidona é um fármaco de fórmula molecular C₁₄H₁₁ClN₂O₄S [2-Cloro-5-(2,3-diidro-1-hidroxi-3-oxo-1H-isoindol-1-il)-benzenossulfonamida], peso molecular de 338,77 g mol⁻¹, sendo um pó branco ou branco-amarelado, praticamente insolúvel em água,

solúvel em acetona, metanol, soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno⁹.

No Brasil existem as especialidades referência, genérico e similar do fármaco clortalidona, todos na forma farmacêutica de comprimidos, em dosagens de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg. As várias opções apresentadas ao mercado consumidor aumentam o número de medicamentos comercializados, o que torna o controle de qualidade um fator determinante para garantir a qualidade destes medicamentos e conseqüentemente para o sucesso do tratamento¹⁰.

Assim, preocupando-se em atender as exigências legais, garantir a qualidade, uniformidade e bom desempenho de um medicamento, os ensaios de controle de qualidade para formas farmacêuticas orais de liberação imediata têm se mostrado de fundamental importância, sendo ferramenta de garantia da qualidade lote a lote¹¹. Somado a estes fatores, no ano de 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) constatou que aproximadamente 15 % do mercado de medicamentos foi composto por medicamentos falsificados tornando-se um grave problema de saúde e segurança pública¹²⁻¹⁴.

Devido as frequentes suspensões pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de lotes de diferentes medicamentos por diversos problemas, como resultados insatisfatórios em ensaios de dissolução, alterações não autorizadas, desvios de qualidade entre outros ^{15,16}, este trabalho buscou verificar a qualidade de comprimidos de Clortalidona genéricos e similares comercializados no município de Sinop/MT e compará-los com o medicamento de referência.

MATERIAIS E METODOS

Amostras

Foram estudados três produtos de diferentes laboratórios que produzem Clortalidona de 25 mg. Foram adquiridos no comércio local do município de Sinop/MT, o produto de referência (produto R), dois produtos similares

de mesma marca e lotes diferentes (produto S1, S2), e dois produtos genéricos de mesma marca e lotes diferentes (produto G1, G2). Todos os estudos foram realizados antes da expiração do prazo de validade, e por razões éticas a marca desses produtos não foi informada. A substância química de referência (SQR) utilizada apresentava teor de 99,9%.

Reagentes e Solventes

Todos os reagentes, acetona, ácido clorídrico e metanol (Synth[®]) foram de grau analítico. A água utilizada nos ensaios foi destilada.

Equipamentos

Os equipamentos utilizados foram: balança analítica (Shimadzu[®]); banho maria (Logen[®]); cuba de ultrassom (Cristófoli[®]); desintegrador (Logen[®]); durômetro (Logen[®]); espectrofotômetro UV/VS (PG Instruments Limited[®]); friabilômetro (Nova Ética[®]); manta aquecedora (Warmnest[®]); dissolutor (Quimis[®]); espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (Shimadzu[®]).

Ensaio

Os comprimidos de Clortalidona foram analisados segundo os ensaios preconizados na Farmacopeia Brasileira⁹ com o número adequado de repetições por teste e descritos a seguir:

Identificação: Para o ensaio de identificação o método utilizado foi o de espectrofotometria de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Para cada amostra, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos e a quantidade do pó equivalente a 0,1 mg de clortalidona foi dissolvida em 10 mL de acetona. A solução foi aquecida em banho-maria por 5 minutos, em seguida resfriada e filtrada. Ao filtrado foi adicionado 20 mL de água, o qual foi aquecido em banho-maria por 5 minutos, aplicando-se em seguida corrente de ar sobre a solução para remover a acetona. A solução foi deixada para esfriar em banho de gelo, filtrada e os cristais foram secos a 105 °C por 4 horas. O espectro de absorção no infravermelho das amostras, dispersas em

brometo de potássio, foram obtidas em FTIR, sendo o teste considerado positivo se as amostras apresentarem máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de Clortalidona (SQR), preparados de maneira idêntica⁹.

Determinação de peso médio: Foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada produto farmacêutico em balança analítica, sendo calculados os pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação, tolerando-se não mais que duas unidades fora dos limites especificados. Porém, nenhuma amostra deve conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para comprimidos contendo peso médio de 80 a 250 mg, a variação de peso permitida é $\pm 7,5$ % em relação ao peso médio⁹.

