

ESTUDO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE COMPRIMIDOS INDUSTRIALIZADOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

STUDY OF PHYSICAL-CHEMICAL PARAMETERS OF INDUSTRIALIZED TABLETS OF HYDROCHLOROTIAZIDE 25mg

¹ARAKAKI, V. L.; ²GEMEINDER, A.C.S.; ³GEMEINDER, J.L.P.
^{1,2e3}Curso de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético utilizado para o controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e um dos fármacos mais prescritos devido sua eficácia terapêutica e baixo custo. O controle da HAS reduz o seu índice de mortalidade, o que torna essencial a qualidade destes fármacos. Para essa garantia, o órgão regulamentador das indústrias farmacêuticas exige um alto padrão de qualidade destes, para que sejam liberados no mercado, no qual o controle de qualidade é fundamental para que atinjam esses padrões. O objetivo deste experimento foi comparar comprimidos de HCTZ, vendidos no mercado, através de análises físico-químicas de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento de teor ativo. No estudo foram analisadas três amostras denominadas R (referência), G (genérica), SE (similar equivalente). Dentre os testes realizados destaca-se a amostra B, que não apresentou o teor de ativo conforme descritos nas especificações farmacopeicas. Conclui-se que a falta de monitoramento desses controles de qualidade por parte dos órgãos regulamentadores pode comprometer a terapêutica do medicamento.

Palavras chave: Hidroclorotiazida. Controle de Qualidade. Comprimidos. Hipertensão.

ABSTRACT

Hydrochlorothiazide (HCTZ) is a diuretic used to control systemic arterial hypertension (SAH) and one of the most prescribed drugs due to its therapeutic efficacy and low cost. The control of SAH reduces its death rate, which makes the quality of these drugs essential. To guarantee this, the regulatory agency of the pharmaceutical industry requires a high-quality standard for them to be released in the market, in which quality control is fundamental to reach these standards. The aim of this experiment was to compare tablets of HCTZ, sold on the market, utilizing physical-chemical analyses of average weight, hardness, friability, disintegration and dosage of active ingredient. In the study were analyzed three samples denominated R (reference), G (generic), SE (similar equivalent). Among the tests stands out the sample B, that did not present the active ingredient as described in the pharmacopeial specifications. It can be concluded that the lack of monitoring of these quality attributes by the regulatory agencies can compromise the therapeutics of the drug.

Keywords: Hydrochlorothiazide. Quality Control. Tablets. Hypertension.

INTRODUÇÃO

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético da classe dos tiazídicos e age sobre o túbulo distal, que bloqueia o co-transporte de sódio e cloro, além de ter uma ação vasodilatadora. O início da queda da pressão arterial decorre da diminuição do volume sanguíneo ocasionado pela diurese (RANG, 2016).

Como a ação anti-hipertensiva não está relacionada às doses, utilizam-se as doses menores para início do tratamento, e não diretamente com doses maiores pois seus efeitos colaterais são dose relativos (MALACHIAS et al., 2016).

Esses efeitos colaterais podem ser uma pequena hipotensão, associada a efeitos adversos no balanço eletrolítico e metabólicos como, hipocalcemia, hipercalemia, hiperglicemia, elevação de colesterol total e triglicérides, e outros que ocorrem com uma menor frequência como a diminuição da libido (OBRELI NETO et al., 2017).

A HCTZ é um dos fármacos mais prescritos para o controle devido a sua eficácia terapêutica, segurança e além de um baixo custo. O controle da HAS é muito importante, foi comprovado em ensaios clínicos que incluíam mais de 15.0000 pacientes idosos, que o controle reduzia em uma quantidade relativamente significativa de 13% o índice de mortalidade, comprovando a importância de uma alta qualidade dos medicamentos que serão utilizados por os portadores desta doença (LONGO, MARTELLI, ZIMMERMANN, 2011).

No mercado brasileiro, a hidroclorotiazida é comercializada na forma de comprimidos, em concentrações de 25 e 50mg; o medicamento referência é o Clorana[®] (Sanofi-Aventis), podendo também ser encontrada como medicamentos genéricos e similares (MESSA, FARINELLI, MENEGATTI, 2014).

