

Avaliação dos aspectos físicos de comprimidos de hidroxyclorequina 400 mg referência, genéricos e similares comercializados em drogarias na cidade de Irecê-BA

Evaluation of physical aspects of reference hydroxychloroquine 400 mg tablets, generic and similar sold in drugstore in the city of Irecê-BA

DOI:10.34117/bjdv8n4-173

Recebimento dos originais: 21/02/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Salvana Priscylla Manso Costa

Doutorado

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP:44900-000

E-mail:salvanacosta@gmail.com

Nara Moura do Nascimento

Graduanda em Farmácia

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP:44900-000

E-mail:nara17_moura@outlook.com

Tainá de Souza Santos

Graduanda em Farmácia

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP:44900-000

E-mail:tttaisouzza@gmail.com

José Marcos Teixeira de Alencar Filho

Doutorado

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP:44900-000

E-mail:ze.marcos.alencar@gmail.com

Carine Lopes Calazans

Especialização

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP: 44900-000

E-mail:lopesmcal@hotmail.com

Morganna Thinesca Almeida Silva

Mestrado

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP: 44900-000

E-mail:morganna.thinesca@faifaculdade.com.br

Joseneide Alves Miranda

Mestrado

Instituição: FAI - Faculdade Irecê

Endereço: Rio Iguaçu - 397, Recanto das Árvores - Irecê/BA, CEP:44900-000

E-mail:josie.coordenacao@faifaculdade.com.br

Ighor Costa Barreto

Doutorado

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Endereço: Av. Adhemar de Barros, s/nº - Ondina, Salvador – BA, CEP:40170-110

E-mail:ighorc.ba@gmail.com

Leslie Raphael de Moura Ferraz

Doutorado

Instituição: Centro Universitário São Francisco de Barreiras (UNIFASB)

Endereço: Av. São Desidério Nº 2440 Ribeirão, Barreiras - BA, CEP:47808-180

E-mail:prof.raphaelferraz@gmail.com

Keyla Emmanuelle Ramos de Holanda

Doutorado

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: Av. Jauary Marinho - Setor Sul - Coroado, Manaus – AM, CEP: 69067-005

E-mail:keylaramos@ufam.edu.br

RESUMO

Desde dezembro de 2019, quando foram noticiados os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) pesquisas têm sido conduzidas para testar opções terapêuticas para o tratamento desta doença. Dentre os vários agentes farmacológicos está a hidroxicloroquina, um medicamento antimalárico que não apresenta evidências de eficácia e segurança nos estudos em COVID-19. Mesmo mediante deste cenário, ocorreu um aumento pela procura e venda desse medicamento. Diante disso, considerando a diversificação dos medicamentos do mercado nacional, a qualidade desses produtos é objeto de perguntas e avaliações. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi analisar a qualidade física de comprimidos de referência, genéricos e similares dos comprimidos de hidroxicloroquina 400 mg comercializados em drogarias na cidade de Irecê-BA, avaliando os testes descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, afim de avaliar a equivalência farmacêutica dos medicamentos. Trata-se de uma pesquisa experimental e exploratória, de natureza quantitativa, no qual avaliou quatro amostras de medicamentos de hidroxicloroquina de diferentes laboratórios (1 referência, 2 genéricos e 1 similar). Foram analisados: o aspecto visual, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. Todos os comprimidos das marcas analisadas apresentaram integridade, superfície homogênea, lisa e brilhante, coloração branca e visualmente não apresentavam nenhum defeito como falhas, fissuras e contaminação e foram caracterizados como oblongo e biconvexo, ou seja, não apresentaram irregularidade no aspecto visual. A determinação de peso médio mostrou que todas as amostras testadas dos comprimidos permaneceram dentro da variação máxima aceitável de 5%. Sendo assim, os lotes apresentaram uniformidade em seu peso e conteúdo. Para dureza, registrou-se valores unitários elevados para as amostras característico de comprimidos revestidos. Tal resultado não influenciou no processo de desintegração, uma vez que as amostras levaram poucos minutos para se desintegrarem, não ultrapassando também o tempo limite permitido

menor que 30 minutos, para comprimidos revestidos por filme. Com relação ao teste de friabilidade, as amostras apresentaram uma pequena perda de massa, caracterizando-se como comprimidos de alta resistência a abrasão sem perda de integridade. No mais, todas as amostras atenderam as especificações da literatura descrita. Diante disso, entende-se que os medicamentos de hidroxicloroquina avaliados mostraram boa qualidade física podendo ser considerados equivalentes farmacêuticos.