Friabilidade: Vinte comprimidos de cada produto farmacêutico foram pesados e introduzidos em um friabilômetro. Após 100 rotações efetuadas durante 5 min (20 rpm), os comprimidos foram retirados do equipamento e todo resíduo ou poeira foram removidos e novamente pesados. Nenhum comprimido, ao final do teste, pode apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido, sendo que esta avaliação foi realizada visualmente. A friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos. Foram considerados aprovados nos testes produtos com perda igual ou inferior a que 1,5% do seu peso⁹.

Tempo de desintegração: Foi utilizado o aparelho de desintegração onde seis comprimidos de cada produto foram colocados em tubos transparentes do equipamento contidos em uma cesta, adicionando os discos de acrílico sobre os comprimidos. A cesta contendo os tubos com as respectivas amostras foi transferida para o suporte do aparelho, que foi submetida a movimentos verticais em meio líquido (água) a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até a completa desintegração dos comprimidos. O limite de tempo estabelecido como critério geral de aceitação é de 30 minutos⁹.

Dureza: Foram submetidas dez unidades ao teste, utilizando o durômetro, objetivando verificar a resistência dos mesmos a uma força aplicada diametralmente. Segundo a

Farmacopeia Brasileira (2010), o mínimo aceitável é 30 N (aproximadamente 3 kgf) ⁹.

Doseamento: Foi realizado utilizando a espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta no qual foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Após ser pesado quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona, o mesmo foi aquecido, sob refluxo, com 30 mL de metanol por 5 minutos. A solução foi agitada mecanicamente por 15 minutos, sendo deixada para esfriar e em seguida filtrada.

O resíduo foi lavado com metanol. Todo o filtrado foi transferido para balão de 100 mL e completado seu volume. Então, 5 mL dessa solução foi transferida para balão volumétrico de 50 mL, onde foi adicionado 2 mL de ácido clorídrico M e o volume completado com metanol. A absorvância da solução resultante foi medida em 275 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero e o teor de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ foi calculado nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Segundo a Farmacopeia Brasileira as amostras devem conter no mínimo 92,0% e no máximo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ ⁹.

Extração de Clortalidona por aquecimento sob-refluxo e ultrassom: O método de extração utilizando aquecimento por cinco minutos no ensaio de uniformidade de conteúdo é demorado, uma vez que neste teste deve-se analisar 10 unidades individuais de cada produto. Desta forma, seria necessário montar 10 sistemas de aquecimento sob-refluxo para cada produto farmacêutico analisado, o que dificultaria o teste.

Um procedimento alternativo de extração foi testado no qual foi utilizado o ultrassom por 20 minutos para realização da extração de Clortalidona dos comprimidos. Os resultados foram comparados com o procedimento de extração utilizando aquecimento sob-refluxo por cinco minutos, descrito na monografia da Clortalidona.

Para a realização da comparação dos processos de extração foram utilizados 4 comprimidos, os quais foram adicionados individualmente em balões volumétricos de 50 mL. Adicionou-se 30 mL de metanol em cada balão. Na sequência, o volume de cada balão foi dividido em duas porções de 15 mL, sendo que uma das porções foi levada ao

ultrassom por 20 minutos (grupo ultrassom) e a outra porção foi levada ao aquecimento sob-refluxo por 5 minutos (grupo aquecimento). Posteriormente, cada solução foi filtrada e o volume completado para 50 mL em balão volumétrico. Em seguida, 4 mL de cada solução foi transferida para balão volumétrico de 10 mL, o qual foi acidificado com 0,4 mL de HCl 0,1 mol L⁻¹. O volume foi completado com metanol e as soluções analisadas em 275 nm por espectrofotometria. O resultado do Grupo ultrassom foi comparado estatisticamente com o grupo aquecimento, utilizando o *test t* de Student ao nível de significância de 5%.

Uniformidade de doses unitárias: Foram utilizados dez comprimidos de cada produto farmacêutico, o qual foi individualmente determinado. Os comprimidos foram diluídos individualmente em balões volumétricos de 50 mL, adicionados de 30 mL de metanol e os balões foram levados ao ultrassom por 20 minutos. Em seguida o volume de cada balão foi completado com metanol e as soluções filtradas.

Um volume de 2 mL de cada solução foi transferida para balão volumétrico de 10 mL, o qual foi acidificada com 0,4 mL de HCl 0,1 mol L⁻¹ e o volume completado com metanol. A quantidade de clortalidona presente nas soluções foi determinada espectrofotometricamente a 275 nm. Para aprovação no ensaio, a Farmacopeia Brasileira estabelece que as amostras devam apresentar valor de aceitação menor que 15 ⁹.

