

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 10 (5)

October 2017

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=392&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Controle de qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no município de sinop-mt

Quality control of hydrochlorothiazide tablets marketed in Sinop-MT

M. K. Órfão, J. O. Alves, A. S. Valladão, R. Bonfilio, C. R. Andrighetti, E. B. Ribeiro, D. M. S. Valladão

Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop
Universidade Federal de Alfenas

Author for correspondence: deniavalladao@gmail.com

Resumo: Os diuréticos tiazídicos são uma das classes de fármacos de maior emprego terapêutico para o tratamento da hipertensão. De acordo com o órgão regulamentador no Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), antes que os produtos farmacêuticos sejam liberados para uso, a indústria farmacêutica deve atender às especificações de qualidade do produto, porém o consumo de medicamentos falsificados, contrabandeados ou sem registro vem crescendo no Brasil, o que prejudica toda a cadeia de produção de medicamentos afetando a saúde de quem usa estes medicamentos. Tendo em vista os problemas relatados sobre a qualidade de medicamentos comercializados e sendo o estado de Mato Grosso considerado uma porta de entrada de medicamentos falsificados, devido à sua proximidade com a Bolívia, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de comprimidos contendo hidroclorotiazida, um vez que segundo pesquisa local é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da hipertensão no município de Sinop - MT. Amostras de cinco laboratórios que produzem comprimidos hidroclorotiazida na dosagem de 25 mg, bem como, os mais comercializados no município de Sinop/MT foram analisados como estabelecido na Farmacopeia Brasileira. Verificou-se que quatro das cinco amostras de medicamentos consumidos no estado de Mato Grosso, cumpriram todos os requisitos necessários para aprovação em testes de qualidade, com exceção de um produto que apresentou valores de dureza menores do que o recomendado, o que pode levar a problemas na apresentação do medicamento, bem como afetar diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Concluiu-se que medicamentos contendo hidroclorotiazida apresentaram qualidade adequada, garantindo sua eficácia.

Palavras-chave: Controle de qualidade, hidroclorotiazida, hipertensão, Mato Grosso.

Abstract: The thiazide diuretics are of the classes of drugs most frequently used for the treatment of hypertension. According to the regulator in Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA), before pharmaceuticals are released for use, the pharmaceutical industry must meet product quality specifications, but the consumption of counterfeit drugs, contraband or without registration with government laws It is growing in Brazil, which affect the entire drug production chain affecting the health of those who use these medicines. In view of the reported problems about the quality of marketed drugs and being the state of Mato Grosso considered a fake gateway drug, due to its proximity to Bolivia, this study aimed to assess the quality of tablets containing hydrochlorothiazide is already one of the most widely used drugs in the treatment of hypertension in Sinop-MT municipality according local search. Samples from five laboratories that produce hydrochlorothiazide tablets at a dose of 25 mg, and the most market in the municipality of Sinop / MT were analyzed as established in the Brazilian Pharmacopoeia. It was found that four of the five samples of drugs in Mato Grosso, performed all the requirements for approval in quality testing, with the exception of a product that has lower hardness values than recommended, which can lead to problems drug presentation as well as directly affect the absorption, bioavailability and action of the therapeutic drug. It was concluded that medicinal products containing hydrochlorothiazide showed adequate quality, ensuring their effectiveness.

Keywords: Quality control, Hydrochlorothiazide, Hypertension, Mato Grosso.

Introdução

Nos últimos anos as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) estão adquirindo cada vez mais notoriedade no Brasil e em todo o mundo, passando liderar as causas de óbitos no país, ultrapassando as taxas de mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias (Brasil et al., 2005; Vosgerau, Cabrera, Souza et al., 2011).

Dentre as doenças cardiovasculares, a hipertensão é a mais comum, podendo causar infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e morte, se não for detectada precocemente e tratada adequadamente (James et al., 2014). Trata-se de uma patologia que na maior parte do seu curso é assintomática, o que dificulta o diagnóstico e faz com que o tratamento seja frequentemente negligenciado (Brasil et al., 2006).

No Brasil, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) dispõe de diversas classes de medicamentos para o tratamento da hipertensão: diuréticos, antiadrenérgicos de ação central, bloqueadores seletivos dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas da angiotensina II, agentes alfa e beta bloqueadores e vasodilatadores diretos (Brasil et al., 2013). Uma das classes amplamente comercializada e utilizada na prática clínica é os diuréticos tiazídicos que, segundo Brunton, Lazo, Parker et al., (2010), apresentam grande utilidade em casos de edema e diminuem a pressão arterial em pacientes hipertensos.

