



Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico

Mariane Soares Silveira¹; Amanda Leitão Gindri^{1*}

¹Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI,
Campus de Santiago. Santiago, RS.

* amanda.gindri@urisantiago.br

O mercado farmacêutico Brasileiro conta com três categorias de medicamentos: referência, genéricos e similares. Devido ao fato do fármaco ácido acetilsalicílico (AAS) ser muito prescrito, dispensado e produzido em grandes escalas se faz importante realizar um estudo para avaliar a qualidade dos produtos disponíveis no mercado que contenham este princípio ativo. Os medicamentos contendo AAS 100 mg de referência, genérico e similar obtidos em drogarias e dispensado pelo SUS foram analisados conforme a monografia do ácido acetilsalicílico comprimidos presente na Farmacopéia Brasileira (2010). Todos os medicamentos foram aprovados no ensaio de identificação e pureza. Na determinação de peso os comprimidos apresentaram um desvio de menos de 2% (limite farmacopeico: $\pm 7,5\%$). No ensaio de dureza (informativo) os comprimidos apresentaram valores entre 44,5 e 72,30 N. No doseamento e na uniformidade de doses unitárias os valores obtidos estavam na faixa de 99,1 e 101,93% e 97,0 e 100,6%, respectivamente, sendo aprovados nos dois testes. A porcentagem máxima de perda na friabilidade para os medicamentos testados foi 0,4883%, sendo aprovados pois o limite farmacopeico é no máximo 1,5% de perda. No ensaio de desintegração todos os comprimidos desintegraram até 35 segundos, e no teste de dissolução o medicamento de referência apresentou maior quantidade de fármaco dissolvido ($91,8 \pm 3,8\%$), seguido pelo similar ($89,4 \pm 6,7\%$), genérico ($86,3 \pm 2,6\%$) e similar do SUS ($84,6 \pm 6,3\%$), estando todos aprovados em ambos os ensaios. Este estudo comprovou que os medicamentos testados apresentam a qualidade necessária e preconizada pelo compêndio oficial. O medicamento dispensado pelo SUS apresenta o mesmo perfil de qualidade daqueles vendidos em drogarias.

Palavras-chaves: AAS; Controle de Qualidade; Farmacopéia Brasileira.



The pharmaceutical market in Brazil has three categories of medicines: Reference, generic and similar medicines. The acetylsalicylic acid is produced in large scales due to be a very prescribed and dispensed medicine. Considering that, it is important to conduct a study to assess the quality of available products containing this active ingredient. Medicines containing 100 mg acetylsalicylic acid (ASA) of reference, generic and similar obtained in drugstores and dispensed by SUS were analyzed according to the monograph of acetylsalicylic acid tablets present in the Brazilian Pharmacopoeia (2010). All the products were approved in the identification and purity tests. In the determination of weight the tablets obtained a deviation of less than 2% (Pharmacopeia limit: $\pm 7,5\%$). In the hardness assay (informative) the tablets presented values between 44.5 and 72.5 N. In the dosage and unitary dosage uniformity the value obtained was in the range of 99.1 - 101.93% and 97.0 - 100.6%, respectively, being approved in the both tests. The maximum percentage of loss in the friability test was 0.4883%, being all medicines approved because the Pharmacopeic limit is 1.5% of loss. In the disintegration assay the tablets disintegrated until 35 seconds and in the dissolution test the reference medicine presented the higher quantity of drug dissolved ($91.8 \pm 3.8\%$), followed by similar ($89.4 \pm 6.7\%$), generic ($86.3 \pm 2.6\%$) and SUS similar ($84.6 \pm 6.3\%$), being all medicines approved in both assays. This study proved that the medicine tested presented the quality recommended by the official compendium. The medicine dispensed by public system presented the same quality profile that the ones sold in Brazilian drugstores.

Key-words: ASA; Brazilian Pharmacopoeia; Quality control.

INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico Brasileiro possui três categorias de medicamentos: os medicamentos de referência, genéricos e similares. O medicamento de referência caracteriza-se como o produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país. A eficácia,



segurança e qualidade deste produto deve ser comprovado cientificamente pela empresa detentora da patente durante o registro do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Brasil 1999). Este medicamento caracteriza-se por ser, geralmente, o primeiro medicamento que surgiu para curar determinada doença.

