

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA**

JOÃO PAULO VIANA BITTENCOURT

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE LOSARTANA
POTÁSSICA 50mg REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Uberaba – MG
2020

JOÃO PAULO VIANA BITTENCOURT

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE LOSARTANA POTÁSSICA
50mg REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

Uberaba – MG
2020

João Paulo Viana Bittencourt

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA ENTRE LOSARTANA POTÁSSICA 50mg
REFERÊNCIA E GENÉRICO**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Bortocan

Uberaba, MG ____ de _____ de 2020.

Orientador Prof. Dr. Renato Bortocan

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Inácio e Roseli, a minha
madrasta Edilane e aos meus irmãos Pedro e
Renata, pelo incentivo constante nos momentos
difíceis da graduação e de saudade.

RESUMO

Desde sua criação em 1999, o medicamento genérico tem como obrigatoriedade a apresentação de testes de equivalência e bioequivalência além de possuir a denominação genérica do seu princípio ativo e não o nome comercial. Medicamento genérico é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dosagem, forma farmacêutica, administração pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança análogas a este. Os estudos de equivalência farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análise comparativa (in vitro) entre o medicamento teste e o medicamento de referência e devem ser, necessariamente, realizados por laboratórios autorizados pela Anvisa. O presente trabalho teve por objetivo realizar estudo de equivalência farmacêutica em um medicamento genérico (losartana potássica 50mg). As análises realizadas foram desintegração, dissolução, friabilidade, dureza, peso médio e uniformidade de conteúdo de acordo com a Farmacopéia Brasileira 6^a Edição. Os resultados obtidos demonstraram que o medicamento genérico (losartana potássica 50mg) apresentou-se equivalente ao medicamento referência correspondente.

PALAVRAS-CHAVE: Equivalência terapêutica. Bioequivalência. Losartana potássica. Medicamentos genéricos. Controle de qualidade.

ABSTRACT

Since its creation in 1999, the generic drug had the obligation to present the equivalence and bioequivalence tests besides generic drug has the generic name of the active ingredient and haven't a commercial name. Generic drug contains the same active ingredient(s), the same dose and pharmaceutical form, is administered by the same route and with the same dosage and therapeutic indication as the reference drug, presenting equivalent efficacy and safety to that of the reference medicine. The pharmaceutical equivalence studies are intended to assess the quality of medicines by means of comparative analysis (in vitro) between the test medicine and the reference medicine and must necessarily be carried out by laboratories authorized by Anvisa. The present study aimed to carry out a pharmaceutical equivalence study on a generic drug (losartan potassium 50mg). The analyzes performed were disintegration, dissolution, friability, hardness, medium weight, uniformity of content, according to the Brazilian Pharmacopoeia 6th Edition. The results obtained showed that the generic drug (losartan potassium 50mg) was equivalent to the corresponding reference drug.

KEYWORDS: Therapeutic equivalence. Bioequivalence. Losartan potassium. Generic drugs. Quality control.

SUMÁRIO

<u>1.</u>	<u>INTRODUÇÃO</u>	7
<u>2.</u>	<u>OBJETIVOS</u>	10
<u>2.1.</u>	<u>Objetivo geral</u>	10
<u>2.2.</u>	<u>Objetivos específicos</u>	10
<u>3.</u>	<u>DESENVOLVIMENTO</u>	10
<u>3.1.</u>	<u>Material analisado</u>	10
<u>3.2.</u>	<u>Determinação de peso</u>	11
<u>3.3.</u>	<u>Determinação de resistência mecânica em comprimidos</u>	11
<u>3.3.1.</u>	<u>Teste de dureza</u>	11
<u>3.3.2.</u>	<u>Teste de friabilidade</u>	12
<u>3.3.3.</u>	<u>Desintegração de comprimido</u>	12
<u>3.4.</u>	<u>Dissolução</u>	13
<u>3.5.</u>	<u>Uniformidade de dose unitária</u>	15
<u>4.</u>	<u>RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	15
<u>4.1.</u>	<u>Determinação de peso</u>	15
<u>4.2.</u>	<u>Determinação de resistência mecânica em comprimido</u>	17
<u>4.2.1.</u>	<u>Teste de dureza</u>	17
<u>4.2.2.</u>	<u>Teste de friabilidade</u>	19
<u>4.3.</u>	<u>Desintegração de comprimidos</u>	19
<u>4.4.</u>	<u>Dissolução</u>	20
<u>4.5.</u>	<u>Uniformidade de doses unitárias</u>	21
<u>5.</u>	<u>CONCLUSÃO</u>	25
	<u>REFERÊNCIAS</u>	26

1. INTRODUÇÃO

Por definição, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco isso é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, mesma forma farmacêutica e via de administração e são idênticos em relação à potência ou concentração (BRASIL, 2019). A equivalência farmacêutica corresponde à comprovação de que dois medicamentos são equivalentes em relação aos resultados dos testes in vitro.