A hidroclorotiazida é um dos representantes mais utilizados desta classe sendo encontrado normalmente na forma de comprimidos, nas doses de 25 e 50 mg (Brunton, Lazo, Parker et al., 2010). São comercializados em três categorias diferentes de medicamento: referência, similares e genéricos. O medicamento de referência da hidroclorotiazida (denominado de Clorana[®]) é o medicamento inovador cuja biodisponibilidade foi determinada, durante o desenvolvimento do produto, e que teve sua eficácia e segurança comprovadas por meio de ensaios clínicos sendo primeiramente registrado no órgão federal responsável para depois ser comercializado (Brasil et al., 1999). Os medicamentos genéricos são bioequivalentes ao de referência, possui comprovação de sua eficácia, segurança e qualidade (Brasil et al., 1999). Ainda, é definido como medicamento intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção de patente ou de outros direitos de exclusividade (Brasil et al., 1999). Já os medicamentos similares de acordo com a RDC nº 17 de 2007, possuem os mesmos ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica que o medicamento de referência, porém difere nas características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser

identificado por nome comercial ou marca (Bertoldi, Barros, Hallal et al., 2005, Brasil et al., 2007). Segundo Brasil et al., (2010a), antes que os produtos farmacêuticos sejam liberados para uso, a indústria farmacêutica deve atender as especificações de qualidade do produto, porém, o consumo de medicamentos falsificados, contrabandeados ou sem registro nos órgãos competentes vem crescendo no Brasil prejudicando toda a cadeia produtiva de vendas e, mais importante, os pacientes.

Estudos envolvendo problemas na qualidade de medicamentos vêm sendo relatados (Abido & Knorst et al., 2014, Ribeiro et al., 2012, Rigobello, et al., 2013) e os trabalhos realizados no período de 2010 até 2014 com a hidroclorotiazida detectaram algum tipo de problema relacionado a sua qualidade (Bueno, Weber, Moreira et al., 2010, Ferreira et al., 2013, Messa, Farinelli, Menegati et al., 2014, Oliveira, Yoshida, Silva et al., 2014). Ainda, no ano de 2015, de acordo com a Resolução nº 1706, a ANVISA suspendeu um lote de medicamentos de hidroclorotiazida devido a problemas no ensaio de doseamento, que é o ensaio que determina a quantidade de substância ativo no medicamento (Brasil et al., 2015).

Tendo em vista os problemas relatados sobre os desvios da qualidade de medicamentos comercializados e sendo o estado de Mato Grosso considerado a porta de entrada de medicamentos falsificados devido a sua proximidade com a Bolívia, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade dos comprimidos contendo hidroclorotiazida no município de Sinop-MT, uma vez que este é um dos medicamentos mais utilizados para o tratamento da hipertensão segundo pesquisa local.

Métodos

Inicialmente foi realizado um levantamento no comércio de Sinop-MT, dos medicamentos mais consumidas com ação anti-hipertensiva. Dentre estes medicamentos a hidroclorotiazida foi o mais utilizado isoladamente ou mesmo em associação com outros fármacos. Assim foram estudadas amostras de cinco laboratórios que produzem hidroclorotiazida comprimidos na dosagem de 25 mg. Os medicamentos foram adquiridos no comércio do município de Sinop- MT, sendo designados como: R (referência – Clorana[®] – Sanofi -Aventis), S1 e S2 (similar um e dois, respectivamente), G1 e G2 (genérico um e dois, respectivamente). Os comprimidos de cada laboratório pertenciam ao mesmo lote de fabricação. Por questões éticas, os nomes dos fabricantes dos medicamentos similares e genéricos não foram informados. A substância química de referência (SQR), de hidroclorotiazida, foi cedido pela Universidade Federal de Alfenas (Unifal-MG).

Nos ensaios, foram utilizados os seguintes reagentes: ácido clorídrico (Synth), hidróxido de sódio (Dinâmica), acetona (Synth), acetato de etila (Synth), álcool isopropílico (Synth), sílica gel GF254,

ágar caseína-soja (Synth), ágar Sabouraud-dextrose (Synth), caldo de enriquecimento de Enterobactérias segundo Mossel (Synth).