Teste de dissolução: Foi realizado em aparelho de dissolução utilizando 900 mL de água como meio de dissolução, pás a 75 rotações por minuto (rpm) como aparato de agitação e tempo de coleta de 60 minutos. Após o teste, foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução, as quais foram filtradas. As absorvâncias foram medidas em 275 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero.

A quantidade de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ dissolvida no meio foi calculada, comparando as leituras obtidas com a da solução de Clortalidona SQR na concentração de 0,5% (p/v) em metanol, preparada no mesmo solvente. Foram realizadas diluições sucessivas dessa solução em água até concentração adequada. Para este

ensaio é aceitável não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de C₁₄H₁₁CIN₂O₄S dissolvida em 60 minutos⁹.

Perfil de dissolução: O teste foi realizado nas mesmas condições do ensaio de dissolução, com exceção dos tempos de coleta,

que foram 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 60 minutos, com imediata reposição do meio de dissolução com 10 mL de água. Os perfis obtidos com os produtos genéricos e similares foram utilizados para comparação com o perfil obtido com o produto referência^{17,18}.

RESULTADOS

A identificação dos produtos (R, G1, G2, S1 e S2) foi realizada mediante comparação com a SQR da Clortalidona utilizando a espectrometria de absorção por FTIR, como mostra a Figura 1.

Na Tabela 1 encontram-se os pesos individuais dos comprimidos de cada produto, com seus respectivos pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação, bem como a Figura 2 mostra a variação de peso entre cada produto.

Nas Tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 encontram-se os resultados referentes aos ensaios de friabilidade, desintegração, dureza, doseamento, comparação entre os métodos de extração do fármaco e uniformidade de doses unitárias.

O teste de dissolução é um ensaio *in vitro* que tem como objetivo prever o comportamento *in vivo* da forma farmacêutica, servindo como indicador preditivo da velocidade de absorção, portanto, importante no desenvolvimento

de formulações, controle de qualidade e determinação de equivalentes farmacêuticos. Já o perfil de dissolução é utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, evidenciando diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada¹⁹. Para comprimidos de Clortalidona, a Farmacopeia Brasileira⁹, estabelece que o mínimo de 70% de princípio ativo deve estar dissolvido em um tempo de 60 minutos⁹. Os resultados dos produtos analisados estão na Tabela⁸.

O perfil de dissolução é um ensaio útil quando se deseja conhecer o comportamento do produto, uma vez que quando o medicamento é administrado por via oral, na forma sólida, o processo de liberação do fármaco é um fator que limita a velocidade de absorção. Os resultados dos produtos analisados estão na Figura 3.

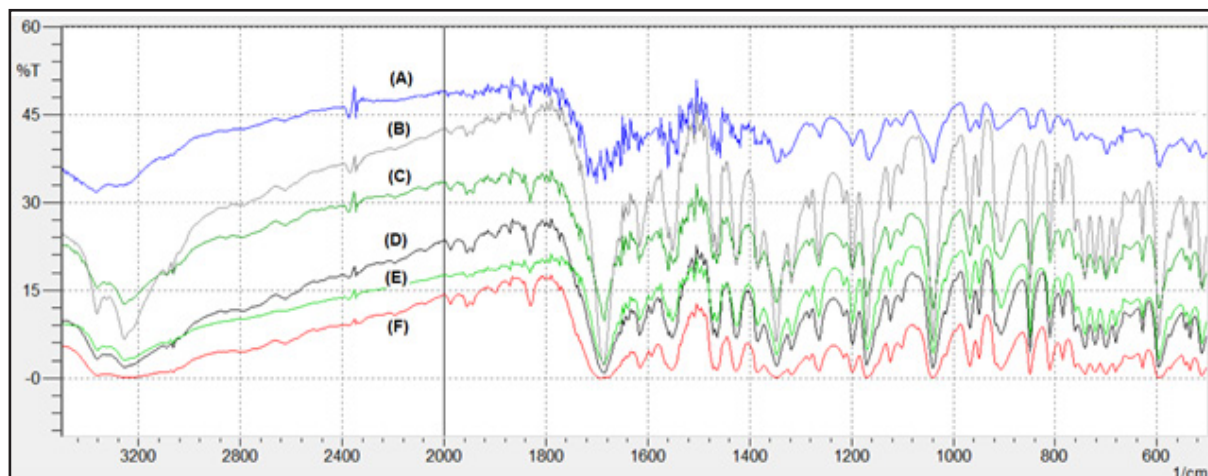


Figura 1 – FTIR Clortalidona SQR (E) e das amostras de comprimidos de Clortalidona R (A), G1(D), G2(F), S1(B) e S2(C). Sinop, MT, 2016.