Palavras-chave: antimalárico, hidroxicloroquina, controle de qualidade, equivalência farmacêutica.

ABSTRACT

Since December 2019, the first cases of SARSCoV-2 (COVID-19) infection were reported, research has been studied to test the treatment. Among the various pharmacological agents is chloroquine, a drug that lacks measurement and safety evidence in COVID-19 studies. With this scenario, there was an increase in demand and sales. Therefore, considering the diversification of medicines on the national market, the quality of these products is the subject of questions and estimates. In this sense, the objective of this study was to analyze the physical quality of reference, generic and similar tablets of hydroxychloroquine 400 mg tablets sold in drugstores in the city of Irecê-BA, evaluating the tests described in the Brazilian Pharmacopeia 6th edition, in order to evaluate the pharmaceutical equivalence of drugs. This is an experimental and exploratory research, of a detailed nature, in which four samples of hydroxychloroquine drugs from different laboratories were evaluated (1 reference, 2 generics and 1 similar). The following were analyzed: visual appearance, average weight, hardness, friability and disintegration. All tablets of the analyzed brands showed integrity, homogeneous, smooth and shiny surface, white color and visually did not present any defects such as flaws, cracks and contamination and were characterized as oblong and biconvex, that is, they did not present irregularity in the visual aspect. The average weight determination showed that all tested tablet samples remained within the maximum acceptable range of 5%. Therefore, the lots presented uniformity in their weight and content. For hardness, high unit values were recorded for the samples characteristic of coated tablets. This result did not influence the disintegration process, since the samples took a few minutes to disintegrate, not exceeding the allowed time limit of less than 30 minutes for film-coated tablets. Regarding the friability test, the samples showed a small loss of mass, characterizing themselves as tablets of high abrasion resistance without loss of integrity. Furthermore, all samples met the specifications of the described literature. Therefore, it is understood that the hydroxychloroquine drugs evaluated showed good physical quality and can be considered pharmaceutical equivalents.

Keywords: antimalarial, hydroxychloroquine, quality control, pharmaceutical equivalence.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são vistos como importantes ferramentas de saúde, tanto para interromper o processo de adoecimento, diminuir o sofrimento ou melhorar a qualidade de vida do paciente. São produtos farmacêuticos, obtidos ou elaborados com propósito

profilático, curativo, paliativo ou fins diagnósticos, com isso, necessita passar por testes de avaliação de qualidade, eficácia e segurança (PONTES JUNIOR, 2008; BRASIL, 2019; SILVA, 2019).

Atualmente, são disponibilizados no mercado diversas opções de produtos farmacêuticos, isso têm facilitado o acesso e o consumo de medicamentos mais econômicos, como os genéricos e similares. Esses medicamentos são caracterizados por serem absolutamente seguros e eficazes, além de mais baratos que os medicamentos de referência (inovadores). Os genéricos ao longo dos anos geraram impactos no comércio, indústria e para saúde pública, desenvolvendo uma nova realidade para o País (ARAÚJO *et al.*, 2010; SANTOS; FERREIRA, 2012).

Na atual conjectura, a pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) causou danos sem precedentes e continua a causar estragos, afetando os sistemas de saúde em todo o mundo. Ainda pouco se sabe sobre terapias farmacológicas eficazes contra o vírus. No entanto, é notória a busca mundial incansável por uma terapia eficaz no combate à doença. Até o presente momento, não existe estratégia farmacológica eficaz para prevenção ou tratamento ambulatorial (CHEN *et al.*, 2020; FRUTOS *et al.*, 2020).

Inúmeros medicamentos antivirais e imunomoduladores foram testados, contudo, com evidências inequívocas de eficácia e segurança nos estudos em COVID-19, visto que o uso desse medicamento não é justificável para tratamento da patologia. A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) fazem parte desses grupos. A hidroxicloroquina é um medicamento antimalárico, sendo a droga mais utilizada para fim terapêutico dessa patologia. Apresenta mecanismos de ação variado e tem propriedades anti-inflamatórias, além de ação para o tratamento de doenças autoimunes (GONÇALVES, 2020; KUMAR *et al.*, 2018; CHEW *et al.*, 2019). E mesmo assim, segundo dados do Conselho Federal de Farmácia (CFF), ocorreu um aumento pela procura e venda desses medicamentos. No caso da hidroxicloroquina, o total mais que dobrou, passando de 963 mil em 2019 para 2 milhões de unidades vendidas em 2020 (CFF, 2021).