Os estudos de equivalência farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análise comparativa entre o medicamento teste e o medicamento de referência e devem ser, necessariamente, realizados por laboratórios autorizados pela Anvisa. Além disso, os estudos devem ser realizados em amostras dentro do prazo de validade, utilizando-se Substâncias Químicas de Referência da Farmacopeia Brasileira, oficializadas por meio de Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa ou originárias de outras farmacopeias. No caso de inexistência dessas substâncias, admite-se o uso de Substâncias Químicas Caracterizadas de acordo com a legislação vigente.

Os métodos analíticos empregados para avaliação da qualidade dos medicamentos apresentam importância considerável no estudo de equivalência farmacêutica. Devem ser utilizados, preferencialmente, os métodos analíticos descritos na monografia individual do medicamento presente na Farmacopeia Brasileira, sendo que, na ausência de monografia nesse compêndio, permite-se a utilização de métodos inclusos em outras farmacopeias autorizadas pela legislação vigente. Quando não houver monografias para o produto em farmacopeias oficiais, o estudo deve ser realizado utilizando-se métodos analíticos validados, complementando-se com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopeia Brasileira. Os métodos analíticos compendiais ou transferidos pelo patrocinador do estudo, devem ter sua adequabilidade demonstrada por meio de validação parcial empregando, pelo menos, os parâmetros seletividade, linearidade, precisão e exatidão.

Ainda, os testes de equivalência farmacêutica devem ser realizados, simultaneamente, no medicamento candidato a genérico e no medicamento de referência. É importante se alentar que o medicamento em teste (genérico) não é desenvolvido para ser de qualidade superior ao medicamento de referência, mas para apresentar as mesmas características, à liberação do fármaco e à qualidade já estabelecidas para o medicamento de referência.

A demonstração da equivalência farmacêutica entre os dois medicamentos é um indicativo de que o candidato a genérico, poderá apresentar a mesma eficácia e segurança do medicamento de referência (BRASIL, 2019).

Desde 1999, ano de sua criação, o medicamento genérico possui a denominação genérica do princípio ativo e não o nome comercial e tem como obrigatoriedade a apresentação dos testes de equivalência e bioequivalência. Ainda, para o registro de medicamentos genéricos, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica (ANVISA, 2020).

Segue abaixo listadas as vantagens do medicamento genérico:

- Disponibilizar medicamentos de menor preço, uma vez que o medicamento genérico deve ser, no mínimo, 35% mais barato que o medicamento de referência;
- Reduzir os preços dos medicamentos de referência, com a entrada de medicamentos concorrentes (genéricos);
- Contribuir para aumento do acesso aos medicamentos de qualidade, seguros e eficazes.

O medicamento objeto deste trabalho, a losartana potássica, é um antagonista do receptor AT1 da angiotensina II, um dos anti-hipertensivos mais utilizados e produzidos no Brasil sendo um composto sintético potente e ativo por via oral (BRASIL, 2015).

Dados apresentados no anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2018 (ANVISA, 2019) mostram que a losartana potássica ocupa o segundo lugar do ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, com um número entre 150 milhões e 250 milhões de embalagens vendidas.

A losartana potássica, sal de potássio de 2-butil-4-cloro-1-[[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il] metil] -1H-imidazol-5-metanol (1:1), tem a fórmula molecular e peso molecular 461,00 g/mol. Sua estrutura molecular é apresentada na Figura 1. Apresenta-se como um pó cristalino quase branco ou branco; é solúvel em água e etanol e praticamente insolúvel em acetato de etila, clorofórmio e cloreto de metileno (BRASIL, 2019).

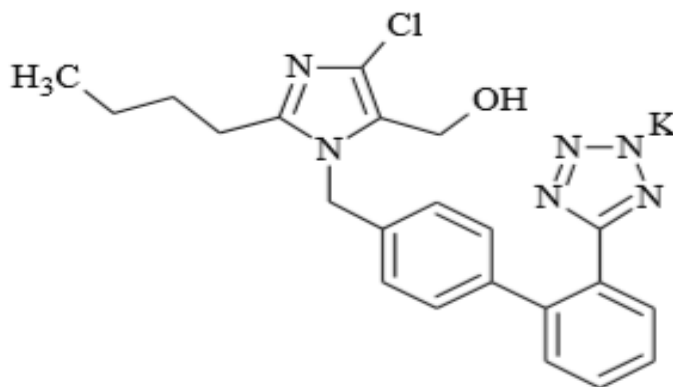


Figura 1 - Fórmula estrutural da losartana potássica.

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019.