Os equipamentos utilizados foram: balança analítica (Shimadzu-AUY220), banho maria (Logen - Dig. Rot. 8 BC modelo LS8BD-220), ultrassom (Cristófoli), desintegrador (Logen - modelo LS-DT-3), durômetro (Logen - modelo LSD-DI and Nova Ética – modelo 298 ATTS), espectrofotômetro (PG instruments-T80 UV/VIS), dissolutor (Quimis-Q850), friabilômetro (Nova Ética - modelo 300-1), espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)(Affinity- 1 - Shimadzu), câmara escura UV (Cienlab).

Os comprimidos de hidroclorotiazida foram analisados segundo os ensaios preconizados na Farmacopeia Brasileira e descritos a seguir (2010b/c):

Foram utilizados dois ensaios para identificar a hidroclorotiazida nos comprimidos: a espectrometria na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e a cromatografia em camada delgada.

Para FTIR (Teste A) foram pesados e pulverizados 20 comprimidos de cada amostra de medicamentos e a quantidade do pó equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida foi agitada com 20 mL de acetona e em seguida filtrada. O filtrado foi evaporado até *secura* e o resíduo, disperso em brometo de potássio. O teste para ser considerado positivo para hidroclorotiazida deve apresentar máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroclorotiazida substância química de referência (SQR), preparados de maneira idêntica (Brasil et al., 2010c).

O ensaio de identificação utilizando a cromatografia em camada delgada (Teste B), foi utilizado para o ensaio sílica-gel GF₂₅₄, como fase estacionária, mistura de acetato de etila e álcool isopropílico (85:15) como fase móvel, num desenvolvimento ascendente simples. Foram aplicados, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir. Solução (1): foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. A quantidade do pó, equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida foi agitada com 10 mL de acetona. A solução foi filtrada. Solução (2): solução de hidroclorotiazida SQR a 1 mgmL⁻¹ em 10 ml de acetona. Após preparo das soluções, o cromatograma foi desenvolvido. A placa foi então removida, deixada para secar ao ar, e logo em seguida foi examinada sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas obtidas com a Solução (1) devem corresponder em posição e intensidade àquela obtida com a Solução (2) (Brasil et al., 2010c).

Foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada produto farmacêutico em balança analítica, e calculados os pesos médios, desvio padrão e coeficiente de variação. De acordo com (Brasil,

2010b), para comprimidos de 25 mg, no máximo dois comprimidos podem estar além dos limites especificados de $\pm 7,5\%$, e nenhuma amostra pode conter peso unitário acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

O teste foi realizado utilizando-se vinte comprimidos de cada produto, em friabilômetro a 25 rpm durante quatro minutos. A porcentagem de friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos, que segundo Brasil et al., (2010b), são considerados aceitos os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso.

O teste foi realizado com dez unidades de cada produto, em durômetro segundo Brasil et al., (2010c), sendo o mínimo aceitável de 30 N (aproximadamente 3 kgf)

O teste foi realizado com seis comprimidos de cada produto, o qual consistiu-se em colocar seis comprimidos de cada amostra em tubos transparentes do equipamento contidos em uma cesta. Em seguida foi adicionado os discos de acrílico sobre os comprimidos. A cesta contendo os tubos com as respectivas amostras em desintegrador utilizando como meio líquido a água numa temperatura de $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por um período de 30 minutos (Brasil et al., 2010b).

Foi realizado utilizando a espectrofotometria de absorção no ultravioleta, onde foram pesados e pulverizados 20 comprimidos de cada produto e a quantidade do pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida, foi misturada com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante 20 minutos. Após agitação a solução foi diluída em 100 mL com o mesmo solvente, homogeneizada, filtrada e diluída com água até concentração de 0,0015% (p/v) e então medida sua absorbância em 273 nm. Uma solução contendo a hidroclorotiazida SQR foi preparada nas mesmas condições. O limite aceitável para este ensaio é de no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de hidroclorotiazida (Brasil et al., 2010c).

Para o ensaio de uniformidade de doses unitárias foi utilizado o método de uniformidade de conteúdo descrito na Farmacopeia Brasileira (Brasil et al., 2010c), utilizando-se dez comprimidos de cada produto farmacêutico, os quais foram quantificados individualmente, segundo o procedimento do doseamento.