Levando em consideração que cerca de 20% dos medicamentos comercializados no mundo chegam aos mercados farmacêuticos com qualidade duvidosa e tendo em vista o risco de comprometimento da saúde dos pacientes, é de suma importância realizar o monitoramento da qualidade dos medicamentos após a sua comercialização (DIAS, 2018).

Desta forma, os testes de controle de qualidade físico-químicos garantem que formulações farmacêuticas tenham sua eficácia terapêutica comprovada, fornecendo

assim, informações valiosas acerca do medicamento (DA SILVA, *et al.*; 2014; BUZZI, *et al.*, 2006). Sendo assim, com o objetivo de assegurar que os medicamentos tenham sua segurança e eficácia garantida, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criou normas que regulamentam as boas práticas de controle de qualidade na indústria farmacêutica, disposta na Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 301 de 21 de agosto de 2019.

O não cumprimento das normas do controle de qualidade de medicamentos poderão ocasionar efeitos colaterais, interferir na eficácia e ação farmacológica, também na qualidade, dessa forma há possibilidade de desencadear sérias complicações à saúde do indivíduo afetando a sua qualidade de vida (BIANCHIN, 2012).

Portanto, o intuito deste trabalho, será avaliar a qualidade dos comprimidos referência, genéricos e similares de hidroxiquina 400mg comercializados em drogaria na cidade de Irecê-BA, com intuito de verificar se os mesmos estão dentro dos padrões de qualidade estabelecidos pela Farmacopeia VI edição.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO E LOCAL DA PESQUISA

Esta é uma pesquisa básica de caráter descritivo, quantitativo e de cunho experimental. A pesquisa foi realizada no município de Irecê-BA, que fica localizado a 479,9 km da capital baiana, Salvador, inserido no semiárido baiano, tendo a caatinga como bioma predominante.

2.2 AMOSTRAGEM

Foram avaliadas quatro amostras de medicamentos adquiridas em drogarias da cidade de Irecê, de hidroxiquina 400 mg de diferentes laboratórios, sendo um deles um medicamento de referência, designada como R, duas marcas de medicamentos genéricos, denominada G e um medicamento similar, intitulada S, descritas no quadro 1.

Quadro 1: Identificação dos comprimidos de hidroxyclo-roquina.

IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA		
Hidroxyclo-roquina	Identificação	Nome/Marca/ Laboratório
Referência	R	Plaquinol-Sanofi
Similar	S	Reuquinol-Apsen
Genérico 1	G1	Sulfato de hidroxyclo-roquina - EMS
Genérico 2	G2	Sulfato de hidroxyclo-roquina – GERMED

Fonte: Própria, 2021.

As amostras foram levadas ao Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia da Faculdade Irecê (FAI), localizada no Bairro Recanto das Árvores, Rua Rio Iguaçu, para as análises laboratoriais.

2.3 ENSAIOS FÍSICOS

Para a realização dos testes, utilizou-se 120 comprimidos de hidroxyclo-roquina. Nos ensaios para avaliação da qualidade dos aspectos físicos desses comprimidos foi realizado testes indutivos descritos na Farmacopeia Brasileira 6^o edição.

2.3.1 Aspectos visuais

Os aspectos visuais das amostras, os comprimidos foram analisados quanto à uniformidade de coloração, comprimidos faltantes, quebrados ou trincados, legibilidade na embalagem e qualquer outra alteração aparente (BIANCHIN MD., *et al.*, 2012).

2.3.2 Teste de dureza

Para realização do teste usou-se 20 comprimidos, onde todos foram submetidos à ação do durômetro de bancada da marca Ethik technology , o qual mediu a força aplicada diametralmente para esmagar os comprimidos testados individualmente. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações medida em Newtons (N) (ANVISA, 2019).

2.3.3 Determinação de peso médio

Para realização do teste, utilizou-se 20 comprimidos de cada medicamento, pesados individualmente em uma balança da marca BEL Engineering. Em seguida, realizou-se o cálculo do peso médio efetuado através da média aritmética dos pesos

obtidos e também calculou o Desvio Padrão (DP) e o Coeficiente de Variação (CV%). Segundo as equações abaixo: (GIL; MACHADO, 2010).