O presente trabalho visa avaliar, através de diferentes parâmetros, a qualidade total e a equivalência farmacêutica entre comprimidos de medicamentos genérico contendo losartana potássica e o de referência.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise quantitativa e qualitativa do medicamento losartana potássica 50mg entre o referência e o genérico, garantindo assim o acesso à população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade.

2.2. Objetivos específicos

Realizar uma equivalência farmacêutica entre o medicamento losartana potássica referência e genérico, seguindo todos parâmetros descrito pela Farmacopeia Brasileira e avaliar sua equivalência entre os mesmos, onde o medicamento genérico deve ser equivalente farmacêutico ao respectivo medicamento de referência, seguindo as avaliações de:

- Determinação de peso;
- Teste de desintegração;
- Determinação de resistência mecânica;
- Fiabilidade;
- Teste de dissolução;
- Uniformidade de dose;
- Dissolução.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Material analisado

O material analisado foi comprimido de losartana de potássio de 50mg. Foram usados duas caixas de cada medicamento contendo 30 comprimidos revestidos, sendo uma de medicamento considerado como referência no mercado e outro sendo como considerado genérico. Foi seguido o padrão onde ambos tinham os mesmos lotes de fabricação.

3.2. Determinação de peso

Para determinação de peso médio do comprimido foi usado os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 6^a ed. (2019). O procedimento foi realizado da seguinte forma, foram separados vinte comprimidos do mesmo lote de losartana potássica referência e vinte comprimidos genéricos, realizado a pesagem individual de cada comprimido com auxílio de uma pinça e anotado seus valores. Para este procedimento foi usado uma balança de precisão da marca AND e modelo HR-120. Após a pesagem foram realizados os cálculos de peso médio para ver se os comprimidos foram aprovados ou reprovados seguindo os valores de referência descrito na Farmacopeia Brasileira 6^a ed. (2019).

3.3. Determinação de resistência mecânica em comprimidos

3.3.1. Teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sob pressão radial. Essa técnica está descrita na Farmacopeia Brasileira (2019) e o teste é realizado com dez comprimidos que são testados individualmente eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Como valor de referência temos que $>3\text{Kg}$ ou 30 N são aprovados.

Foram utilizados vinte comprimidos, sendo dez comprimidos do medicamento de referência e dez comprimidos do medicamento genérico. Para realização do teste também foi utilizado um equipamento manual chamado durometro da marca Nova Ética.



Figura 2 - Durômetro

Fonte: arquivo do autor.

3.3.2. Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos a abração quando submetidos a ação mecânica de rolamento e queda. O teste foi realizado conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), onde foram pesados com exatidão vinte comprimidos em uma balança de precisão da marca AND, modelo HR-120.

O aparelho de friabilidade efetua vinte e cinco rotações por minuto, sendo que os comprimidos foram retirados do aparelho após cem rotações ou quatro minutos. Em seguida foram removidos quaisquer resíduos de pó dos comprimidos com auxílio de um pincel e após essa remoção foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

3.3.3. Desintegração de comprimido

Assim como os anteriores, o teste de desintegração de comprimido foi realizado conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol. 1). Foram colocados no aparelho de desintegração seis comprimidos de cada medicamento separadamente.

O teste foi realizado da seguinte maneira: primeiro foi colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, acrescentado um disco a cada tubo e colocado o cesto no aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Foi feito um acompanhamento de perto para ver o momento certo em que todos os medicamentos tinham se

desintegrado completamente e anotado o tempo, lembrando que o tempo máximo para que isso ocorresse era de 30 minutos.



Figura 3 - Desintegrador

Fonte: arquivo do autor.

3.4. Dissolução

O teste de dissolução foi realizado conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), empregando-se como meio de dissolução 900ml de água e aparelhagem com cesto em rotação de 105rpm, tendo tempo máximo de 30 minutos e utilizando-se uma unidade de cada amostra analisada em temperatura de 37°C.

Após cada coleta de amostra feita utilizando uma pipeta graduada de 10 ml do meio de dissolução foi colocado o mesmo volume de 10 ml de solução no teste para manter o volume inicial. Durante o teste foram retiradas três amostras de cada medicamento testado durante nos tempos de 5, 15 e 30 minutos.

Posteriormente, foi feito a filtração de cada amostra separadamente utilizando papel filtro, um funil e um erlenmeyer de 200ml e feito a leitura das mesmas em espectrofotômetro em 254 nanômetros (espectrofotômetro UV- visível marca: PG instruments Ltda. modelo: T 60U), onde o aparelho foi zerado com a mesma solução de água destilada usada no teste.

Como padrão foi utilizada uma solução com o mesmo ativo e concentração do comprimido de losartana potássica 50mg, o resultado das leituras decorreu do cálculo das concentrações encontradas. A farmacopeia brasileira estabelece que não menos que 80% da quantidade declarada devem estar dissolvidas ao final de 90 minutos.



