

Análise do peso médio, resistência mecânica e desintegração de comprimidos genéricos de varfarina sódica**Analysis of average weight, mechanical resistance and disintegration of generic warfarin sodium pills**

DOI:10.34117/bjdv6n9-436

Recebimento dos originais: 16/08/2020

Aceitação para publicação: 18/09/2020

João Pedro Beraldi de Oliveira

Aluno do curso de Farmácia do Centro Universitário Ingá
Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá
Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil
E-mail: joaopedro_beraldi@hotmail.com

Bárbara Longhini Gonzalez

Aluna do curso de Farmácia do Centro Universitário Ingá
Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá
Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil
E-mail: longhini.barbara@gmail.com

Danielly Chierrito

Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá
Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM
Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil
E-mail: danielly_chierrito@hotmail.com

Ana Paula Margioto Teston

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá
Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá
Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil
E-mail: farmacia@uninga.edu.br

João Carlos Palazzo de Mello

Doutor em Ciências Naturais pela University of Münster, Alemanha.
Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM
Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil
E-mail: mello@uem.br

Francine Maery Dias Ferreira Romanichen

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá
Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá
Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil
E-mail: prof.francineferreira@uninga.edu.br

Daniela Cristina de Medeiros Araújo

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina

Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil

E-mail: danielamedeiros@hotmail.com

RESUMO

Na indústria farmacêutica o controle de qualidade é determinante para produção de medicamentos com eficácia, segurança e qualidade. Medicamentos genéricos devem ser equivalentes farmacêuticos ao respectivo medicamento referência, ou seja, devem apresentar a mesma quantidade de substância ativa, mesma forma farmacêutica, mesma via de administração, podendo ou não conter excipientes idênticos. Neste trabalho foram avaliadas duas marcas de medicamento genérico de varfarina sódica 5 mg, comparando com o medicamento referência. As análises realizadas foram: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e contagem do número total de microrganismos mesófilos. As duas marcas analisadas apresentaram resultados compatíveis com o medicamento referência nos testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração estando de acordo com os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira VI edição. Na avaliação da qualidade microbiológica, por meio da contagem do número total de microrganismos mesófilos, não foi observado crescimento microbiano.

Palavras Chave: Equivalência farmacêutica; controle de qualidade físico-químico; controle de qualidade microbiológico.

ABSTRACT

In the pharmaceutical industry quality control is paramount for the manufacturing of drugs with efficacy, safety and quality. Generic drugs must be pharmaceutical equivalents to their reference drug, that is to say, they must have the same amount of active substance, pharmaceutical form, administration route and they may or may not contain identical excipients. In this assessment two brands of generic warfarin sodium 5mg were analyzed, comparing with the reference drug. The performed analysis were: weight variation, friability, hardness, disintegration and total count of mesophilic microorganisms. Both brands analyzed showed compatible results with the reference drug on the weight variation, hardness, friability and disintegration tests, concurring with the parameters described in the Brazilian Pharmacopoeia IV edition. In the evaluation of microbiological quality through counting the total number of mesophilic microorganisms, no growth was observed.

Keywords: pharmaceutical equivalence; physical-chemical quality control; microbiological quality control.

1 INTRODUÇÃO

A varfarina sódica, um derivado da 4-hidroxycumarina, foi introduzida no mercado na década de 40 inicialmente como raticida. Anos depois seu propósito farmacoterapêutico foi aplicado e passou a ser utilizada como um anticoagulante oral (GOLAN, *et al.* 2009; PERES, 2015). Esse derivado cumarínico é um antagonista da vitamina K que compete com ela pelo local

de ligação na enzima epóxido redutase, a qual desempenha um papel importante na ativação da hidroquinona. (RANG; DALE; RITTER, 2007).

Segundo a RDC N°67, de outubro de 2007, a Varfarina Sódica está classificada como uma substância de baixo índice terapêutico, baixa dosagem e alta potência, conseqüentemente sua margem de segurança é estreita, sendo necessário um controle de qualidade rígido na produção desse medicamento.

Dentro do setor de Controle de Qualidade de uma indústria farmacêutica, os laboratórios físico-químico, microbiológico e biológico são responsáveis pela realização dos ensaios de qualidade dos produtos acabados, das matérias-primas, produtos intermediários e a granel que sejam utilizados na produção. Os ensaios de qualidade abrangem testes que analisam se os produtos estão em consonância com as especificações da legislação vigente (BRASIL, 2019).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), entre os métodos físico-químicos aplicáveis a comprimidos estão: determinação de peso, desintegração, dureza e friabilidade. Entre esses testes, três são classificados como destrutivos: dureza, friabilidade e desintegração, já o teste de determinação de peso é um método geral de cunho não destrutivo.