Equação 1

$$PM = \sum P/n$$

Equação 2

$$S = \left[\frac{\sum (P - PM)^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

Equação 3

$$CV = \frac{S}{x} \times 100$$

No resultado final, só pode ser admissível no máximo, duas unidades fora dos limites em relação ao peso médio, entretanto, nenhuma deve estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição que é de $\pm 5\%$ (para comprimidos acima de 250 mg).

2.3.4 Teste de friabilidade

Para a determinar a friabilidade 20 comprimidos de HCQ foram pesados (para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g) ou 10 comprimidos (para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g). Eles foram introduzidos no friabilômetro da marca Ethiktechnology com tempo de teste de 4 minutos e velocidade de 25 rotações por minuto. Em seguida, os comprimidos íntegros foram pesados novamente após a remoção de resíduos do pó. Para obtenção do resultado final, a friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o final, medida através da porcentagem de pó perdido. A porcentagem de perda máxima é considerada aceitável menor ou igual a 1,5% (ANVISA, 2019).

2.3.5 Teste de desintegração

O teste analisou 6 comprimidos de cada amostra, onde foram colocados um em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho de desintegração (marca Ethiktechnology). Adicionou-se um disco a cada tubo e acionou o aparelho utilizando 900 ml de água como líquido de imersão mantido a 37° C. A cesta foi introduzida e retirada do líquido de imersão repetidas vezes, até que os comprimidos se desintegrassem, conforme descrito na literatura em um tempo limite de 30 minutos.

Considera-se a desintegração quando não houver nenhum resíduo das unidades testadas presente na tela metálica do aparelho de desintegração, e também, quando as unidades são desintegradas durante o teste e se transformam em massa pastosa (ANVISA, 2019).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ASPECTOS VISUAIS

A avaliação dos aspectos permitiu verificar o formato da forma farmacêutica, a presença de sulco, assim como a coloração das unidades dos comprimidos. Os comprimidos avaliados eram revestidos, oblongo e biconvexo, apresentaram integridade, superfície homogênea, lisa e brilhante, coloração branca e visualmente não apresentavam nenhum defeito como falhas, fissuras e contaminação (Figura 1).

Os aspectos visuais foram analisados onde comprovaram que a cor, forma, datação e lote encontravam-se dentro da normalidade. No entanto, a literatura preconiza para que o medicamento genérico seja equivalente farmacêutico do medicamento referência, poderá apresentar aspectos distintos, desde que estes não alterem a biodisponibilidade do fármaco (FERNANDES *et al.*,2011).

Figura 1: Aspectos visuais das diferentes amostras



Fonte: Própria, 2021.

3.2 PESO MÉDIO

O peso médio dos comprimidos de HCQ estão apresentados na tabela 1. Pode-se observar que as amostras R e G2 apresentaram peso médio em torno de 0,6 g, enquanto que os comprimidos S e G1 0,7g.

Tabela 1: Teste de peso médio dos comprimidos Referência, Genéricos e Similar de HCQ 400mg

	R	S	G1	G2
Menor peso (g)	0,5368	0,7332	0,6928	0,5898
Maior peso (g)	0,6122	0,7611	0,7299	0,6274
Peso médio (g)	0,6043	0,7460	0,7109	0,6094
+ 5%	0,6345	0,7832	0,7464	0,6399
- 5%	0,5740	0,7086	0,6753	0,5783
±DP*	±0,0046	±0,0085	±0,0110	±0,0124
CV (%) *	0,77	1,14	1,55	2,04

DP = Desvio padrão; CV = Coeficiente de variação.

Segundo a literatura, a variação máxima aceitável para os comprimidos revestidos com o peso de 0,25 g ou mais é de $\pm 5,0\%$. Diante dos resultados, foi possível observar que todas as amostras testadas dos comprimidos de HCQ estão em conformidade com as especificações apresentadas na Farmacopeia Brasileira.

No entanto, uma pequena observação pode ser feita para as variações dos pesos médios, onde os comprimidos R apresentaram menor variação entre eles. O S e o G1 apresentaram faixas próximas de valores, enquanto o G2 encontra-se acima dos demais. Ficando claro uma diferença na distribuição de peso em uma das unidades analisadas.