Figura 4 - Aparelho de dissolução

Fonte: arquivo do autor.



Figura 5 - Amostras filtradas

Fonte: arquivo autor.



Figura 6 - Aparelho espectrofotômetro

Fonte: arquivo autor.

3.5. Uniformidade de dose unitária

O método analítico para determinação da dose unitária dos medicamentos testados utilizado foi a avaliação de peso e conformidade de dose, onde foram utilizados dez comprimidos de cada medicamento testado em uma balança de precisão da marca AND e modelo HR-120.

Os dez comprimidos de cada medicamento foram triturados em um grau de vidro e pesados. Uma amostra com quantidade seguindo o peso médio já encontrado para este medicamento e outra com quantidade de 50mg de padrão de losartana potássica, cada uma para fazer uma solução de 10ml de água destilada no balão volumétrico.

Desta forma, foi feita uma solução para cada amostra de cada medicamento testado e uma para o padrão, onde após serem filtradas essas soluções foram levadas para leitura a 254 nanômetros em um espectrofotômetro (espectrofotômetro UV- visível marca: PG instruments Ltda. modelo: T 60U). Foi usado água destilada com branco para zerar o equipamento e após zerado feito a leitura do padrão e das amostras para realização dos cálculos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Determinação de peso

O teste de determinação de peso foi realizado conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1) onde para produtos em dose unitária, o teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso.

Para realizar o teste, foi necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol. 1), a determinação de peso tem que seguir alguns parâmetros, como os comprimidos testados terem um peso de 50mg tendo um desvio percentual de 7.5% para mais ou para menos do peso médio calculado. Para comprimidos não revestidos ou comprimidos que são revestidos com filme é necessário usar vinte comprimidos individualmente e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1) que é de 7.5% em relação ao peso médio, no entanto nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