Para o teste de dissolução foi utilizado o dissolutor com 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M, cestas a 100 rpm como aparato de agitação e tempo de coleta de 30 minutos. Após decorrido o tempo de 30 minutos, foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução, as quais foram filtradas e diluídas, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. As absorbâncias foram medidas em 272 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. A quantidade de hidroclorotiazida dissolvida no meio foi então calculada, comparando-se as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR na

concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente. Para este ensaio é aceitável não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de hidroclorotiazida dissolvida em 30 minutos (Brasil et al., 2010c).

Os perfis de dissolução foram realizados nas mesmas condições do ensaio de dissolução, porém foram coletadas amostras nos tempos de 2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, com imediata reposição do meio de dissolução (ácido clorídrico 0,1 M). Os perfis obtidos com os produtos genéricos e similares foram utilizados para comparação com o perfil obtido com o produto referência.

O ensaio foi realizado utilizando-se 10 g de cada produto para o qual foi adicionado 90 mL de caldo caseína-soja. A partir desta diluição inicial foram executadas diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente. Para contagem do número de microrganismos, foi utilizada a contagem em placa de semeadura em profundidade Pour Plate conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010b), utilizando ágar caseína-soja a $32,5 \pm 2,5$ °C durante 3 - 5 dias e as placas contendo ágar Sabouraud dextrose a $22,5 \pm 2,5$ °C durante 5-7 dias para determinação do número de microrganismos aeróbicos totais e bolores e leveduras, respectivamente. O número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) por grama ou mL do produto foi

calculado através da média aritmética das placas de cada meio (Brasil et al., 2010b).

Foi realizada após diluição inicial das amostras em caldo caseína-soja, seguido por enriquecimento da diluição em caldo de enriquecimento de enterobactérias segundo Mossel a $32,5 \pm 2,5$ °C por 48 horas, conforme indicado na Farmacopeia Brasileira quinta edição. Após período de incubação, foi observado se houve crescimento microbiano, que em caso positivo, deveria se proceder com os ensaios de pesquisa e identificação de patógenos (Brasil et al., 2010b).

Resultados e discussão

Os testes de identificação (A e B) evidenciaram que todas as amostras contêm hidroclorotiazida. No ensaio A, os resultados do FTIR (Figura 1) mostraram que as bandas de absorção de todas as amostras coincidiram com a SQR de hidroclorotiazida. Já no ensaio B de identificação observou-se que tanto a SQR como as amostras apresentam valores de retenção (Rf) de 0,75 na mesma intensidade evidenciando a hidroclorotiazida nos produtos. Dessa forma, os resultados de identificação confirmaram de maneira inequívoca a presença da hidroclorotiazida nas amostras.

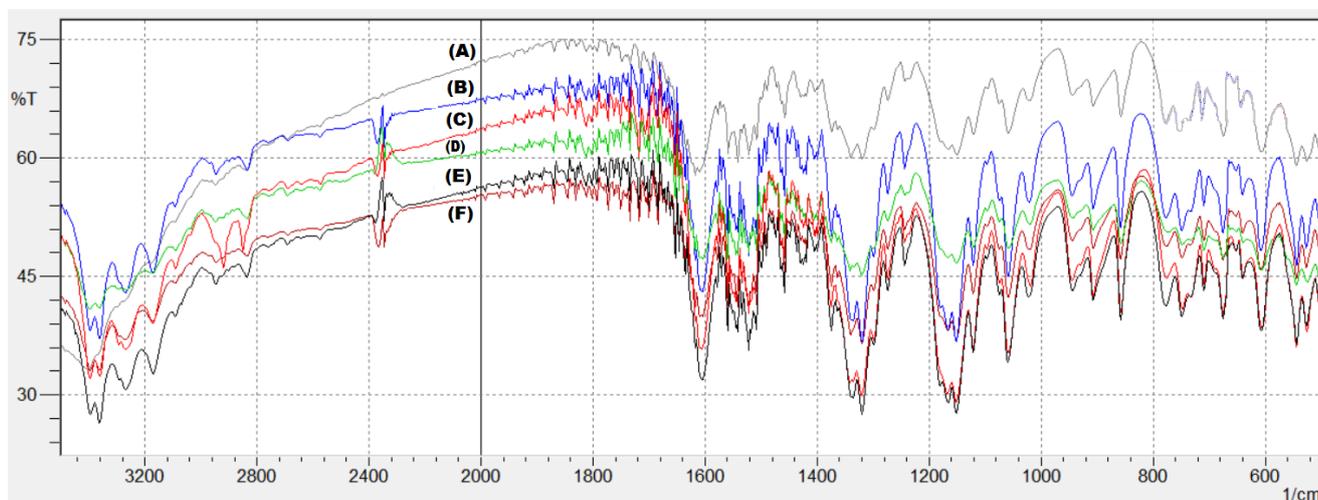


Figura 1. FTIR da hidroclorotiazida SQR e das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida (A) Similar 2; (B) Referência; (C) Genérico 2; (D) SQR; (E) Genérico 1; (F) Genérico 2.

