

AVALIAÇÃO FÍSICO QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 25MG DISPONÍVEIS NA CIDADE DE RIBEIRÃO CLARO

PHYSICAL CHEMICAL EVALUATION OF 25MG HYDROCHLOROTHIAZIDE TABLETS AVAILABLE IN THE CITY OF RIBEIRÃO CLARO

¹SAAD, E. B. N.; ¹SOUZA, I. S.; ¹GEMEINDER, J. L. P.

¹Departamento de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de
Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A hipertensão está entre as condições médicas crônicas mais comuns e a hidroclorotiazida sendo um diurético de alça é amplamente prescrito para hipertensão arterial. No Brasil, há disponível no mercado a hidroclorotiazida na forma de comprimidos e em dosagens de 12,5, 25 e 50mg, desta forma o objetivo deste estudo foi avaliar as características físico-químicas de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg nas apresentações de referência, similar e genérica, disponíveis na cidade de Ribeirão Claro. As amostras foram submetidas aos ensaios de uniformidade de peso, dureza, friabilidade, desintegração e determinação de teor de ativo. Os ensaios físicos de uniformidade de peso, dureza, friabilidade e desintegração mostraram estar em conformidade com os limites especificados na literatura, enquanto para o ensaio de teor de ativo, os resultados demonstraram que apenas uma amostra continha o ativo dentro dos limites de tolerância. Sugere-se que os órgãos competentes atribuam maiores obrigações para as indústrias referente a um melhor controle de qualidade, com o intuito de melhorar a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos pela indústria nacional.

Palavras – chave: Hidroclorotiazida; Controle de Qualidade; Bioequivalência de Medicamentos.

ABSTRACT

Hypertension is among the most common chronic medical conditions and hydrochlorothiazide being a loop diuretic is widely prescribed for high blood pressure. In Brazil, hydrochlorothiazide is available in the market in the form of tablets and in dosages of 12.5, 25 and 50mg. , available in the city of Ribeirão Claro. The samples were submitted to tests of weight uniformity, hardness, friability, disintegration and determination of active content. The physical tests of weight uniformity, hardness, friability and disintegration showed to be in accordance with the limits specified in the literature, while for the test of active content, the results showed that only one sample contained the active within the tolerance limits. It is suggested that the competent bodies assign greater obligations to the industries regarding better quality control, in order to improve the safety and efficacy of medicines produced by the national industry.

Keywords: Hydrochlorothiazide; Quality Control; Drug Bioequivalence.

INTRODUÇÃO

Em decorrência da crescente expansão do mercado farmacêutico, é possível descrever inúmeras apresentações e opções de medicamentos ofertados nesse mercado. Diante do aumento dessa competitividade, a indústria teve que adotar diversos padrões de testes para realizações do controle de qualidade do medicamento produzido. Esses testes de controle de qualidade são de suma

importância para predizer a qualidade, eficácia e segurança dos produtos comercializados (ROCHA; GALENDE, 2014).

Ao se considerar a dimensão de medicamentos oferecidos pelo mercado farmacêutico, é muito questionada a qualidade destes, como problemas relacionados a desintegração, dissolução, dureza, friabilidade e peso, condições estas que podem comprometer a eficácia terapêutica e segurança dos pacientes (MESSA; FARNELI; MENEGATTI, 2014).

Sabe-se que a hipertensão está entre as condições médicas crônicas mais comuns, caracterizada por uma elevação persistente da pressão arterial e prevalente na prática clínica, correndo risco de desenvolver acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (BARROSO *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde estima que 54% dos acidentes vasculares cerebrais e 47% dos casos de cardiopatia isquêmica são consequência direta da hipertensão arterial, que se coloca, assim, entre os principais fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular. Estimativas recentes sugerem que o número de pacientes com hipertensão pode aumentar de 15 a 20% até 2025 (MALTA *et al.*, 2018).

A hidroclorotiazida é um diurético do tipo tiazídico amplamente utilizada para tratar a hipertensão em todo o mundo e é relativamente muito segura (CORREIA *et al.*, 2015). O medicamento atua nos túbulos contorcidos distais e inibe o sistema cotransportador de cloreto de sódio, o que leva a uma ação diurética com perda de potássio na urina. Sobre sua meia-vida, existe uma variação entre 6 e 12 horas sendo o mais utilizado para o tratamento da hipertensão arterial (FURP, 2018).