Silva e colaboradores (2019) apresentaram resultados semelhantes, onde três amostras de medicamentos de dipirona 500 mg de diferentes laboratórios foram analisados, bem como, Mariano *et al.* (2015) que analisou 3 marcas diferentes de medicamentos similares e obtiveram os testes aprovados, porém, assim como foi encontrado uma discrepância no CV da amostra G2 analisa nesse estudo, o estudo deles também encontraram uma variação nos valores do CV. Entretanto, os comprimidos estão dentro do que é preconizado por lei.

Baixos valores no DP ou CV sugerem boa conformidade na distribuição dos pós no processo de produção. Os limites de variações encontrados, indicam adequada tecnologia de processo em relação à pesagem dos pós, mistura e compressão (FERREIRA *et al.*, 2011).

Em outro estudo realizado por Lamolha e colaboradores (2012) com comprimidos de furosemida 40 mg, a maior variação observada no ensaio de peso médio foi 2,29% (semelhante a amostra G2 deste trabalho), dentre as quatro amostras analisadas, sendo todas aprovados no teste segundo parâmetros da Farmacopeia Brasileira.

Entende-se que a determinação do peso médio dos comprimidos é um método importante, de forma que as fórmulas se baseiam no peso das formas farmacêuticas,

permite obter informações de homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote, podendo influenciar também no teor de princípios ativos em cada unidade (LINSBINSKI, MUSIS, MACHADO, 2008; BUZZI *et al.*, 2006). A não homogeneidade de peso deve ser ajustada no processo de compressão da máquina quando detectado pelo controle de qualidade (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Desta forma, é possível sugerir que as amostras de comprimidos de HCQ analisadas de um único lote possuem uniformidade em seu peso e conteúdo. Podendo-se confirmar que os métodos de produção dos medicamentos obtiveram eficácia durante o preenchimento da matriz e regulação das punções superior e inferior.

3.3 DUREZA

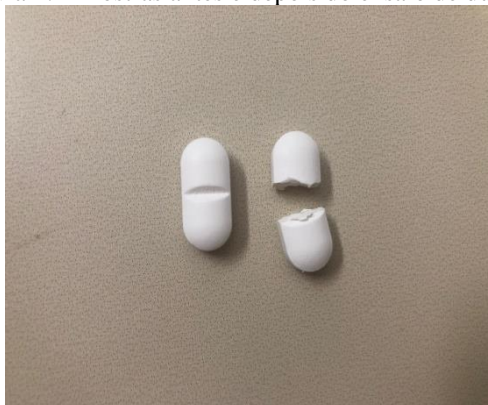
O resultado foi alcançado através da média dos valores obtidos no teste e estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2: Teste de dureza dos comprimidos de Referência, Genéricos e Similar de HCQ 400 mg (n= 10)

AMOTRAS	Menor valor	Maior valor	DUREZA MÉDIA
R	31 N	153,5 N	118,9 N
S	16,5 N	115 N	73,15N
G1	10 N	146 N	89,75 N
G2	10 N	105 N	70,4N

Os valores unitários registrados de menor dureza foram das amostras G1 e G2 equivalentes a 10,0 N e com maior dureza 153,5 N para R. Apesar da grande variação nos valores das forças necessárias para ruptura dos comprimidos, observa-se que os valores apresentados na tabela 3 fornecem a dureza média, uma vez que a Farmacopeia Brasileira (6° ed) não exige valor mínimo recomendado, sendo um teste informativo. Desta forma, todas as amostras dos laboratórios analisados foram aprovadas, apesar de apenas um dos 30 comprimidos utilizados da amostra S ter quebrado ao ser retirado do blister, como mostra a figura abaixo (Figura 2).

Figura 2: Amostras antes e depois do ensaio de dureza.



Fonte: Própria, 2021.

Uma dureza muito baixa pode fazer com que os comprimidos 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 (GOMES *et al.*, 2020).

Em estudo semelhante realizado por Ferreira e colaboradores (2013) com comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg foi obtido um valor médio de 3,5 Kgf (34,3N) de dureza para o medicamento referência 2,5 Kgf (24,5) para o medicamento similar. Segundo os autores esta dureza foi considerada baixa, pois teve quebra dos comprimidos na retirada do blister.