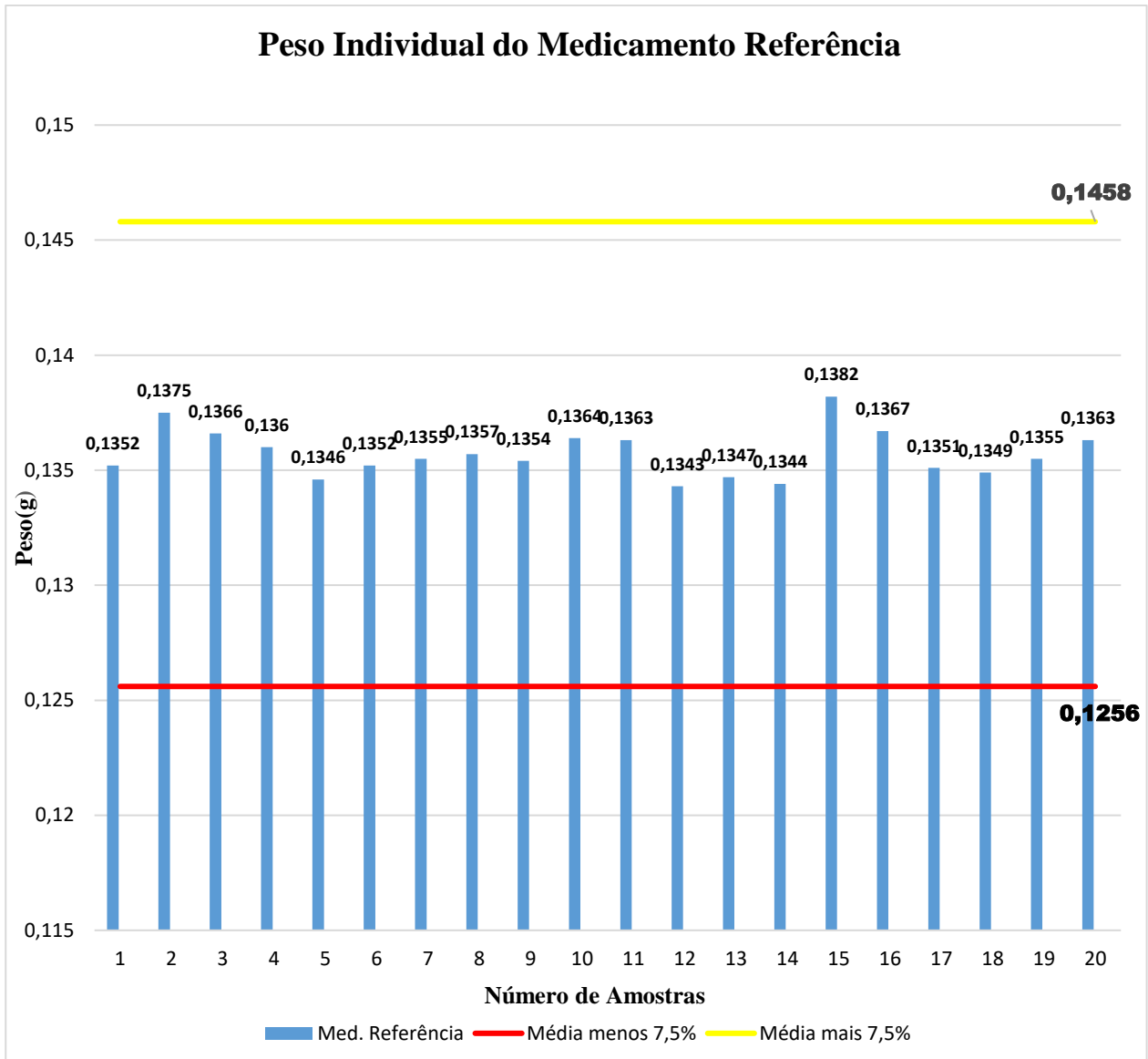


Gráfico 1 - Peso individual do medicamento referência

Fonte: do autor

O peso médio foi de 0,1357g onde pode ocorrer uma variação de 7.5% para mais ou para menos, ou seja, o valor de 0,1458g para mais e o valor de 0,1256g para menos conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

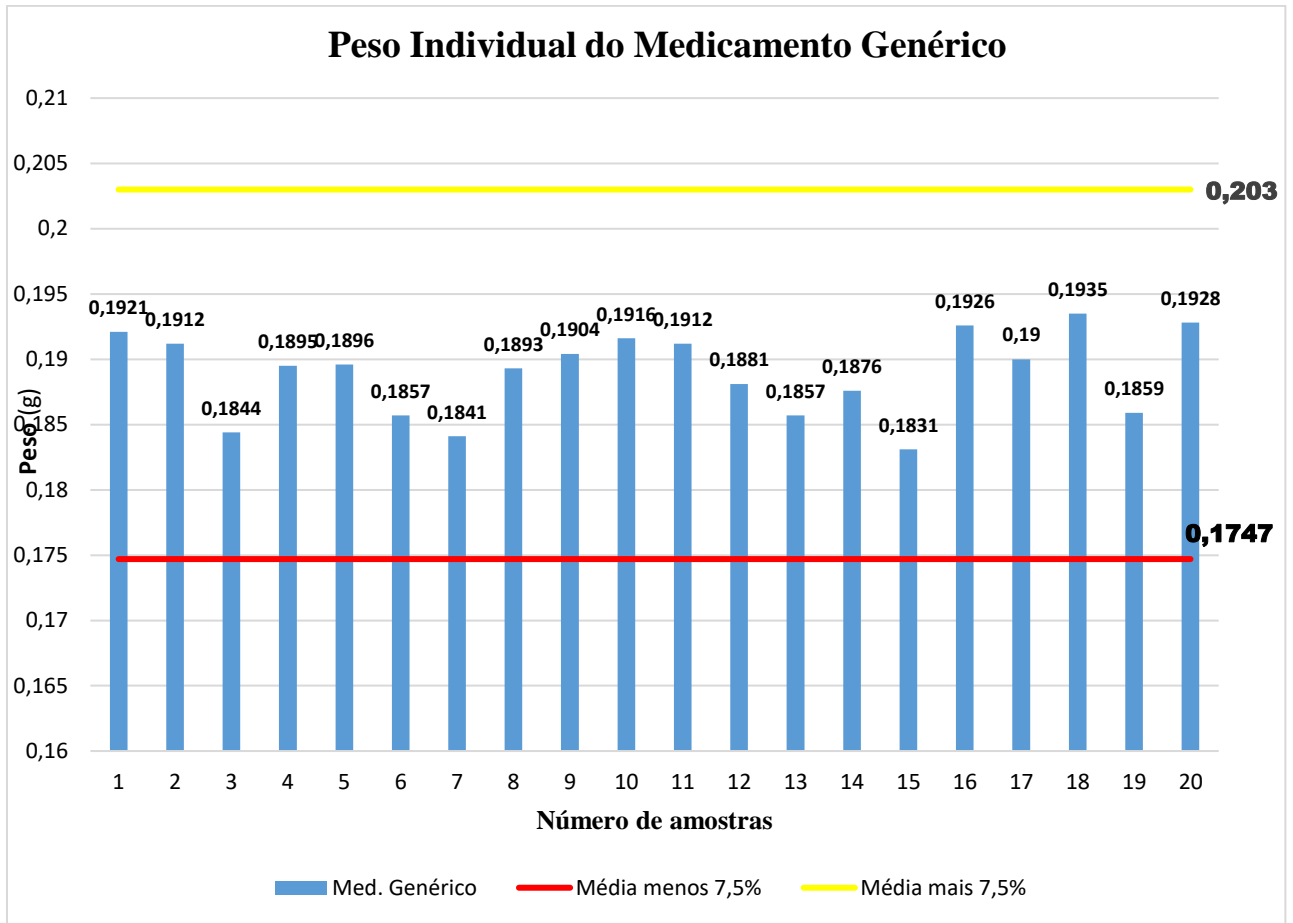


Gráfico 2 - Peso individual do medicamento genérico

Fonte: do autor

O peso médio foi de 0,1889g onde pode ocorrer uma variação de 7,5% para mais ou para menos, que seria o valor de 0,2030g para mais e o valor de 0,1747g para menos conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