As ações a longo prazo da hidroclorotiazida quando se trata de redução da pressão arterial não são bem compreendidas. Quando administrado de forma aguda, o fármaco reduz a pressão arterial promovendo a diurese e diminuindo o volume plasmático. No entanto, após o uso crônico, a hidroclorotiazida parece estar reduzindo a pressão arterial ao diminuir a resistência periférica. (PIMENTA, 2008).

No Brasil, há disponível no mercado a hidroclorotiazida em forma de comprimidos e em dosagens de 12,5, 25 e 50mg, cuja prescrição é dependente de avaliação clínica do paciente, e conforme a sua necessidade (MESSA; FARNELI; MENEGATTI, 2014).

A hidroclorotiazida possui formulações de referência, genérica e similar,

conforme preconizado pela Agência de Vigilância Sanitária – ANVISA. Um Medicamento de Referência é o medicamento inicialmente estudado e aprovado, com isso novas versões genéricas são avaliadas e comparadas para mostrar que são bioequivalentes. Os genéricos contêm princípio ativo idêntico aos medicamentos de referência, dos quais podem substituí-los, e seu preço é mais acessível quando comparados. Já os medicamentos similares são aqueles identificados pela marca ou princípio ativo do medicamento de referência, sendo a distinção relacionada ao prazo de validade, rótulos e dimensões do produto (BRASIL, 2019; SANTOS *et al.*, 2020; TRINDADE *et al.*)

Avaliar as características físico-químicas de comprimidos de hidroclorotiazida 25mg nas apresentações referência, similar e genérica, disponíveis na cidade de Ribeirão Claro, a fim de verificar a bioequivalência e similaridades entre as apresentações estudadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma pesquisa experimental de caráter qualitativo, de forma que são coletadas e avaliadas amostras de hidroclorotiazida em suas diversas apresentações, onde foi possível determinar o peso médio, a dureza, a friabilidade, a desintegração e o teor ativo de cada formulação apresentada.

Foram adquiridas amostras de hidroclorotiazida 25mg em farmácias comerciais da cidade de Ribeirão Claro, escolhidas de forma aleatória, sendo os medicamentos um deles o de referência (R1) e o outro genérico (G1) da mesma marca do R1 e um similar (S1).

A substância química secundária foi adquirida junto à uma farmácia de manipulação do mesmo município junto com seu laudo de controle de qualidade.

Para a determinação da uniformidade, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada amostra em uma balança analítica (Shimadzu – Modelo: AUY220). Em seguida, foi determinado o peso médio, o desvio padrão e os limites de variação. Os limites de variação são calculados de acordo com o peso médio, onde para comprimidos com peso médio inferior a 80mg a variação é de $\pm 10\%$, para peso médio maior que 80mg e menor que 250mg a variação é de $\pm 7,5\%$, e por fim, para amostras com peso médio superior a 250mg esse limite é de $\pm 5\%$ (BRASIL, 2019).

O teste de dureza foi realizado com 10 comprimidos de cada amostra, sendo

eliminado qualquer resíduo superficial. O equipamento utilizado foi um durômetro manual para determinar a força necessária em newtons, para quebrar o comprimido na vertical (BRASIL, 2019).

Neste ensaio utilizaram 10 ou 20 comprimidos de cada amostra, de acordo com seu peso médio. Para o peso médio igual ou inferior a 0,650g foram utilizados 20 comprimidos das amostras e para as amostras com peso médio superior a 0,650g foram utilizados 10 comprimidos. Os comprimidos das amostras foram pesados inicialmente e colocados no equipamento friabilômetro (Pharma Test – Modelo: D-63512 Hainburg), os quais foram submetidos a 100 rotações durante 4 minutos (25rpm). Após o término, deve-se remover os resíduos de pó remanescentes dos comprimidos e, em seguida, pesá-los novamente. A diferença entre o peso inicial e o final deverá ser menor que 1,5% (BRASIL, 2019).

Para o teste de desintegração, foram utilizados 6 comprimidos de cada amostra e cada unidade deve ser acondicionada em um dos seis tubos da cesta do equipamento desintegrador (Nova Ética – Modelo: 301/AC), utilizando água a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. As amostras são submetidas ao movimento da cesta e à imersão de maneira a observar o tempo necessário para que os 6 comprimidos se desintegrem completamente, onde o limite de tempo é de 30 minutos para completa desintegração (BRASIL, 2019).