O controle de qualidade tem como base um grupo de processos qualitativos e quantitativos, que são realizados em amostras de um medicamento específico, que comprovam se estas estão de acordo com as especificações farmacopeicas. Caso não estejam de acordo, vários problemas podem ocorrer, por exemplo: falha na terapêutica do medicamento, suspensão do lote, e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Mostrando que este controle é uma etapa fundamental para a liberação do fármaco no mercado, que visa garantir segurança, eficácia terapêutica e qualidade durante todo o prazo de validade (PEIXOTO et al., 2005).

Portanto objetivo deste estudo foi realizar um estudo comparativo, por meio de análises físico-químicas, em comprimidos de HCTZ 25mg comercializados no mercado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas três amostras de HCTZ de 25mg, obtidas em uma farmácia comercial de Bernardino de Campos-SP, das quais receberam as seguintes denominações: **R** (referência); **G** (genérico); **SE** (similar equivalente). A HCTZ P.A., denominado de substância química de referência secundária (SQR), foi adquirida em

uma farmácia de manipulação da mesma cidade junto com seu laudo de controle de qualidade demonstrando um teor de ativo de 99,99%.

Para o ensaio de peso médio foram utilizados 20 comprimidos de cada amostra, onde foram pesados individualmente em uma balança semi-analítica, GEHAKA - BK- 400, dos quais não é permitido mais que duas unidades fora dos limites, em relação ao peso médio, contudo nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada, que para comprimidos com peso médio maior que 80mg e menor que 250mg pode sofrer variação de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2010).

Posteriormente foram calculados o peso-médio, o desvio padrão e os limites de variação inferior e superior, com o auxílio do software EXCEL[®], seguindo os parâmetros descritos nos compêndios oficiais (BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007).

O teste de dureza foi realizado utilizando 10 comprimidos de cada amostra, onde os mesmos foram submetidos à ação do Durômetro Digital, marca ETHIK-Mod.298/DGP, o qual indicou a força suportada pela amostra em Newton (N), dos quais deveriam apresentar um valor inferior à 30 N, conforme sugere a literatura (BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007).

Para o ensaio de friabilidade foram colocados 20 comprimidos, previamente pesados e colocados no equipamento Friabilômetro, da marca ETHIK - mod. 300, os quais ficaram por 4 minutos ou 100 rotações. Após os 4 minutos, foram novamente pesados, não devendo ter uma perda superior a 1,5% do peso inicial ou no estabelecido pela monografia. De acordo com a literatura para amostras de comprimidos com peso inferior à 0,650g, utiliza-se 20 comprimidos (BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007).

Para a desintegração utilizou-se 6 comprimidos de cada amostra, dos quais foram colocados individualmente em tubos alocados em cestos do aparelho Desintegrador da marca ETHIK - mod. 301/AC. Estes cestos foram imersos em uma cuba que utilizou água purificada como líquido de imersão à 37°C. O limite de tempo para desintegração do comprimido não revestido é de no máximo 30 minutos (BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007).

No doseamento de teor de princípio ativo empregou-se o método de espectrofotometria de absorção no ultravioleta observada em 273nm, conforme descrevem as literaturas oficiais. A HCTZ (SQR) deve apresentar o teor de ativo entre 98,0% - 102,0%, enquanto na forma de comprimido deve apresentar-se entre

93,0% - 107,0%(BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007). A concentração do ativo foi determinada com o auxílio da Equação 1 (CARVALHO et al., 2014).

Equação 1- Cálculo Teor de Ativo

$$\text{Teor\%} = \frac{\text{Cp} * \text{Aa} * 100}{\text{Cta} * \text{Ap}}$$

Onde: _ **Cp**= Concentração do Padrão;
 _ **Aa**= Absorbância da Amostra;
 _ **Cta**= Concentração Teórica da Amostra;
 _ **Ap**= Absorbância do Padrão