Como todos os vinte comprimidos dos medicamentos referência e genérico estão dentro dos valores aceitáveis descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol. 1), tanto o genérico quanto o referência estão aprovados no teste de determinação de peso.

4.2. Determinação de resistência mecânica em comprimido

4.2.1. Teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos

não revestidos e consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N).

Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), foi realizado o teste em dez comprimidos onde eles não podem sofrer a ruptura em uma força de 3kgf ou 30N, caso o comprimido quebrar antes desse valor de referência o mesmo estará reprovado tendo que fazer a correção em todo o lote produzido.

Segue abaixo tabela 1 e tabela 2 com a dureza dos comprimidos analisados:

1°	>15	6°	>15 N	
2°	>15	7°	>15 N	
3°	>15	8°	>15 N	
4°	>15	9°	>15 N	
5°	>15	10°	>15 N	MÉDIA: > 15 N

Tabela 1 - Dureza de cada comprimido analisado do medicamento referência.

Fonte: do autor

1°	>15	6°	>15 N	
2°	>15	7°	>15 N	
3°	>15	8°	>15 N	
4°	>15	9°	>15 N	
5°	>15	10°	>15 N	MÉDIA: > 15 N

Tabela 2 - Dureza de cada comprimido analisado do medicamento genérico

Fonte: do autor

Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), para o medicamento ser aprovado no teste de dureza, os comprimidos não podem romper-se ou sofrer algum dano antes de 3 Newton de força. Como os comprimidos testados tanto do medicamento referência quanto do genérico, tiveram uma ruptura acima de 15 newtons então podemos garantir a aprovação dos mesmos no teste de dureza. Podemos ver também nos resultados dos testes realizados que nos dois tipos de medicamentos testados tivemos uma uniformidade constante em ambos os testes portanto, os dois medicamentos analisados possuem resistência mecânica suficiente para resistir a fratura e erosão no seu manuseio.

4.2.2. Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica.

A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido, não podendo os comprimidos ao final do teste apresentar rachaduras, lascados ou partidos, assim sendo considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

Abaixo segue tabela 3 com o comparativo entre os medicamentos referência e genérico:

TESTE DE FRIABILIDADE		
COMPARATIVO MEDICAMENTO REFERÊNCIA E MEDICAMENTO GENÉRICO		
	REFERÊNCIA	GENÉRICO
PESO INICIAL (g):	2,7154	3,7776
PESO FINAL (g):	2,715	3,7756
PERDA (%):	0,02	0,06

Tabela 3 - Teste de friabilidade.

Fonte: do autor

Enfim, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), foram aprovados os medicamentos com peso igual ou inferior a 1.5% do seu peso total. O medicamento de referência teve uma perda de 0.02% enquanto o genérico de 0.06%, abaixo do descrito na farmacopeia brasileira (2019 vol.1) de 1.5% do seu peso total. Portanto, ambos foram aprovados garantindo a capacidade dos comprimidos testados deste lote em suportar a abrasão (choque ou atrito) durante os processos de revestimentos quanto no acondicionamento e no transporte

4.3. Desintegração de comprimidos

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

Foram submetidos ao teste seis comprimidos do medicamento de referência e outros seis comprimidos do medicamento genérico em uma temperatura de 37°C. Após 8 minutos e 7

segundos o comprimido do medicamento de referência teve a sua desintegração total no aparelho enquanto o medicamento genérico após 11 minutos e 55 segundos sob as mesmas condições. Assim, com base na descrição da farmacopeia brasileira (2019 vol.1) o lote de comprimidos submetidos ao teste tratando-se tanto do referência quanto o medicamento genérico estão aprovados no teste de desintegração onde o tempo máximo para que os comprimidos se desintegrassem era de 30 minutos ou menos.

Deste modo podemos minimizar o risco de falta de bioequivalência e também verificar que o medicamento genérico tem uma boa desintegração com uma variação de tempo muito pequena entre os mesmos.

4.4. Dissolução

O teste visa demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento. O teste de dissolução permite determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica.