A dureza de um comprimido é uma característica física significativa, pois confirma a totalidade da forma farmacêutica, permitindo que ele suporte os procedimentos, por exemplo, de revestimento, embalagem e transporte (MESSA, FARINELLI, MENEGATI, 2014). Os comprimidos de HCQ são revestidos, o que justifica os valores obtidos mais elevados das durezas, para assim, garantir a integridade desta forma farmacêutica, assegurando eventuais choques causados durante o processo e depois da fabricação.

Como mostra também Oliveira e colaboradores (2020) em estudo semelhante que avaliou a qualidade de comprimidos genéricos de varfarina sódica 5 mg, comparando com o medicamento referência. 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).

3.4 FRIABILIDADE

No contexto legal da farmacopeia, os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza são considerados oficiais (GOMES *et al.*, 2020). O teste de friabilidade é feito somente em comprimidos não revestidos e permite determinar a resistência dos comprimidos a impactos mecânicos, analisando sua integralidade em uma possível queda (OLIVEIRA *et al.*, 2015). Apesar de os comprimidos de HCQ serem revestidos, o teste foi realizado a título de investigação.

Os resultados do teste de friabilidade estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Teste de friabilidade dos comprimidos Referência, Genéricos e Similar de HCQ 400 mg (n=20)

	R	S	G1	G2
Peso inicial	0,6038	0,7459	0,7192	0,6101
Peso final	0,6026	0,7467	0,7097	0,6091
Perda (%)	0,207	0,067	0,213	0,149

Todas as amostras não apresentaram comprimidos quebrados, lascados, rachados ou partidos após a realização do ensaio, corroborando com os resultados da alta dureza encontrada.

Os resultados descritos na tabela mostram que a amostra S apresentou a menor perda de massa (0,067%) e o G1 a maior (0,213%). No entanto, pode-se observar também que todas as amostras estão dentro das especificações recomendadas, pois apresentaram perda de massa inferior a 1,5%.

Em estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2020) foram testados comprimidos de Varfarina sódica 5 mg genéricos comparando com o medicamento referência. Com relação ao teste de friabilidade, as amostras apresentaram uma pequena perda de massa e foi possível observar também uma variação entre elas: amostra R (0,39%), G1 (0,69%) e G2 (0,67%). Sendo assim, o estudo citado está de acordo com o resultado obtido no presente trabalho, em que as duas amostras de medicamentos genéricos e similar foram aprovadas na avaliação da friabilidade, apresentando perda inferior a 1,5%.

Desta forma, pode-se inferir que os comprimidos das quatro marcas obtiveram alta resistência a abrasão sem perda de integridade do comprimido. Apesar disto, foi possível observar que os medicamentos apresentaram uma perda de massa muito pequena. Isso ocorreu em função de os comprimidos serem revestidos por filme, esse filme impede que o comprimido perca massa quando submetido a friabilidade, ou seja, o mesmo serve como uma barreira protetora.

Resultado semelhante foi observado por Lourenço e colaboradores (2019) onde avaliaram da qualidade de comprimidos do Etinilestradiol (0,03mg) + Levonorgestrel (0,15mg), em estudo comparativo entre os medicamentos genérico, similar e referência, através de análises físico-químicas. Observaram que todos os grupos do estudo também apresentaram perda de massa inferior a 1,5%, ficando dentro das especificações recomendadas. No entanto, eles observaram uma diferença de valor entre os grupos. Os autores relacionaram esta diferença com o tipo de comprimido avaliado, pois os comprimidos utilizados dos grupos A e B eram comprimidos revestidos e os comprimidos do grupo C eram do tipo não revestido. Dessa forma, promove uma perda da massa significativa, pois a análise de friabilidade só é relevante para os comprimidos não revestidos.

3.5 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração tem como finalidade estimar o tempo que uma forma farmacêutica sólida leva para que ocorra a desintegração até não apresentar mais nenhum resíduo da unidade. Alguns autores consideram a desintegração como um teste que simula o tempo e o percurso que comprimido leva após a ingestão, respeitando o sentido boca, estômago e intestino, ou seja, estabelece o tempo que um comprimido leva para se desintegrar (MENDONÇA, 2010).

A tabela 4 apresenta os resultados do teste de desintegração. Todas as amostras desintegraram em tempo inferior a 30 minutos, que é o limite máximo preconizado para desintegração de comprimidos revestidos por filme (BRASIL, 2019).