Para a determinação do peso médio foi verificado que todas as amostras de comprimidos (R, S1, S2, G1 e G2) estão de acordo com os limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (Brasil et al., 2010c), pois todas as unidades testadas de todos os produtos encontram-se dentro do limite de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, como pode ser observado na Tabela 1.

O coeficiente de variação (CV) entre os comprimidos dos produtos analisados apresentaram valores inferiores a 2,19 %, demonstrando homogeneidade nos processos de compressão dos comprimidos.

No ensaio de dureza foi testada a resistência dos comprimidos ao esmagamento mediante uma força aplicada diametralmente. Na Tabela 3 são mostrados os resultados, onde observou-se que os comprimidos do medicamento genérico G2 apresentaram resultados abaixo dos aceitáveis, que segundo Brasil et al., (2010b) é de no mínimo 30N.

O fato dos comprimidos apresentarem dureza inferior ao mínimo exigido pode fazer com que os mesmos se quebrem e liberem lascas facilmente, podendo influenciar na friabilidade, na uniformidade de doses unitárias e

consequentemente nos ensaios de desintegração e dissolução, comprometendo sua eficácia.

Em 2010, Bueno, Weber, Moreira et al., (2010) avaliaram quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida, onde duas destas especialidades apresentaram dureza inadequada. Os autores ressaltam a importância de adequar à dureza nos comprimidos, pois a perda de substância ativo ao romper a barreira que separa o comprimido do usuário é inevitável e provavelmente

acarreta em diminuição da dose administrada, interferindo na farmacoterapia (Bueno, Weber, Moreira et al., 2010).

A Tabela 2 mostra os resultados referente ao ensaio de friabilidade, onde todas as amostras passaram no teste, uma vez que a perda do peso foi inferior a 1,5%, que é o limite estabelecido pela Farmacopeia (Brasil et al., 2010b).

Tabela 1. Peso individual, peso médio e coeficiente de variação das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2.

Comprimido	Peso individual (mg) R	Peso individual (mg) G1	Peso individual (mg) G2	Peso individual (mg) S1	Peso individual (mg) S2
1	109,5	121,4	121,3	121,0	123,8
2	109,7	123,4	122,6	122,8	120,4
3	102,6	124,3	122,4	126,7	118,5
4	109,6	125,6	122,6	121,7	119,1
5	110,3	122,6	121,6	124,6	121,2
6	108,6	122,6	124,0	121,5	124,2
7	107,4	125,4	120,9	122,2	123,6
8	106,9	125,6	123,2	122,8	119,7
9	109,6	125,1	121,0	125,1	119,6
10	105,6	121,9	121,6	124,0	118,4
11	108,6	120,4	121,2	121,8	120,2
12	107,7	124,3	121,3	123,8	118,5
13	109,0	121,4	122,0	120,4	124,9
14	108,5	121,7	122,7	124,0	122,4
15	103,6	118,5	121,9	123,0	118,2
16	102,9	123,7	122,4	122,0	124,7
17	110,0	123,2	122,1	122,9	120,5
18	107,6	121,6	123,0	121,2	122,2
19	107,7	124,5	120,3	122,8	120,6
20	109,5	126,7	121,9	124,5	123,3
Peso médio	107,75	123,20	122,0	122,94	121,2
Desvio padrão	2,35	2,06	0,890	1,57	2,26
CV (%)*	2,18	1,67	0,730	1,27	1,87

*CV – Coeficiente de Variação.

Tabela 2. Friabilidade das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2.

Produto	Peso antes do teste (g)	Peso após o teste (g)	Perda de peso (%)
R	2,1729	2,1669	0,28
G1	2,4640	2,4546	0,38
G2	2,4400	2,4344	0,23
S1	2,4588	2,4412	0,72
S2	2,4240	2,4018	0,92

Tabela 3. Dureza das amostras de comprimidos hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2, respectivamente.