Tabela 1 – Peso individual, peso médio e coeficiente de variação das amostras de comprimidos de Clortalidona R, G1, G2, S1, e S2. Sinop, MT, 2016.

Comprimidos	Peso individual (mg)				
	R	S1	S2	G1	G2
1	146,0	175,4	182,6	156,3	152,6
2	147,6	178,0	178,9	158,8	155,6
3	146,3	172,1	181,2	159,1	150,8
4	144,5	188,2	180,5	158,8	153,0
5	144,2	181,6	186,0	156,8	150,6
6	143,8	183,6	188,5	152,6	153,1
7	144,6	182,1	178,1	156,2	155,6
8	144,4	174,5	181,5	153,6	153,3
9	147,6	182,5	182,0	157,0	156,2
10	145,6	172,7	184,5	160,1	155,1
11	145,5	187,2	179,6	159,7	154,7
12	146,2	177,7	178,6	155,8	155,0
13	145,9	175,4	187,2	157,8	153,2
14	145,0	179,3	188,1	159,6	151,8
15	146,1	180,3	184,5	153,3	154,3
16	143,9	177,7	175,0	153,1	155,0
17	145,1	192,1	188,0	160,6	156,8
18	143,9	185,2	178,7	155,0	156,9
19	142,7	190,7	186,1	158,6	153,2
20	144,1	179,9	181,7	155,1	154,6
Peso médio	145,2	180,1	182,6	156,9	154,1
Limite superior	156,0	194,4	196,3	168,7	165,6
Limite inferior	134,3	167,2	168,9	145,1	142,5
*CV	0,88	3,17	2,12	1,61	1,17