Tabela 4: Teste de desintegração dos comprimidos Referência, Genéricos e Similar de HCQ 400 mg (n=6)

	R	S	G1	G2
Tempo de desintegração (min)	8'08	9'30	11'32	6'04

Entretanto, nota-se uma discrepância no tempo de desintegração entre as amostras. Pode-se verificar que o G2 obteve o menor tempo de desintegração, diferentemente do G1, que quando comparados apresentaram diferença de 4,2 minutos. A amostra R foi o segundo a ter um baixo tempo de desintegração, visto que, o similar mostrou um tempo de desintegração próximo ao da amostra R.

Resultados semelhantes foram observados por Silva e colaboradores (2019), onde o comprimido R foi o único que levou menos tempo para desintegrar-se: quatro minutos

e dezenove segundos, enquanto os comprimidos G e S ultrapassaram esse tempo, se desintegrando apenas no tempo de onze minutos e três segundos e a amostra S em quatorze minutos e vinte três segundos. No entanto, os resultados são considerados satisfatórios para o tempo de desintegração, não ocorrendo nenhum advento que colocasse o tempo estabelecido em discussão.

Ao confrontar os resultados de dureza deste estudo com o ensaio de desintegração, é observado que o teste que avalia a resistência mecânica não influenciou de forma significativa na desintegração da forma farmacêutica. Pois, embora um elevado grau de dureza traga os benefícios já citados anteriormente, se esta for alta, poderá influenciar na desintegração e dissolução dos comprimidos, o que comprometerá a biodisponibilidade do fármaco. Sem contar que, os comprimidos revestidos possuem uma película externa, impedindo a degradação dos compostos, assim, permite que ele se desintegre em um tempo mais elevado (SANTOS, CARNEIRO, 2016).

Bem como, mostrou Lourenço e colaboradores (2019) quando avaliou comprimidos do Etinilestradiol (0,03mg) + Levonorgestrel (0,15mg) genéricos, similares e referência. Os medicamentos do grupo A (referência) tiveram desintegração no tempo 11min37s; grupo B (genérico) desintegraram-se no tempo 8min42s e o grupo C (similar) tiveram desintegração no tempo 1min55s. Essa resposta se deu pelo tipo de comprimido utilizado na formulação, sendo ele não revestido o que apresentou menor tempo de desintegração.

Em casos de comprimidos não apresentarem uma desintegração adequada, isso influenciará na atividade terapêutica, pois poderá reduzir a dissolução e absorção do fármaco. Sendo assim, a desintegração deve ocorrer de forma apropriada, transformando o comprimido em partículas menores, o que favorecerá a dissolução, absorção e biodisponibilidade do fármaco no organismo. É importante destacar que, uma rápida desintegração do comprimido não significa que o princípio ativo será todo absorvido, sendo que o mesmo deveria estar totalmente solubilizado no meio (SILVA *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise dos resultados físicos dos medicamentos genéricos, referência e similar de hidroxicloroquina 400 mg avaliados no presente estudo, mostraram boa qualidade não havendo reprovações ou resultados que colocassem em dúvida a qualidade dos mesmos, atendendo às especificações da farmacopeia brasileira para todos os testes aplicados.

Desta maneira, as duas marcas de comprimidos genéricos e o similar analisadas apresentaram resultados compatíveis ao medicamento referência nos testes de aspectos visuais, peso médio, dureza, friabilidade e desintegração estando de acordo com os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira VI edição. É importante mencionar que as amostras podem diferir entre si com relação à sua produção por fatores mecânicos. E desta forma, podem ser considerados equivalentes farmacêuticos.

Portanto, os ensaios de qualidade abordados no trabalho possuem enorme relevância para os estudos de equivalência farmacêutica, constatando que essas formas farmacêuticas apresentam as mesmas características de forma que o mesmo forneça resultados esperados durante o período de tratamento farmacológico. Então, essa prática corrobora com a importância de pesquisas atualizadas e a propagação de informações sobre esse tema.

REFERÊNCIAS

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

ARAÚJO, L. U. *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Panam Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 6, p.1-4, jan. 2010.

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

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.**

BUZZI, V., *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 10, n. 3, 2006.

CHEN, Cheng-Pin *et al.* Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado para avaliar a eficácia e tolerabilidade da hidroxicloroquina e um estudo retrospectivo em pacientes adultos com doença coronavírus leve a moderada (COVID-19). **PloSone** v. 15, n. 12, 2020.