Dureza (N) R	Dureza (N) G1	Dureza (N) G2	Dureza (N) S1	Dureza (N) S2
35,15	58,80	25,48	42,14	41,16
35,15	51,94	24,50	45,08	46,06
38,22	49,98	21,56	50,96	29,40
37,24	52,92	20,58	44,10	46,06
37,24	48,02	26,46	49,98	35,18
35,15	47,04	26,46	48,02	32,04
35,17	58,80	15,68	45,08	45,57
40,18	53,90	25,48	40,18	34,49
34,30	44,10	22,54	41,16	37,24
35,15	49,98	14,70	48,02	32,63

A Tabela 4 mostra os resultados para a desintegração das diferentes amostras de comprimidos onde se verificou que todas as amostras testadas no ensaio de desintegração foram aprovadas, pois o tempo necessário para desintegração completa dos comprimidos, em todas as amostras, foi inferior ao limite de 30 minutos, como estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (Brasil et al., 2010b). Observou-se também que os comprimidos do produto G2 apresentaram uma desintegração inferior a 1 minuto, o que pode estar associado ao seu baixo valor de dureza, podendo comprometer a dissolução, bem como a absorção do medicamento.

Neste sentido, estudos realizados em anos anteriores verificaram que problemas relacionados a dureza e desintegração já haviam acontecido com alguns produtos, indicando que o processo de fabricação deveria ser revisto, pois a qualidade e eficácia dos produtos poderiam estar comprometidas (Bueno, Weber, Moreira et al., 2010; Messa, Farinelli, Menegati et al., 2014).

Para o ensaio de doseamento foi verificado que todas as amostras de medicamentos se encontravam dentro do valor estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, (Brasil et al., 2010c), que é de 93 a 107% de hidroclorotiazida, como pode ser observado na Tabela 5.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a uniformidade de doses unitárias pode ser realizada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. Para comprimidos não revestidos que contenham mais de 25 mg de fármaco e esse fármaco represente uma proporção maior que 25% da forma farmacêutica, o teste de uniformidade de conteúdo é realizado por variação de peso, porém quando apresentam menos que 25 mg ou menos que 25% do peso da forma farmacêutica, estes devem ser testados por uniformidade de conteúdo (Brasil et al., 2010c). De acordo com os pesos médios dos produtos analisados, os valores obtidos foram menores do que 25% do peso da forma farmacêutica. Por este motivo, os testes de uniformidade de doses unitárias foram realizados pelo método de uniformidade de conteúdo.

O ensaio é considerado aprovado quando o produto contendo hidroclorotiazida apresentar teor do princípio ativo entre 85,0% e 115% e desvio padrão relativo menor igual a 6,0% (Brasil et al., 1996; Oliveira, Yoshida, Silva et al., 2014). As amostras de comprimidos de todos os laboratórios foram aprovadas no teste, conforme dados da Tabela 6.

Tabela 4. Desintegração das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2, respectivamente.

Produto	Tempo de Desintegração (minutos)
R	2,23
G1	6,83
G2	0,617
S1	4,70
S2	3,88

Tabela 5. Teor das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2 respectivamente.

	Teor R	Teor G1	Teor G2	Teor S1	Teor S2
Hidroclorotiazida (%)	98,90	99,02	97,09	96,73	101,68
D.P.R. (%)	1,46	2,43	1,34	2,37	2,83

D.P.R (%) = Desvio padrão relativo.

Tabela 6. Uniformidade de conteúdo das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2 respectivamente.

Comprimido	Teor individual (%) R	Teor individual (%) G1	Teor individual (%) G2 (%)	Teor individual (%) S1	Teor individual (%) S2
1	98,11	101,4	99,02	97,65	104,9
2	100,1	100,9	97,50	92,79	102,7
3	94,31	97,45	99,48	92,94	99,18
4	98,41	102,2	101,5	94,76	101,9
5	97,35	96,02	98,57	96,28	99,34
6	97,35	97,45	103,6	97,65	99,02
7	97,50	98,87	99,78	98,57	102,7
8	98,26	96,65	100,4	100,4	104,9
9	97,80	99,66	99,93	97,96	100,8
10	97,96	100,9	101,3	94,61	101,7
D.P.R. (%)	1,44	2,18	1,71	2,52	2,18

D.P.R (%) = Desvio padrão relativo.