Os medicamentos definidos como genéricos são medicamentos similares a um produto de referência ou inovador, e que pretende ser com este intercambiável. A legislação brasileira define Produto Farmacêutico Intercambiável como o “equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança”. Dessa forma, o medicamento genérico é intercambiável com o produto de referência, isto é, pode ser substituído por este, pois têm rigorosamente os mesmos efeitos sobre o organismo do paciente. O farmacêutico responsável pela farmácia ou drogaria pode realizar a substituição do medicamento referência prescrito pelo medicamento genérico, salvo quando a receita indicar informação contrária, escrita de próprio punho, de forma clara e legível pelo profissional prescritor (Brasil 1999).

O medicamento similar contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência registrado na Anvisa. Podem diferir dos medicamentos de referência somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, sendo sempre identificados por nome de marca ou comercial (Brasil 1999).

O que diferencia as 3 classes de medicamentos é que similares não são obrigatoriamente bioequivalentes aos de referência, como é o caso dos medicamentos genéricos. Dessa forma, nem sempre podem substituir os medicamentos de referência na prescrição pois, apesar de terem qualidade assegurada pelo Ministério da Saúde, não é obrigatório que estes passem por análises capazes de atestar se seus efeitos no paciente são exatamente iguais aos dos medicamentos de referência nos quesitos quantidade absorvida e



velocidade de absorção. No entanto, os medicamentos genéricos devem, obrigatoriamente, ser bioequivalentes aos medicamentos de referência, devendo, dessa forma, passar pelos ensaios que comprovem esta característica (Brasil 2003; Brasil 2014), podendo dessa forma ser com estes intercambiáveis.

Até 2014 os medicamentos similares não passavam por testes que comprovassem igual efeito no mesmo espaço de tempo que o medicamento referência, e, portanto, não poderiam ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos (Melo et al. 2006). Entretanto, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 58, de 10 de outubro de 2014, determinou que os medicamentos similares que comprovarem a bioequivalência com os medicamentos de referência, podem conter em sua embalagem a informação: “Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência”. Esta Resolução determina que será considerado intercambiável o medicamento similar cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela ANVISA (Brasil 2014).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um analgésico antipirético pertencente à classe dos salicilatos. Este fármaco é amplamente prescrito para tratamento de cefaléias, nevralgias, mialgia e outras dores e surgiu-se que teria eficácia como preventivo contra infartos do miocárdio (Korolkovas, Burckhalter 2008). Este fármaco é de baixo custo e de fácil produção, o que o transforma em um medicamento muito prescrito e dispensado. Como este ativo é produzido em grandes escalas se faz importante realizar um estudo a fim de avaliar a qualidade dos produtos disponíveis no mercado que o contenham. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg de medicamentos referência, genérico e similar, adquiridos em Farmácia comercial, e produto de AAS 100 mg similar obtido no Sistema Único de Saúde (SUS).



MATERIAIS E MÉTODOS

AMOSTRAS

Foram adquiridos 200 comprimidos de AAS 100 mg de cada um dos diferentes tipos: medicamento genérico, similar, referência e produto similar obtido no Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Santiago, RS. Os comprimidos não apresentavam revestimento, eram oriundos de 4 diferentes laboratórios farmacêuticos e as 200 unidades de cada tipo apresentavam o mesmo número de lote.

ENSAIOS

Os testes a seguir foram realizados com todas as amostras e seguiram o preconizado pela monografia do Ácido acetilsalicílico comprimido presente na Farmacopeia Brasileira (2010). Dessa forma, as especificações utilizadas em cada ensaio foram as preconizadas na monografia do medicamento presentes no compêndio citado.

Identificação

Os comprimidos de AAS foram pesados e pulverizados, foi transferido o equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para uma cápsula de porcelana e dissolvido em 10 mL de hidróxido de sódio 5M. A solução foi fervida por 3 minutos e esfriada. Foi adicionado um excesso de ácido sulfúrico 1M. Após esta adição verificou-se a produção de precipitado cristalino e odor característico de ácido acético. Quando ocorreu a produção deste precipitado foi adicionado cloreto férrico SR à solução. Considerou-se o resultado positivo para ácido acetilsalicílico quando foi desenvolvida coloração violeta intensa.



Características

Determinação de peso

Foram pesados em balança analítica (Shimadzu, Japão), individualmente, 20 comprimidos de AAS 100mg e determinado o seu peso médio. Neste ensaio pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite de variação de $\pm 7,5\%$ e nenhuma unidade pode estar acima ou abaixo do dobro desta porcentagem.