Os medicamentos genéricos foram regulamentados pela ANVISA em 1999, estabelecendo um novo padrão para o desenvolvimento e registro de medicamentos no Brasil (STORPIRTIS, 1999). Medicamento genérico é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, sendo administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do respectivo medicamento referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes ao de referência e podendo ser com este intercambiável (ANVISA, 2020).

A intercambialidade, substituição do medicamento referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*, por meio dos estudos de equivalência farmacêutica e *in vivo*, com os estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária na solicitação de registro do medicamento. A substituição do medicamento prescrito pelo medicamento genérico correspondente somente pode ser realizada pelo farmacêutico responsável pela farmácia ou drogaria e deverá ser registrada na prescrição médica (ANVISA, 2020).

Outra exigência da equivalência farmacêutica é a comprovação da adequação aos parâmetros farmacopeicos (pureza, concentração, identidade, potência), mas os excipientes das formulações não precisam ser iguais, no entanto devem apresentar funções semelhantes. Para que a equivalência farmacêutica seja estabelecida os testes dispostos na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais devem ser realizados tanto no medicamento genérico/similar como no

seu respectivo medicamento referência para que possam ser comparados os resultados obtidos (BRASIL, 2010).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar por meio dos testes de peso médio, friabilidade, dureza e desintegração, a qualidade de comprimidos genéricos de varfarina sódica 5 mg, comparando com o medicamento referência. Foi realizado também o ensaio de controle microbiológico das formulações, por meio do teste de contagem do número total de microrganismos mesófilos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras utilizadas foram adquiridas em uma farmácia comercial da cidade de Astorga (PR). As amostras foram denominadas R para medicamento referência (Marevan 5 mg), G1 (genérico 1) e G2 (genérico 2).

Os equipamentos utilizados foram balanças analíticas (Celtac modelo FA2104N), friabilômetro (Nova Ética modelo 300), durômetro (Nova Ética modelo 298), aparelho desintegrador (Nova Ética modelo 301-AC) e termômetro.

Para os ensaios microbiológicos foram utilizados os meios de cultura Mueller Hinton Broth, TSA e ágar sabouraud.

2.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação da variação de peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Foram pesados 20 comprimidos em balança semi-analítica, e determinado a variação percentual do peso dos comprimidos em relação à média (ANVISA, 2019).

2.2 TESTE DE FRIABILIDADE

A avaliação da resistência mecânica pelo teste de friabilidade foi realizado pesando-se 20 comprimidos de cada amostra. Os comprimidos de cada amostra foram colocados no friabilômetro e submetidos as rotações do aparelho por 4 minutos a 25 rotações/minuto. Após o teste os comprimidos íntegros e livres de pó foram novamente pesados e a porcentagem de friabilidade foi calculada (ANVISA, 2019).

2.3 TESTE DE DUREZA

A avaliação da resistência mecânica pelo teste de dureza foi realizada com 10 comprimidos de cada amostra, segundo critérios descritos na Farmacopeia Brasileira (2019). A avaliação da

dureza foi realizada em aparelho (durômetro) manual, aplicando-se uma pressão sobre o comprimido até quebra-lo, sendo a força medida em Newton (N) (ANVISA, 2019).

2.4 DESINTEGRAÇÃO

No teste de desintegração 6 comprimidos de cada amostra foram submetidos à ação do desintegrador por 30 minutos, utilizando água destilada em temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Foi registrado o tempo necessário para que todos os comprimidos de cada amostra estivessem completamente desintegrados (ANVISA, 2019).

2.5 CONTAGEM DO NÚMERO TOTAL DE MICRORGANISMOS MESÓFILOS

Na avaliação da qualidade microbiológica das amostras, mediante a contagem do número total de microrganismos mesófilos, foi utilizado como meio de cultura ágar caseína soja (TSA) para analisar o crescimento de microrganismos aeróbios totais e o meio ágar Sabouraud dextrose para avaliar crescimento de fungos e leveduras. O teste foi realizado em duplicata para todas as amostras (ANVISA, 2019).

Preparo das amostras: foram utilizados tubos preenchidos com 5 ml de caldo caseína soja cada. O comprimido foi colocado no tubo e homogeneizado em vortex até sua completa desintegração (ANVISA, 2019).