O ensaio de dissolução e perfil de dissolução são ensaios *in vitro* que visam prever, da forma mais eficaz, o comportamento *in vivo* da forma farmacêutica (Arancibia et al., 1991, Storpirts, Gonçalves, Chiann et al., 2009). São ensaios que servem como indicador preditivo da velocidade de absorção.

A possibilidade de correlacionar os dados *in vivo* e *in vitro* é de valor inestimável para definir a qualidade biofarmacêutica de um medicamento, sendo útil no desenvolvimento de formulações, controle de qualidade e determinação de equivalentes farmacêuticos. O perfil de dissolução é utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada.

Para comprimidos de hidroclorotiazida, Brasil et al., (2010c), estabelece que o mínimo de 60% de princípio ativo deve estar dissolvido em um

tempo de 30 minutos. Os resultados atendem as especificações da farmacopeia, apresentando valores entre 76 e 85% de dissolução em 30 minutos, como pode ser observado na Figura 2.

O perfil de dissolução obtido (Figura 2) para as amostras foram concordantes com outros autores (Lima et al., 2006; Mahle et al., 2007; Oliveira, Yoshida, Silva et al., 2014) podendo ser indicativo da bioequivalência entre os medicamentos analisados, sem, contudo, garanti-la. De acordo com Brasil et al., (2010b), para preparações sólidas de uso oral, o limite de bactérias totais permitido é de 10^3 UFC/g e para fungos 10^2 UFC/g, além da ausência de patógenos.

Na Tabela 7 estão os descritos os resultados das análises de contagem de viáveis totais e pesquisa de patógenos. Os ensaios de avaliação da microbiota demonstraram que todas as amostras analisadas atenderam com a Farmacopeia Brasileira (Brasil et al., 2010b).

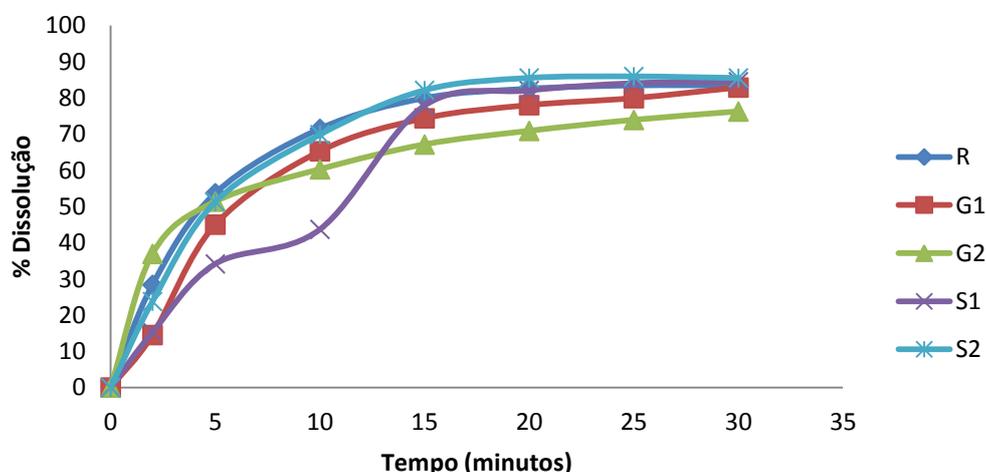
**Figura 2.** Perfil de dissolução das amostras dos comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2.

Tabela 7. Avaliação microbiológica das amostras de comprimidos de hidroclorotiazida R, G1, G2, S1 e S2:

Amostra	Contagem de totais viáveis UFC/g	Patógenos: <i>Salmonella sp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
R	< 10 ²	Ausência
G1	< 10 ²	Ausência
G2	< 10 ²	Ausência
S1	< 10 ²	Ausência
S2	< 10 ²	Ausência

Conclusão

Após a execução de todos os testes descritos na Farmacopeia Brasileira, observou-se que quatro das cinco amostras de medicamentos consumidos no estado de Mato grosso, cumpriram com todos os requisitos necessários para aprovação nos ensaios de qualidade, com exceção do produto G2, que apresentou valores de dureza abaixo do recomendado pela Farmacopeia Brasileira (Brasil et al., 2010c), o que pode acarretar em problemas na apresentação dos mesmos, além de afetar diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Ainda, verificou-se que medicamentos contendo hidroclorotiazida apresentaram qualidade adequada, garantindo sua eficácia.