Dureza

O teste foi realizado com 10 comprimidos em um Durômetro modelo 298 DGP (Ethiktechnology, São Paulo). Os comprimidos foram testados individualmente obedecendo sempre à mesma orientação, os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos em cada determinação.

Friabilidade

Foram utilizados 20 comprimidos, que foram pesados cuidadosamente e colocados no aparelho friabilômetro (Ethiktechnology, São Paulo). A velocidade foi ajustada em 25 rotações por minuto, em um tempo total de 4 minutos. Foi removido qualquer resíduo de pó do comprimido e pesou-se novamente. Foram considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

Desintegração

Foram utilizados seis comprimidos, cada um sendo colocado em um dos seis tubos da cesta do aparelho desintegrador (Ethiktechnology, São Paulo). Foi adicionado um disco a cada tubo, e utilizada água destilada mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Para aprovação no teste o tempo de desintegração não deve ultrapassar o máximo 5 minutos.



Uniformidade de doses unitárias

Cada comprimido foi pulverizado e adicionado no erlenmeyer de 250 mL, juntamente com 30 mL de hidróxido de sódio 0,1M SV. A solução foi fervida cuidadosamente por 10 minutos e titulada com ácido clorídrico 0,1M SV, utilizando vermelho de fenol SI como solução indicadora. Foi realizado um ensaio em branco em paralelo. Para o cálculo da concentração de AAS em cada comprimido considerou-se que cada mL de hidróxido de sódio 0,1M SV é equivalente a 45,040 mg de ácido acetilsalicílico. Adicionalmente, realizou-se o cálculo do valor de aceitação, segundo a seguinte fórmula: $VA = [M - X] + Ks$, X = Média dos conteúdos individuais, expressa como porcentagem da quantidade declarada; M = valor de referência; K = Constante de aceitabilidade (2,4) e s = Desvio padrão da amostra. Para ser aprovado no ensaio de uniformidade de doses unitárias o valor de aceitação não pode ser maior que L1, que para o AAS é 15 (Farmacopéia Brasileira 2010).

Ensaio de Pureza

Os comprimidos foram pesados e pulverizados e foi transferido o equivalente a 0,2 g de ácido acetilsalicílico para um balão volumétrico de 100 mL. Foi adicionado 4 mL de etanol, agitado e diluído a 100 mL com água resfriada, mantendo-se a temperatura inferior a 10°C. Foi filtrado imediatamente e transferido 50 mL do filtrado para tubo de Nessler. Foi preparada a solução padrão de ácido acetilsalicílico a 0,01% (p/V), transferido 3 mL desta solução para um tubo de Nessler, e adicionado 2 mL de etanol e água em quantidade suficiente para 50 mL. Foi adicionado 1mL de sulfato férrico amoniacal nítrico SR às soluções padrão e amostra. Para a amostra ser positiva a cor violeta produzida com a solução da amostra não deve ser mais intensa que a obtida com a solução padrão de ácido salicílico.



Doseamento

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos de AAS e transferido quantidade equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para erlenmeyer de 250 mL, juntamente com 30 mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Após ferver cuidadosamente, foi titulado o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol *SI* como indicador. O ensaio em branco foi realizado a fim de efetuar as correções necessárias. Para o cálculo do doseamento foi utilizada a equivalência: cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de ácido acetilsalicílico. O limite preconizado pela Farmacopéia Brasileira é no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% de AAS.

Teste de Dissolução

O teste de dissolução utilizou como meio tampão acetato 0,05M (pH 4,5), 500mL em cada cuba. A aparelhagem utilizada foi pás na rotação de 50 rpm. Cada um dos 6 comprimidos permaneceu por 30 minutos no dissolutor (Ethiktechnology, São Paulo). Após o teste, foi retirada à alíquota do meio de dissolução, que foi filtrado e diluída em tampão acetato 0,05M até a concentração adequada. Foi medido imediatamente as absorbâncias das soluções em 265 nm, utilizando a solução tampão para ajustar o zero. Para o cálculo da quantidade de $C_9H_8O_4$ dissolvido no meio foi comparado as leituras obtidas com a da solução de ácido acetilsalicílico padrão na concentração 0,008% (p/V), que foi preparada no momento do uso. Utilizou-se etanol para dissolver o padrão antes da diluição em tampão acetato 0,05M. O limite de tolerância é que não menos que 80% da quantidade declarada de $C_9H_8O_4$ se dissolvem em 30 minutos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identidade do material a ser examinado pode ser verificada através de ensaios de identificação. Estes ensaios apresentam um nível de certeza aceitável e são específicos, entretanto não são necessariamente suficientes para estabelecer prova absoluta de identidade. Por outro lado, apesar de isoladamente