CHEW, C. Y. *et al.* Hydroxychloroquine in dermatology: new perspectives on an old drug. **The Australasian College of Dermatologists**, n. 2, 2019.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara: **Conselho Federal de Farmácia**, 2021. Disponível em:

<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>. Acessado em: 25 nov. 2021.

DA SILVA F. J. *et al.* Controle de qualidade físico-químico de comprimidos. **Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos**, v. 7, n. 1, 2014.

DIAS, W. W. A. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em farmácia, Universidade Federal de Sergipe. Lagarto, SE. 2018.

FERNANDES, J. A.; COUTINHO, J. V.; VALLE, M. G. Aceitação do Medicamento Genérico em Diferentes Níveis de Escolaridade e Renda Familiar do Distrito Federal, **Cenário Farmacêutico**, v. 4, n. 4, 2011.

FERREIRA A. A. A.; PRATES E. C.; FERNANDES J. P. S.; FERRARINI M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade de dose. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 47-53, 2011.

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITAS, M. B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, v. 34, n 1, p. 63-68, 2013.

FRUTOS, R. *et al.* COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. **Infection, genetics and evolution**, v. 84, p. 104493, 2020.

GIL, E. S.; MACHADO, A.A. Ensaios de qualidade. In: GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GOMES, N. D. B.*et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of applied pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 172-182, 2020.

GONÇALVES, F. R. Medicalização da política: a vida social da cloroquina e seus demais agenciamentos. **Ponto Urbe. Revista do núcleo de antropologia urbana da USP**, n. 27, 2020.

KUMAR, A. *et al.* Hydroxychloroquine Inhibits Zika Virus NS2B-NS3 Protease. **ACS Omega**, 3, p. n. 18, p. 132-141, 2018.

LAMOLHA, M. A.; RODRIGUES, A. C. P.; SILVA, B. C.; GRANATA, F. C.; PODAVIN, G. S.; LIMA, J. C. O. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93 n. 1, p. 17-21, 2012.

LINSBINSKI, L. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

LOURENÇO, J. V. *et al.* Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. **Aracati – CE**, v. 6, p. 118-129, 2019.

MARIANO, M. D. C.; *et al.* Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de dipirona sódica adquiridos em drogarias de São Luis de Montes Belos (GO). **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 8, n. 1, p.1-11, jan. 2015.

MENDONÇA, C.F.V., **Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de gelatina dura gastroresistentes em escala magistral**. 2010. 101f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP. 2010.

MESSA, R. V.; FARINELLI, B. C. F; MENEGATI, C. F. M. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 72-78, 2014.

OLIVEIRA, E. G. *et al.* Avaliação da goma guar no desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação controlada de teofilina. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. 2015.

OLIVEIRA, J. P. B.; CHIERRITO, D.; TESTON, A. P. M.; MELLO, J. C. L.; ROMANICHEN, F. M. D. F.; ARAÚJO, D. C. M. Análise do peso médio, resistência

mecânica e desintegração de comprimidos genéricos de varfarina sódica. **Brazilian Journal of Development.**, v. 6, n. 9, p. 69865-69875, 2020.

PEIXOTO, M. M.; FREITAS, A. S. J.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ, E. J. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana /BA. **Infarma**, v.16, n. 13, 2005.

PONTES JUNIOR, D. M *et al.* A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 2081-2090, 2008.

SANTOS, E.; FERREIRA, M. A. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. **Revista Nexos Econômicos**, v. 6, n. 2, p. 95-120, 2012.

SANTOS, M. C.; CARNEIRO, W. J. Estudo comparativo in vitro e avaliação da qualidade físico-química do antirretroviral aciclovir comprimidos obtidos via internet. **Eclética Química Journal**, v. 41, p. 43-53, 2016.

SILVA, J. P. **Avaliação dos aspectos físicos do comprimido de dipirona 500mg entre referência genérico e similar comercializada em drogaria da cidade de Amelia Rodrigues.** - Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, 2019.

SILVA, G. A . R.; NASCIMENTO, R. R.; ZIDIOTTI, G. R.; PINHEIRO, K. F.; SANTOS, H. C.; PACHECO, B. L.; PITARELLI, B. F. S.; MARCOLINO, V. A. Verificação da Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Referência, Genéricos e Similares de Atenolol. **Brazilian Journal of Development.**, v. 6, n.11, p.88934-88949, 2020.