Assim, os estudos de controle de qualidade são importantes para verificar qual é a qualidade dos produtos que a população está consumindo, uma vez que produtos falsificados e/ou de má qualidade podem afetar a saúde, comprometendo a vida das pessoas.

Referências

ABIDO, A., KNORST M.T. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil. Revista Brasileira Farmácia 95 (1): 529-543, 2014.

ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacêutica estudos *in vitro* e *in vivo*. Acta Farmacêutica Bonaerense 10: 123-133, 1991.

BERTOLDI, A. D., BARROS, A. J. D., HALLAL, P. C. Generic drugs in Brazil: known by many, used by few. Caderno de Saúde Pública 21(6): 1808-1815, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde Básica, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que devemos saber sobre medicamentos. 2010a. http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha%2BBaixa%2Brevis%C3%A3o%2B24_08.pdf?MOD=AJPERES/

BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa, v.1.p. 546, 2010b.

BRASIL. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa, v.2.p. 904, 2010c.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 4 ed. v. 1. São Paulo: Atheneu, 1996

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro. 2005.

http://www.saude.es.gov.br/download/GERA_DCNT_NO_SUS.pdf/

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Rename 2013. 8. ed. Brasília, 2013.

BRASIL. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece as bases legais sobre a instituição de medicamentos genéricos no País, sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 10 fev.1999 <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm/>

BRASIL. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 05 de mar. de 2007. http://www.labfar.com.br/labfar-cebiv/legislacao/RDC_17_2007.pdf/

BRASIL. Resolução RDC nº 1706 de 12 de Junho de 2015. Dispõe sobre a suspensão, em todo o território nacional, da distribuição, comercialização e uso do lote 698685 (Val.: 11/2016) do medicamento hidroclorotiazida 25 mg, comprimidos, fabricado por EMS S/A (CNPJ: 57507378/0003-65) Órgão emissor: ANVISA –

Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/93857287/dou-secao-1-15-06-2015-pg-66/>

BRUNTON, L.L., LAZO, J.S., PARKER, K.L. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

BUENO, C. S., WEBER, D., MOREIRA, A.C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. Revista Brasileira Farmácia, 91: 126-32, 2010.

FERREIRA, T. F., MOURÃO A.S.R., RIBEIRO, L.A., FREITAS, M.B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, 34: 63-68, 2013.

JAMES, P.A., OPARIL, S., CARTER, B.L., CUSHMAN, W. C., DENNISON-HIMMELFARB, C., HANDLER, J.; LACKLAND, D. T., LEFEVRE, M. L., MACKENZIE, T. D., OGEDEGBE, O., SMITH JR, S. C., LAURA P. SVETKEY, L. P., TALER, S. J., TOWNSEND, R. R., WRIGHT JR, J. T., NARVA, A. S., ORTIZ, E. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Journal of the American Medical Association (JAMA), 311(5X): 507-520, 2014.

LIMA A. C., MICHELIN D. C., SANTOS M. R. C., PAGANELLI M. O., IGNÁCIO R. F., CHAUD M. V. Força de Compressão e Umidade no Perfil de Dissolução da Hidroclorotiazida. Acta Farmacêutica Bonaerense, 25 (1):104-107, 2006.

MAHLE, F., GOELZER, F., ADRIANO, J., FELIPPE, M., VIER, N., CARLI, R.B.G., ROSA, T., COUTO, A.G., LUCINDA-SILVA, R.M. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada, 28 (3): 265 - 271, 2007.

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, 8:72-78, 2014.

OLIVEIRA, M. A., YOSHIDA, M.I., SILVA, D.C.G.M. Quality Evaluation of Pharmaceutical Formulations Containing Hydrochlorothiazide. Molecules, 19: 16824-16836, 2014.

RIBEIRO, P.R. S. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. Caderno Pesquisa São Luís, 19 (1): 64-73, 2012.

RIGOBELLO, C., GASPARETTO, A.V., DINIZ, A., RABITO, M. F., NERY, M. M.F. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. ACTA Scientiarum. Health Sciences, 35: 85-90, 2013.

STORPIRTS, S., GONÇALVES, J.E., CHIANN, C. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 352, 2009.

VOSGERAU, M. Z. S., CABRERA, M. A. S., SOUZA, R. K. T. Saúde da Família e Utilização de Medicamentos Anti-Hipertensivos e Antidiabéticos. Revista Brasileira de Cardiologia, 24 (2): 95-104, 2011.