não constituírem provarem a identidade de um produto, o não cumprimento dos requerimentos de um ensaio de identificação de um fármaco ou medicamento pode significar erro de rotulagem do material (Farmacopéia Brasileira 2010). Todos os comprimidos de AAS foram aprovados no ensaio de identificação (Figura I), pois foi verificado o odor de ácido acético e coloração violeta intensa, de acordo com o preconizado na monografia do fármaco na Farmacopéia Brasileira (2010).



Figura I: Teste de Identificação.

O teste de determinação de peso permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Este ensaio se aplica as formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (Farmacopéia Brasileira 2010). As determinações da variação de peso, Desvio-padrão (DP), Desvio-padrão relativo (DPR), bem como o Limite de variação aceitável (LV) das amostras estão representadas na Tabela I. É possível observar que nenhum dos medicamentos apresentou seus valores extremos de peso médio fora do limite de variação aceitável da Farmacopéia Brasileira (2010) para comprimidos não revestidos, que é 7,5%.



Tabela I: Valores dos pesos médios dos comprimidos contendo AAS 100mg.

	Referência (g)	Genérico (g)	Similar (g)	SUS (g)
Maior valor	0,1536	0,1714	0,1556	0,1564
Menor valor	0,1449	0,1584	0,1465	0,1430
Média (g) ± DP (g)	0,1489 ± 0,0022	0,1627 ± 0,0030	0,1519 ± 0,0022	0,1500 ± 0,0027
DPR (%)	1,49	1,84	1,45	1,80
LV	0,1377-0,1600	0,1505-0,1749	0,1405-0,1633	0,1387-0,1613

DP: Desvio Padrão; DPR: Desvio padrão Relativo. LV: Limite de variação aceitável, segundo a Farmacopéia Brasileira (2010)

A determinação de peso médio verifica se todos os comprimidos produzidos possuem o conteúdo e peso ideais (Ansel 2000). De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para o produto em questão, comprimidos não revestidos de ácido acetilsalicílico 100 mg, o desvio preconizado pelo compêndio oficial é $\pm 7,5\%$. Todas as amostras de medicamentos de referência, genérico, similar e obtido no SUS apresentaram desvio padrão relativo menor que 2%, consequentemente sendo aprovadas. Adicionalmente, nenhum dos comprimidos de cada amostra apresentou resultados fora da faixa permitida pelo compêndio.

O teste de dureza se aplica a comprimidos não revestidos e consiste na submissão do comprimido a ação de um aparelho que medirá a força necessária e aplicada diametralmente pelo mesmo para esmagá-lo. Este ensaio permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial. Importante ressaltar que quanto mais duro o comprimido, mais poroso é este. (Farmacopéia Brasileira 2010).

A determinação de dureza está associada à resistência do comprimido ao esmagamento e esta resistência é, por sua vez, relacionada com a estabilidade física de formas sólidas obtidas por compressão. Adicionalmente, a dureza é um parâmetro essencial e imprescindível no caso de comprimidos que serão submetidos a processos de revestimento (Gil 2007). Os resultados do teste de dureza estão descritos na tabela a seguir (Tabela II) e expressos como média dos valores obtidos nas determinações, em Newtons (N).



Tabela II: Resultados obtidos através do teste de dureza (Newtons) para os comprimidos de ácido acetilsalicílico.

	Referência	Genérico	Similar	SUS
Maior valor	80	52,5	56,5	68,5
Menor valor	64,5	44	38	42
Média ± DP	72,30 ± 5,8	48,75 ± 3,4	44,5 ± 5,01	59,1 ± 5,91
DRP (%)	8,02	6,97	11,26	10,00

DP: Desvio Padrão. DRP: Desvio Padrão Relativo.