*CV Coeficiente de Variação

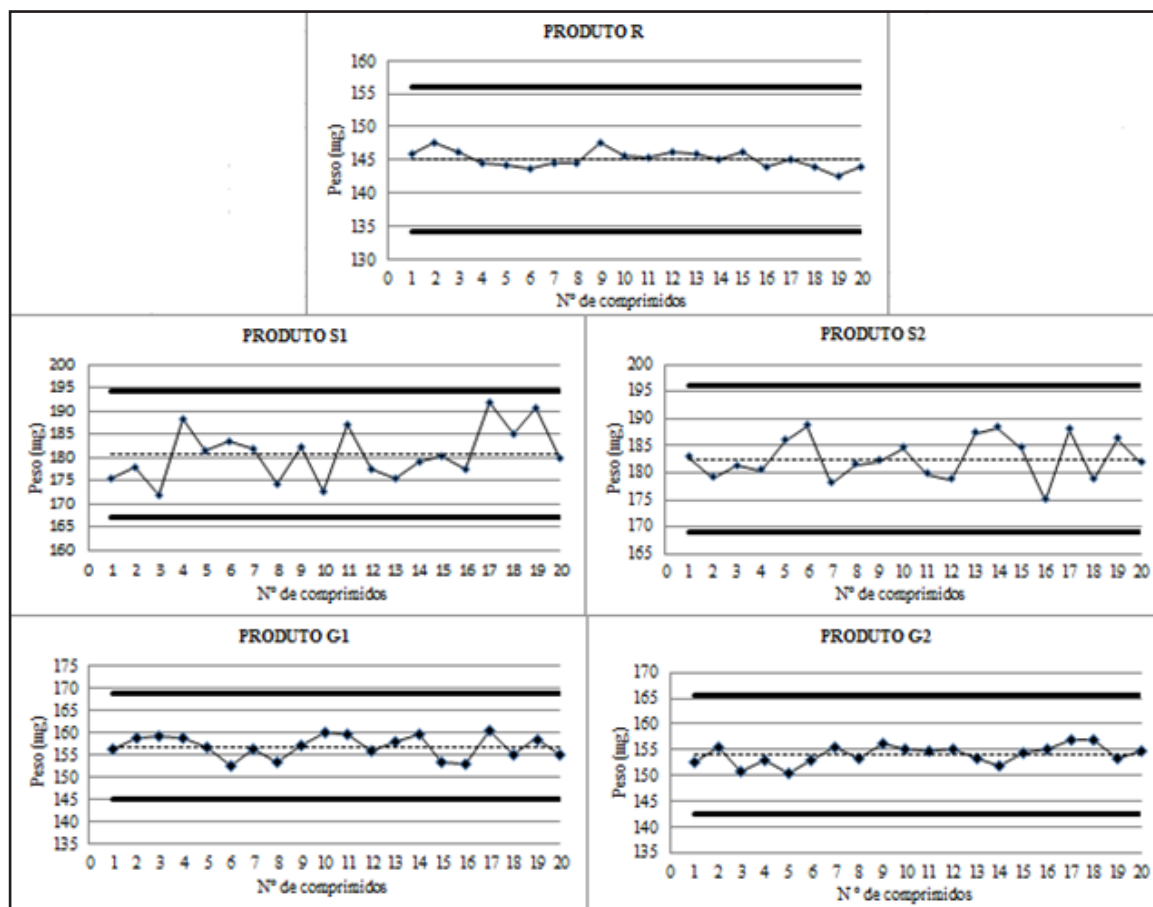


Figura 2 – Variação de peso de vinte comprimidos de clortalidona R, G1, G2, S1 e S2. Sinop, MT, 2016.

Tabela 2 – Friabilidade das amostras de produtos contendo clortalidona R, S1, S2, G1 e G2. Sinop, MT, 2016.

Produto	Peso (g)		Perda de peso (%)
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	
R	2,903	2,902	0,0270
S1	3,703	3,699	0,108
S2	3,651	3,622	0,802
G1	3,137	3,118	0,630
G2	3,081	3,057	0,760

Tabela 3 – Desintegração dos produtos R, S1, S2, G1 e G2. Sinop, MT, 2016.

Produto	Tempo de desintegração (s)
R	15
S1	24
S2	20
G1	154
G2	35

Tabela 4 – Dureza dos produtos R, S1, S2, G1 e G2 em kgf. Sinop, MT, 2016.

Comprimidos	Dureza (kgf)				
	R	S1	S2	G1	G2
1	3,1	5,4	5,3	3,3	4,8
2	3,7	8,6	7,8	1,1	5,1
3	3,5	11	6,5	1,4	3,8
4	3,4	10	5,8	3,4	5,6
5	3,4	6,1	9,6	1,3	4,3
6	3,4	7,9	8,2	1,3	4,7
7	3,3	4,8	6,4	4,0	4,9
8	3,3	9,6	4,9	3,7	4,2
9	3,5	6,9	9,3	2,1	4,1
10	3,3	5,2	10,0	3,2	3,8
MÉDIA	3,4	7,6	7,4	2,5	4,5
DESVIO PADRÃO	0,16	2,2	1,9	1,2	0,59

*DP ou DPR: desvio padrão

Tabela 5 – Teor de clortalidona nos Produtos R, S1, S2, G1 e G2 Sinop, MT, 2016.

Clortalidona (%)	R	S1	S2	G1	G2
	98,7	92,3	98,9	100	93,3
DPR(%)*	2,18	2,40	1,90	4,81	1,27

*DP ou DPR: desvio padrão

Tabela 6 – Comparação entre extração utilizando ultrassom por 20 minutos com o procedimento de extração utilizando aquecimento sob refluxo por cinco minutos. Sinop, MT, 2016.

Amostra	Ultrassom (Absorbância)	Aquecimento (Absorbância)
Comprimido 1, leitura 1	0,450	0,470
Comprimido 1, leitura 2	0,470	0,500
Comprimido 2, leitura 1	0,552	0,517
Comprimido 2, leitura 2	0,530	0,518
Comprimido 3, leitura 1	0,476	0,471
Comprimido 3, leitura 2	0,482	0,460
Comprimido 4, leitura 1	0,492	0,532
Comprimido 4, leitura 2	0,512	0,500
Média	0,496	0,496
Desvio padrão	0,0340	0,0260

*p= 0,9741

Tabela 7 – Teor e Valores de aceitação do ensaio de uniformidade de doses unitárias dos produtos R, S1, S2, G1 e G2. Sinop, MT, 2016.

Comprimidos	Teor individual dos produtos (%)				
	R	S1	S2	G1	G2
1	91,25	91,77	103,20	99,28	84,41
2	89,29	92,62	99,64	99,10	94,98
3	94,68	92,79	100,50	92,79	96,77
4	100,10	104,00	104,50	97,17	99,64
5	90,92	100,3	96,05	94,19	93,72
6	97,79	90,40	95,87	95,59	98,92
7	90,11	108,50	104,30	97,87	90,32
8	94,68	94,49	94,26	98,05	94,80
9	99,59	94,84	94,26	92,79	102,1
10	99,10	94,15	94,44	93,84	95,70
Fator de correção (F)	1,040	0,960	1,00	1,040	0,980
Valor de Aceitação (VA)	10,47	14,17	10,18	6,340	13,42

*DP ou DPR: desvio padrão

Tabela 8 – Percentual do fármaco liberado dos produtos R, S1, S2, G1 e G2 em 60 minutos. Sinop, MT, 2016.