Para a SQR pesou-se 30mg da amostra e transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL. Adicionou-se 50 mL de hidróxido de sódio 0,1M e o levou para agitação mecânica por 20 min. Completou-se o volume com o mesmo solvente, homogeneizou e filtrou. Para o doseamento das amostras foram pesados e pulverizados 20 comprimidos, posteriormente seguindo a mesma técnica da SQR. Depois de filtrado diluiu-se as amostras em 1:1000 e verificou-se as absorbâncias das soluções resultantes em 273 nm, o qual utilizou o hidróxido de sódio 0,1M para ajuste do zero (BRITISH, 2009; BRASIL, 2010; USP, 2007).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

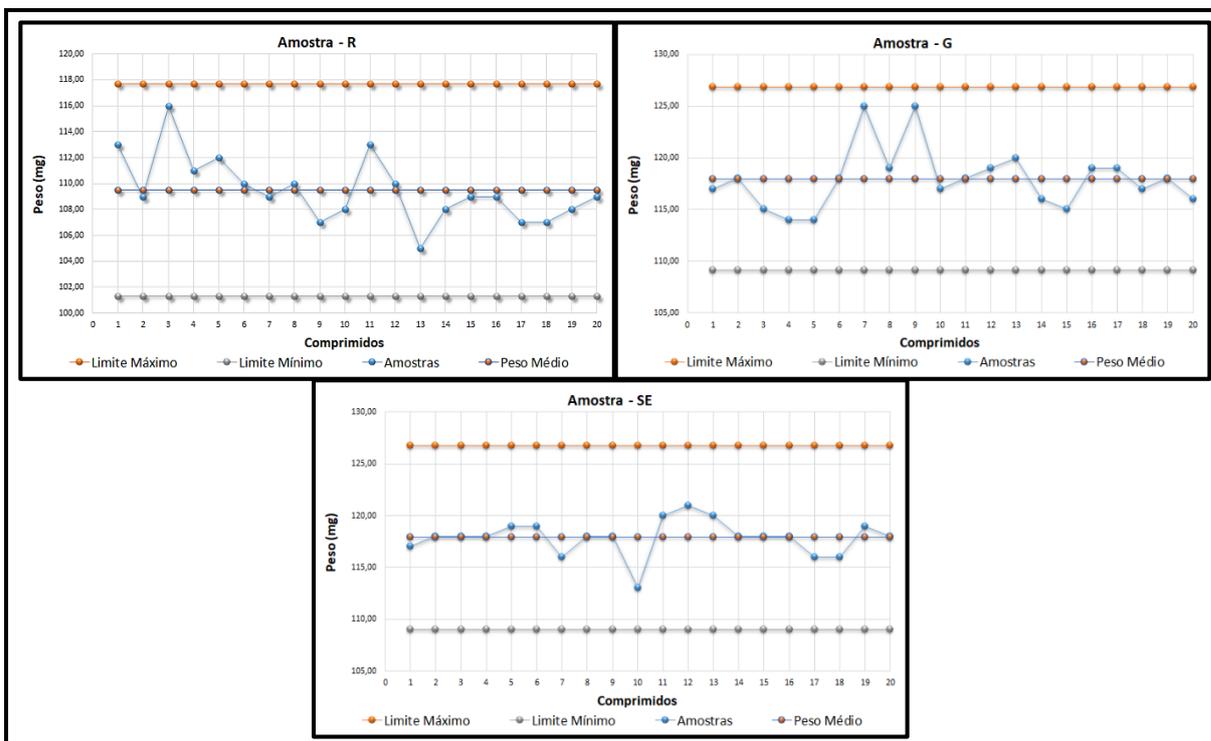
A análise do peso médio permite observar uma homogeneidade entre os comprimidos utilizados para o teste, que quando fora dos limites de variação pode indicar uma menor ou maior quantidade de teor de ativos, diferentes do especificado (NASCIMENTO et al., 2016).

De acordo com a Tabela 1 e a Figura 1, os pesos individuais dos comprimidos de cada amostra apresentaram-se dentro das especificações, destacando-se a amostra SE, a qual demonstrou uma menor variação entre seus pesos individuais.