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto da Farmacopeia Brasileira (2010). Segundo este compendio, os resultados obtidos nestes ensaios são elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Dessa forma, apesar da Farmacopéia Brasileira (2010) considerar os resultados do teste de dureza apenas informativos, estes devem ser analisados juntamente com os resultados obtidos para o ensaio de friabilidade, a fim de avaliar a resistência mecânica dos comprimidos

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, aplicando-se unicamente, a comprimidos que não apresentem revestimento (Farmacopéia Brasileira 2010), o caso dos comprimidos de AAS aqui estudados.

Conforme a Farmacopéia Brasileira (2010) “nenhum comprimido pode apresentar se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido”. O limite de perda para que todo e qualquer comprimido submetido ao teste seja aprovado deve igual ou inferior a 1,5% do seu peso (Farmacopéia Brasileira 2010; Gil 2007). Todos os comprimidos de AAS 100 mg foram aprovados neste ensaio conforme a Farmacopéia Brasileira (2010) (Tabela III).

Tabela III: Resultados obtidos através do teste de friabilidade, expressos em porcentagem (%) de perda.

	Referência	Genérico	Similar	SUS
% de perda	0,3927	0,4883	0,1672	0,0868



A dureza e a friabilidade são teste de resistência mecânica importantes para o controle da qualidade de comprimidos. Se faz essencial considerar que durante os processos de produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente os comprimidos estão sujeitos aos choques mecânicos. Dessa forma, torna-se imprescindível que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, e para tanto necessitam de friabilidade reduzida e dureza adequada (Peixoto et al. 2005).

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro de um limite de tempo específico e próprio para cada medicamento. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos (Farmacopeia Brasileira 2010). A tabela IV corresponde aos resultados do teste de desintegração obtidos com os comprimidos de ácido acetilsalicílico 100 mg.

Tabela IV: Resultados obtidos no teste de desintegração, expressos em segundos (s).

Medicamento	Tempo (s)
Referência	35
Genérico	7
Similar	9
Similar SUS	27

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), desintegração é o estado no qual nenhum resíduo das unidades de cápsulas ou comprimidos testados, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. Exceção se faz a alguns fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas, que podem permanecer íntegros. Conforme dados expostos na Tabela IV, todos os medicamentos foram aprovados neste ensaio, pois seguiram os critérios preconizados na Farmacopéia Brasileira (2010).

O processo de desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco. Para a ocorrência do efeito



terapêutico desejado é essencial que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica. Para tanto, é imprescindível que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando assim a superfície de contato com o meio de dissolução e favorecendo absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (Peixoto et al. 2005).

A fim de avaliar a quantidade e uniformidade de princípio ativo em unidades individuais de um mesmo lote se lança mão do teste de uniformidade de doses unitárias. Este ensaio se aplica às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo (Farmacopéia Brasileira 2010).

Conforme preconizado na monografia do fármaco na Farmacopéia Brasileira (2010), para a realização do ensaio de Uniformidade de Conteúdo deve-se realizar uma volumetria de neutralização. Os resultados deste ensaio estão descritos na tabela a seguir (Tabela V).

Tabela V: Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose de comprimidos de ácido acetilsalicílico 100mg. Resultados expressos em porcentagem (%).

Determinação	Referência	Genérico	Similar	SUS
Maior valor	94,59	99,10	99,10	94,60
Menor valor	101,80	103,60	103,60	103,60
Média ± DP	97,00 ± 4,16	100,60 ± 2,60	100,60 ± 2,60	99,10 ± 4,50
DPR	4,29	2,58	2,58	4,54
VA	1,98	1,84	1,84	8,7

DP: Desvio Padrão. DPR: Desvio Padrão Relativo. VA: Valor de aceitação

O ensaio de uniformidade de doses possibilita avaliar se a dosagem de princípio ativo nas formas farmacêuticas é a mesma da indicada na fórmula e se as doses estão uniformemente distribuídas entre os comprimidos/cápsulas (Linsbinski; Musis; Machado 2008). Neste ensaio todas as amostras obtiveram resultados satisfatórios, pois encontram-se dentro do limite estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (2010) de no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% de ácido acetilsalicílico por comprimido. Adicionalmente, o valor de aceitação de todas as



amostras ficou dentro do limite preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010), que é inferior a 15.