Para a avaliação do teor de ativo da hidroclorotiazida, é necessário pulverizar 20 comprimidos de cada amostra. Deve-se transferir uma quantidade de pó equivalente a 30 mg de princípio ativo para um balão volumétrico de 100 mL, adicionando 50 mL de solução de hidróxido de sódio $0,1 \text{ mol. L}^{-1}$, posteriormente agitando-o por cerca de 20 minutos. Após a agitação manual completa-se o volume para 100 mL com o mesmo solvente, homogeneizando e filtrando. Na sequência, deve ser transferido 5 mL do conteúdo para um balão volumétrico de 100 mL, diluindo com água de maneira a atingir uma concentração de 0,0015%. Por fim, determinar as absorbâncias das soluções por espectrofotometria de UV em 273 nm (modelo bel photonics sp 2000 uv) utilizando água para ajuste do zero.

Foi preparada solução de igual concentração para a solução padrão e determinar as absorbâncias das soluções por espectrofotometria de UV em 273 nm, utilizando água para ajuste do zero.

A concentração do ativo (%) foi calculada com o auxílio da Equação 1, onde

a concentração do teor de ativo em cada amostra deverá estar entre 93,0% e 107,0% (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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O controle de qualidade dos medicamentos é uma etapa crucial para instituir qualidade, segurança e eficácia nos medicamentos comercializados. Apesar de já existirem diversos testes, alguns estudos mostram haver diferenças de qualidade quando se comparam os medicamentos de referência com os medicamentos similares e genéricos (SANTOS, *et al.*, 2020).

De acordo com o trabalho de TRINDADE, *et al.* (2021), o resultado do peso médio do medicamento referência foi de 109,3 mg, com desvio padrão de 1,099 e 1,006 de desvio padrão relativo. Já o genérico da hidroclorotiazida obteve resultados de peso médio 120,5 mg, e desvio padrão e desvio padrão relativo de 2,694 e 2,199, respectivamente.

CORREIA, *et al.* (2015), demonstraram os resultados obtidos de peso médio e desvio padrão, respectivamente, para o medicamento referência foi de 110,9 e $\pm 1,7$ para o primeiro lote testado e 108,7 e $\pm 1,6$ para o segundo lote testado. Para o primeiro lote de genérico o resultado foi 125,3 e $\pm 2,5$. Para o segundo lote do genérico, foi evidenciado 120,2 e $\pm 2,2$. Já em relação ao similar, o resultado do primeiro lote foi de 120 e $\pm 2,4$ e para o segundo lote, 120,3 de peso médio e $\pm 1,8$

de desvio padrão.

A uniformidade de peso dos comprimidos, avaliada através da variação do peso médio, é um parâmetro importante para prever que a quantidade de princípio ativo distribuída está homogênea em todas as doses, permitindo boa segurança e efetividade na terapia medicamentosa realizada (TRINDADE, *et al.*, 2021).

O teste de dureza possibilita medir a resistência do comprimido à rachaduras quando submetidos a quedas, esmagamento ou fricção. A dureza que determinado comprimido apresenta é decorrente da força de compressão utilizada durante sua fabricação (BRASIL, 2019).

Em outro trabalho realizado, o teste de dureza média, em newtons, para o medicamento de referência foi de 30,66 N, com desvio padrão (DP) de 0,968. Para o genérico o resultado foi 51,77 N, com DP de 18,91. Para o medicamento similar, a dureza média foi de 62,61 N, e DP de 16,51 (MESSA; FARNELI; MENEGATTI, 2014).

Conforme apresentado por ASSIS (2013), a dureza média do medicamento de referência foi de 30,25 N, com desvio padrão relativo (DPR) de 6,62%, a amostra genérica G1 apresentou dureza de 31,15 N e DPR de 11,96, enquanto a amostra G2 mostrou dureza de 31,6 N e DPR de 8,97%. Já as amostras do medicamento similar, o valor de dureza e DPR foi de 35,35 N e 11,92% (S1), 42,3 N e 7,9% (S2), e 30,1 N e 4,27% para a amostra S3.