Tabela 1- Análise de peso médio (n = 20)

	R	G	SE
Peso Médio (mg)	109,50	117,95	117,90
Limite Variação (%)	±7,5	±7,5	±7,5
Limite Variação Máximo (mg)	117,71	126,79	126,74
Limite Variação Mínimo (mg)	101,28	109,10	109,05
Desvio Padrão	2,54	2,96	1,74

Figura 1 - Peso individual das amostras



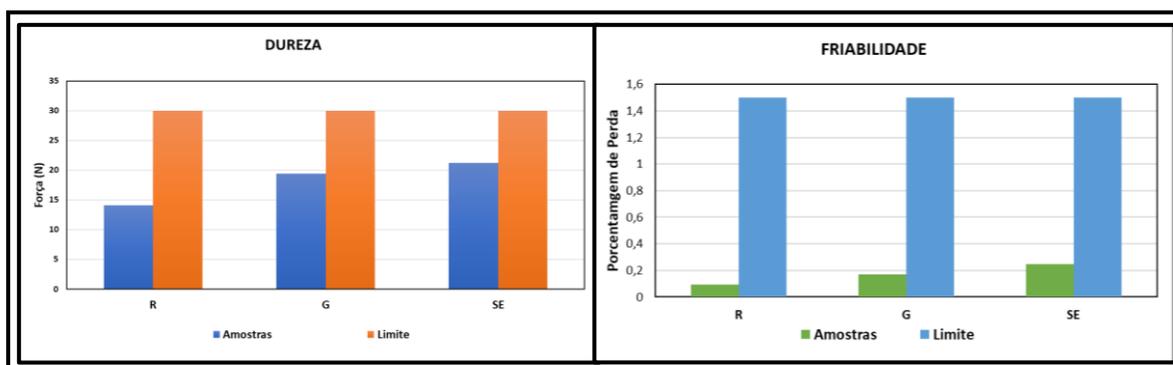
De acordo com Ferreira et al. (2013), a homogeneidade de peso entre as amostras de um mesmo fabricante indica o uso de uma tecnologia adequada nos processos de pesagem, mistura e compressão dos pós, além de um baixo desvio padrão relativo mostrando conformidade na distribuição dos mesmos.

Bueno, Weber e Moreira (2010) observaram uma homogeneidade em suas amostras de HCTZ, que foram analisadas em seus experimentos, nas quais uma amostra apresentou desvio padrão relativo (DPR) abaixo em relação às outras, contudo todas estavam de acordo com as especificações.

Os ensaios de dureza e friabilidade podem prever um resultado para a desintegração, não sendo uma regra mas, uma alta friabilidade e uma baixa dureza indicam uma desintegração rápida ou vice-versa. Um equilíbrio dessas duas medidas garante uma integridade física maior (FERREIRA et al., 2013).

A Figura 2 apresenta os resultados dos ensaios de dureza e friabilidade, dos quais nenhuma das amostras analisadas foram reprovadas.

Figura 2 – Média da Dureza e Friabilidade das amostras



A dureza é uma característica física muito importante, ela garante a integridade da forma farmacêutica, permite que os comprimidos suportem choques mecânicos que ocorrem nos processos de produção, armazenamento e transporte, para que cheguem em condições de uso (NASCIMENTO et al., 2016).

A friabilidade interfere no aspecto visual do comprimido, podendo também interferir em sua dosagem comprometendo a eficácia da terapêutica oferecida. E, quando baixa, pode interferir diretamente na adesão do uso do comprimido pelo paciente, pois chegam danificados levando a descrer da eficácia, e não fazendo o uso correto (BIANCHIN et al., 2012).

Todas as amostras foram aprovadas no teste de desintegração, as quais se desintegraram por completo em menos de três minutos, em média, tempo que está abaixo dos 30 minutos de acordo com as especificações oficiais.

De acordo com Messa, Farinelli e Menegatti (2014), que realizaram ensaios semelhantes aos testes da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) em comprimidos de HCTZ de 25mg, obtiveram resultados em que os medicamentos referência e genéricos foram aprovados, enquanto os similares foram reprovados no teste de desintegração. Sugere-se que o fato ocorrido seja da influência dos insumos utilizados serem de uma qualidade duvidosa, já que a amostra reprovada continha os mesmos excipientes de outra não reprovada, e sendo do mesmo laboratório.

Correia et al. (2015) realizaram outro experimento com a HCTZ de 25mg, em que embora todas as amostras tenham sido aprovadas, os similares apresentaram diferenças significativas nos testes de desintegração e dureza quando comparados aos medicamentos referência.