A presença/quantidade de materiais estranhos na amostra é determinado por sua pureza (Farmacopeia Brasileira, 2010). No caso do ácido acetilsalicílico, é preconizado em sua monografia na Farmacopéia Brasileira (2010) que deve ser avaliada a presença de ácido salicílico, composto que o fármaco em questão origina quando se degrada (Korolkovas, Burckhalter 2008). O ácido salicílico pode estar presente somente em baixa quantidade nos comprimidos, pois este é formado quando, em presença de umidade, o ácido acetilsalicílico é hidrolisado, dando origem a ácido salicílico e ácido acético. Essa decomposição é detectada ao verificar-se o aparecimento de cor violeta quando o produto é tratado com cloreto férrico (Farmacopeia Brasileira, 2010; Korolkovas, Burckhalter 2008).

Neste ensaio todas as amostras foram aprovadas, pois não apresentaram coloração mais intensa que o padrão de impureza, ácido salicílico (Figura II). Assim, conclui-se que não ocorreu decomposição da matéria-prima em ácido salicílico nos medicamentos analisados.

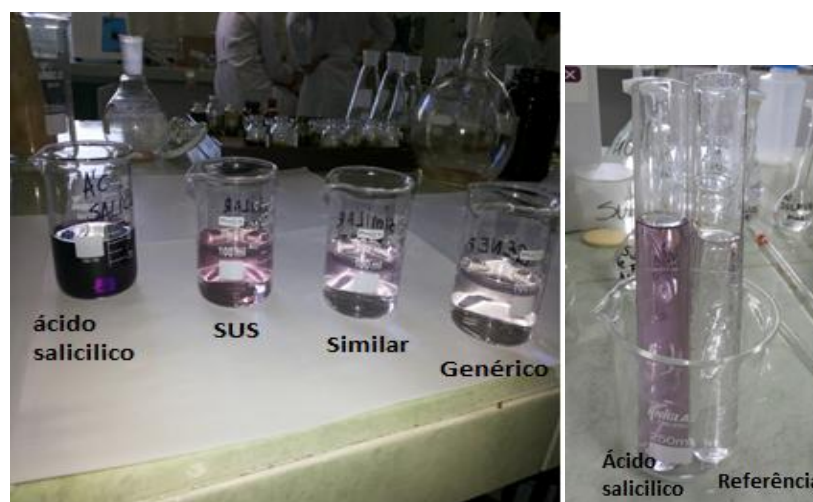


Figura II: Ensaio de pureza para os comprimidos de AAS 100 mg.

A quantidade de princípio ativo presente na formulação é determinada através do doseamento dos fármacos. Este ensaio é de extrema importância, uma



vez que avalia a quantidade de fármaco a ser administrada no organismo (Zarbielli; Macedo; Mendez 2006). Obviamente o efeito será dependente ainda da dissolução e da desintegração, parâmetros também avaliados neste estudo. Os resultados obtidos para este ensaio estão descritos na tabela a seguir (Tabela VI) e estão expressos em porcentagem (%).

Tabela VI: Resultados obtidos através do teste de doseamento.

	Referência	Genérico	Similar	SUS
1	103,3	100	103,3	103,60
2	100,2	102,7	101,6	99,10
3	99,7	97,3	100,9	94,59
Média ± DP	101,07 ± 1,95	100 ± 2,70	101,93 ± 1,23	99,10 ± 4,50
DPR	1,93	2,70	1,21	4,55

DP: Desvio Padrão; DPR: Desvio Padrão Relativo;

O limite preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010) para o teste de doseamento é no mínimo 95,0% e no máximo 105,0%. Assim, podemos observar que todos os medicamentos testados obtiveram resultados dentro do esperado (Tabela VI).

Conforme a legislação brasileira para um medicamento ser registrado como genérico é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa/bioequivalência em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa (Brasil 2003). Os estudos de equivalência farmacêutica podem ser definidos como “conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos são Equivalentes Farmacêuticos” (Brasil 2003). Um dos testes utilizados para comprovar a equivalência farmacêutica é o perfil de dissolução (Brasil 2010).

Destinado a demonstrar se o produto atende as exigências constantes na sua monografia, o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à



ação de aparelhagem específica – dissolutor – sob condições experimentais descritas em compêndio oficial (Farmacopéia Brasileira 2010).