Preparo das placas: Foi pipetado 1 ml da amostra dissolvida em uma placa de petri e em seguida adicionado o meio de cultura (TSA ou ágar Sabouraud dextrose). A amostra foi homogeneizada na placa segundo a técnica de *Pour Plate*. Após solidificação do ágar as placas foram mantidas em temperatura controlada de $32,5^\circ\text{C} \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 5 dias para as amostras com ágar caseína soja e $22,5^\circ\text{C} \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante 7 dias para o ágar Sabouraud dextrose (ANVISA, 2019).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação do peso dos comprimidos está relacionada a quantidade de substância ativo presente na formulação, sendo de grande importância para eficácia, segurança e qualidade do medicamento produzido (RIBEIRO, 2018).

Os valores obtidos na determinação de peso médio dos comprimidos de varfarina sódica 5mg (R, G1. G2) estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Determinação de peso de comprimidos de varfarina sódica de 5 mg.

	R	G1	G2
Maior peso (g)	0,147	0,170	0,146
Menor peso (g)	0,137	0,164	0,138
Peso médio (g)	0,1417	0,1755	0,1412
+ 7,5%	0,1523	0,1886	0,1517
- 7,5%	0,1310	0,1623	0,1306
DP	0,0024	0,0038	0,0022
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

DP: desvio padrão

Segundo os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2019), para comprimidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$ podendo ter apenas 2 unidades fora desse limite, mas nenhuma unidade abaixo ou acima do dobro da porcentagem indicada. Seguindo esses parâmetros, todas as amostras testadas foram aprovadas neste requisito de qualidade.

Em estudo semelhante realizado por Sousa e colaboradores (2020) foi avaliada a equivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. No teste de determinação de peso todas amostras foram aprovadas.

Costa e Gomes (2017) também realizou um estudo semelhante com o comprimido do ácido acetilsalicílico (AAS), comparando medicamentos genéricos e similares com o medicamento referência. No teste de determinação de peso todas as amostras foram aprovadas, estando dentro dos valores permitidos.

Ambos estudos citados vão ao encontro do resultado obtido no presente trabalho, em que as duas amostras de medicamentos genéricos foram aprovadas na avaliação do peso médio.

3.2 TESTE DE FRIABILIDADE

Este teste permite determinar a resistência dos comprimidos a impactos mecânicos, analisando sua integralidade em uma possível queda. O teste de friabilidade é feito somente em comprimidos não revestidos (ALLEN et al., 2013).

Para que os comprimidos sejam aprovados neste teste a perda deve ser igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem que consta na monografia do medicamento (ANVISA, 2019). Nenhuma das marcas dos comprimidos de varfarina sódica 5 mg testadas ultrapassaram o limite de 1,5% (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados obtidos no teste de friabilidade dos comprimidos de varfarina sódica de 5 mg.

	R	G1	G2
PESO INICIAL (g)	2,806	3,325	2,814
PESO FINAL (g)	2,795	3,302	2,795
PERDA (%)	0,39	0,69	0,67
RESULTADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Em estudo realizado por Silva e colaboradores (2020), foram testados comprimidos de cloridrato de metformina genéricos e similares, comparando com o medicamento referência. Com relação ao teste de friabilidade, todas as amostras testadas foram aprovadas, apresentando perda inferior a 1,5%.

Em outro estudo realizado por Sanches e Pereira (2017) foram analisados comprimidos de captopril 25 mg genéricos e similares, e comparados com o medicamento referência. Na avaliação da friabilidade, todos os comprimidos testados estavam dentro do limite de perda permitido pela legislação.

Ambos estudos citados estão de acordo com o resultado obtido no presente trabalho, em que as duas amostras de medicamentos genéricos foram aprovadas na avaliação da friabilidade, apresentando perda inferior a 1%.

3.3 TESTE DE DUREZA

De acordo com LANNA *et. al.* (2013 p. 13, *apud.* MOISES, 2006, p. 38-46), o teste de dureza, embora seja um teste informativo, pode indicar problemas relacionados a dissolução do fármaco, visto que comprimidos com uma dureza elevada podem acarretar em desintegração demorada, afetando a absorção do medicamento.

Quanto ao teste de dureza realizado, a amostra R apresentou uma média de 5,79 Kgf (56,7 N), enquanto a amostra G2 obteve uma média de 5,77 Kgf (56,5 N) entre os 10 comprimidos testados. A média mais baixa foi da amostra G1, com 3,6 Kgf (35,3 N).

Em estudo semelhante Pereira e colaboradores (2020) avaliaram a equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. Os valores obtidos na verificação da dureza dos comprimidos variaram entre 3,4 Kgf e 4,9 Kgf. Estes resultados vão ao encontro dos valores de dureza obtidos no presente estudo.