Abaixo podemos observar na tabela 4 os resultados obtidos em amostra padrão:

RESULTADOS OBTIDOS EM ESPECTOFOTÔMETRO A 254nm	
AMOSTRA PADRÃO	
MASSA (g):	0,0101
VOLUME (ml):	100
ABSORBÂNCIA (nm)	3,115

Tabela 4 - Resultados obtidos em amostra padrão

Fonte: do autor

Abaixo tabela 5 com comparativo de dissolução em um volume de líquido de dissolução de 900ml (água) e concentração de ativo no comprimido analisado de 50mg.

COMPARATIVO NO TEMPO DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA E GENÉRICO -				
	REFERÊNCIA		GENÉRICO	
Tempo (minutos)	Absorbância (nanômetros)	Concentração de ativo liberado na solução	Absorbância (nanômetros)	Concentração de ativo liberado na solução
5	0,632	43.2%	0,458	25.2%
15	1,621	93.6%	1,493	86.4%
30	1,667	97.2%	1,660	97.2%

Tabela 5 - Comparativo de dissolução

Fonte: do autor

O comprimido de medicamento referência foi aprovado no teste de dissolução no tempo de 15 minutos onde o mesmo atingiu uma concentração de 93.6% de ativo liberado na solução e o mesmo ocorreu com o medicamento genérico testado onde em 15 minutos atingiu a concentração de 86.4%.

Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1) o comprimido tem que atingir no mínimo 80% de teor de seu ativo descrito na embalagem, liberado na solução dentro do tempo descrito no teste.

Assim, conclui-se que ambos os medicamentos testados no tempo de 30 minutos tiveram a mesma quantidade de ativo liberado, isso é um ponto positivo já que está sendo analisando se o medicamento genérico tem as características similares ao seu medicamento de referência.

4.5. Uniformidade de doses unitárias

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. O método utilizado para avaliação foi variação de peso como descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

Na tabela 6 observamos os pesos individuais de cada comprimido do medicamento referência:

PESO DE CADA COMPRIMIDO ANALISADO			
1º	0,1364g	6º	0,1348g
2º	0,1344g	7º	0,1348g
3º	0,1374g	8º	0,1340g
4º	0,1352g	9º	0,1349g
5º	0,1352g	10º	0,1357g
PESO MÉDIO		0,13528g	

Tabela 6 - Peso de cada comprimido do medicamento referência

Fonte: do autor

O peso médio de 0,13528g é referente a 50mg de ativo no comprimido, o teste realizado foi feito em uma concentração de 10mg de ativo, ou seja, foi pesado 0,0273g de amostra dos comprimidos triturados e diluídos em 100 ml de água destilada.

A absorvância utilizada neste teste para a amostra do padrão é a mesma empregada no teste realizado anteriormente e descrito neste trabalho na tabela 4. Após a realização dos cálculos a concentração de princípio ativo no medicamento referência analisado foi de 104%.

A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (xi) são calculas através da equação descrita na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

VALOR DE ACEITAÇÃO INDIVIDUAL DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA
$X_1 = 0,1364g \times 768,7 = \mathbf{104,85\%}$
$X_2 = 0,1344g \times 768,7 = \mathbf{103,31\%}$
$X_3 = 0,1374g \times 768,7 = \mathbf{105,61\%}$
$X_4 = 0,1352g \times 768,7 = \mathbf{103,92\%}$
$X_5 = 0,1352g \times 768,7 = \mathbf{103,92\%}$
$X_6 = 0,1348g \times 768,7 = \mathbf{103,62\%}$
$X_7 = 0,1348g \times 768,7 = \mathbf{103,62\%}$
$X_8 = 0,1340g \times 768,7 = \mathbf{103\%}$
$X_9 = 0,1349g \times 768,7 = \mathbf{103,69\%}$
$X_{10} = 0,1357g \times 768,7 = \mathbf{104,36\%}$

Tabela 7 - Valor de aceitação individual do medicamento referência

Fonte: do autor

Todos os comprimidos analisados do medicamento referência foram aprovados no teste de uniformidade de dose unitária como descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), uma vez que todos ficaram dentro da média padrão de 10% estabelecida nos cálculos.

A porcentagem dessa amostra foi feita conforme os cálculos acima descritos sendo que para 104% o resultado de 10% a mais foi 114.4% e 10% para menos 93.6%, sendo esse os valores limite para concentração de ativo nos comprimidos testados.

Todos os comprimidos encontram-se dentro dos valores de referência estabelecidos conforme tabela 7.