	Produtos				
	R	S1	S2	G1	G2
Fármaco (%)	100,0	104,5	104,1	103,3	105,28
DP(%)*	2,350	3,890	2,180	2,110	5,680

*DP =desvio padrão

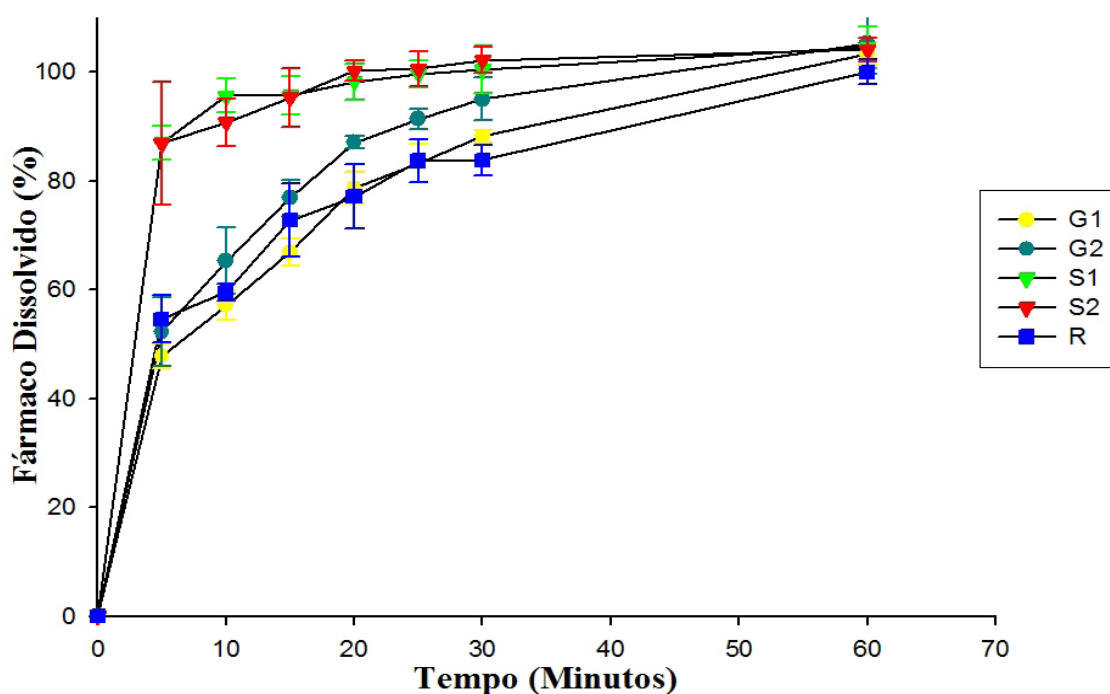


Figura 3 – Perfis de dissolução obtidos pelos valores médios de seis comprimidos de Clortalidona. Sinop, MT, 2016.

DISCUSSÃO

O teste de identificação realizado por FTIR evidenciou que todos os produtos contêm Clortalidona (Figura 1), pois apresentaram as mesmas bandas de absorção que a clortalidona (CTD) SQR.

As variações de peso dos comprimidos dos produtos analisados encontram-se dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira⁹, que é de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio. Pela Figura 2 foi possível verificar como os comprimidos de um mesmo lote

variavam e observou-se que nos comprimidos similares a variação foi maior, ou seja, mesmo os comprimidos estando dentro do limite estabelecido pela Farmacopéia, os mesmos apresentaram maior variação dentro do intervalo permitido podendo comprometer na quantidade de Clortalidona em cada comprimido. Para obtenção de melhor uniformidade nos pesos é necessário realizar o controle em processo, de modo a ajustar o peso dos comprimidos durante a compressão,

já que a fórmula do medicamento é baseada no peso da forma farmacêutica, o qual influencia, conseqüentemente, na concentração de princípio ativo de cada unidade^{17,18}, podendo, assim, haver ou não uniformidade nessas concentrações.

Nos ensaios de friabilidade (Tabela 2) todos os comprimidos passaram no teste, uma vez que a perda do peso foi inferior a 1,5%, que é o limite estabelecido pela farmacopeia⁹. Além disso, nenhum comprimido apresentou-se quebrado, rachado, lascado ou partido ao final do teste, o que comprova sua resistência à abrasão e, conseqüentemente, sua qualidade integral.