O teste de friabilidade consiste em medir a resistência dos comprimidos a choques mecânicos quando inseridos em aparelhagem específica. Uma friabilidade demasiadamente alta pode comprometer a qualidade e eficácia do medicamento devido a perda de parte do ativo, levando a característica indesejada aos comprimidos. Isso se dá ao fato do medicamento se tornar quebradiço com facilidade (MESSA; FARNELI; MENEGATTI, 2014).

De acordo com os testes realizados por PEREIRA, *et al.* (2020), a friabilidade obtida pelo medicamento de referência foi de 0,27% de perda, o resultado do primeiro medicamento genérico testado foi de 0,28%, do segundo foi 1,27%. Em relação aos similares, o primeiro testado apresentou 0,45% de perda, enquanto o segundo evidenciou 0,40%. Desta forma as amostras foram aprovadas pois apresentaram valores abaixo do limite de 1,5%.

O teste apresentado por MESSA; FARNELI; MENEGATTI (2014), revela a

friabilidade do medicamento referência, genérico e similar, com médias de perda de peso do comprimido de 0,45%, 0,85% e 0,90%, respectivamente.

A desintegração de um medicamento tem ampla ligação com sua qualidade, uma vez que têm influência direta na absorção do ativo, na ação terapêutica e na biodisponibilidade do mesmo. Com isso, o tempo de desintegração pode medir a capacidade da liberação do fármaco em um meio, e essa capacidade está intimamente ligada com a forma de compactação do granulado (PEREIRA, *et al.*, 2020).

O trabalho de PEREIRA, *et al.* (2020) mostrou tempo de desintegração do medicamento de referência de 120 segundos, para o medicamento genérico de amostra G1 foi de 100 segundos e para a amostra G2 foi de 767 segundos. Sobre o medicamento similar, o tempo de desintegração foi de 70 segundos para a amostra S1 e de 36 segundos para a amostra S2 (PEREIRA *et al.*, 2020).

Em relação ao estudo de ASSIS (2013), o teste de desintegração evidenciou tempos de 1,39 minutos para o medicamento de referência, 0,57 minutos para o genérico G1 e 0,33 minutos para o G2. Para as amostras de similares, o tempo da amostra S1 foi de 1,44 minutos, 1,50 minutos para a S2 e 0,17 minutos para amostra S3.

Sugere-se que quantidades desajustadas de princípio ativo dentro dos comprimidos, em desacordo com o apresentado pelo fabricante, podem causar diversos prejuízos ao paciente realizando determinada terapia medicamentosa, uma vez que pode haver risco de ineficácia terapêutica ou intoxicação medicamentosa. (SANTOS *et al.*, 2020).

Segundo CORREIA, *et al.* (2015), a média do teor de ativo de hidroclorotiazida apresentada para o medicamento referência foi de 101,47%, para o genérico 99,49% e para o similar foi de 101,48%.

O teste em questão, apresentado no artigo de TRINDADE, *et al.* (2021), mostrou resultados satisfatórios em relação ao teor de hidroclorotiazida, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, (2019), com ambos os medicamentos (referência e genérico) se mantendo dentro do limite mínimo de 93% de teor de ativo e limite máximo de 107%. Resultados os quais para o medicamento referência a média de teor de ativo foi de 102,09% e para o genérico de 95,88%.

Os resultados da uniformidade de peso das amostras estão dispostos na

Tabela 1, na qual observa-se que todas as amostras se apresentaram dentro das especificações, destacando-se a amostra R1, que apresenta um menor desvio padrão, o que demonstra uma melhor distribuição dos pós durante o processo de compressão.

Tabela 1- Análise de uniformidade de peso (n = 20) dos comprimidos de hidroclorotiazida

| | R1 | G1 | S1 |
|------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Peso Médio (mg) | 108,15 | 116,45 | 118,45 |
| VPMP (%) | ± 7,5 | ±7,5 | ±7,5 |
| LS (mg) | 118,96 | 128,09 | 130,29 |
| LI (mg) | 97,33 | 104,80 | 106,60 |
| DP | 2,42 | 3,84 | 3,72 |

Legenda: VPMP (%) = Variação do Peso Médio Permitido; LS (g) = Limite Superior Permitido; LI (g) = Limite Inferior Permitido; DP = Desvio Padrão, R1= referência, G1= genérico, S1= similar.