Para o medicamento genérico, observamos seus pesos unitários na tabela 8, abaixo:

PESO DE CADA COMPRIMIDO ANALISADO	
1° 0,18,63g	6° 0,1911g
2° 0,1918g	7° 0,1916g
3° 0,1927g	8° 0,1877g
4° 0,1854g	9° 0,1919g
5° 0,1926g	10° 0,1928g
PESO MÉDIO:	0,1904g

Tabela 8 - Peso de cada comprimido do medicamento genérico

Fonte: do autor

O peso médio de 0,1904g é referente a 50mg de ativo no comprimido, o teste realizado foi feito em uma concentração de 10mg de ativo, logo foi pesado 0,0378g de amostra dos comprimidos triturados e diluídos em 100 ml de água destilada com absorvância de 0,302 nanômetros.

Para este teste o peso do padrão foi de 0,0112g, volume de 100ml e absorvância de 0.349nm.

Após a realização dos cálculos a concentração de princípio ativo no medicamento genérico analisado foi de 96.9%

A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (xi) são calculas através da equação descrita na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1).

VALOR DE ACEITAÇÃO INDIVIDUAL DO MEDICAMENTO GENÉRICO
X1 = 0,1863g x 508,93 = 94,81%
X2 = 0,1918g x 508,93 = 97,61%
X3 = 0,1927g x 508,93 = 98,07%
X4 = 0,1854g x 508,93 = 94,35%
X5 = 0,1926g x 508,93 = 98,01%
X6 = 0,1911g x 508,93 = 97,27%
X7 = 0,1916g x 508,93 = 97,51%
X8 = 0,1877g x 508,93 = 95,52%
X9 = 0,1919g x 508,93 = 97,66%
X10 = 0,1928g x 508,93 = 98,12%

Tabela 9 - Valor de aceitação individual do medicamento genérico

Fonte: do autor

Todos os comprimidos analisados do medicamento genérico foram aprovados no teste de uniformidade de dose unitária como descrito na Farmacopeia Brasileira (2019 vol.1), sendo que comprimidos avaliados não apresentaram desvio superior a 10% nem para mais nem para menos conforme porcentagem estabelecida nos cálculos.

A porcentagem dessa amostra foi feita conforme os cálculos acima onde teve um resultado 106.59% com desvio de 10% a partir de 96,9% e 10% para menos 87,21% sendo estes os valores limite para concentração de ativo nos comprimidos testados. Com isso todos os comprimidos encontram-se dentro dos valores de referência estabelecidos.

5. CONCLUSÃO

Nas condições experimentais em que o trabalho foi realizado, seguindo todos os parâmetros descritos pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), conclui-se que o objetivo proposto foi atingido, sendo possível observar por meio da comparação dos resultados dos testes físico-químicos dos medicamentos referência e genérico que ambos apresentaram resultados semelhantes. Todos os resultados obtidos tanto com o medicamento referência e o genérico ficaram acima dos valores mínimos descritos pela farmacopeia brasileira, onde os mesmos foram aprovados em todos os testes realizados, com isso podemos garantir a qualidade a eficácia e segurança dos mesmo aos seus usuários. Podemos afirmar que o medicamento genérico analisado é sim um medicamento equivalente ao medicamento referência possuindo a mesmo forma farmacêutica, o mesmo ativo e quantidade na formulação, a mesma indicação terapêutica.

Com esses resultados obtidos podemos sim garantir aos usuários que os medicamentos genéricos estão sim dentro de todos os critérios de controle de qualidade de medicamentos exigido pela agência nacional de vigilância sanitária.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília. v. 1 métodos gerais. 6. ed. Brasília. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília. v. 2 monografias. 6. ed. Brasília. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2018**. Brasília. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/publicacoes?tagsName=cmed> >. Acessado em 06 de abril de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos genéricos**. Brasília. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos> >. Acessado em 05 de abril de 2020.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de controle de qualidade de medicamentos**. 2007. Dissertação (Graduação de Farmácia e Bioquímica). Faculdade de Imperatriz (FACIMP). Imperatriz. 2007. Disponível em: http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf>. Acessado em: 30 março de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº31: Realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Brasília. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RE nº310: Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. Brasília. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Saiba a diferença entre medicamentos de referência, similares e genéricos**. Brasília. 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=/asset_publisher/view_content&_101_assetEntryId=2662139&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=saiba-a-diferenca-entre-medicamentos-de-referencia-similares-e-genericos&inheritRedirect=true. Acessado em: 1 abril de 2019.

CORIDIOLA, Jaqueline Fermino Farias; PELEGRINI, Denise Davanço. **Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao referêcia.** Revista de saúde e biologia. [s. l.]. v. 11. p. 48-57. jan/abri 2016.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. **Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referêcia:** bases técnicas e científicas. Infarma. v. 16, n. 9-10. p. 51-56, set/out. 2004.

SMICH, F.H. et al. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica área:** físico-química. 2013. Relatório (Graduação em tecnologia em biotecnologia). Universidade Federal do Paraná. Palotina. 2013.