A Tabela 3 mostra os resultados para a desintegração dos diferentes produtos onde se verificou que todas as amostras testadas no ensaio de desintegração foram aprovadas, já que o tempo necessário para desintegração completa dos comprimidos, em todas as amostras, foi inferior ao limite de 30 minutos, como estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010)⁹.

Os valores de dureza, em kgf, para os produtos R, S1, S2, G1 e G2, (Tabela 4) mostrou que alguns dos comprimidos do produto G1 apresentaram resultados abaixo do limite aceitável, que segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) é de no mínimo 3,0 kgf⁹. O fato dos comprimidos do produto G1 apresentarem dureza inferior ao mínimo exigido pode fazer com que os mesmos se quebrem e liberem lascas facilmente, podendo influenciar na friabilidade, na uniformidade de doses unitárias e conseqüentemente nos ensaios de desintegração e dissolução, comprometendo sua eficácia.

Nos resultados de doseamento dos produtos (Tabela 5) verificou-se que os teores de princípio ativo nos produtos encontram-se dentro dos limites especificados pela farmacopeia Brasileira (2010), de 92,0% a 108,0%⁹. A quantidade de princípio ativo é um parâmetro fundamental na análise de medicamentos, pois a administração de medicamentos com concentrações do fármaco acima ou abaixo dos limites aceitáveis pode representar um sério risco à saúde, já que concentrações altas demais podem causar intoxicação e concentrações baixas podem resultar em falha terapêutica, comprometendo

o quadro clínico do paciente usuário daquele medicamento²⁰.

Os resultados da comparação do método de extração utilizando ultrassom por 20 minutos com o procedimento de extração utilizando aquecimento sob-refluxo por cinco minutos para o ensaio de uniformidade de conteúdo (Tabela 6) apresentou valor $p = 0,9741$ ($p > 0,05$), demonstrando que não houve diferença significativa entre os dois métodos. Desta maneira, a extração por ultrassom foi utilizada alternativamente a extração sob-refluxo no ensaio de uniformidade de conteúdo.

A partir dos dados da Tabela 7, verificou-se que todos os produtos (R, S1, S2, G1 e G2) apresentaram Valor de Aceitação inferior a 15, limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira⁹. Dessa maneira, todos os produtos farmacêuticos testados estão aprovados quanto à uniformidade de doses unitárias. A uniformidade entre as doses unitárias é importante, pois garante que não haja doses acima ou abaixo da faixa desejada, o que contribui para a eficácia do tratamento.

Foi observado que nos ensaios de dissolução e perfil de dissolução (Tabela 8 e Figura 3), os resultados atendem as especificações da farmacopeia apresentando valores entre 100 e 105% de dissolução em 60 minutos.

Os perfis de dissolução dos produtos R, G1 e G2 apresentaram dissolução semelhante de liberação do fármaco no meio de dissolução, mostrando que os produtos G1 e G2 mantiveram a homogeneidade de seus lotes e que estão de acordo com legislação vigente dos medicamentos genéricos, que assegura a intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência, baseado nos conceitos da equivalência terapêutica, farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade,^{21,22}.

O perfil de dissolução dos produtos S1 e S2 exibiram algumas diferenças na velocidade de dissolução do fármaco em relação ao produto R. Os produtos similares S1 e S2 apresentaram uma rápida dissolução inicial tendo liberado praticamente 90% do princípio ativo em 5 minutos. Para liberar esta mesma proporção de fármaco a apresentação R levou 30 minutos. Uma dissolução imediata do fármaco dissolvido,

como ocorreu em S1 e S2, podem proporcionar rápida absorção pelo organismo gerando picos plasmáticos do fármaco ²³. Esta velocidade com que ocorre a dissolução do fármaco pode ser influenciada por certas características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, polimorfismo, excipientes, tecnologia utilizado preparo, tempos de mistura entre outros ²².

Para os produtos S1 e S2 sugere-se que a diferença nos perfis de dissolução deve-se ao polimorfismo, uma vez que segundo Martins Leal et al²⁴ e Bonfilio et al²⁵, a clortalidona apresenta dois polimorfos. O polimorfo I

apresenta dissolução de aproximadamente 40% em 5 minutos, enquanto que o polimorfo II, nesse mesmo período de tempo dissolve-se praticamente 100% ²⁵.