As amostras submetidas ao ensaio de dureza demonstraram força inferior a 30N, valor abaixo do limite sugerido pela literatura específica que seria maior de 30N.

Os resultados obtidos com o teste de friabilidade, realizados em laboratório, estão apresentados na Tabela 2, onde todas as amostras foram aprovadas.

Tabela 2- Resultados da friabilidade dos comprimidos de hidroclorotiazida.

| | R1 | G1 | S1 |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Peso Inicial | 2220mg | 2407mg | 2427mg |
| Peso Final | 2213mg | 2397mg | 2420mg |
| Limite tolerado | 1,5% | 1,5% | 1,5% |
| Perda (%) | 0,315% | 0,415% | 0,288% |
| Resultados | Aprovado | Aprovado | Aprovado |

R1= referência, G1= genérico, S1= similar.

O ensaio de desintegração, em meio aquoso à 37°C, realizado em laboratório, apresentou os seguintes resultados, Tabela 3:

Tabela 3 - Tempo de desintegração (n = 10) dos comprimidos de hidroclorotiazida.

| | R1 | G1 | S1 |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Limite Tolerância (min) | 30' | 30' | 30' |
| Desintegração (min.) | 2'30" | 6'30" | 4'45" |

R1= referência, G1= genérico, S1= similar.

Segundo BRASIL (2019), pode-se afirmar que todas as amostras estão aprovadas por apresentarem tempo de desintegração inferior a 30 minutos.

Os resultados do ensaio de teor de ativo são apresentados na Tabela 4. Apenas uma das amostras continham a concentração de ativo conforme os limites tolerados, reprovando as demais amostras com a técnica utilizada.

Tabela 4 – Teor de Ativo (%) de Hidroclorotiazida nas amostras.

| AMOSTRAS | CONCENTRAÇÃO |
|--------------------------|------------------------|
| Limite Tolerância | 93,0% – 107,00% |
| R1 | 82,67% |
| G1 | 86,61% |
| S1 | 99,52% |

R1= referência, G1= genérico, S1= similar.

CONCLUSÕES

Embora os testes de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração apresentarem resultados em conformidade com o preconizado pela literatura oficial, os resultados referentes ao teor de ativo para o medicamento de referência, e amostra genérica G1, demonstraram estar em desacordo com os limites pré-estabelecidos, uma vez que o teor de ativo é um fator preponderante para boa eficácia de um tratamento farmacológico.

Sugere-se que os órgãos competentes atribuam maiores obrigações para as indústrias referente a um melhor controle de qualidade dos princípios ativos e medicamentos acabados, fiscalizando mais lotes e punindo os laboratórios que apresentarem produtos em desacordo, com o intuito de melhorar a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos pela indústria nacional.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Farmacopeia brasileira**. 6.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. v. I, 2019, 874p.
- BARROSO, W. K. S., *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **DIRETRIZES - Arq. Bras. Cardiol.** v.116, n.3, 2021. Disponível: <<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2022.
- CARVALHO, G.K. *et al.* Determinação do teor de fluconazol em cápsulas industriais e magistrais. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, 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. **Rev. Bras. Farm.** Niterói, v.2, n.96, p.1266–1284, 2015.
- FURP, Fundação para o remédio popular. **Hidroclorotiazida**. Bulário, 2018. Disponível: <http://www.furp.sp.gov.br/arquivos/produtos/bulas/profissional/96/Hidroclorotiazida_BPROF_REV04.pdf> Acesso em: 15 mar. 2022.
- MALTA, D. C., *et al.* Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev. bras. epidemiol.** v.21, n.2, 2018.
- MESSA, R.V., FARNELI, B.C.F., MENEGATTI, F. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamento de referência, genérico e similar comercializados na cidade de dourados – MS. **Revista Interbio**, v.8, n.1, p.72-81, 2014.
- PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? **Rev Bras Hipertens**.v.15, n.3, p.166-167, 2008.
- ROCHA, T. G; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Rev. Uningá**, v.20, n.2, p.97-103, 2014.
- SANTOS, T. S., *et al.* Avaliação da qualidade de medicamentos similar, genérico e referência vendidos no Brasil: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**. v.9, n.7, p.1-12, 2020.
- TRINDADE, J. A. S., *et al.* Parâmetros físico-químicos de qualidade do medicamento genérico hidroclorotiazida em relação ao medicamento de referência Clorana. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, 2021.