No perfil de dissolução, a quantidade de substância ativa dissolvida é avaliada em vários tempos, diferentemente do tempo de dissolução, onde esta medida é realizada em um único momento. Para o ácido acetilsalicílico comprimidos a monografia preconiza que deva ser realizado o teste de dissolução e o limite de tolerância para este medicamento é não menos que 80% da quantidade declarada de AAS se dissolva em 30 minutos (Farmacopéia Brasileira 2010). Todos os medicamentos foram aprovados no teste de dissolução (Tabela VII).

Tabela VII: Resultados obtidos através do teste de dissolução para os comprimidos de AAS 100 mg.

	Referência	Genérico	Similar	SUS
Média (%) ± DP	91,84 ± 3,885	86,32 ± 2,657	89,41 ± 6,690	84,58 ± 6,289
DPR (%)	4,23	4,01	13,54	25,59

DP: Desvio Padrão. DPR: Desvio Padrão Relativo.

Considerando o limite preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2010), todos os medicamentos testados foram aprovados no ensaio de dissolução. O medicamento genérico para ser considerado intercambiável com o medicamento de referência deve apresentar perfil de dissolução semelhante a este, apresentando desta forma equivalência farmacêutica (Brasil 1999). Como já foi mencionado, neste trabalho foi realizado somente o teste de dissolução, com análise única no tempo de 30 minutos, conforme preconizado para a monografia do medicamento (Farmacopéia Brasileira 2010), o que não basta para comprovar equivalência farmacêutica, devendo para tanto ser realizado o ensaio completo de perfil de dissolução, com análise em vários tempos. Entretanto, como o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade dos medicamentos contendo AAS 100 mg disponíveis a população, e não a equivalência farmacêutica dos mesmos, consideram-se adequados os resultados obtidos, sendo todos os medicamentos aprovados em tal ensaio.



Os resultados obtidos no teste de dissolução são coerentes com os demais resultados obtidos neste estudo, tendo em vista que os medicamentos foram aprovados nos ensaios de uniformidade de conteúdo (Tabela V) e doseamento (Tabela VI), apresentando a concentração devida de princípio ativo. Adicionalmente, os comprimidos obtiveram sua total desintegração em menos de 60 segundos (Tabela IV), sendo que o limite preconizado para sua dissolução é 30 minutos. Dessa forma, os comprimidos se desintegram rapidamente e apresentam a concentração preconizada pela sua monografia na Farmacopéia Brasileira (2010), apresentado também resultados similares no teste de tempo de dissolução.

Mediante as condições experimentais empregadas neste trabalho, conclui-se os resultados obtidos para os comprimidos de referência, genérico, similar e similar obtido no SUS estavam dentro dos limites farmacopeicos nos testes de identificação, uniformidade de doses unitárias, pureza, doseamento, determinação de peso, dureza, desintegração, friabilidade e tempo de dissolução.

Não foram observados desvios de qualidade nas diferentes classes de amostras obtidas em todos os ensaios realizados, demonstrando dessa forma que os produtos disponíveis no mercado, independente da classe farmacêutica, apresentam a qualidade desejada e preconizada pelos compêndios oficiais. Adicionalmente, foi possível verificar que o medicamento dispensado pelo SUS apresenta o mesmo perfil de qualidade daqueles vendidos em drogarias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a profa. Dra. Cristiane Franco Codevilla (UFSM) pelo auxílio na realização do ensaio de dureza.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., A. V. **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 9ª ed., São Paulo: Premier, 2009, 716 p.



BRASIL. **Lei nº 9.787**. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União- D.O.U**, 10 de fevereiro de 1999.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União – D.O.U.**, Brasília, 02 de junho de 2003.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. **Diário Oficial da União – D.O.U.**, Brasília, 11 de agosto de 2010.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. **Diário Oficial da União – D.O.U.**, Brasília, nº 197, 13 de outubro de 2014.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, partes I e II, 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.729p.

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

MELO, E. B.; MINNETO, A.; VIOLIN, I.; BRAGA, R. S.; ANDRADE, E.; MARIOT, S.; SCHNEIDER, D. S. L.; GODOI, M. F. S.; LUCCA, P. S. R. Medicamentos Similares e Saúde Pública: Controle de Qualidade Físico-Químico de Comprimidos de Similar de Ácido Acetilsalicílico do Estoque da Farmácia Básica do Município de Cascavel, PR, Brasil. **Acta Pharmaceutical Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 344-350, 2006.

PEIXOTO, M. M.; SANTOS JÚNIOR, A. F.; SANTOS, C. A. A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, 2005.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim – RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006.