Assim, verificou-se que os perfis de dissolução dos lotes dos produtos, dependendo do tipo de produto, apresentaram-se de forma diferenciada, indicando possíveis diferenças nas matérias-primas empregadas para fabricação de cada um deles. Apesar disto, todos os lotes estudados foram aprovados em relação ao ensaio de dissolução, em que não menos de 70% do valor rotulado de clortalidona deve dissolver em 60 minutos.

CONCLUSÃO

Após a execução de todos os testes descritos na Farmacopeia observou-se que os produtos analisados cumpriram com todos os requisitos necessários para aprovação nos ensaios de qualidade.

O produto genérico apresentou comportamento semelhante ao produto de referência, porém o medicamento similar, de ambos os lotes de medicamentos demonstraram perfis de dissolução *in vitro* diferentes do

produto de referência, provavelmente devido ao polimorfismo, apresentando diferenças quanto a equivalência farmacêutica frente aos medicamentos de referência, nas condições padronizadas neste trabalho.

Ainda, verificou-se que os produtos contendo clortalidona, um dos medicamentos consumidos no município de Sinop para tratar a hipertensão apresentaram qualidade adequada, o que colabora na eficácia da ação dos mesmos.

AGRADECIMENTOS: Ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (CNPq) pelas bolsas concedidas através da Seleção de Iniciação Científica da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) 2015-2016.

REFERÊNCIAS

1. Mansur AP, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(2):755-61.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
4. Vitor AF, Monteiro FPM, Morais HCC, Vasconcelos JDP, Lopes MVO, Araujo TL. Perfil das condições de seguimento terapêutico em portadores de hipertensão arterial. *Esc Anna Nery;* 2011; 15(2):251-0.
5. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Fármacos anti-hipertensivos: Farmacologia Clínica Fundamentos da terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
6. Carvalho JGR. Diuréticos em hipertensão arterial: por que, como e quando?. *HiperAtivo* 1998; 5(2): 97-103.
7. Couto AA. Farmacologia Cardiovascular. São Paulo: Roca, 2011.
8. Pimenta E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais?. *Rev Bras Hiperten* 2008; 15(3): 166-7.
9. Ministério da Saúde. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Editora Anvisa; 2010.
10. Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2016. 44.ed. Rio de Janeiro: EPUC; 2016. 676 p.
11. Rigobello C, Gasparetto AV, Diniz A, Rabito MF, Nery MMN. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Acta Scientiarum. Health Sciences* 2013; 35(1): 85-90.

12. AMES J, SOUZA DZ. Falsificação de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2012;46(1):154-9.
13. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de medicamentos essenciais e outros medicamentos. Medicamentos falsificados: diretrizes para desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, 2005
14. Hurtado RL, Lasmar MC. Medicamentos falsificados e contrabandeados no Brasil: panorama geral e perspectivas de combate ao seu consumo. *Cad. Saúde Pública RJ* 2014; 30(4): 891-5.
15. VIRELLA D. Falsificação de medicamentos. Uma realidade à qual é preciso dar atenção. *Acta Pediatr Port.* 2008; 39(1): 46-50.
16. FERNANDEZ, FM, GREEN MP, NEWTON PN. (2008). Prevalence and Detection of Counterfeit Pharmaceuticals: A Mini Review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008; 47(3): 585-90.
17. Storpirtis S, Gonçalves JE, Chiann C. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
18. Brum TF, Laporta LV, Pons Júnior FR, Gonçalves CA, Santos MR. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2012; 33(3): 373-8.
19. Arancibia A. Calidad biofarmacéutica: estudios in vitro e in vivo. *Acta Farm. Bonaerense* 1991; 10 (2): 123-33.
20. Peixoto MM, Santos Júnior AF, Santos CAA, Caetité Júnior E. Avaliação da Qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma* 2005; 16 (13-14): 69-3.
21. BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 135 de 29 de maio de 2003 - Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Republicada no DOU 12 de agosto de 2003 Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/135.pdf.
22. Storpilis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vilanova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma* 2004; 16(9-10): 51-6.
23. Figer A, Ricci Junior E. Estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína. *Rev. Bras. Farm.* 2012; 93(3): 392-5.
24. Martins FT, Bonfilio R, Rosa ILM, Santos LM, Santos OMM, Araújo MB, and Doriguetto AC. The form II of the antihypertensive drug chlorthalidone. *CrystEngComm*, 2013; 15: 3767-3771 |
25. Bonfilio R, Leal JS, Santos OMM, Pereira GR, Doriguetto AC, Araújo MB. Analysis of chlorthalidone polymorphs in raw materials and tablets and the effect of forms I and II on the dissolution properties of drug products. *J. Pharm. Biomed. Anal* 2014.; 88: 562-570