Ribeiro et al. (2018) realizaram testes de desintegração em comprimidos de HCTZ, como descrito na farmacopeia, a qual estabelece que o tempo limite para tal seja de no máximo 30 minutos, e todas amostras utilizadas foram aprovadas. Para que o fármaco seja absorvido pelo organismo é necessário que o comprimido se desintegre, de acordo com seu mecanismo de liberação, em seu tempo limite.

Os resultados de teor de ativo nas amostras estão dispostos na Tabela 2, os quais revelam que a amostra G e a SE foram reprovadas neste quesito, pois apresentaram valores abaixo do limite especificado nas especificações.

Tabela 2–Teor de ativo (%)

AMOSTRA	R	G	SE
Limite Teor de Ativo (%) Comprimido	93,0 – 107,0%		
Teor Ativo Amostras (%)	99,06	84,19	94,18

A farmacopeia especifica que comprimidos de HCTZ devem conter um valor mínimo de 93,0% e um máximo de 107,0% do ativo, portanto todas as amostras foram aprovadas, pois apresentaram valores dentro dos limites, onde sua amostra G3 (genérico) apresentou a maior quantidade de ativo até mesmo maior que o medicamento referência, porém não interferindo na eficácia (RIBEIRO et al., 2018).

Correia et al. (2015) utilizaram 3 amostras de HCTZ de 25mg de 2 lotes diferentes e também obtiveram resultados satisfatórios em relação ao doseamento, todas respeitaram os limites, das quais a amostra R do lote 1 apresentou teor de 106,63%, próximo ao limite máximo, e a amostra R do lote 2 apresentou teor de 96,32%, o menor teor de ativo entre as utilizadas.

CONCLUSÃO

Como foi observado nos testes realizados, a amostra genérica utilizada, mesmo que aprovada em quatro dos cinco testes realizados, foi reprovada no teste de teor ativo que é essencial no fármaco, pois ele que irá realizar a função terapêutica.

Apesar das exigências dos órgãos reguladores por um alto padrão de qualidade para que as amostras sejam liberadas no mercado, o estudo mostra que

é necessária uma maior fiscalização do controle de qualidade por parte da mesma nas indústrias farmacêuticas, visando garantir qualidade, eficácia terapêutica e segurança para os consumidores de qualquer medicamento.

REFERÊNCIAS

BIANCHIN, M.D. 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**, Porto Alegre, v.2, n.17, p.491-498, 2012.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 899p.

BRITISH. **Pharmacopeia**. 2009. London: The Stationery Office, 2009, 10952p.

BUENO, C.S.; WEBER, D.; MOREIRA, A.C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Revista Brasileira de Farmácia**, Ijuí, v.3, n.91, 2010.

CARVALHO, G.K. et al. Determinação do teor de fluconazol em cápsulas industriais e magistrais. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, São Luís de Montes Belos, v. 7, n. 2, p.47-56, 2014.

CORREIA, L. F. et al. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Farmácia**, Niterói, v.2, n.96, p.1266-1284, 2015.

FERREIRA, T.F. et al. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Belo Horizonte, v. 1, n. 34, p.63-68, 2013.

LONGO, M.A.T.; MARTELI, A.; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatría do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. Rio de Janeiro: **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.** v.14, n.2, p.271-284, 2011.

MALACHIAS, M.V.B., et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol.** 2016,107p.

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

NASCIMENTO, A.A. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma: Ciências farmacêuticas**, Sobral, v.28, n.2, p.98-104, 2016.

OBRELI NETO, P. R. et al. **Farmacoterapia**: Guia terapêutico de doenças mais prevalentes. v.1., 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2017, 714 p.

PEIXOTO, M.M. et al. Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Captopril Dispensados em Feira de Santana - BA. **Infarma**, Feira de Santana, v.16, n.13-14, p.69-73, 2005.

RANG, H P et al. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.

RIBEIRO, C.C. et al. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, Londrina, v.30, p.5-13, 2018.

USP – **United States Pharmacopeia**: National Formulary 30/NF 25. 30.ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2007. 2569p.