3.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração tem como objetivo verificar o tempo limite em que o comprimido é desintegrado (ANVISA, 2019). Os comprimidos de varfarina testados apresentaram tempo de desintegração inferior a 4 minutos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos de varfarina sódica de 5 mg.

R	G1	G2
Todos os 6 comprimidos desintegrados em 3 minutos e 55 segundos.	Todos os 6 comprimidos desintegrados em 1 minuto e 57 segundos.	Todos os 6 comprimidos desintegrados em 3 minutos e 19 segundos.
APROVADO	APROVADO	APROVADO

Em estudo semelhante Pereira e colaboradores (2020) avaliaram a equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. Dentre as amostras testadas na desintegração, o tempo máximo obtido foi de 767 segundos.

LANNA e colaboradores (2013) realizaram um estudo comparativo de comprimidos genéricos e similares de dipirona sódica 500 mg, comparando com o medicamento referência. No teste de desintegração todas as amostras foram aprovadas, com tempo máximo de desintegração de 3 minutos e 55 segundos.

3.5 CONTAGEM NO NÚMERO TOTAL DE MICRORGANISMOS MESÓFILOS

O controle de qualidade microbiológico é essencial para o cumprimento das boas práticas de fabricação e para segurança dos medicamentos produzidos (JIMENEZ, SMALLS & IGNAR, 2000).

Na avaliação do número total de micro-organismos mesófilos realizada no presente estudo, não foi identificado nenhum crescimento de bactérias ou fungos nas placas. Segundo a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019) para comprimidos os limites aceitáveis são de até 10^3 UFC/mL para contagem total de bactérias aeróbias, e de 10^2 UFC/mL para a contagem total de fungos.

4 CONCLUSÃO

As duas marcas de comprimidos genéricos de varfarina sódica 5 mg analisadas apresentaram resultados compatíveis ao medicamento referência nos testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração estando de acordo com os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira VI edição. Na avaliação da qualidade microbiológica por meio da contagem do número total de microrganismos mesófilos, não foi observado crescimento de micro-organismos.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; HOWARD, C. A. **Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**, 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 236-239.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume I. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portal ANVISA**. Genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>. Acesso em: 01 set. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019. **Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 31, de agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC Nº 67, de outubro de 2007. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias**.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do Peso Médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Revista Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 101-111, 2017.

GOLAN, D. E.; JUNIOR TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 370-371. 2009.

JIMENEZ, L.; SMALLS, S.; IGNAR, R. Use of PCR analysis for detecting low levels of bacteria and mold contamination in pharmaceutical samples. **Journal of Microbiological Methods**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 259-265, 2000. DOI 10.1016/s0167-7012(00)00164-0.

LANNA, E. G.; LEÃO, G. R.; SIQUEIRA, R. A.; SOARES, A. F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da FAMINAS**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 11-22, 2013.

PEREIRA, F. S.; TEODORO, E. I. S.; SILVA, T. P.; CHIERRITO, D.; TESTON, A. P. M.; MELLO, J. C. P.; ARAÚJO, D. C. M. Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 38499 – 38512, 2020. DOI:10.34117/bjdvv6n6-408.

PERES, D. L. S. **Anticoagulantes Orais: velho versus novo**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2015.

RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M. **Farmacologia**. Elsevier. Rio de Janeiro 6^a ed. 2007. p.708

RIBEIRO. C. C; ANDRADE. G. M. M; COUTO. R. O. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. *Infarma*, v. 30, n. 1, p. 5-9, 2018.

SANCHES, A. M. B.; PEREIRA, G. G.. Análise de Comprimidos de Captopril de 25 mg, nas Apresentações Referência, Genérico e Similar. **Revista da Mostra de Trabalhos de Conclusão de Curso**, Bagé, v. 1, n. 1, p. 145-169, 2017.

SILVA, T. P.; TEODORO, E. I. S.; DE PAULA, M. N.; DE MELLO, J. C. P.; ARAÚJO, D. C. M. Estudo de Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Cloridrato de Metformina Genéricos e Similares. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 32, n. 2, p.160-167, 2020. DOI 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp160-167.

SOUSA, M. N.; DA SILVA, T. P.; TEODORO, E. I. S.; LOPES-ORTIZ, M. A.; DE MELLO, J. C. P.; ARAÚJO, D. C. M. Estudo de Equivalência Farmacêutica entre Comprimidos de Furosemida Similares e Genéricos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 32, n.1, p. 77-85, 2020. DOI 10.14450/2318-9312.v32.e1.a2020.pp77-85.

STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P.G., RODRÍGUEZ, D. MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.